

เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชัก ณ สถาบันประสาทวิทยา

นางสาววีณารัตน์ เสนาวิน

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2556

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

POPULATION PHARMACOKINETICS OF VALPROIC ACID IN EPILEPTIC PATIENTS
AT PRASAT NEUROLOGICAL INSTITUTE

Miss Weenarat Senawin

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy Practice

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2013

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัลโปรอิกแอสิดในผู้ป่วยโรคลมชัก
	ณ สถาบันประสาทวิทยา
โดย	นางสาววิณารัตน์ เสนาวิน
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ชิตติมา วัฒนวิจิตรกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	นายแพทย์สมชาย ไทวณะบุตร

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพ็ชร สกกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ชิตติมา วัฒนวิจิตรกุล)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(นายแพทย์สมชาย ไทวณะบุตร)

.....กรรมการ
(อาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.บราลี ปัญญาวุธ โข)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.กอบธัม สติกรกุล)

วิณรัตน์ เสนาวิน : เกสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชัก
ณ สถาบันประสาทวิทยา (POPULATION PHARMACOKINETICS OF VALPROIC
ACID IN EPILEPTIC PATIENTS AT PRASAT NEUROLOGICAL INSTITUTE)
อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : อ.ดร.ธิตมา วัฒนวิจิตรกุล, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม :
นพ. สมชาย โทวณะบุตร 124 หน้า.

ภูมิหลัง วัลโปรอิกแอซิดเป็นยากันชักที่มีช่วงการรักษาแคบ ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์มีความแตกต่าง
ระหว่างบุคคลสูง การทราบปัจจัยที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาจะเป็นประโยชน์ต่อการปรับขนาดยา

วัตถุประสงค์ เพื่อสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัลโปรอิกแอซิด หาค่าพารามิเตอร์ทาง
เภสัชจลนศาสตร์ประชากร และหาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วย
โรคลมชัก

วิธีการศึกษา เกสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิด จากข้อมูลระดับยาในเลือดที่ได้จากการ
ปฏิบัติงานประจำ 215 ตัวอย่าง ของผู้ป่วยโรคลมชัก แผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา
ที่ได้รับยาวัลโปรอิกแอซิดชนิดรับประทาน จำนวน 136 ราย วิเคราะห์แบบจำลองด้วยวิธี nonlinear mixed effects
modeling โดยใช้โปรแกรม NONMEM ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิดอธิบายด้วย
แบบจำลองชนิดหนึ่งห้อง ที่มีการดูดซึมยาและกำจัดยาแปรผันตรงกับความเข้มข้นของยา ประมาณค่าพารามิเตอร์
ด้วยวิธี first-order conditional estimation method with interaction (FOCEI) ความผันแปรระหว่างบุคคล และความผัน
แปรจากสาเหตุอื่นอธิบายด้วยแบบจำลอง proportional model ปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์วิเคราะห์ด้วยวิธี stepwise
forward addition และ stepwise backward elimination และทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองด้วยวิธี bootstrap จาก
การสุ่มตัวอย่าง 1,000 กลุ่ม

ผลการศึกษา อัตราการกำจัดยาวัลโปรอิกแอซิด มีค่าเท่ากับ 0.679 ลิตร/ชั่วโมง ปริมาณการกระจายยา มีค่า
เท่ากับ 19.1 ลิตร ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาวัลโปรอิกแอซิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ขนาดยา
วัลโปรอิกแอซิดต่อวัน (DOSE) การใช้ยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วย (PHT) และน้ำหนัก (BW) ดังสมการ
 CL/F (ลิตร/ชั่วโมง) = $0.585 \times [1+0.000362(DOSE-1,000)] \times [1+0.379(PHT)] \times [1+0.00798(BW-61.9)]$ ค่าความผัน
แปรระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยาเท่ากับร้อยละ 16.46 และความผันแปรจากสาเหตุอื่นเท่ากับร้อยละ 28.05
พารามิเตอร์มีค่าใกล้เคียงกับพารามิเตอร์จาก bootstrap และอยู่ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

สรุปผล ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิดจากข้อมูลผู้ป่วยที่ได้จากการ
ปฏิบัติงานประจำ สามารถอธิบายได้ด้วยแบบจำลองชนิดหนึ่งห้อง มีการดูดซึมยาและกำจัดยาแปรผันตรงกับความ
เข้มข้นของยา ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาวัลโปรอิกแอซิด ได้แก่ ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน การใช้ยา
เฟนิทอยน์ร่วมด้วย และน้ำหนัก

ภาควิชา..... เกสัชกรรมปฏิบัติ..... ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา..... เกสัชกรรมคลินิก..... ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

ปีการศึกษา..... 2556..... ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

5476221733 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS : VALPROIC ACID / POPULATION PHARMACOKINETICS / EPILEPSY / NONLINEAR MIXED EFFECTS MODELING / NONMEM

WEENARAT SENAWIN: POPULATION PHARMACOKINETICS OF VALPROIC ACID IN EPILEPTIC PATIENTS AT PRASAT NEUROLOGICAL INSTITUTE. ADVISOR : THITIMA WATTANAVIJITKUL, Ph.D., CO-ADVISOR : SOMCHAI TOWANABUT, M.D., 124 pp.

Background Valproic acid (VPA) is an antiepileptic drug with narrow therapeutic range. There is significant interindividual variability in the pharmacokinetics of VPA. Identification of factors affecting VPA pharmacokinetics would enable dose optimization.

Objectives To develop a population pharmacokinetic model of VPA, to estimate pharmacokinetic parameters and to identify factors influencing VPA pharmacokinetic parameters in epileptic patients.

Methods Population pharmacokinetic analysis was performed using 215 clinically routine VPA concentrations of 136 epileptic outpatients receiving oral VPA at Prasat Neurological Institute. The data were analyzed using the nonlinear mixed effects modeling approach by NONMEM software. VPA pharmacokinetics was best described by one compartment model with first order absorption and elimination. First-order conditional estimation method with interaction (FOCEI) was used for parameter estimation. Interindividual variability and residual variability were estimated using proportional model. Covariate models were built using stepwise forward addition and stepwise backward elimination. Model validation was performed using the 1,000 bootstrap runs

Results The apparent oral clearance (CL/F) of VPA was 0.679 L/hr, apparent volume of distribution was 19.1 L. Significant covariates on CL/F were the daily dose of VPA (DOSE), co-administered phenytoin (PHT) and body weight (BW) as shown in the following equation: $CL/F \text{ (L/hr)} = 0.585 \times [1 + 0.000362(DOSE - 1,000)] \times [1 + 0.379(PHT)] \times [1 + 0.00798(BW - 61.9)]$. The interindividual variability in CL/F was 16.46% and residual variability was 28.05%. The estimates of all parameter were comparable to parameters from bootstrap analysis. The 95% CI of all parameters were similar to the range obtained from the bootstrap approach

Conclusions: VPA pharmacokinetics from routine clinical data was best described by one compartment model with first order absorption and elimination. The daily dose of VPA, co-administered phenytoin and body weight were significantly covariates influencing CL/F of VPA.

Department : Pharmacy Practice Student's Signature :
 Field of Study : Clinical Pharmacy Advisor's Signature :
 Academic Year : 2013 Co-advisor's Signature :

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลือและสนับสนุนจากหลายท่าน ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ผู้อำนวยการสถาบันประสาทวิทยา ที่อนุญาตให้ทำการศึกษาวิจัยในสถาบันประสาทวิทยา นายแพทย์สมชาย โทณะบุตร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่กรุณาให้คำแนะนำปรึกษา ความช่วยเหลือ และสนับสนุนการทำวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ อาจารย์ ดร.ธิดิมา วัฒนวิจิตรกุล ที่ให้ความกรุณาเอาใจใส่ ให้ความรู้ คำแนะนำปรึกษา สนับสนุนและช่วยเหลือให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ตลอดจนช่วยตรวจทาน และแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ใ้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จโดยสมบูรณ์

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ อาจารย์ ดร.บราลี ปัญญาวุธ ธี รองศาสตราจารย์ ดร.กอบธัม สติรกุล และคุณพลัง โชติศิริ ที่กรุณาให้คำแนะนำปรึกษา และข้อเสนอแนะเกี่ยวกับงานวิจัยด้วยดีมาตลอด

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้ในการนำมาใช้ในการวิจัยครั้งนี้ และขอบคุณเพื่อนนิสิตทุกท่านที่ได้ช่วยเหลือ สนับสนุน ให้กำลังใจแก่ผู้วิจัย

ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่สถาบันประสาทวิทยาทุกฝ่ายที่คอยช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลวิจัย

ขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่มอบทุนอุดหนุนวิทยานิพนธ์ในงานวิจัยครั้งนี้

ท้ายสุดนี้ขอขอบพระคุณบิดา มารดา และครอบครัว ที่ให้กำลังใจและให้การสนับสนุนแก่ผู้วิจัยมาตลอด จนทำให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
สมมติฐานการวิจัย.....	3
ขอบเขตของการวิจัย.....	4
คำจำกัดความที่ใช้ในงานวิจัย.....	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
ข้อมูลยาลวัดโปรอิิกแอซิด.....	6
เภสัชจลนศาสตร์ประชากร	19
งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาลวัด โปรอิิกแอซิดในผู้ป่วย โรคลมชัก.....	23
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	38
รูปแบบการวิจัย.....	38
ประชากรเป้าหมาย.....	38
กลุ่มตัวอย่าง.....	38
เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย.....	38
ขั้นตอนดำเนินการวิจัย.....	39
การตรวจวัดระดับยาในเลือด.....	43

การวิเคราะห์ทางสถิติ.....	43
อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย.....	43
การพิจารณาด้านจริยธรรม.....	44
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	45
ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย การใช้ยาวัล โปรอิกแอสิดและระดับยาวัล โปรอิกแอสิด ในเลือด.....	45
การวิเคราะห์หา base model.....	49
การวิเคราะห์หา covariate model.....	55
Final model และการทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองด้วยวิธี bootstrap.....	73
บทที่ 5 อภิปรายผล.....	80
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	89
สรุปผลการวิจัย.....	89
ข้อเสนอแนะ.....	90
รายการอ้างอิง.....	92
ภาคผนวก.....	98
ภาคผนวก ก แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย.....	99
ภาคผนวก ข ลักษณะข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	103
ภาคผนวก ค เอกสารรับรอง โครงการวิจัย คณะกรรมการวิจัย สถาบันประสาทวิทยา.....	108
ภาคผนวก ง ชุดคำสั่ง NONMEM ของ base model.....	111
ภาคผนวก จ ชุดคำสั่ง NONMEM ของ final model.....	114
ภาคผนวก ฉ แนวทางการปรับขนาดยาวัล โปรอิกแอสิดสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย.....	118
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	124

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาไวรัสโปรตีนเอชไอวี.....	10
ตารางที่ 2	รายการยาที่มีผลต่อระดับยารักษาไวรัสโปรตีนเอชไอวีในเลือด.....	11
ตารางที่ 3	รายการยาที่มีระดับยาเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยารักษาไวรัสโปรตีนเอชไอวี.....	12
ตารางที่ 4	การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยารักษาไวรัสโปรตีนเอชไอวีในผู้ป่วยโรคลมชัก	32
ตารางที่ 5	ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยจำนวน 136 ราย.....	46
ตารางที่ 6	ข้อมูลการใช้ยารักษาไวรัสโปรตีนเอชไอวีและยากันชักชนิดอื่นจำนวน 215 ตัวอย่าง.....	47
ตารางที่ 7	การวัดระดับยารักษาไวรัสโปรตีนเอชไอวีในเลือด จำนวน 136 ราย.....	47
ตารางที่ 8	ระดับยารักษาไวรัสโปรตีนเอชไอวีในเลือด.....	48
ตารางที่ 9	การวิเคราะห์ statistical model ของแบบจำลองรูปแบบต่าง ๆ.....	51
ตารางที่ 10	ค่าพารามิเตอร์ของยารักษาไวรัสโปรตีนเอชไอวีที่ได้จาก base model.....	52
ตารางที่ 11	ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 1 ของ stepwise forward addition.....	60
ตารางที่ 12	ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 2 ของ stepwise forward addition.....	62
ตารางที่ 13	ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 3 ของ stepwise forward addition.....	64
ตารางที่ 14	ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 4 ของ stepwise forward addition.....	66
ตารางที่ 15	ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 5 ของ stepwise forward addition.....	68
ตารางที่ 16	ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 1 ของ stepwise backward elimination.....	71
ตารางที่ 17	ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 2 ของ stepwise backward elimination.....	72
ตารางที่ 18	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ยารักษาไวรัสโปรตีนเอชไอวีที่ได้จาก final model.....	75
ตารางที่ 19	เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ของยารักษาไวรัสโปรตีนเอชไอวีจาก final model กับ วิธี bootstrap	79

สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 สูตรโครงสร้างของวัลโปรอิกแอซิด.....	6
ภาพที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยาวัลโปรอิกแอซิดกับเวลา.....	49
ภาพที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่าง observed concentration กับ population predicted concentration (PRED) ของ base model.....	53
ภาพที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่าง observed concentration กับ individual predicted concentration (IPRED) ของ base model.....	53
ภาพที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residual กับ population predicted concentration ของ base model.....	54
ภาพที่ 6 ความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residual กับ time after last dose ของ base model	54
ภาพที่ 7 ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการกำจัดยาวัลโปรอิกแอซิดกับปัจจัยที่เป็น continuous covariates	58
ภาพที่ 8 ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการกำจัดยาวัลโปรอิกแอซิดกับปัจจัยที่เป็น categorical covariates	59
ภาพที่ 9 ความสัมพันธ์ระหว่าง observed concentration กับ population predicted concentration (PRED) ของ final model.....	76
ภาพที่ 10 ความสัมพันธ์ระหว่าง observed concentration กับ individual predicted concentration (IPRED) ของ final model.....	76
ภาพที่ 11 ความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residual กับ population predicted concentration ของ final model.....	77
ภาพที่ 12 ความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residual กับ time after last dose ของ final model	77

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

สัญลักษณ์และคำย่อ	คำอธิบาย
ALB	Albumin
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
BMI	Body mass index
BW	Body weight
CBZ	Carbamazepine
CI	Confidence interval
CL/F	Apparent oral clearance
COV	Covariate
CR	Controlled-release
CV	Coefficient of variation
CWRES	Conditional weighted residuals error
CYP	Cytochrome P450
dL	Decilitre
F	Bioavailability
FO	First-order estimation method
FOCEI	First-order conditional estimation method with interaction
g	Gram
GABA	Gamma aminobutyric acid
hr	Hour
IIV	Interindividual variability
IPRED	Individual predicted concentration
Ka	Absorption rate constant
kg	Kilogram

สัญลักษณ์และคำย่อ	คำอธิบาย
L	Litre
mg	Milligram
min	Minute
MPE	Mean prediction error
NONMEM	Nonlinear mixed effects model
OFV	Objective function value
PB	Phenobarbital
PHT	Phenytoin
PPC	Posterior predictive check
PRED	Population predicted concentration
RMSE	Root mean square prediction error
RSE	Relative standard error
RUV	Residual unexplained variability
Scr	Serum creatinine
SE	Standard error
SJS	Steven Johnson Syndrome
UGTs	Uridine diphosphate glucuronosyltransferases
Vd/F	Apparent volume of distribution
VPA	Valproic acid
Δ OFV	Difference of the objective function value

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคลมชักเป็นปัญหาที่พบได้ในคนทุกเพศทุกวัย⁽¹⁾ รายงานขององค์การอนามัยโลกปี 2553 พบว่าโรคลมชักเป็นโรคทางระบบประสาทที่พบบ่อยที่สุด มีผู้ป่วยโรคลมชักทั้งหมดประมาณ 50 ล้านคนทั่วโลก ส่วนใหญ่พบในประเทศที่กำลังพัฒนา⁽¹⁾ สำหรับประเทศไทยในปี 2552 พบความชุกของโรคลมชัก 7.2 รายต่อประชากร 1,000 ราย⁽²⁾ การรักษาผู้ป่วยโรคลมชักประกอบด้วยหลายวิธี โดยการรักษาด้วยยากันชักเป็นแนวทางการรักษาที่แนะนำเป็นอันดับแรกและมีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชักได้ถึงร้อยละ 60-70⁽²⁾ เป้าหมายของการรักษาโรคลมชักคือควบคุมไม่ให้เกิดอาการชักแก่ผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยสามารถดำเนินชีวิตได้อย่างปกติ ดังนั้นผู้ป่วยจำเป็นต้องรับประทานยากันชักเพื่อควบคุมอาการอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน⁽²⁻⁴⁾

วัล โปริอิกแอซิดเป็นยากันชักที่ออกฤทธิ์กว้างสามารถรักษาทั้งอาการชักแบบทั้งตัว (generalized seizures) และแบบเฉพาะที่ (partial seizure)⁽⁵⁻⁷⁾ แนวทางการรักษาโรคลมชักของสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทยปี 2554⁽²⁾ แนะนำวัล โปริอิกแอซิดเป็นยาหลักในการรักษาอาการชักแบบชักเหม่อ (absence) ชักเฉพาะที่ตามด้วยชักเกร็งกระตุกทั้งตัว (generalized tonic-clonic) ชักสะอึก (myoclonic) ชักตัวอ่อน (atonic) ชักกระตุก (tonic) และชักเฉพาะที่ (partial seizure) โดยสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยากันชักตัวอื่น แต่วัล โปริอิกแอซิดมีช่วงการรักษาแคบ คือ 50-100 มิลลิกรัมต่อลิตร อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับขนาดยา ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ซึ่งอาการเหล่านี้เป็นข้อจำกัดต่อการเพิ่มขนาดยา^(5,7) โดยภาวะเกล็ดเลือดต่ำจะเกิดขึ้นเมื่อระดับยาในเลือดมากกว่า 100 มิลลิกรัมต่อลิตรในผู้หญิง และมากกว่า 130 มิลลิกรัมต่อลิตรในผู้ชาย⁽⁸⁾

วัล โปริอิกแอซิดถูกเมแทบอลิซึมที่ตับด้วยกระบวนการกลูคูโรนิเดชัน (glucuronidation) ร้อยละ 30-50 กระบวนการเบตาออกซิเดชัน (beta-oxidation) มากกว่าร้อยละ 40 และกระบวนการ

ออกซิเดชันอื่น ๆ น้อยกว่าร้อยละ 15-20⁽⁹⁾ วัลโปรอิกแอซิดเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาผ่านเอนไซม์ uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGTs) CYP2A6 CYP2B6 CYP2C9 CYP2C19^(6,10-12) ทำให้เมแทบอลิซึมของวัลโปรอิกแอซิดมีความแตกต่างระหว่างบุคคลสูง โดยเฉพาะเมื่อให้ร่วมกับยาที่มีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ (enzyme inducer) หรือยับยั้งเอนไซม์ (enzyme inhibitor)^(6,10,11) ผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้วัลโปรอิกแอซิดเพียงชนิดเดียว (monotherapy) จำเป็นต้องได้รับยากันชักมากกว่า 1 ชนิด (polytherapy) และยากันชักพื้นฐานที่นิยมให้ร่วมด้วย ได้แก่ ฟิโนบาร์บิทัล คาร์บามาซีปีน และเฟนิทอยน์ ซึ่งยาทั้งสามชนิดนี้จัดเป็น potent enzyme inducer^(2,4,10,11) ทำให้ระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือดลดลง พบว่าระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือดจะลดลงร้อยละ 76, 66 และ 49 เมื่อให้ร่วมกับยาฟิโนบาร์บิทัล คาร์บามาซีปีน และเฟนิทอยน์ ตามลำดับ ส่งผลให้ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมอาการชักได้⁽¹³⁾ ปัจจัยอื่นที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของวัลโปรอิกแอซิด ได้แก่ อายุ^(14,15) เพศ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ น้ำหนัก⁽¹⁵⁻²²⁾ ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน^(14,16-19,21) และพหุสัณฐานของเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP2C19⁽¹⁵⁾ เป็นต้น ปัจจัยเหล่านี้ทำให้เกิดความแตกต่างระหว่างบุคคลของระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือด ดังนั้นการติดตามระดับยาในเลือดและทราบปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของวัลโปรอิกแอซิด จึงเป็นประโยชน์ต่อการปรับขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย ส่งผลให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น^(14,23)

เภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetics) เป็นการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ เพื่อนำมาใช้ประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ เช่น อัตราการกำจัดยา ปริมาณการกระจายยา ค่าคงที่อัตราการดูดซึมยาในกลุ่มประชากรเป้าหมาย รวมทั้งค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของค่าพารามิเตอร์ และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่น และศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ของผู้ป่วย เช่น อายุ เพศ น้ำหนัก ยาอื่นที่ใช้ร่วมการรักษา ที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ประโยชน์ของการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร คือ ใช้เป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยาที่ถูกต้อง เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย⁽²³⁻²⁶⁾

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชักกลุ่มประชากรต่าง ๆ ที่ผ่านมาเป็นการศึกษาในประเทศต่าง ๆ เช่น จีน ญี่ปุ่น เกาหลี อียิปต์ สเปน

เซอร์เบีย⁽¹⁴⁻²²⁾ ผลการศึกษาพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ วัลโปรอิกแอซิดแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษาและชาวเอเชียมีแนวโน้มของค่าพารามิเตอร์ทาง เภสัชจลนศาสตร์ของวัลโปรอิกแอซิดแตกต่างจากประชากรในทวีปอื่น ๆ ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูล การศึกษาดังกล่าวในประเทศไทย ดังนั้นผู้วิจัยต้องการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของ วัลโปรอิกแอซิด โดยสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของวัลโปรอิกแอซิดที่เหมาะสมกับ ผู้ป่วยไทยที่เป็น โรคลมชักด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ Nonlinear Mixed Effects Model (NONMEM) เพื่อใช้เป็นแนวทางในการปรับขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละ ราย เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. สร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิดสำหรับผู้ป่วยโรค ลมชัก
2. หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชัก
3. หาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาวัลโปรอิกแอซิดใน ผู้ป่วยโรคลมชัก

สมมติฐานการวิจัย

1. วัลโปรอิกแอซิดมีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบหนึ่งห้อง (one compartment model) มีการดูดซึมยาและการกำจัดยาแปรผันตรงกับความเข้มข้นของยา (first order absorption and elimination)
2. ปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของวัลโปรอิกแอซิด ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน ระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) ระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) ยาอื่นช้กอื่น ๆ ที่ใช้ร่วม ได้แก่ คาร์บามาซีปีน เฟนิทอยน์ และฟีโนบาร์บิทัล

ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร วิเคราะห์ข้อมูลที่รวบรวมจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลของโรงพยาบาลในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยาวัต โปรอิกแอซิดรูปแบบเมื่อดอกฤทธิ์เนิ่น (controlled-release tablet) แผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยาและกุมารประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร ระหว่างเดือนมิถุนายน 2548 ถึงเดือนธันวาคม 2555

คำจำกัดความที่ใช้ในงานวิจัย

1. ผู้ป่วยโรคลมชัก หมายถึง ผู้ป่วยอายุ 15 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคลมชักในประเภทต่าง ๆ ที่เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยาและกุมารประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา
2. วัต โปรอิกแอซิดชนิดรับประทาน หมายถึง วัต โปรอิกแอซิดรูปแบบเมื่อดอกฤทธิ์เนิ่น (controlled-release tablet) 200 มิลลิกรัม (Encorate Chrono CR, Sun Pharma, India) และ 500 มิลลิกรัม (Depakine Chrono, sanofi-aventis, France)
3. ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการให้ยา (non-compliance) หมายถึง ผู้ป่วยที่แพทย์บันทึกในเวชระเบียนว่าไม่ให้ความร่วมมือในการให้ยา (non-compliance) ลืมรับประทานยา
4. เภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetics) หมายถึง การศึกษาความผันแปรของระดับยาในเลือดระหว่างบุคคล⁽²⁴⁾ โดยนำระดับยาในเลือดของผู้ป่วยแต่ละรายมาวิเคราะห์สร้างเป็นแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อนำมาประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มประชากรเป้าหมาย ค่าความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability) และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual variability)⁽²⁶⁾
5. NONMEM (nonlinear mixed effects model) หมายถึง โปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่พัฒนาขึ้นโดย NONMEM Project Group มหาวิทยาลัยแคลิฟอร์เนีย ซานฟรานซิสโก ใช้สำหรับสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร และประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของวัต โปรอิกแอซิด ค่าความผันแปรระหว่างบุคคล และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่น⁽²⁷⁾

6. ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic parameter) หมายถึง ค่าพารามิเตอร์เฉลี่ยทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาลโพรอิกแอสิดที่ได้จากการสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากร ประกอบด้วย อัตราการกำจัดยา (CL/F) ปริมาตรการกระจายยา (Vd/F) และค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา (Ka)

7. ตัวแปรร่วม (covariate) หมายถึงปัจจัยที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาลโพรอิกแอสิด ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนักตัว ขนาดยาลโพรอิกแอสิดต่อวัน ระดับเอนไซม์ AST ระดับเอนไซม์ ALT ยาอื่นซ้กอื่นที่ใช้ร่วม ได้แก่ คาร์บามาซีปีน เฟนิทอยน์ และฟิโนบาร์บิทัล

8. ความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability) หมายถึง ความผันแปรของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยแต่ละราย เป็นความแตกต่างของค่าพารามิเตอร์ของผู้ป่วยแต่ละบุคคล (individual parameter) กับค่าพารามิเตอร์เฉลี่ยของประชากร (typical value parameter)^(26,27)

9. ความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual variability) หมายถึง ความผันแปรที่เกิดจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากความผันแปรระหว่างบุคคล ซึ่งประกอบด้วย ความผันแปรภายในบุคคล (intraindividual variability) ความผิดพลาดของการวัดระดับยาในเลือด (drug concentration measurement error) และความผิดพลาดจากไม่เฉพาะเจาะจงของแบบจำลอง (model misspecification errors)⁽²⁶⁾

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้แบบจำลองและค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาลโพรอิกแอสิดที่สามารถอธิบายลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาลโพรอิกแอสิดในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคลมชัก และได้ข้อมูลปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาลโพรอิกแอสิด เพื่อใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาปรับขนาดยาให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับผลการรักษาด้วยยาลโพรอิกแอสิดที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากที่สุด

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

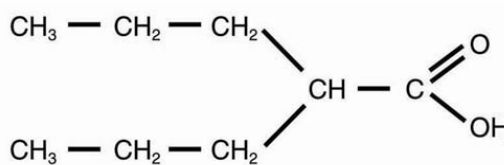
งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชัก ดังนั้นเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องประกอบด้วยลำดับหัวข้อ ดังต่อไปนี้

1. ข้อมูลยาวัลโปรอิกแอซิด
2. เภสัชจลนศาสตร์ประชากร
3. งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชัก

ส่วนที่ 1 ข้อมูลยาวัลโปรอิกแอซิด

1. ข้อมูลทั่วไป

วัลโปรอิกแอซิดมีสูตรโครงสร้างเป็นกรดไขมันแตกแขนง (branch-chain fatty acid)⁽²⁸⁾ ดังภาพที่ 1 วัลโปรอิกแอซิดเป็นยากันชักที่ออกฤทธิ์กว้างสามารถรักษาทั้งอาการชักแบบทั้งตัว (generalized seizures) และแบบเฉพาะที่ (partial seizure) นอกจากนี้ยังใช้เป็นยาป้องกันโรคไมเกรน และรักษาโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder)⁽⁵⁻⁷⁾ แนวทางการรักษาโรคลมชักของสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทยปี 2554⁽²⁾ แนะนำวัลโปรอิกแอซิดเป็นยาหลักในการรักษาอาการชักแบบชักเหม่อ (absence) ชักเฉพาะที่ตามด้วยชักเกร็งกระตุกทั้งตัว (generalized tonic-clonic) ชักสะคุ้ง (myoclonic) ชักตัวอ่อน (atonic) ชักกระตุก (tonic) และชักเฉพาะที่ (partial seizure) โดยสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยากันชักตัวอื่น



ภาพที่ 1 สูตรโครงสร้างของวัลโปรอิกแอซิด⁽²⁸⁾

2. กลไกการออกฤทธิ์^(3,5,29)

วัลโปรอิกแอซิด มีกลไกการออกฤทธิ์ดังนี้

- ยับยั้งที่ voltage gated Na^+ channel และ Ca^{2+} channel
- เพิ่มระดับ GABA neurotransmitter โดยยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้ทำลาย GABA คือ GABA-transaminase และ succinic semialdehyde dehydrogenase
- เพิ่มการสร้างเอนไซม์ glutamic acid decarboxylase ที่ใช้ในการสังเคราะห์ GABA

3. ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์

3.1 การดูดซึมยา

วัลโปรอิกแอซิดรูปแบบยารับประทานถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้อย่างสมบูรณ์ อาหารมีผลทำให้อัตราการดูดซึมยาช้าลง แต่ไม่มีผลต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึม⁽⁵⁻⁷⁾ เวลาที่ระดับยาในเลือดถึงจุดสูงสุดหลังรับประทานยาใช้เวลาแตกต่างกันไปในแต่ละรูปแบบ เช่น รูปแบบยาน้ำ (syrup) และยาเม็ดไม่เคลือบ (uncoated tablet) ใช้เวลา 2-3 ชั่วโมง รูปแบบยาเม็ดเคลือบละลายในลำไส้ (enteric coated tablet) ใช้เวลา 3-5 ชั่วโมง รูปแบบยาเม็ดออกฤทธิ์เนิ่น (controlled-release tablet) ใช้เวลา 5-10 ชั่วโมง⁽³⁾ วัลโปรอิกแอซิดรูปแบบยารับประทานมีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ใกล้เคียงร้อยละ 90-100^(3,7,12)

3.2 การกระจายยา

วัลโปรอิกแอซิดจับกับโปรตีนในพลาสมาสูง ร้อยละ 90-95 โดยโปรตีนหลักคือ แอลบูมิน การจับกับโปรตีนในพลาสมาขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยาในเลือด^(5-7,30) ถ้าความเข้มข้นของยาในเลือดสูงกว่า 50 มิลลิกรัมต่อลิตร จะเกิดการอิ่มตัวของการจับกับโปรตีนในเลือด ส่งผลให้ความเข้มข้นของยาในรูปแบบอิสระ (unbound drug concentration) เพิ่มขึ้นไม่เป็นสัดส่วนกับความเข้มข้นของยาทั้งหมด (total drug concentration)⁽⁷⁾ ที่ความเข้มข้นของยาทั้งหมด 100 มิลลิกรัมต่อลิตร จะมีสัดส่วนของยาในรูปแบบอิสระเพิ่มขึ้นร้อยละ 50⁽⁶⁾ ดังนั้นภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงระดับ

ของโปรตีนในเลือด เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ ภาวะที่มีแอลบูมินในเลือดต่ำ ผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย จึงมีผลทำให้ปริมาตรการกระจายตัวของยาเปลี่ยนแปลง⁽⁶⁻⁸⁾

วัลโปรอิกแอซิดมีปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution: Vd) ระหว่าง 0.1-0.5 ลิตรต่อกิโลกรัม⁽⁷⁾ ปริมาตรการกระจายตัวของยาส่วนใหญ่จะจำกัดอยู่ในเลือดและมีการแลกเปลี่ยนที่รวดเร็วกับของเหลวภายนอกเซลล์ วัลโปรอิกแอซิดสามารถผ่านเข้าสู่สมองและน้ำไขสันหลัง โดยพบความเข้มข้นของยาในน้ำไขสันหลังประมาณร้อยละ 11 ของความเข้มข้นของยาทั้งหมดในพลาสมา นอกจากนี้วัลโปรอิกแอซิดถูกขับออกทางน้ำนมในปริมาณน้อยมากประมาณร้อยละ 3 ของความเข้มข้นของยาทั้งหมดในพลาสมา^(6,31)

3.3 เมแทบอลิซึม

วัลโปรอิกแอซิดถูกเมแทบอลิซึมที่ตับด้วยกระบวนการกลูคูโรนิเดชัน (glucuronidation) ร้อยละ 30-50 กระบวนการเบตาออกซิเดชัน (beta-oxidation) มากกว่าร้อยละ 40 และกระบวนการออกซิเดชันอื่น ๆ น้อยกว่าร้อยละ 15-20 และมีเพียงร้อยละ 1-3 ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง^(9,12,30) วัลโปรอิกแอซิดถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGTs) ในกระบวนการกลูคูโรนิเดชัน⁽¹¹⁾ และเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 2A6, 2B6, 2C9, 2C19 ในกระบวนการออกซิเดชัน^(3,11) เมแทบอลิท์ที่สำคัญ ได้แก่ 2-en-valproic acid ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ (active metabolite) เป็นอนุพันธ์จากกระบวนการเบตาออกซิเดชัน เมแทบอลิท์ที่สำคัญอีกชนิดคือ 4-en-valproic acid เป็นสารไม่ออกฤทธิ์ (inactive metabolite) แต่ก่อให้เกิดพิษต่อตับ (hepatotoxicity) และพิษต่อตัวอ่อน (embryotoxicity)^(5,6)

3.4 การกำจัดยา

หลังจากถูกเมแทบอลิซึม วัลโปรอิกแอซิดและเมแทบอลิท์จะถูกขับออกทางปัสสาวะ⁽³⁰⁾ วัลโปรอิกแอซิดมีอัตราการกำจัดยาประมาณ 6-10 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมงในผู้ใหญ่ และประมาณ 10-13 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมงในผู้ป่วยเด็กและผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักที่มีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ร่วมด้วย⁽⁷⁾ ค่าครึ่งชีวิตของยาเฉลี่ย 9-18 ชั่วโมงเมื่อให้วัลโปรอิกแอซิด

ชนิดเดียว (monotherapy) ค่าครึ่งชีวิตของวัลโปรอิกแอซิดจะลดลงเป็น 5-12 ชั่วโมงในผู้ที่ได้รับยากันชักที่มีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ร่วมด้วย⁽³⁾ ผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักที่มีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ร่วมด้วย เช่น ฟิโนบาร์บิทัล คาร์บามาซีปีน เฟนิทอยน์ จะมีอัตรากำจัดยาวัลโปรอิกแอซิดสูงขึ้น และมีค่าครึ่งชีวิตของยาลดลง^(3,7)

4. ขนาดยา

ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดสำหรับโรคลมชัก เริ่มต้น 10-15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 1-3 ครั้ง เพิ่มขนาดยาครั้งละ 5-10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ทุกสัปดาห์ จนสามารถควบคุมอาการได้ ขนาดปกติคือ 500-3,000 มิลลิกรัมต่อวัน^(29,30,32) ยาในรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่นสามารถให้วันละ 1-2 ครั้ง⁽³⁾

5. อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับขนาดยา ได้แก่ อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง เมื่อให้ยาในรูปแบบเม็ดเคลือบละลายในลำไส้ (enteric coated tablet) อาการเหล่านี้จะดีขึ้นอาการทางระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ง่วงซึม (sedative) กล้ามเนื้ออ่อนแรง (ataxia) อาการสั่น (tremor) อาการทางระบบเลือด ได้แก่ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)^(3,7,30) ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้มีโอกาสพบได้มากกว่าร้อยละ 10 โดยภาวะเกล็ดเลือดต่ำจะเกิดขึ้นเมื่อระดับยาในเลือดมากกว่า 100 มิลลิกรัมต่อลิตรในผู้หญิง และมากกว่า 130 มิลลิกรัมต่อลิตรในผู้ชาย⁽⁸⁾ อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ^(3,29,30) ได้แก่ ผื่น กลุ่มอาการสตีเวน จอห์นสัน (Steven Johnson Syndrome: SJS) ผม่วง น้ำหนักเกิน ระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) และ/หรือ alanine aminotransferase (ALT) เพิ่มขึ้น พบได้ร้อยละ 1-10 ดังตารางที่ 1

อาการไม่พึงประสงค์ที่อันตรายถึงชีวิต ได้แก่ อาการพิษต่อตับ (hepatotoxicity) และภาวะตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis)⁽³⁾ โดยอุบัติการณ์เกิดพิษต่อตับจะเกิดขึ้นในระหว่าง 6 เดือนแรกของการรักษา โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี ผู้ที่มีประวัติโรคตับ และผู้ที่ได้รับยากันชัก

อื่นที่มีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ร่วมด้วย จึงควรมีการตรวจติดตามการทำงานของตับอย่างใกล้ชิด^(3,7,28)
 ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี อุบัติการณ์เกิดอาการพิษต่อตับจะลดลงเมื่ออายุเพิ่มขึ้น⁽³⁰⁾

ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้วัลโปรอิกแอซิด^(3,28-30)

ระบบต่าง ๆ	อาการไม่พึงประสงค์
ระบบประสาทส่วนกลาง	ปวดศีรษะ ง่วงซึม กล้ามเนื้ออ่อนแรง อาการสั่น นอนไม่หลับ
ระบบผิวหนัง	ผื่น ร่วง ผื่น คัน ผื่นแพ้ Steven Johnson Syndrome
ระบบทางเดินอาหารและตับ	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง ปวดอืด ไม่อยากอาหาร ระดับเอนไซม์ AST ALT เพิ่มขึ้น ตับอักเสบ ตับอ่อนอักเสบ
ระบบเลือด	ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ โลหิตจาง
ระบบต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิก	ภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง
ระบบทางทงสืบสาวะและ สืบพันธุ์	ขาดประจำเดือนภาวะถุงน้ำรังไข่หลายใบ (polycystic ovary)

6. อันตรกิริยาระหว่างยา

วัลโปรอิกแอซิดจับกับโปรตีนในพลาสมาสูง จึงเกิดอันตรกิริยากับยาที่จับกับโปรตีนในพลาสมาสูง เช่น แอสไพริน เฟนิทอยน์^(10,11,30) เมื่อให้วัลโปรอิกแอซิดร่วมกับแอสไพริน แอสไพรินจะไปแทนที่วัลโปรอิกแอซิดในการจับกับโปรตีนในพลาสมา เป็นผลให้สัดส่วนของวัลโปรอิกแอซิดรูปแบบอิสระสูงขึ้น 4 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับการได้รับวัลโปรอิกแอซิดเพียงชนิดเดียว ส่งผลให้เกิดอาการพิษจากวัลโปรอิกแอซิดได้^(30,33) และเมื่อให้ร่วมกับเฟนิทอยน์ พบว่าวัลโปรอิกแอซิดจะไปแทนที่เฟนิทอยน์ในการจับกับโปรตีนในพลาสมา ทำให้สัดส่วนของเฟนิทอยน์รูปแบบอิสระเพิ่มขึ้นร้อยละ 60 จนอาจก่อให้เกิดอาการพิษจากยาเฟนิทอยน์ได้⁽³⁰⁾

วัลโปรอิกแอซิดถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ UGTs และเอนไซม์ CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19^(6,10-12) เมื่อมีการบริหารยาร่วมกับยาที่มีผลเหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าวอาจส่งผลต่อระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือด โดยเฉพาะยากันชัก เช่น

ฟีโนบาร์บิทัล คาร์บามาซีปีน เฟนิทอยน์ ซึ่งจัดเป็น potent enzyme inducer^(2,4,10,11) ทำให้ระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือดลดลง พบว่าระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือดจะลดลงร้อยละ 76, 66 และ 49 เมื่อให้ร่วมกับยาฟีโนบาร์บิทัล คาร์บามาซีปีน และเฟนิทอยน์ ตามลำดับ ส่งผลให้ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมอาการชักได้⁽¹³⁾ นอกจากนี้การได้วัลโปรอิกแอซิดร่วมกับยาที่มีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์จะทำให้เกิดเมแทบอลิท์ คือ 4-en-valproic acid ซึ่งเป็นพิษต่อตับเพิ่มขึ้น^(3,10) ตารางที่ 2 แสดงรายการยาที่มีผลต่อระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือด

วัลโปรอิกแอซิดสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ UGTs และ CYP 2C9 เมื่อบริหารยาวัลโปรอิกแอซิดร่วมกับยาที่ถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ดังกล่าว อาจส่งผลให้ระดับยาในเลือดที่บริหารร่วมกับวัลโปรอิกแอซิดสูงขึ้น^(10,11) ตัวอย่างเช่น เมื่อให้วัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยที่ได้รับฟีโนบาร์บิทัล ซึ่งถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP 2C9 พบว่าระดับยาฟีโนบาร์บิทัลในเลือดเพิ่มสูงขึ้น ร้อยละ 30-50⁽¹¹⁾ หรือเมื่อบริหารร่วมกับลาโมทรีจิน (lamotrigine) ซึ่งถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ UGTs มีผลให้ค่าครึ่งชีวิตของลาโมทรีจินเพิ่มขึ้นจาก 30 ชั่วโมงเป็น 60 ชั่วโมง จึงจำเป็นต้องลดขนาดลาโมทรีจินเมื่อให้ร่วมกับวัลโปรอิกแอซิด⁽¹¹⁾ ตารางที่ 3 แสดงรายการยาที่มีระดับยาเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับวัลโปรอิกแอซิด

ตารางที่ 2 รายการยาที่มีผลต่อระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือด^(3,10,11,30)

ยาที่มีผลทำให้ระดับยาวัลโปรอิกแอซิดลดลง	ยาที่มีผลทำให้ระดับยาวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้น
Carbamazepine	Chlorpromazine
Carbapenems	Felbamate
Cholestyramine	Fluoxetine
Lamotrigine	High dose aspirin (> 2 g/day)
Oral contraceptive	
Phenobarbital	
Phenytoin	
Primidone	
Rifampicin	

ตารางที่ 3 รายการยาที่มีระดับยาเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยาลิโปรอิกแอซิด^(3,30)

ยาที่มีระดับยาเพิ่มขึ้น เมื่อให้ร่วมกับยาลิโปรอิกแอซิด
Amitriptyline, Nortriptyline
Chlorpromazine
Diazepam, Lorazepam
Ethosuximide
Felbamate
Lamotrigine
Warfarin
Zidovudine

7. ช่วงการรักษา

ช่วงการรักษาของยาลิโปรอิกแอซิดสำหรับโรคลมชักคือ 50-100 มิลลิกรัมต่อลิตร แต่ผู้ป่วยโรคลมชักแบบชักเฉพาะที่บางรายจำเป็นต้องใช้ยาให้มีระดับยาในเลือดมากกว่า 100 มิลลิกรัมต่อลิตรในการควบคุมอาการชัก ดังนั้นหากยังไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาอาจเพิ่มขนาดยาขึ้นเพื่อให้ผู้ป่วยควบคุมอาการชักได้ อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับขนาดยา ได้แก่ แก้วคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง ง่วงซึมอาการสั่น ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ซึ่งมีผลกระทบต่อการเพิ่มขนาดยา^(5,7) สำหรับภาวะเกล็ดเลือดต่ำสามารถเกิดขึ้นเมื่อระดับยาในเลือดมากกว่า 100 มิลลิกรัมต่อลิตรในผู้หญิง และมากกว่า 130 มิลลิกรัมต่อลิตรในผู้ชาย⁽⁸⁾ สำหรับโรคอารมณ์สองขั้วมีช่วงการรักษาของยาลิโปรอิกแอซิดอยู่ในช่วง 50-125 มิลลิกรัมต่อลิตร⁽⁷⁾

8. ข้อบ่งชี้ในการตรวจติดตามระดับยาลิโปรอิกแอซิด^(5,7)

- 8.1 มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยา
- 8.2 ประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยา
- 8.3 ตรวจสอบความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่คงมีอาการชัก
- 8.4 กรณีผู้ป่วยได้รับยาลิโปรอิกแอซิดร่วมกับยากันชักอื่น ๆ แล้วผู้ป่วยคงมีอาการชัก

9. ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาวัลโปรอิกแอซิด

9.1 อายุ

ความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร (gastric pH) กระบวนการ gastric emptying การไหลเวียนของเลือดในระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal blood flow) และประสิทธิภาพการดูดซึมของ membrane surface area ในช่วงอายุที่แตกต่างกันมีผลต่อการดูดซึมยา⁽³⁴⁾

ในทารกแรกเกิดจะมีค่า pH ในกระเพาะอาหารสูง (pH ประมาณ 6-8) ความเป็นกรดในกระเพาะอาหารจะเพิ่มขึ้นเมื่ออายุ 1 สัปดาห์ ถึง 1 เดือน และเพิ่มขึ้นเท่ากับผู้ใหญ่เมื่ออายุ 3 เดือนขึ้นไป ดังนั้นทารกแรกเกิดจะมีการดูดซึมยาที่มีคุณสมบัติไม่คงตัวในกรดได้ดี ในผู้สูงอายุมีการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารลดลง เนื่องจากมีเยื่อบุกระเพาะอาหาร (gastric mucosa) บางลง ประสิทธิภาพการดูดซึมของ membrane surface area ลดลง ส่งผลให้อัตราการดูดซึมยามีค่าลดลง แต่ปริมาณการดูดซึมยาของผู้สูงอายุมีค่าไม่แตกต่างจากผู้ใหญ่ปกติ⁽³⁴⁾

เด็กมีปริมาณน้ำในร่างกาย (total body water) และปริมาณของเหลวนอกเซลล์ (extracellular fluid) มากกว่าผู้ใหญ่ ส่งผลให้ยาที่ละลายน้ำได้ดีมีปริมาตรการกระจายตัวในเด็กมากกว่าผู้ใหญ่ เช่น gentamicin จึงจำเป็นต้องใช้ขนาดยาต่อน้ำหนักตัวมากกว่าผู้ใหญ่ แต่ยาที่ละลายในไขมันได้ดีจะมีปริมาตรการกระจายตัวน้อยกว่าผู้ใหญ่ ในผู้สูงอายุจะมีสัดส่วนไขมันในร่างกายเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ปริมาตรการกระจายยาที่ละลายได้ดีในไขมันมีค่าเพิ่มขึ้น เช่น diazepam อาจทำให้ยาออกฤทธิ์ลดลง ส่วนยาที่ละลายในน้ำได้ดีจะมีปริมาตรการกระจายตัวลดลง เช่น digoxin จึงจำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาเพื่อลดการเกิดพิษจากระดับยาในเลือดสูงเกินปกติ⁽³⁴⁾

ผู้สูงอายุมีระดับแอลบูมินในเลือดลดลง ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นยาในรูปแบบอิสระ โดยเฉพาะยาที่มีการจับกับแอลบูมินในเลือดสูง เช่น วัลโปรอิกแอซิด ซึ่งจะมีระดับยาในรูปแบบอิสระในเลือดเพิ่มขึ้นร้อยละ 50⁽⁶⁾ ดังนั้นการตรวจติดตามระดับยาดังกล่าวในผู้สูงอายุจึงเป็นสิ่งสำคัญเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดพิษจากยา

ผลของอายุต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาวัลโปรอิกแอซิดจากการศึกษาของ Bryson และคณะ⁽³⁵⁾ พบว่าผู้ป่วยสูงอายุโรคลมชัก (อายุ 75-87 ปี) 6 ราย มีค่าครึ่งชีวิตของยาวัลโปรอิกแอซิดมากกว่าในอาสาสมัครสุขภาพดีอายุ 20-35 ปี 7 ราย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (14.9 กับ 7.2 ชั่วโมง, $p < 0.01$) สำหรับปริมาตรการกระจายยา พบว่าผู้สูงอายุกลุ่มดังกล่าวมีปริมาตรการกระจายยามากกว่าอาสาสมัครสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน (0.19 กับ 0.13 ลิตรต่อกิโลกรัม, $p < 0.01$) ขณะที่อัตราการกำจัดยาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.58 กับ 0.69 ลิตรต่อชั่วโมง, $p > 0.01$)

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิด 2 การศึกษา^(14,15) พบว่า อายุมีผลต่ออัตราการกำจัดยา เมื่ออายุเพิ่มขึ้นจะส่งผลให้อัตราการกำจัดของยาวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้น อาจเนื่องจาก 2 การศึกษาดังกล่าวทำการศึกษาในประชากรเด็กและผู้ใหญ่รวมกัน จึงมีช่วงอายุกว้าง ทำให้อายุมีผลต่ออัตราการกำจัดของยาวัลโปรอิกแอซิด ในขณะที่การศึกษานี้ไม่พบว่าอายุมีผลต่ออัตราการกำจัดยาวัลโปรอิกแอซิด

9.2 น้ำหนัก

ผู้ที่มีภาวะน้ำหนักเกิน (ดัชนีมวลกายมากกว่า 25 กิโลกรัมต่อเมตร²) จะมีสัดส่วนของไขมันในร่างกายมากกว่ามวลกล้ามเนื้อและปริมาณน้ำในร่างกาย ส่งผลต่อการกระจายตัวของยา โดยปริมาตรการกระจายตัวของยาที่ละลายในไขมันได้ดีจะมีค่าเพิ่มขึ้น ในผู้ที่มีภาวะน้ำหนักเกิน จำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาขึ้นมากกว่าคนปกติ ปริมาตรการกระจายตัวของยาที่ละลายน้ำได้ดีจะมีค่าน้อยลงในผู้ที่มีภาวะน้ำหนักเกิน จึงควรลดขนาดยาหรือคำนวณขนาดยาตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วย⁽³⁴⁾

น้ำหนักมีผลต่อกระบวนการ glucuronidation ซึ่งเป็นกระบวนการเมแทบอลิซึมหลักของยาวัลโปรอิกแอซิด โดยกระบวนการ glucuronidation จะเพิ่มสูงขึ้นตามน้ำหนักตัว⁽³⁴⁾

Kuranari และคณะ⁽³⁶⁾ ทำการศึกษาความสัมพันธ์ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาวัลโปรอิกแอซิดกับน้ำหนักตัวในผู้ป่วยหญิงโรคลมชัก น้ำหนัก 93 กิโลกรัม ดัชนีมวลกายเท่ากับ 36.3 กิโลกรัมต่อเมตร² โดยทำการวัดระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือด ณ เวลาที่ผู้ป่วยมีน้ำหนักลดลงจำนวน 5 ครั้ง ผลการศึกษาพบว่าน้ำหนักมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับอัตรา

การกำจัดยา ($r=0.785$) และปริมาตรการกระจายยา ($r=0.831$) โดยเมื่อน้ำหนักลดลง อัตราการกำจัดยาและปริมาตรการกระจายยาของวัลโปรอิกแอสิดจะลดลงเช่นกัน

ผลของน้ำหนักต่ออัตราการกำจัดยาวัลโปรอิกแอสิดในการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร มีดังนี้ การศึกษาของ Yukawa และคณะทั้ง 3 การศึกษา⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ พบว่า อัตราการกำจัดยาของวัลโปรอิกแอสิดจะลดลงแบบไม่เป็นเส้นตรงเมื่อน้ำหนักเพิ่มขึ้น ซึ่งทั้ง 3 การศึกษาทำให้กลุ่มประชากรที่มีช่วงอายุกว้าง (0.3-55 ปี) และส่วนใหญ่เป็นประชากรเด็กอายุเฉลี่ย 10-12 ปี ทั้งนี้เนื่องจากเด็กในช่วงอายุ 6 เดือนถึง 12 ปี ซึ่งมีน้ำหนักน้อยกว่าผู้ใหญ่จะมีความสามารถในการเมแทบอลิซึมยาสูงสุด และความสามารถนี้จะลดลงเมื่ออายุมากขึ้น⁽³⁴⁾ จึงอาจเป็นสาเหตุให้อัตราการกำจัดยาของวัลโปรอิกแอสิดลดลงเมื่อน้ำหนักเพิ่มขึ้น ส่วนอีก 4 การศึกษาของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอสิด⁽¹⁹⁻²²⁾ ให้ผลสอดคล้องกันคือ เมื่อน้ำหนักเพิ่มสูงขึ้น มีผลทำให้อัตราการกำจัดยาวัลโปรอิกแอสิดเพิ่มขึ้น ดังแสดงแบบจำลองในตารางที่ 4

9.3 เพศ

เพศหญิงมีกระบวนการ gastric emptying และ gastrointestinal transit ช้ากว่าเพศชาย เนื่องจากฮอร์โมนเพศในช่วงที่มีรอบเดือน อาจส่งผลต่อการดูดซึมยาได้ เพศชายมีมวลกล้ามเนื้อเป็นองค์ประกอบของร่างกายมากกว่าเพศหญิง ส่วนเพศหญิงมีสัดส่วนไขมันในร่างกายมากกว่าเพศชาย ส่งผลให้ปริมาตรการกระจายตัวของยาในร่างกายของเพศชายและเพศหญิงแตกต่างกัน⁽³⁴⁾

เพศมีผลต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมยา โดยเพศชายจะมีการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการเมแทบอลิซึมยามากกว่าเพศหญิง เช่น เอนไซม์ CYP1A2, CYP3A4, alcohol dehydrogenase, diuracil dehydrogenase และ UGTs⁽³⁴⁾ โดยเอนไซม์ UGTs เป็นเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการเมแทบอลิซึมหลักของยาวัลโปรอิกแอสิด^(10,11) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอสิด 3 การศึกษา⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ คือ เพศหญิงมีอัตราการกำจัดยาวัลโปรอิกแอสิดน้อยกว่าเพศชาย ประมาณร้อยละ 10-12

9.4 อันตรกิริยาระหว่างยา

ยากลุ่มโพรอิกแอซิดยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ UGTs และ CYP 2C9 (enzyme inhibitor) เมื่อบริหารยากลุ่มโพรอิกแอซิดร่วมกับยาที่ถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ดังกล่าว อาจส่งผลให้ระดับยาในเลือดที่บริหารร่วมกับยากลุ่มโพรอิกแอซิดสูงขึ้น^(10,11) ตารางที่ 3 แสดงรายการยาที่มีระดับยาเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยากลุ่มโพรอิกแอซิด

ยากลุ่มโพรอิกแอซิดถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ UGTs และเอนไซม์ CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19^(6,10-12) เมื่อมีการบริหารยาร่วมกับยาที่มีผลเหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าว อาจส่งผลต่อระดับยากลุ่มโพรอิกแอซิดในเลือด โดยเฉพาะยากันชัก เช่น ฟิโนบาร์บิทัล คาร์บามาซีปีน เฟนิทอยน์ ซึ่งจัดเป็น potent enzyme inducer^(2,4,10,11) ทำให้ระดับยากลุ่มโพรอิกแอซิดในเลือดลดลง พบว่าระดับยากลุ่มโพรอิกแอซิดในเลือดจะลดลงร้อยละ 76, 66 และ 49 เมื่อให้ร่วมกับยาฟิโนบาร์บิทัล คาร์บามาซีปีน และเฟนิทอยน์ ตามลำดับ⁽¹³⁾

จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร พบว่ายาที่เกิดอันตรกิริยากับยากลุ่มโพรอิกแอซิดส่งผลทั้งลดและเพิ่มอัตราการกำจัดยากลุ่มโพรอิกแอซิด ดังนี้ Yukawa และคณะ⁽¹⁸⁾ ศึกษาผลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างโคลนาซีแพม (clonazepam) กับยากลุ่มโพรอิกแอซิด ในผู้ป่วยโรคลมชักชาวญี่ปุ่น พบว่า ยาโคลนาซีแพมมีผลทำให้อัตราการกำจัดยากลุ่มโพรอิกแอซิดลดลงร้อยละ 17.9 ในปี 2009 Vucicevic และคณะ⁽²¹⁾ ได้ศึกษาปัจจัยเกี่ยวกับยากันชักที่ให้ร่วมกับยากลุ่มโพรอิกแอซิด ได้แก่ lamotrigine benzodiazepines topiramate จากผู้ป่วยโรคลมชักในประเทศเซอร์เบีย ผลการศึกษาพบว่า การใช้ topiramate ร่วมด้วย มีผลทำให้อัตราการกำจัดของยากลุ่มโพรอิกแอซิดลดลงร้อยละ 23.5 เนื่องจาก topiramate สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19⁽¹⁰⁾ จึงมีผลให้ระดับยากลุ่มโพรอิกแอซิดในเลือดเพิ่มสูงได้ ในขณะที่ lamotrigine และ benzodiazepines ไม่มีส่วนต่ออัตราการกำจัดยาของยากลุ่มโพรอิกแอซิด

ยากันชักอื่นที่มีผลทำให้อัตราการกำจัดยากลุ่มโพรอิกแอซิดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรคือ ยาคาร์บามาซีปีน^(14,17,19,22) เฟนิทอยน์⁽¹⁹⁾ ฟิโนบาร์บิทัล^(17,19,22) เนื่องจากยาดังกล่าวเป็น potent enzyme inducer^(2,4,10,11) จึงอาจส่งผลให้ระดับ

ยาลิวโปรอิกแอซิดในเลือดลดลงได้ ดังนั้นหากมีการบริหารยาเหล่านี้ร่วมกันควรมีการตรวจติดตามระดับยาลิวโปรอิกแอซิดในเลือดร่วมด้วย

9.5 ขนาดยาลิวโปรอิกแอซิด

ยาลิวโปรอิกแอซิดเป็นยาที่จับกับโปรตีนในเลือดสูงถึงร้อยละ 90-95 การจับกับโปรตีนในเลือดขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยาในเลือด ถ้าความเข้มข้นของยาในเลือดสูงกว่า 50 มิลลิกรัมต่อลิตร จะเกิดการอิ่มตัวของ การจับกับโปรตีนในเลือด⁽⁷⁾ จากเหตุผลดังกล่าวทำให้ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาลิวโปรอิกแอซิดไม่เป็นเส้นตรง (nonlinear pharmacokinetics)

เมื่อให้ขนาดยาลิวโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้น จะเกิดการอิ่มตัวของ การจับกับโปรตีนในเลือด ส่งผลให้ความเข้มข้นของยาในรูปแบบอิสระ (unbound drug concentration) เพิ่มขึ้น ซึ่งความเข้มข้นของยาในรูปแบบอิสระเท่านั้นที่จะถูกกำจัดออกจากร่างกาย ดังนั้นขนาดยาลิวโปรอิกแอซิดจึงมีผลต่ออัตราการกำจัดยา สอดคล้องกับผลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาลิวโปรอิกแอซิด 5 การศึกษา^(14,16-19) คือ เมื่อขนาดยาลิวโปรอิกแอซิดต่อวันเพิ่มสูงขึ้นส่งผลให้อัตราการกำจัดยาเพิ่มขึ้น การศึกษาของ Vucicevic และคณะ⁽²¹⁾ พบว่า เมื่อขนาดยาลิวโปรอิกแอซิดมากกว่า 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน จะมีผลให้อัตราการกำจัดยาเพิ่มขึ้นร้อยละ 43 เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดยาลิวโปรอิกแอซิดที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน

9.6 พันธุกรรม

ยาลิวโปรอิกแอซิดถูกเมแทบอลิซึมที่ตับด้วยกระบวนการกลูคูโรนิเดชัน (glucuronidation) ผ่านเอนไซม์ uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGTs) ชนิด UGT2B7, UGT1A3, UGT1A6 และ UGT1A9 และกระบวนการออกซิเดชันผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 2A6, 2B6, 2C9, 2C19^(3,10,11) และพบว่า genetic polymorphisms ของเอนไซม์ดังกล่าวมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาลิวโปรอิกแอซิด

การศึกษาของ Chu และคณะ⁽³⁷⁾ ได้วิเคราะห์หา genetic polymorphisms ของยีน UGT2B7, UGT1A3, UGT1A6 และวัดระดับยาลิวโปรอิกแอซิดในเลือดของผู้ป่วยโรคลมชักชาวจีน

242 ราย ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มี genotype แบบ UGT1A3*1/*5 และ UGT1A3*5/*5 ส่งผลให้ระดับยาวัลดโปรอิกแอสซิดในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มี genotype แบบ UGT1A3*1/*1 (wild type) ในขณะที่ genotype ของ UGT1A6 และ UGT2B7 ไม่มีผลต่อระดับยาวัลดโปรอิกแอสซิด

Jiang และคณะ⁽¹⁵⁾ ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลดโปรอิกแอสซิด เพื่อประเมินผลของลักษณะทางพันธุกรรม (genotype) ของเอนไซม์ CYP 2C9 และ CYP 2C19 ในผู้ป่วยโรคลมชักชาวจีน จำนวน 177 ราย ลักษณะทางพันธุกรรมของเอนไซม์ CYP 2C9 และ CYP 2C19 แบ่งเป็น 3 ประเภท คือ 1.) ชนิด wild type (CYP2C19*1/*1 ร่วมกับ CYP2C9*1/*1) มีลักษณะเป็น extensive metabolizers 2.) ชนิด heterozygous (CYP2C19*1/*2 หรือ CYP2C19*1/*3) มีลักษณะเป็น intermediate metabolizers 3.) ชนิด homozygous (CYP2C19*2/*2 หรือ CYP2C19*2/*3 หรือ CYP2C19*1/*2 ร่วมกับ CYP2C9*1/*3) มีลักษณะเป็น poor metabolizers ผลการศึกษาพบว่า ลักษณะทางพันธุกรรมของเอนไซม์ CYP 2C9 และ CYP 2C19 ชนิด wild type มีผลให้อัตราการกำจัดยาของวัลดโปรอิกแอสซิดเพิ่มขึ้นมากกว่าชนิด heterozygous และ homozygous ตามลำดับ ดังนี้ $CL/F (L/h) = 0.0951 \times (1 + e^{0.0267 \times (3 - genotype)}) + 0.0071AGE$ โดยกำหนด genotype= 1 เมื่อเป็น wild type, genotype= 2 เมื่อเป็น heterozygous และ genotype= 3 เมื่อเป็น homozygous

9.7 การทำงานของตับ

โรคตับ (liver disease) มีผลต่อการเมแทบอลิซึมยา โดยเฉพาะยาที่มีการเมแทบอลิซึมที่ตับเป็นหลัก⁽³⁸⁾ วัลดโปรอิกแอสซิดเป็นยาที่ถูกเมแทบอลิซึมที่ตับด้วยกระบวนการ glucuronidation ร้อยละ 30-50 กระบวนการ beta-oxidation มากกว่าร้อยละ 40 และกระบวนการ oxidation อื่น ๆ น้อยกว่าร้อยละ 15-20^(9,12,30) ดังนั้นการทำงานของตับที่ผิดปกติ อาจส่งผลต่ออัตราการกำจัดยาได้

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลดโปรอิกแอสซิดที่ศึกษาปัจจัยเกี่ยวกับการทำงานของตับต่ออัตราการกำจัดยาโดยตรง พบการศึกษาของ Goto และคณะ⁽³⁹⁾ ที่ศึกษาความสัมพันธ์ของอัตราการกำจัดยาวัลดโปรอิกแอสซิดกับระดับเอนไซม์ AST และระดับเอนไซม์ ALT ในผู้ป่วยโรคลมชักชาวญี่ปุ่น 172 ราย ที่ไม่เคยมีประวัติโรคไวรัสตับ

หรือ alcoholic liver disease ผลการศึกษาพบว่า ระดับเอนไซม์ ALT มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับ อัตราการกำจัดยาวัลด โปรอิกแอซิดอย่างมีนัยสำคัญ ($r=0.40$, $p=0.006$) ส่วนระดับเอนไซม์ AST พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยาวัลด โปรอิกแอซิด ($r=0.19$, $p=0.211$)

ส่วนที่ 2 เกณฑ์จลนศาสตร์ประชากร

เกณฑ์จลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetics) เป็นการสร้างแบบจำลองทาง เกณฑ์จลนศาสตร์ เพื่อนำมาใช้ประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเกณฑ์จลนศาสตร์ เช่น อัตราการกำจัดยา ปริมาณการกระจายยา ค่าคงที่อัตราการดูดซึมยาในกลุ่มประชากรเป้าหมาย ค่าความผันแปร ระหว่างบุคคลของค่าพารามิเตอร์และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่น⁽²⁴⁻²⁶⁾ วิเคราะห์ข้อมูลด้วย โปรแกรม NONMEM (nonlinear mixed effects model) ซึ่งเป็นโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่พัฒนาขึ้น โดย NONMEM Project Group มหาวิทยาลัยแคลิฟอร์เนีย ซานฟรานซิสโก ประเทศสหรัฐอเมริกา⁽²⁷⁾ การสร้างแบบจำลองทางเกณฑ์จลนศาสตร์จะคำนึงถึงปัจจัยที่สามารถอธิบายได้ (fixed effect) คือ ปัจจัยต่าง ๆ ของผู้ป่วย เช่น อายุ เพศ น้ำหนัก ยาที่ใช้ร่วม สภาวะโรค ที่มีผลต่อ ค่าพารามิเตอร์ทางเกณฑ์จลนศาสตร์ และปัจจัยที่ไม่สามารถอธิบายได้ (random effect) คือ ความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability) ของค่าพารามิเตอร์ทางเกณฑ์จลนศาสตร์และความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual variability)^(24-27,40)

ขั้นตอนการสร้างแบบจำลองโดยใช้โปรแกรม NONMEM

a. สร้าง **base model** ซึ่งเป็นแบบจำลองพื้นฐาน ประกอบด้วย 2 ส่วนดังนี้

1.1 แบบจำลองทางเกณฑ์จลนศาสตร์ (Structural model)^(27,40)

เป็นการวิเคราะห์หาแบบจำลองที่อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาใน เลือดกับเวลา โดยจะใช้แบบจำลองทางเกณฑ์จลนศาสตร์แบบหนึ่งห้อง (one compartment model) แบบสองห้อง (two compartment model) หรือแบบสามห้อง (three compartment model) มา ทดสอบ ค่าพารามิเตอร์ทางเกณฑ์จลนศาสตร์ที่วิเคราะห์ได้ เช่น อัตราการกำจัดยา ปริมาณการกระจายยา ค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา แสดงในรูปของ fixed-effect parameters หรือ THETA (θ)

1.2 แบบจำลองทางสถิติ (Statistical model)^(26,27,40,41)

เป็นการวิเคราะห์หาแบบจำลองความผันแปรที่ไม่สามารถอธิบายได้ (random effect) ประกอบด้วย

แบบจำลองความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability model) เป็นการหาแบบจำลองและค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยใช้แบบจำลองเหล่านี้ คือ additive model, proportional model และ exponential model มาทดสอบค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของค่าพารามิเตอร์ แสดงในรูปของ ETA (η) ดังแสดงในตัวอย่างสมการที่ใช้หา อัตราการกำจัดยา (clearance: CL) ดังต่อไปนี้

$$\text{Additive error model: } CL_i = TVCL + \eta$$

$$\text{Proportional error model: } CL_i = TVCL \times (1 + \eta)$$

$$\text{Exponential error model: } CL_i = TVCL \times \exp\eta$$

เมื่อ CL_i คือ individual clearance

TVCL คือ typical value clearance (average value)

η คือ interindividual variability

แบบจำลองความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual variability model) เป็นการวิเคราะห์หาแบบจำลองและค่าความผันแปรที่เกิดจากสาเหตุอื่น นอกเหนือจากความผันแปรระหว่างบุคคล ซึ่งประกอบด้วย ความผันแปรภายในบุคคล (intraindividual variability) ความผิดพลาดของการวัดระดับยาในเลือด (drug concentration measurement error) และความผิดพลาดจากไม่เฉพาะเจาะจงของแบบจำลอง (model misspecification errors)⁽²⁶⁾

ใช้แบบจำลองคือ additive model, proportional model, exponential model และ combined (additive-proportional) model มาทดสอบค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual variability) แสดงในรูปของ EPSILON (ϵ)^(27,40,41) ดังแสดงในสมการต่อไปนี้

$$\text{Additive model: } C_{\text{obs}, ij} = C_{\text{pred } ij} + \epsilon_{ij}$$

$$\text{Proportional model: } C_{\text{obs}, ij} = C_{\text{pred } ij} \times (1 + \epsilon_{ij})$$

$$\text{Exponential model: } C_{\text{obs}, ij} = C_{\text{pred } ij} \times \exp \epsilon_{ij}$$

$$\text{Additive-proportional model: } C_{\text{obs}, ij} = C_{\text{pred } ij} + C_{\text{pred } ij} \epsilon_{1 ij} + \epsilon_{2 ij}$$

เมื่อ $C_{\text{pred } ij}$ คือ individual predicted concentration ของผู้ป่วยคนที่ i ที่เวลา j

$C_{\text{obs}, ij}$ คือ observed concentration ของผู้ป่วยคนที่ i ที่เวลา j

ϵ_{ij} คือ residual variability (ความต่างระหว่าง individual predicted และ observed concentration)

b. สร้าง Covariate model^(27,40-42)

เป็นการสร้างแบบจำลองโดยนำปัจจัยต่าง ๆ (covariates) เช่น เพศ อายุ น้ำหนัก ซึ่งมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เพิ่มเข้าสู่ base model โดยแต่ละปัจจัยจะถูกวิเคราะห์ด้วยแบบจำลองต่าง ๆ ตามลักษณะของข้อมูล ดังนี้

Categorical covariates เช่น เพศ การสูบบุหรี่ (สูบ/ไม่สูบ)

$$\text{Additive covariate model: } CL = \theta_1 + \theta_2 \text{ COV}$$

$$\text{Fractional change covariate model: } CL = \theta_1 \times (1 + \theta_2 \times \text{COV})$$

$$\text{Exponential covariate model: } CL = \theta_1 \times \exp(\theta_2 \text{ COV})$$

เมื่อ θ_1 คือ typical value parameter เมื่อผู้ป่วยมีปัจจัย, θ_2 คือ ค่าที่เปลี่ยนแปลงของ individual parameter เมื่อผู้ป่วยมีปัจจัย และ COV คือ categorical covariate

Continuous covariates เช่น อายุ น้ำหนัก ขนาดยาต่อวัน

$$\text{Linear covariate model: } CL = \theta_1 + \theta_2 (\text{COV} - \text{COV}_{\text{median}})$$

$$\text{Power covariate model: } CL = \theta_1 \times (\text{COV} / \text{COV}_{\text{median}})^{\theta_2}$$

$$\text{Exponential covariate model: } CL = \theta_1 \times \exp[\theta_2 \times (\text{COV} - \text{COV}_{\text{median}})]$$

เมื่อ θ_1 คือ typical value parameter ที่ individual covariate เท่ากับ median, θ_2 คือ ค่าที่เปลี่ยนแปลงของ individual parameter เมื่อ covariate เปลี่ยนไป 1 หน่วย, COV คือ continuous covariate และ COV_{median} คือ ค่า median ของ continuous covariate

การสร้าง covariate model จะใช้วิธี stepwise forward addition และ stepwise backward elimination ดังนี้

1. วิธี stepwise forward addition เป็นการเพิ่มปัจจัยครั้งละ 1 ปัจจัยเข้าสู่ base model แทนที่การคัดเลือกปัจจัยดังกล่าว พิจารณาจากการลดลงของค่า objective function value (OFV) ของ covariate model เปรียบเทียบกับ base model โดยใช้สถิติ chi square ถ้าค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 ถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ ($\chi^2=3.84$; $p<0.05$, $df=1$) จะถูกรวมเข้าสู่แบบจำลองปัจจัยอื่น ๆ จะถูกนำมาทดสอบต่อไป จนกระทั่งไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีก จะเรียกแบบจำลองที่ประกอบด้วยปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติทั้งหมดในขั้นตอนนี้เป็น full model

2. วิธี stepwise backward elimination เป็นการกำจัดปัจจัยออกจาก full model ทีละ 1 ปัจจัย ซึ่งพิจารณาจากการเพิ่มขึ้นของค่า OFV เมื่อนำปัจจัยนั้นออกจากแบบจำลองโดยใช้สถิติ chi-square ถ้าค่า OFV เพิ่มขึ้นมากกว่า 6.64 ถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ ($\chi^2=6.64$; $p<0.01$, $df=1$) ปัจจัยดังกล่าวจะยังคงอยู่ในแบบจำลอง แต่ถ้าค่า OFV เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 6.64 ปัจจัยนั้นจะถูกกำจัดออกจากแบบจำลอง ปัจจัยอื่น ๆ จะถูกนำมาทดสอบ จนกระทั่งไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีก จะได้แบบจำลองสุดท้ายเรียกว่า final model

c. ประเมินแบบจำลอง^(27,40,41) พิจารณาจาก

3.1 การเปลี่ยนแปลงของค่า objective function value

3.2 การวิเคราะห์กราฟความสัมพันธ์ (graphical analysis) เช่น กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration (PRED) กับ observed concentration กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง individual predicted concentration (IPRED) กับ observed concentration

ความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residual (CWRES) กับ population predicted concentration เป็นต้น

3.3 ความเหมาะสมและความแม่นยำของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ทำนายได้จากแบบจำลอง

4. ทดสอบแบบจำลอง^(40,41)

การทดสอบแบบจำลองเป็นการทดสอบความถูกต้องและแม่นยำของแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สร้างขึ้น วิธีทดสอบแบบจำลองแบ่งเป็น 2 วิธี คือ

4.1 การทดสอบภายใน (internal validation) เช่น วิธี posterior predictive check (PPC) วิธี data splitting วิธี bootstrap วิธี cross-validation เป็นต้น

4.2 การทดสอบภายนอก (external validation) เป็นการทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองโดยใช้กลุ่มประชากรอื่นที่ไม่ใช่ประชากรกลุ่มที่ใช้สร้างแบบจำลอง เรียกกลุ่มประชากรนี้ว่า independent data set

ส่วนที่ 3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชัก

จากการทบทวนวรรณกรรมพบการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัลโปรอิกแอซิดในกลุ่มประชากรต่าง ๆ ช่วงปี 1995-2012 มีจำนวน 15 การศึกษา เป็นการศึกษาที่วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม NONMEM จำนวน 13 การศึกษาเป็นการศึกษาในประชากรเด็ก 4 การศึกษา⁽⁴³⁻⁴⁶⁾ ประชากรผู้ใหญ่ 3 การศึกษา⁽¹⁹⁻²¹⁾ ประชากรเด็กและผู้ใหญ่ 6 การศึกษา^(14-18,22) และวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมอื่น จำนวน 2 การศึกษา^(47,48) ในงานวิจัยนี้ได้รวบรวมการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัลโปรอิกแอซิดในกลุ่มที่มีประชากรผู้ใหญ่โรคลมชักอายุ 15 ปีขึ้นไป จำนวน 9 การศึกษาที่วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม NONMEM ดังแสดงในตารางที่ 4 และมีรายละเอียดดังนี้

ในปี 1995 Yukawa และคณะ⁽¹⁶⁾ ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่โรคลมชักในประเทศญี่ปุ่นจำนวน 250 ราย ช่วงอายุ 0.3-32.6 ปี วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาในซีรัมที่ภาวะคงที่ (steady-state concentration) โดยเจาะวัดระดับยาในเลือดหลังจากผู้ป่วยรับประทานยา 2-6 ชั่วโมง จำนวน 474 ตัวอย่าง ผู้ป่วยได้รับยาวัลโปรอิกแอซิดรูปแบบยาเม็ดและยาน้ำ วันละ 2-3 ครั้ง เพียงชนิดเดียว ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา (apparent oral clearance, CL/F) ได้แก่ น้ำหนัก (BW) ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน (DOSE) และเพศ (GEN) โดย CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดจะลดลงแบบไม่เป็นเส้นตรงเมื่อน้ำหนักเพิ่มขึ้น และเพิ่มขึ้นแบบไม่เป็นเส้นตรงเมื่อนาขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวันเพิ่มขึ้น เพศหญิงมี CL/F น้อยกว่าเพศชายร้อยละ 11 ดังแสดงในแบบจำลองดังนี้

$$CL/F \text{ (ml/kg/hr)} = 18.9 \times BW^{-0.276} \times DOSE^{0.142} \times GEN$$

กำหนด GEN เท่ากับ 1 ถ้าเป็นเพศชาย และ GEN เท่ากับ 0.887 ถ้าเป็นเพศหญิง

แบบจำลองความผันแปรระหว่างบุคคลและความผันแปรจากสาเหตุอื่นอธิบายด้วยแบบจำลองชนิด proportional model มีค่าความผันแปรระหว่างบุคคล เท่ากับร้อยละ 13.4 (95% CI: 8.3-17.1) และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่นเท่ากับร้อยละ 18.6 (95% CI: 16.3-20.6)

ต่อมาในปี 1997 Yukawa และคณะ⁽¹⁷⁾ ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัลโปรอิกแอซิดเพื่อประเมินผลของการเกิดอันตรกิริยาของยากันชักอื่นกับวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ที่เป็นโรคลมชัก 400 ราย ช่วงอายุ 0.3-54.8 ปี มีระดับยาในเลือดทั้งหมด 792 ตัวอย่าง ผู้ป่วยได้รับวัลโปรอิกแอซิดรูปแบบยาเม็ดและยาน้ำ วันละ 2-3 ครั้ง เพียงชนิดเดียว หรือได้รับร่วมกับยากันชักอื่นคือ คาร์บามาซิปีนและฟิโนบาร์บิทัล ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อ CL/F ได้แก่ น้ำหนัก (BW, kg) ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน (DOSE, mg/kg/day) เพศ (GEN) การได้รับยาการ์บามาซิปีน (CBZ) และการได้รับยาฟิโนบาร์บิทัล (PB) ร่วมด้วยโดยเพศหญิงมี CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดน้อยกว่าเพศชายร้อยละ 10.2 และการได้รับฟิโนบาร์บิทัลร่วมด้วยมีผลให้อัตราการกำจัดยาของวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้นร้อยละ 10 ดังแสดงในแบบจำลองดังนี้

$$CL/F \text{ (ml/kg/hr)} = 15.6 \times BW^{-0.252} \times DOSE^{0.183} \times 0.898^{GEN} \times PB \times CBZ$$

กำหนด GEN = 0 เมื่อเป็นเพศชาย, GEN = 1 เมื่อเป็นเพศหญิง

PB = 1.10 เมื่อได้รับยาฟีโนบาร์บิทัล, PB = 1 เมื่อไม่ได้รับยาฟีโนบาร์บิทัล

CBZ = 0.769DOSE(mg/kg/day)^{0.179} เมื่อได้รับยาคาร์บามาซีปีน

CBZ = 1 เมื่อไม่ได้รับยาคาร์บามาซีปีน

แบบจำลองความผันแปรระหว่างบุคคลและความผันแปรจากสาเหตุอื่นอธิบายด้วยแบบจำลองชนิด proportional model มีค่าความผันแปรระหว่างบุคคลเท่ากับร้อยละ 14.1 (95% CI: 10.9-16.8) และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่นเท่ากับร้อยละ 18.4 (95% CI: 16.8-19.9)

นอกจากนี้ Yukawa และคณะ⁽¹⁸⁾ ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัลโปรอิกแอซิด เพื่อประเมินผลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างโคลนาซีแพม (clonazepam) กับวัลโปรอิกแอซิด ในผู้ป่วยโรคลมชักชาวญี่ปุ่นทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ จำนวน 286 ราย ช่วงอายุ 0.3-32.6 ปี วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาในซีรัมที่ภาวะคงที่ (steady-state concentration) โดยเจาะหลังจากผู้ป่วยรับประทานยา 2-6 ชั่วโมง จำนวน 523 ตัวอย่าง ผู้ป่วยได้รับยาวัลโปรอิกแอซิดรูปแบบยาเม็ด วันละ 2-3 ครั้ง เพียงชนิดเดียวหรือได้รับร่วมกับโคลนาซีแพม ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิด ได้แก่ น้ำหนัก (BW) ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน (DOSE) การได้รับโคลนาซีแพมร่วมด้วย (CZP) และเพศ (GEN) โดย CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดจะลดลงแบบไม่เป็นเส้นตรงเมื่อน้ำหนักเพิ่มขึ้น และเพิ่มขึ้นแบบไม่เป็นเส้นตรงเมื่อนขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวันเพิ่มขึ้น การได้รับโคลนาซีแพมร่วมด้วยมีผลให้ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดลดลงร้อยละ 17.9 และเพศหญิงมี CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดน้อยกว่าเพศชายร้อยละ 10.4 แสดงแบบจำลองดังนี้

$$CL/F \text{ (ml/kg/hr)} = 17.2 \times BW^{-0.264} \times DOSE^{0.159} \times 0.821^{CZP} \times 0.896^{GEN}$$

กำหนด CZP = 1 เมื่อได้รับ โคลนาซีแพม CZP = 0 เมื่อไม่ได้รับ โคลนาซีแพม

GEN = 1 เมื่อเป็นเพศหญิง GEN = 0 เมื่อเป็นเพศชาย

แบบจำลองความผันแปรระหว่างบุคคลและความผันแปรจากสาเหตุอื่นอธิบายด้วยแบบจำลองชนิด proportional model มีค่าความผันแปรระหว่างบุคคลเท่ากับร้อยละ 14 (95% CI: 9.2-17.5) และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่นเท่ากับร้อยละ 19 (95% CI: 16.8-20.0)

Blanco-Serrano และคณะ⁽¹⁹⁾ ได้สร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัลโปรอิกแอซิด โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังจากผู้ป่วยโรคลมชักในประเทศสเปนจำนวน 208 ราย ช่วงอายุ 14-95 ปี วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาในเลือดที่สภาวะคงที่ 534 ตัวอย่าง ผู้ป่วยได้รับยาวัลโปรอิกแอซิดรูปแบบเม็ดเคลือบละลายในลำไส้และยาน้ำ วันละ 2-3 ครั้ง ในขนาดเดิมอย่างน้อย 1 เดือน ใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ชนิด one compartment model with first order absorption and elimination) กำหนดค่าปริมาตรการกระจายยาและค่าคงที่อัตราการดูดซึมยาเป็น 0.2 ลิตรต่อกิโลกรัม และ 1.2 ต่อชั่วโมง ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยของอัตราการกำจัดยาเท่ากับ 0.653 ลิตรต่อชั่วโมง ปัจจัยที่มีผลต่อ CL/F ได้แก่ น้ำหนัก (BW) ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน (DOSE) การได้รับยาคาร์บามาซีปีน (CBZ), เฟนิทอยน์ (PHT) และฟีโนบาร์บิทัล (PB) ร่วมด้วย ได้สมการดังนี้

$$CL/F (L/h) = 0.004 \times BW \times DOSE^{0.304} \times 1.363 \text{ CBZ} \times 1.541 \text{ PHT} \times 1.397 \text{ PB}$$

กำหนด CBZ = 1 เมื่อได้รับยาคาร์บามาซีปีน	CBZ = 0 เมื่อไม่ได้รับยาคาร์บามาซีปีน
PHT = 1 เมื่อได้รับยาเฟนิทอยน์	PHT = 0 เมื่อไม่ได้รับยาเฟนิทอยน์
PB = 1 เมื่อได้รับยาฟีโนบาร์บิทัล	PB = 0 เมื่อไม่ได้รับยาฟีโนบาร์บิทัล

ผลของการเกิดอันตรกิริยาของยากันชักอื่นกับวัลโปรอิกแอซิด พบว่าการได้รับยาคาร์บามาซีปีน เฟนิทอยน์ และฟีโนบาร์บิทัล (PB) ร่วมด้วย ส่งผลให้ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้นร้อยละ 36.3, 54.1 และ 39.7 ตามลำดับ

แบบจำลองมีค่าความผันแปรระหว่างบุคคลเท่ากับร้อยละ 23.39 (95% CI: 4.04-42.7) อธิบายด้วยแบบจำลองชนิด proportional model และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่นเท่ากับ 11.36 มิลลิกรัมต่อลิตร (95% CI: 1.1-21.5) อธิบายด้วยแบบจำลองชนิด additive model เมื่อทดสอบความถูกต้องและแม่นยำของแบบจำลองในผู้ป่วยกลุ่มทดสอบ 30 ราย พบว่าแบบจำลองมีค่าความอคติ

mean prediction error (MPE) เท่ากับ 3.63 (95% CI: -2.10 ถึง 9.36) และค่าความแม่นยำ root mean square prediction error (RMSE) เท่ากับ 15.52 (95% CI: 10.43 ถึง 18.10)

Park และคณะ⁽²⁰⁾ ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิดชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำ เก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าจากผู้ป่วยชาวเกาหลีที่เข้ารับรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการชักครั้งแรก จำนวน 102 ราย ช่วงอายุ 16-81 ปี วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาสูงสุดและต่ำสุดในเลือดทั้งหมด 354 ตัวอย่าง โดยระดับยาในเลือดสูงสุดจะเจาะเลือดหลังให้ยาทางหลอดเลือดดำแบบ loading 10-60 นาที และระดับยาในเลือดต่ำสุดจะเจาะเลือด 60 นาที ก่อนให้ยาทางหลอดเลือดดำแบบ maintenance ผลการศึกษาพบว่า แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์มีลักษณะเป็นแบบหนึ่งห้อง ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาและปริมาตรการกระจายยาคือ น้ำหนัก (BW) ในผู้ป่วยน้ำหนัก 60 กิโลกรัม มีค่าอัตราการกำจัดยาเฉลี่ยเท่ากับ 0.849 ลิตรต่อชั่วโมง และปริมาตรการกระจายยาเฉลี่ยเท่ากับ 15.1 ลิตร แสดงแบบจำลองดังนี้

$$CL \text{ (L/hr)} = 0.849 \times (BW/60)^{0.702}$$

$$Vd \text{ (L)} = 15.1 \times (BW/60)^{0.702}$$

แบบจำลองความผันแปรระหว่างบุคคลและความผันแปรจากสาเหตุอื่นของทั้งอัตราการกำจัดยาและปริมาตรการกระจายยาอธิบายด้วยแบบจำลองชนิด exponential model มีค่าความผันแปรระหว่างบุคคลสำหรับอัตราการกำจัดยาและปริมาตรการกระจายยาเท่ากับร้อยละ 31.78 และ 22.67 ตามลำดับ และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่นเท่ากับร้อยละ 26.7

EL Desoky และคณะ⁽¹⁴⁾ ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิด โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังจากการปฏิบัติงานประจำ ในผู้ป่วยโรคลมชักทั้งเด็กและผู้ใหญ่ชาวอียิปต์ จำนวน 81 ราย อายุเฉลี่ย 20 ปี (ช่วง 3-58 ปี) ผู้ป่วยมีการวัดระดับยาค่ำสุดในสภาวะคงที่ รายละ 1 ตัวอย่าง โดยเจาะวัดระดับยาในเลือดก่อนได้รับยามื้อถัดไป ผู้ป่วยได้รับยาวัลโปรอิกแอซิดรูปแบบเม็ดเคลือบละลายในลำไส้และยาน้ำวันละ 2 ครั้ง ใช้วิธี first-order สำหรับประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ กำหนดค่า Vd เท่ากับ 0.22 ลิตรต่อกิโลกรัม ผลการศึกษาพบว่าแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์มีลักษณะเป็นแบบหนึ่งห้อง อัตราการกำจัดยาแปรผันตรงกับความ

เข้มข้นของยา ค่าอัตราการกำจัดยาเฉลี่ยเท่ากับ 0.581 ลิตรต่อชั่วโมง ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา ได้แก่ อายุ (AGE) ขนาดยาวัลดโปรอิกแอซิดต่อวัน (DOSE, mg/day) การได้รับยาคาร์บามาซิปีนร่วมด้วย (CBZ) และการควบคุมอาการชัก (INDI) แสดงแบบจำลองดังนี้

$$CL/F (L/h) = 0.105 + 0.151CBZ + 0.000248DOSE + 0.0968(AGE/20) + 0.0803INDI$$

กำหนด CBZ = 1 ถ้าได้รับยาคาร์บามาซิปีน CBZ = 0 ถ้าไม่ได้รับยาคาร์บามาซิปีน

INDI = 1 ถ้าผู้ป่วยควบคุมอาการชักไม่ได้ INDI = 0 ถ้าผู้ป่วยควบคุมอาการชักได้

การได้รับยาคาร์บามาซิปีนร่วมด้วยมีผลให้ CL/F ของวัลดโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้น 0.151 ลิตรต่อชั่วโมง อายุที่เพิ่มขึ้นจะทำให้ CL/F ของวัลดโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้น และผู้ป่วยที่ควบคุมอาการชักไม่ได้มีผลให้ CL/F ของวัลดโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้น 0.0803 ลิตรต่อชั่วโมง

แบบจำลองความผันแปรระหว่างบุคคลอธิบายด้วยแบบจำลองชนิด proportional model มีค่าความผันแปรระหว่างบุคคลเท่ากับร้อยละ 23.6 แบบจำลองสำหรับความผันแปรจากสาเหตุอื่นอธิบายด้วยแบบจำลองชนิด additive model มีค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่นเท่ากับ 5.24 มิลลิกรัมต่อลิตร เมื่อทดสอบความถูกต้องและแม่นยำของแบบจำลองในผู้ป่วยกลุ่มทดสอบ 20 ราย พบว่าแบบจำลองมีค่าความอคติ mean prediction error (MPE) เท่ากับ 6.91 (95% CI: -3.678 ถึง 17.5) และค่าความแม่นยำ root mean square prediction error (RMSE) เท่ากับ 24.97 (95% CI: 24.41 ถึง 25.53)

Vucicevic และคณะ⁽²¹⁾ ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลดโปรอิกแอซิด โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังจากผู้ป่วยโรคลมชักในประเทศเซอร์เบีย อายุเฉลี่ย 34.3 ± 11.06 ปี จำนวน 129 ราย วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาในเลือด 200 ตัวอย่าง โดยเจาะวัดระดับยาในเลือดก่อนได้รับยามื้อถัดไป ผู้ป่วยได้รับยาวัลดโปรอิกแอซิดรูปแบบเม็ดเคลือบฟิล์ม วันละ 1-3 ครั้ง ในขนาดยาเดิมอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ชนิดหนึ่งห้อง มีการดูดซึมยาและอัตราการกำจัดยาแปรผันตรงกับความเข้มข้นของยา ประมาณค่าพารามิเตอร์ด้วยวิธี first-order conditional estimation method with interaction (FOCED) กำหนดค่า Vd เท่ากับ 0.14 ลิตรต่อกิโลกรัม และค่า Ka เท่ากับ 0.67 ต่อชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา ได้แก่ น้ำหนัก

(BW) ขนาดยาวัลดโปรอิกแอซิดที่มากกว่า 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน (DOSE) และการได้รับยาโทพิราเมทร่วมด้วย (TPR) แสดงแบบจำลองดังนี้

$$CL/F \text{ (L/hr)} = 0.517 \times (BW/70)^{0.556} \times 1.43^{\text{DOSE}} \times 0.765^{\text{TPR}}$$

กำหนด DOSE = 1 เมื่อได้ยาวัลดโปรอิกแอซิดขนาดมากกว่า 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน

DOSE = 0 เมื่อได้ยาวัลดโปรอิกแอซิดขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน

TPR = 1 เมื่อได้รับยาโทพิราเมท

TPR = 0 เมื่อไม่ได้รับยาโทพิราเมท

ค่า CL/F ของวัลดโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยน้ำหนัก 70 กิโลกรัม เท่ากับ 0.578 ลิตรต่อชั่วโมง ขนาดยาวัลดโปรอิกแอซิดมากกว่า 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน มีผลให้ CL/F ของวัลดโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้นร้อยละ 43 ในขณะที่การได้รับยาโทพิราเมทร่วมด้วย มีผลให้ CL/F ของวัลดโปรอิกแอซิดลดลงร้อยละ 23.5

แบบจำลองสำหรับความผันแปรระหว่างบุคคลอธิบายด้วยแบบจำลองชนิด exponential model มีค่าความผันแปรระหว่างบุคคลเท่ากับร้อยละ 31.9 แบบจำลองสำหรับความผันแปรจากสาเหตุอื่นอธิบายด้วยแบบจำลองชนิด combined (additive-proportional) model โดยค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่นสำหรับ proportional model และ additive model เท่ากับร้อยละ 23.8 และ 13.2 มิลลิกรัมต่อลิตร ตามลำดับ

ในปี 2009 Jiang และคณะ⁽¹⁵⁾ ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลดโปรอิกแอซิด เพื่อประเมินผลของลักษณะทางพันธุกรรม (genotype) ของเอนไซม์ CYP 2C9 และ CYP 2C19 ในผู้ป่วยโรคลมชักชาวจีน จำนวน 177 ราย วิเคราะห์ข้อมูลระดับยาในเลือดจากการปฏิบัติงานประจำทั้งหมด 319 ตัวอย่าง โดยระยะเวลาตั้งแต่รับประทานยามื้อสุดท้ายถึงเวลาที่เจาะวัดระดับยาอยู่ระหว่าง 0-26 ชั่วโมง ผู้ป่วยได้รับวัลดโปรอิกแอซิดชนิดรับประทานเพียงชนิดเดียว ลักษณะทางพันธุกรรมของเอนไซม์ CYP 2C9 และ CYP 2C19 แบ่งเป็น 3 ประเภท คือ 1.) ชนิด wild type (CYP2C19*1/*1 ร่วมกับ CYP2C9*1/*1) มีลักษณะเป็น extensive metabolizers 2.) ชนิด heterozygous (CYP2C19*1/*2 หรือ CYP2C19*1/*3) มีลักษณะเป็น intermediate

metabolizers 3.) ชนิด homozygous (CYP2C19*2/*2 หรือ CYP2C19*2/*3 หรือ CYP2C19*1/*2 ร่วมกับ CYP2C9*1/*3) มีลักษณะเป็น poor metabolizers

ผลการศึกษาพบว่า อัตราการกำจัดยาเท่ากับ 0.391 ลิตรต่อชั่วโมง ปริมาณการกระจายยาเท่ากับ 18.2 ลิตร และค่าคงที่อัตราการดูดซึมยาเท่ากับ 9.34 ต่อชั่วโมง ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา ได้แก่ อายุ (AGE) และลักษณะทางพันธุกรรมของเอนไซม์ CYP 2C9 และ CYP 2C19 โดยลักษณะทางพันธุกรรมของเอนไซม์ CYP 2C9 และ CYP 2C19 ชนิด wild type มีผลให้ CL/F ของวัล โปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้นมากกว่าชนิด heterozygous และ homozygous ตามลำดับ ปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณการกระจายยา ได้แก่ น้ำหนัก (BW) และปัจจัยที่มีผลต่อค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา ได้แก่ ยารูปแบบออกฤทธิ์เนิ่น (SR) ได้สมการดังนี้

$$CL/F (L/h) = 0.0951 \times (1 + e^{0.0267 \times (3 - \text{genotype})}) + 0.0071 \text{ AGE}$$

$$Vd/F (L) = 6.54 \times e^{0.0133 \times BW}$$

$$Ka (hr^{-1}) = 0.424 \times e^{2.76 \times (1 - SR)}$$

กำหนด genotype= 1 เมื่อเป็น wild type, genotype= 2 เมื่อเป็น heterozygous, genotype= 3 เมื่อเป็น homozygous, SR=1 เมื่อเป็นยารูปแบบ SR, SR = 0 เมื่อเป็นยารูปแบบอื่น

แบบจำลองความผันแปรระหว่างบุคคลอธิบายด้วยแบบจำลองชนิด logarithm additive model มีค่าความผันแปรระหว่างบุคคลสำหรับอัตราการกำจัดยา ปริมาณการกระจาย และค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา เท่ากับ ร้อยละ 29.3, 71.9 และ 36.7 ตามลำดับ แบบจำลองความผันแปรจากสาเหตุอื่นอธิบายด้วยแบบจำลองชนิด additive model มีค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่นเท่ากับ 103 มิลลิกรัมต่อลิตร

Jankovic และคณะ⁽²²⁾ ได้สร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัล โปรอิกแอซิด ในผู้ป่วย 2 กลุ่มประชากรแยกกัน คือ ผู้ป่วยโรคลมชักอายุตั้งแต่ 15-65 ปี จำนวน 58 ราย และผู้ป่วยโรคลมชักเด็กอายุตั้งแต่ 1-14 ปี จำนวน 60 ราย ในประเทศเซอร์เบีย ผู้ป่วยได้รับยาวัล โปรอิกแอซิดชนิดรับประทานรูปแบบเม็ดเคลือบฟิล์มและยาน้ำ วันละ 1-3 ครั้ง ในขนาดยาเดิมเป็นเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาในเลือดที่ภาวะคงที่ (steady-state

concentration) โดยส่วนใหญ่เป็นการวัดระดับยาต่ำสุดในเลือดก่อนให้ยามื้อถัดไป ใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ชนิดหนึ่งห้องในการสร้างแบบจำลอง

ผลการศึกษาพบว่า อัตราการกำจัดยาในประชากรเด็กเท่ากับ 0.211 ลิตรต่อชั่วโมงซึ่งน้อยกว่าประชากรผู้ใหญ่ที่มีค่าเท่ากับ 0.520 ลิตรต่อชั่วโมง ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาในประชากรเด็ก คือ น้ำหนัก (BW) และการได้รับคาร์บามาซิปีน (CBZ) ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาในประชากรผู้ใหญ่ คือ น้ำหนักตัว (BW) และการได้รับฟิโนบาร์บิทัล (PB) รวมด้วย ได้แบบจำลองดังนี้

$$\text{เด็ก:} \quad \text{CL/F (L/hr)} = 0.137 + (0.00258 \times \text{BW}) + (0.159 \times \text{CBZ})$$

$$\text{ผู้ใหญ่:} \quad \text{CL/F (L/hr)} = 0.0712 + (0.00502 \times \text{BW}) + (0.539 \times \text{PB})$$

กำหนด CBZ=1 เมื่อได้รับยาคาร์บามาซิปีน CBZ = 0 เมื่อไม่ได้รับยาคาร์บามาซิปีน

PB = 1 เมื่อได้รับยาฟิโนบาร์บิทัล PB = 0 เมื่อไม่ได้รับยาฟิโนบาร์บิทัล

โดย CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดจะเพิ่มขึ้นเมื่อน้ำหนักตัวของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นทั้งในประชากรเด็กและผู้ใหญ่ สำหรับประชากรเด็ก การได้รับยาคาร์บามาซิปีนร่วมด้วยมีผลให้ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้น 0.159 ลิตรต่อชั่วโมง และในประชากรผู้ใหญ่ การได้รับยาฟิโนบาร์บิทัลร่วมด้วย มีผลให้ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้น 0.539 ลิตรต่อชั่วโมง

แบบจำลองความผันแปรระหว่างบุคคลและความผันแปรจากสาเหตุอื่นของทั้งในประชากรผู้ใหญ่และประชากรเด็กอธิบายด้วยแบบจำลองชนิด exponential model โดยในประชากรผู้ใหญ่มีค่าความผันแปรระหว่างบุคคลเท่ากับร้อยละ 20.25 และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่นเท่ากับร้อยละ 20.78 ในประชากรเด็กมีค่าความผันแปรระหว่างบุคคลเท่ากับร้อยละ 19.8 และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่นเท่ากับร้อยละ 23.22

ตารางที่ 4 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอสิดในผู้ป่วยโรคลมชัก

ลำดับ ที่	การศึกษา (ปี)	ประชากรและขนาดยาที่ได้รับ	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ (* ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ)	ผลการศึกษา	
				Base model	
				แบบจำลอง	ค่าพารามิเตอร์
1	Yukawa ⁽¹⁶⁾ (1995)	ประชากร: ชาวญี่ปุ่น: 250 ราย ระดับยาในเลือด: 474 ตัวอย่าง อายุเฉลี่ย: 10.1±5.6 ปี (พิสัย 0.3-32.6 ปี) รูปแบบ: ยามืดและยาน้ำ ขนาดยา: 15.89 ± 5.38 mg/kg/day (พิสัย 5.2-90.0 mg/kg/day) ความถี่: 2-3 ครั้ง/วัน	- อายุ - เพศ* - น้ำหนัก* - ขนาดยาวัลโปรอิกแอสิดต่อวัน*	<u>Structural model</u> N/A <u>Statistical model</u> IIV: proportional model RUV: proportional model	CL/F: 10.4 ml/kg/hr
2	Yukawa และคณะ ⁽¹⁷⁾ (1997)	ประชากร: ชาวญี่ปุ่น 400 ราย ระดับยาในเลือด: 792 ตัวอย่าง อายุเฉลี่ย: 11.5 ปี (พิสัย 0.3-54.8 ปี) รูปแบบ: ยามืดและยาน้ำ ขนาดยา: 16.5 ± 6.0 mg/kg/day (พิสัย 2.4-46.8 mg/kg/day) ความถี่: 2-3 ครั้ง/วัน	- อายุ - เพศ* - น้ำหนัก* - ขนาดยาวัลโปรอิกแอสิดต่อวัน* - คาร์บามาซีปีน* - ฟีนobarบิทัล*	<u>Structural model</u> N/A <u>Statistical model</u> IIV: proportional model RUV: proportional model	CL/F: 11.0 ml/kg/hr

ตารางที่ 4 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชัก

ลำดับ ที่	การศึกษา (ปี)	ประชากรและขนาดยาที่ได้รับ	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ (* ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ)	ผลการศึกษา		
				Base model		Covariate model
				แบบจำลอง	ค่าพารามิเตอร์	
3	Yukawa และคณะ ⁽¹⁸⁾ (2003)	ประชากร: ชาวญี่ปุ่น 286 ราย ระดับยาในเลือด: 523 ตัวอย่าง อายุ: 0.3-32.6 ปี	<ul style="list-style-type: none"> - อายุ - เพศ* - น้ำหนัก* - ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน* - ยาโคลนาซีแพม* 	<p><u>Structural model</u></p> <p>N/A</p> <p><u>Statistical model</u></p> <p>IIV: proportional model</p> <p>RUV: proportional model</p>	<p>CL/F: 10.3 ml/kg/hr</p>	<p>$CL/F \text{ (ml/kg/hr)} = 17.2 \times BW^{-0.264} \times DOSE^{0.159} \times 0.821^{CZP} \times 0.896^{GEN}$</p> <p>IIV: proportional model 14%</p> <p>RUV: proportional model 19%</p>
4	Blanco-Serrano และคณะ ⁽¹⁹⁾ (1999)	<p>ประชากร: ชาวสเปน 208 ราย</p> <p>ระดับยาในเลือด: 534 ตัวอย่าง</p> <p>อายุเฉลี่ย: 27.3 ปี (พิสัย 14-95 ปี)</p> <p>รูปแบบ: ยามีคเคลือบละลายในลำไส้และยาน้ำ</p> <p>ขนาดยา: 17.2 mg/kg/day (พิสัย 5.03-50.0 mg/kg/day)</p> <p>ความถี่: 2-3 ครั้ง/วัน</p>	<ul style="list-style-type: none"> - อายุ - เพศ - น้ำหนัก* - ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน* - คาร์บามาซีปีน* - ฟิโนบาร์บิทัล* - เฟนิทอยน์* 	<p><u>Structural model</u></p> <p>one compartment model with first-order absorption and elimination (ADVAN 2, TRANS 2)</p> <p><u>Statistical model</u></p> <p>IIV: proportional model</p> <p>RUV: additive model</p>	<p>CL/F: 0.653 L/hr</p> <p>Vd: 0.2 L/kg (fixed)</p> <p>Ka: 1.2 /hr (fixed)</p>	<p>$CL/F \text{ (L/h)} = 0.004 \times BW \times DOSE^{0.304} \times 1.363 \text{ CBZ} \times 1.541 \text{ PHT} \times 1.397 \text{ PB}$</p> <p>IIV: proportional model 23.4%</p> <p>RUV: additive model 11.4 mg/L</p>

ตารางที่ 4 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชัก

ลำดับ ที่	การศึกษา (ปี)	ประชากรและขนาดยาที่ได้รับ	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ (* ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ)	ผลการศึกษา		
				Base model		Covariate model
				แบบจำลอง	ค่าพารามิเตอร์	
5	Park และคณะ ⁽²⁰⁾ (2002)	ประชากร: ชาวเกาหลี 102 ราย ระดับยาในเลือด: 354 ตัวอย่าง อายุเฉลี่ย: 45.4±19.2 ปี (พิสัย 16-81 ปี) รูปแบบ: ยาฉีดทางหลอดเลือดดำ ขนาดยา: 17.8 ± 3.8 mg/day (พิสัย 5.5-33.3 mg/day)	- อายุ - เพศ - น้ำหนัก* - ส่วนสูง - ดัชนีมวลกาย (BMI) - ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน	<u>Structural model</u> one compartment model (ADVAN 1, TRANS 2) <u>Statistical model</u> IIV: exponential model RUV: exponential model	N/A	CL (L/hr) = 0.849×(BW/60) ^{0.702} Vd (L) = 15.1× (BW/60) ^{0.702} IIV: 31.78% for CL 22.67% for Vd RUV: 26.7%
6	EL Desoky และคณะ ⁽¹⁴⁾ (2004)	ประชากร: ชาวอียิปต์ 81 ราย ระดับยาในเลือด: 81 ตัวอย่าง อายุเฉลี่ย: 20 ปี (พิสัย 3-58 ปี) รูปแบบ: ยาเม็ดเคี้ยวละลายในลำไส้ และยาน้ำ ขนาดยา: 790 mg/day (พิสัย 200-1,750 mg/day) ความถี่: 2 ครั้ง/วัน	- อายุ* - เพศ - น้ำหนัก - ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน* - คาร์บามาซีปีน* - ขนาดยาคาร์บามาซีปีนต่อวัน - การควบคุมอาการชัก*	<u>Structural model</u> one compartment model with first-order elimination and no absorption <u>Statistical model</u> IIV: proportional model RUV: additive model <u>วิธีประมาณค่าพารามิเตอร์</u> first-order estimation method (FO)	CL/F: 0.581 L/hr Vd: 11.5 L (fixed)	CL/F (L/h) = 0.105 + 0.151 CBZ +0.000248 DOSE+ 0.0968 (AGE/20) + 0.0803 INDI IIV: proportional model 23.6% RUV: additive model 5.24 mg/L

ตารางที่ 4 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชัก

ลำดับ ที่	การศึกษา (ปี)	ประชากรและขนาดยาที่ได้รับ	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ (* ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ)	ผลการศึกษา		
				Base model		Covariate model
				แบบจำลอง	ค่าพารามิเตอร์	
7	Vucicevic และคณะ ⁽²¹⁾ (2009)	ประชากร: เซอร์เบีย 129 ราย ระดับยาในเลือด: 200 ตัวอย่าง อายุเฉลี่ย: 34.3±11.6 ปี รูปแบบ: ยาเม็ดเคลือบฟิล์มออกฤทธิ์เน้น ขนาดยา: 1,108±412 mg/day ความถี่: 1-3 ครั้ง/วัน	<ul style="list-style-type: none"> - อายุ - เพศ - น้ำหนัก* - ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน* - ขนาดยาคาร์บามาซีปีนต่อวัน - ขนาดยาฟิโนบาร์ทิลาล ต่อวัน - สูบบุหรี่ - ลาโมทริจิ้น - เบนโซไดอะซีปีน - โทไพราเมท* 	<p><u>Structural model</u></p> <p>one compartment model with first-order absorption and elimination (ADVAN 2, TRANS 2)</p> <p><u>Statistical model</u></p> <p>IVV: exponential model RUV: combined (additive-proportional) model</p> <p><u>วิธีประมาณค่าพารามิเตอร์</u></p> <p>first-order conditional estimation method with interaction (FOCEI)</p>	<p>CL/F: 0.578 L/hr Vd: 0.14 L/kg (fixed) Ka: 0.67 /hr (fixed)</p>	<p>$CL/F (L/hr) = 0.517 \times (BW/70)^{0.556} \times 1.43^{DOSE} \times 0.765^{TPR}$</p> <p>IVV: exponential model 31.9% RUV: proportional model 23.8% additive model 13.2 mg/L</p>

ตารางที่ 4 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัลโปรอิกแอสิดในผู้ป่วยโรคลมชัก

ลำดับ ที่	การศึกษา (ปี)	ประชากรและขนาดยาที่ได้รับ	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ (* ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ)	ผลการศึกษา		
				Base model		Covariate model
				แบบจำลอง	ค่าพารามิเตอร์	
8	Jankovic และคณะ ⁽²²⁾ (2010)	<p>ประชากรเด็ก: ชาวเซอร์เบีย 58 ราย ระดับยาในเลือด: 65 ตัวอย่าง อายุเฉลี่ย: 7.21±3.63 ปี (พิสัย 1-14 ปี)</p> <p>รูปแบบ: ยาเม็ดออกฤทธิ์เนิ่นและยาน้ำ ขนาดยา: 596.92±269.28 mg/day (พิสัย 200-1,250 mg/day) ความถี่: 1-3 ครั้ง/วัน</p>	<ul style="list-style-type: none"> - อายุ - เพศ - น้ำหนัก* - ขนาดยาวัลโปรอิกแอสิดต่อวัน - คาร์บามาซีปีน* - ลาโมทริจิน - ฟิโนบาร์บิทัล* 	<p><u>Structural model</u> one compartment model without absorption (ADVAN 1)</p> <p><u>Statistical model</u> IIV: exponential model RUV: exponential mode</p>	CL/F: 0.211 L/hr	<p>CL/F (L/hr) = 0.137 + (0.00258 × BW) + (0.159 × CBZ)</p> <p>IIV: exponential model 19.8% RUV: exponential model 23.22%</p>
		<p>ประชากรผู้ใหญ่: เซอร์เบีย 60 ราย ระดับยาในเลือด: 63 ตัวอย่าง อายุเฉลี่ย: 33.97±16.41 ปี (พิสัย 15-65 ปี)</p> <p>รูปแบบ: ยาเม็ดออกฤทธิ์เนิ่นและยาน้ำ ขนาดยา: 1053.97±326.77 mg/day (พิสัย 500-2,000 mg/day) ความถี่: 1-3 ครั้ง/วัน</p>	<ul style="list-style-type: none"> - อายุ - เพศ - น้ำหนัก* - ขนาดยาวัลโปรอิกแอสิดต่อวัน - คาร์บามาซีปีน - ลาโมทริจิน - ฟิโนบาร์บิทัล* 	<p><u>Structural model</u> one compartment model without absorption (ADVAN 1)</p> <p><u>Statistical model</u> IIV: exponential model RUV: exponential model</p>	CL/F: 0.52 L/hr	<p>CL/F(L/hr) = 0.0712 + (0.00502 × BW) + (0.539 × PB)</p> <p>IIV: exponential model 20.25% RUV: exponential model 20.78%</p>

ตารางที่ 4 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชัก

ลำดับ ที่	การศึกษา (ปี)	ประชากรและขนาดยาที่ได้รับ	ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ (* ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ)	ผลการศึกษา		
				Base model		Covariate model
				แบบจำลอง	ค่าพารามิเตอร์	
9	Jiang และคณะ ⁽¹⁵⁾ (2009)	ประชากร: ชาวจีน 177 ราย ระดับยาในเลือด: 319 ตัวอย่าง อายุเฉลี่ย: 24.54 ปี (พิสัย 2.83-77 ปี) ขนาดยา: 14.88 mg/kg/day (พิสัย 3.64-36 mg/kg/day)	<ul style="list-style-type: none"> - อายุ* - น้ำหนัก* - ส่วนสูง - รูปแบบยา* - ลักษณะทางพันธุกรรม (genotype) ของเอนไซม์ CYP 2C9 และ CYP 2C19* 	<p><u>Structural model</u></p> <p>N/A</p> <p><u>Statistical model</u></p> <p>IIV: logarithm additive model</p> <p>RUV: additive model</p>	<p>CL/F: 0.391 L/hr</p> <p>V/F: 18.2 L</p> <p>Ka: 9.34 /hr</p>	<p>$CL/F (L/h) = 0.0951 \times (1 + e^{0.0267 \times (3 - genotype)}) + 0.0071 \text{ AGE}$</p> <p>$Vd/F (L) = 6.54 \times e^{0.0133 \times BW}$</p> <p>$Ka (/hr) = 0.424 \times e^{2.76 \times (1 - SR)}$</p> <p>IIV: 29.3% for CL 71.9% for Vd</p> <p>RUV: 103 mg/L</p>

หมายเหตุ N/A คือ ไม่มีข้อมูล, IIV คือ interindividual variability, RUV คือ residual unexplained variability, AGE คือ อายุ (ปี), BW คือ น้ำหนัก (กิโลกรัม), GEN คือ เพศ, DOSE คือ ขนาดยา วัลโปรอิกแอซิดต่อวัน, CBZ คือ คาร์บามาซีปีน, PB คือ ฟิโนบาร์บิทัล, PHT คือ เฟนิทอยน์, CZP คือ โคลนาซีแพม, TPR คือ โทพิราเมท, INDI คือ การควบคุมอาการชัก, SR คือ รูปแบบยาออกฤทธิ์เนิ่น (sustained-release)

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลของโรงพยาบาลในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยาวัลโปรอิกแอสิดรูปแบบรับประทาน แผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยาและกุมารประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร เพื่อนำมาสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอสิดสำหรับผู้ป่วยโรคลมชัก

ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยโรคลมชักอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยาวัลโปรอิกแอสิดรูปแบบรับประทาน แผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยาและกุมารประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรคลมชักอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยาวัลโปรอิกแอสิดรูปแบบรับประทาน เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยาและกุมารประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร ระหว่างเดือนมิถุนายน 2548 ถึงเดือนธันวาคม 2555

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย

1. เกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย
 - 1.1 ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป
 - 1.2 ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคลมชัก
 - 1.3 ผู้ป่วยได้รับยาวัลโปรอิกแอสิดรูปแบบรับประทาน ในขนาดยาเดิมต่อเนื่องเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์

1.4 ผู้ป่วยได้รับยาวัตโปรติกแอสิดชนิดเดียว หรือได้ร่วมกับยากันชักอื่น ได้แก่ คาร์บามาซีปีน เฟนิทอยน์ และฟิโนบาร์บิทัล

1.5 ผู้ป่วยที่มีผลตรวจวัดระดับยาวัตโปรติกแอสิดในเลือด

2. เกณฑ์คัดผู้ป่วยออกจากการวิจัย

2.1 ผู้ป่วยตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร

2.2 ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา

2.3 ผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่เพียงพอในการวิเคราะห์ผล

ขั้นตอนดำเนินการวิจัย

1. เสนอโครงการวิจัยต่อคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยาเพื่อได้รับการพิจารณาและรับรองให้การดำเนินการวิจัย ณ สถาบันประสาทวิทยา

2. เก็บข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและฐานข้อมูลของสถาบันประสาทวิทยา โดยใช้แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก ก) ซึ่งประกอบด้วย

2.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว

2.2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ประกอบด้วย ผลตรวจค่าการทำงานของตับ ได้แก่ ระดับเอนไซม์ AST ระดับเอนไซม์ ALT และระดับแอลบูมิน ณ วันที่มีการวัดระดับยาหรือก่อนวันที่วัดระดับยาไม่เกิน 6 เดือน

2.3 ข้อมูลเกี่ยวกับยาวัตโปรติกแอสิด ได้แก่ ขนาดและวิธีรับประทานยาต่อวัน ระยะห่างของการให้ยา (interval) วันเวลาที่เริ่มใช้ยา ระดับยาวัตโปรติกแอสิดในเลือด เวลาที่เจาะวัดระดับยา

2.4 ข้อมูลเกี่ยวกับยา คาร์บามาซีปีน เฟนิทอยน์ และฟิโนบาร์บิทัล ได้แก่ ขนาดและวิธีรับประทานยา วันเวลาที่เริ่มใช้ยาแต่ละชนิด

3. สร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้โปรแกรม NONMEM version VII (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD) ประมาณค่าพารามิเตอร์ด้วยวิธี first-order conditional estimation method with interaction (FOCEI) ดังนี้

3.1 สร้าง base model ซึ่งประกอบด้วย 2 ส่วน คือ

3.1.1 แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (Structural model) อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในพลาสมาหรือในเลือดกับเวลา ทดสอบด้วยแบบจำลองชนิด one compartment model และ two compartment model

3.1.2 แบบจำลองทางสถิติ (Statistical model)

3.1.2.1 แบบจำลองความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability model) ทดสอบด้วยแบบจำลอง 3 แบบ คือ additive model, proportional model และ exponential model ดังนี้

$$\text{Additive model: } CL_i = TVCL + \eta$$

$$\text{Proportional model: } CL_i = TVCL \times (1 + \eta)$$

$$\text{Exponential model: } CL_i = TVCL \times \exp \eta$$

เมื่อ CL_i คือ individual clearance, TVCL คือ typical value clearance (average value), η คือ interindividual variability

3.1.2.2 แบบจำลองความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual variability model) ทดสอบด้วยแบบจำลอง 4 แบบ คือ additive model, proportional model, exponential model และ combined (additive-proportional) model ดังนี้

$$\text{Additive model: } C_{obs, ij} = C_{pred ij} + \epsilon_{ij}$$

$$\text{Proportional model: } C_{obs, ij} = C_{pred ij} \times (1 + \epsilon_{ij})$$

$$\text{Exponential model: } C_{obs, ij} = C_{pred ij} \times \exp \epsilon_{ij}$$

$$\text{Additive-proportional model: } C_{obs, ij} = C_{pred ij} + C_{pred ij} \cdot \epsilon_{1 ij} + \epsilon_{2 ij}$$

เมื่อ $C_{pred ij}$ คือ individual predicted concentration ของผู้ป่วยคนที่ i ที่เวลา j , $C_{obs, ij}$ คือ observed concentration ของผู้ป่วยคนที่ i ที่เวลา j , ϵ_{ij} คือ residual variability

3.2 Covariate model เป็นแบบจำลองที่นำปัจจัยต่าง ๆ (covariates) ที่ต้องการศึกษา คือ อายุ เพศ น้ำหนักตัว ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน ระดับเอนไซม์ AST ระดับเอนไซม์ ALT ยาต้านชักอื่นที่ใช้ร่วม ได้แก่ คาร์บามาซีปีน เฟนิทอยน์ และฟิโนบาร์บิทัล มาสร้างแบบจำลองโดยใช้วิธี stepwise forward addition และ stepwise backward elimination

3.2.1 วิธี stepwise forward addition เป็นการเพิ่มปัจจัยครั้งละ 1 ปัจจัยเข้าสู่ base model แทนที่การคัดเลือกปัจจัยดังกล่าว พิจารณาจากการลดลงของค่า OFV ของ covariate model เปรียบเทียบกับ base model ถ้าค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 ($\chi^2=3.84$; $p<0.05$, $df=1$) ถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการเลือกปัจจัยในแต่ละขั้นตอนจะพิจารณาจากความแตกต่างของค่า OFV ที่ลดลงมากที่สุดเป็นลำดับแรก จากนั้นปัจจัยอื่น ๆ จะถูกนำมาทดสอบต่อไป จนกระทั่งไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีก จะเรียกแบบจำลองที่ประกอบด้วยปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิตินี้ว่า full model

ปัจจัยที่เป็น continuous covariates ได้แก่ อายุ น้ำหนักตัว ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน ระดับเอนไซม์ AST ระดับเอนไซม์ ALT ทดสอบด้วย linear covariate model, power covariate model และ exponential covariate model ดังนี้

$$\text{Linear covariate model: } CL = \theta_1 + \theta_2 (\text{COV} - \text{COV}_{\text{median}})$$

$$\text{Power covariate model: } CL = \theta_1 \times (\text{COV} / \text{COV}_{\text{median}})^{\theta_2}$$

$$\text{Exponential covariate model: } CL = \theta_1 \times \exp[\theta_2 \times (\text{COV} - \text{COV}_{\text{median}})]$$

เมื่อ θ_1 คือ typical value parameter ที่ individual covariate เท่ากับ median, θ_2 คือ ค่าที่เปลี่ยนแปลงของ individual parameter เมื่อ covariate เปลี่ยนไป 1 หน่วย, COV คือ continuous covariate และ $\text{COV}_{\text{median}}$ คือ ค่า median ของ continuous covariate

สำหรับปัจจัยที่เป็น categorical covariates ได้แก่ เพศ ยาต้านชักอื่นที่ใช้ร่วม คือ คาร์บามาซีปีน เฟนิทอยน์ และฟิโนบาร์บิทัล ทดสอบด้วย fractional change covariate model ดังนี้

Fractional change covariate model: $CL = \theta_1 \times (1 + \theta_2 \times COV)$

เมื่อ θ_1 คือ typical value parameter เมื่อผู้ป่วยมีปัจจัย, θ_2 คือ ค่าที่เปลี่ยนแปลงของ individual parameter เมื่อผู้ป่วยมีปัจจัย และ COV คือ categorical covariate

3.2.2 วิธี stepwise backward elimination เป็นขั้นตอนการกำจัดปัจจัยออกจาก full model ทีละ 1 ปัจจัย โดยคัดเลือกปัจจัยจากการเพิ่มขึ้นของค่า OFV ของ covariate model ที่นำปัจจัยนั้นออก ถ้าค่า OFV เพิ่มขึ้นมากกว่า 6.64 ($\chi^2=6.64$; $p<0.01$, $df=1$) ถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยดังกล่าวจะรวมเข้าสู่แบบจำลอง แต่ถ้าค่า OFV เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 6.64 ปัจจัยนั้นจะถูกกำจัดออกจากแบบจำลอง ปัจจัยอื่น ๆ จะถูกนำมาทดสอบ จนกระทั่งไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีกจะได้แบบจำลองสุดท้ายเรียกว่า final model

4. ประเมินแบบจำลอง โดยพิจารณาจาก

4.1 ค่า objective function value (OFV) มีค่าน้อยที่สุด

4.2 ความเหมาะสมและความแม่นยำของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ทำนายได้จากแบบจำลอง ได้แก่ % RSE ของค่าพารามิเตอร์มีค่าน้อย, ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลและความผันแปรจากสาเหตุอื่นมีค่าน้อย

4.3 การวิเคราะห์กราฟความสัมพันธ์ (graphical analysis) สร้างกราฟความสัมพันธ์ ได้แก่ กราฟ population predicted concentration (PRED) กับ observed concentration กราฟ individual predicted concentration (IPRED) กับ observed concentration เพื่อพิจารณาความสอดคล้องสัมพันธ์กันและกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residual กับ population predicted concentration และ time after last dose เพื่อพิจารณาว่าการกระจายตัวของ conditional weighted residual

5. ทดสอบความถูกต้องของ final model ด้วยวิธี bootstrap โดยใช้โปรแกรม Perl-speaks-NONMEM (PsN) (<http://psn.sourceforge.net>) โปรแกรมจะทำการสุ่มตัวอย่างใหม่จากผู้ป่วยทั้งหมด 1,000 กลุ่ม โดยใช้ final model ในการหาค่าพารามิเตอร์ และค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ

95 จากกลุ่มตัวอย่าง bootstrap 1,000 กลุ่ม เพื่อเปรียบเทียบกับค่าพารามิเตอร์จากกลุ่มที่ศึกษา (original data set)

การตรวจวัดระดับยาในเลือด

ข้อมูลของระดับยาวัลโปรอิกแอซิด รวบรวมจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและฐานข้อมูลของโรงพยาบาล ที่ได้จากห้องปฏิบัติการของสถาบันประสาทวิทยา โดยมีขั้นตอนการตรวจวัดระดับยา ดังนี้ นำตัวอย่างเลือด (clot blood) 5 มิลลิลิตร ปั่นด้วยเครื่อง Rotina 38 (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Germany) ด้วยความเร็ว 3,500 รอบต่อนาที เป็นเวลา 10 นาที นำซีรัมตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาวัลโปรอิกแอซิด ด้วยวิธี particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay โดยเครื่อง SYNCHRON LX[®] System (Beckma Couter Inc, California, USA) ซึ่งมีช่วงการวิเคราะห์ที่ 10-150 มิลลิกรัมต่อลิตร มีค่า coefficient of variation เท่ากับร้อยละ 4.09 ณ ช่วงความเข้มข้นของยา 20-123 มิลลิกรัมต่อลิตร

การวิเคราะห์ทางสถิติ

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยใช้สถิติเชิงพรรณนา โดยใช้โปรแกรม SPSS for Window version 17.0 (SPSS Co.,Ltd., Bangkok, Thailand) ข้อมูลเชิงปริมาณแสดงในรูปจำนวน ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน พิสัย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลเชิงคุณภาพแสดงในรูปความถี่และร้อยละ
2. การสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ วิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม NONMEM version VII (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD) และ โปรแกรม Perl-speaks-NONMEM (PsN) (<http://psn.sourceforge.net>)

อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

1. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก ก)
2. เวชระเบียนผู้ป่วยนอกและฐานข้อมูลของสถาบันประสาทวิทยา
3. โปรแกรม NONMEM version VII (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD)
4. โปรแกรม Perl-speaks-NONMEM (PsN) (<http://psn.sourceforge.net>)

5. โปรแกรม SPSS for Window version 17.0 (SPSS Co.,Ltd., Bangkok, Thailand)

การพิจารณาด้านจริยธรรม

การศึกษานี้เป็นการรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลของผู้ป่วยโรคลมชัก ณ สถาบันประสาทวิทยา ผู้วิจัยเสนอ โครงร่างการวิจัยต่อคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา และการศึกษานี้ผ่านการพิจารณาและได้รับการรับรองจากคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข เลขที่ 46/2555 วันที่ 24 สิงหาคม 2555 (ภาคผนวก ค)

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผลการวิจัยประกอบด้วย 4 ส่วน

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยการใช้ยาวัลโปรอิกแอสิดและระดับยาวัลโปรอิกแอสิดในเลือด

ส่วนที่ 2 การวิเคราะห์หา base model

ส่วนที่ 3 การวิเคราะห์หา covariate model

ส่วนที่ 4 Final model และการทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองด้วยวิธี bootstrap

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย การใช้ยาวัลโปรอิกแอสิดและระดับยาวัลโปรอิกแอสิดในเลือด

จากการรวบรวมข้อมูลในผู้ป่วยโรคลมชักอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยาและกุมารประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร ระหว่างเดือนมิถุนายน 2548 ถึงเดือนธันวาคม 2555 มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 136 ราย มีการวัดระดับยาวัลโปรอิกแอสิดทั้งหมด 215 ตัวอย่าง

ผู้ป่วยทั้งหมด 136 ราย เป็นเพศชาย 81 ราย คิดเป็นร้อยละ 59.6 และเพศหญิง 55 ราย คิดเป็นร้อยละ 40.4 อายุเฉลี่ย 36.8 ± 17.6 ปี (พิสัย 15.3-84.7 ปี) น้ำหนักเฉลี่ย 62.7 ± 13.3 กิโลกรัม (พิสัย 37-117 กิโลกรัม) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบมีการตรวจระดับเอนไซม์ AST 87 ราย คิดเป็นร้อยละ 64.0 ระดับเอนไซม์ AST ในเลือดเฉลี่ยเท่ากับ 24.6 ± 9.8 ยูนิตต่อลิตร การตรวจระดับเอนไซม์ ALT พบ 88 ราย คิดเป็นร้อยละ 64.7 ระดับเอนไซม์ ALT ในเลือดเฉลี่ยเท่ากับ 22.1 ± 14.2 ยูนิตต่อลิตร และการตรวจระดับแอลบูมิน พบ 34 ราย คิดเป็นร้อยละ 25.0 ระดับแอลบูมินในเลือดเฉลี่ยเท่ากับ 3.8 ± 0.3 กรัมต่อเดซิลิตร ผู้ป่วยได้รับขนาดยาวัลโปรอิกแอสิดเฉลี่ย 1083.8 ± 494.8 มิลลิกรัมต่อวัน (พิสัย 100-2,000 มิลลิกรัมต่อวัน) โดยได้รับยาวัลโปรอิกแอสิดวันละ 1-3 ครั้ง เมื่อเปรียบเทียบกับน้ำหนักเฉลี่ยของผู้ป่วย พบว่าขนาดยาวัลโปรอิกแอสิดเฉลี่ยเท่ากับ 17.5 ± 7.8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ดังตารางที่ 5

ในการวัดระดับยาวัลดโปรอิกแอสิดทั้งหมด 215 ตัวอย่าง มีผู้ป่วยได้รับยาวัลดโปรอิกแอสิดชนิดเดียว จำนวน 78 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 36.3 ได้รับยาคาร์บามาซีปีนร่วมด้วยจำนวน 49 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 22.8 ได้รับฟิโนบาร์บิทัลร่วมด้วย จำนวน 23 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 10.7 ได้รับเฟนิทอยน์ร่วมด้วยจำนวน 43 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 20 ได้รับยาคาร์บามาซีปีนและยาฟิโนบาร์บิทัล จำนวน 6 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 2.8 ได้รับยาคาร์บามาซีปีนและยาเฟนิทอยน์ จำนวน 5 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 2.3 และได้รับยาฟิโนบาร์บิทัลและยาเฟนิทอยน์ จำนวน 11 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 5.1 ดังตารางที่ 6 ในการวัดระดับยาวัลดโปรอิกแอสิดในเลือดของผู้ป่วย 136 ราย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีวัดระดับยาวัลดโปรอิกแอสิดในเลือด 1 ครั้ง จำนวน 87 ราย (พิสัยของการวัดระดับยา 1-6 ครั้งต่อราย) ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 5 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย จำนวน 136 ราย

ข้อมูลทั่วไป	ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่ามัธยฐาน (พิสัย)
อายุ (ปี)	36.8 \pm 17.6	35.6 (15.3-84.7)
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	62.7 \pm 13.3	61.9 (31-117)
ขนาดยาวัลดโปรอิกแอสิดต่อวัน (มิลลิกรัม/วัน)	1083.8 \pm 494.8	1,000 (100-2,000)
ขนาดยาวัลดโปรอิกแอสิดต่อน้ำหนักตัวต่อ วัน (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)	17.5 \pm 7.8	16.8 (1.5-44.0)
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ		
เอนไซม์ AST: (ยูนิตต่อลิตร)*	24.6 \pm 9.8	23 (11-79)
เอนไซม์ ALT: (ยูนิตต่อลิตร)*	22.1 \pm 14.2	19 (5-80)
แอลบูมิน: (กรัมต่อเดซิลิตร)*	3.8 \pm 0.3	3.8 (2.8-4.6)

หมายเหตุ *จำนวนผู้ป่วยที่มีการตรวจระดับเอนไซม์ AST 87 ราย, ระดับเอนไซม์ ALT 88 ราย และระดับแอลบูมิน 34 ราย

ตารางที่ 6 ข้อมูลการใช้ยาลิโปอิกแอซิดและยากันชักชนิดอื่น จำนวน 215 ตัวอย่าง

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

ตารางที่ 7 การวัดระดับยาลิโปอิกแอซิดในเลือด จำนวน 136 ราย

การวัดระดับยาลิโปอิกแอซิดในเลือด	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
วัดระดับยาลิโปอิกแอซิด 1 ครั้ง	87	63.9
วัดระดับยาลิโปอิกแอซิด 2 ครั้ง	33	24.3
วัดระดับยาลิโปอิกแอซิด 3 ครั้ง	8	5.9
วัดระดับยาลิโปอิกแอซิด 4 ครั้ง	5	3.7
วัดระดับยาลิโปอิกแอซิด 6 ครั้ง	3	2.2

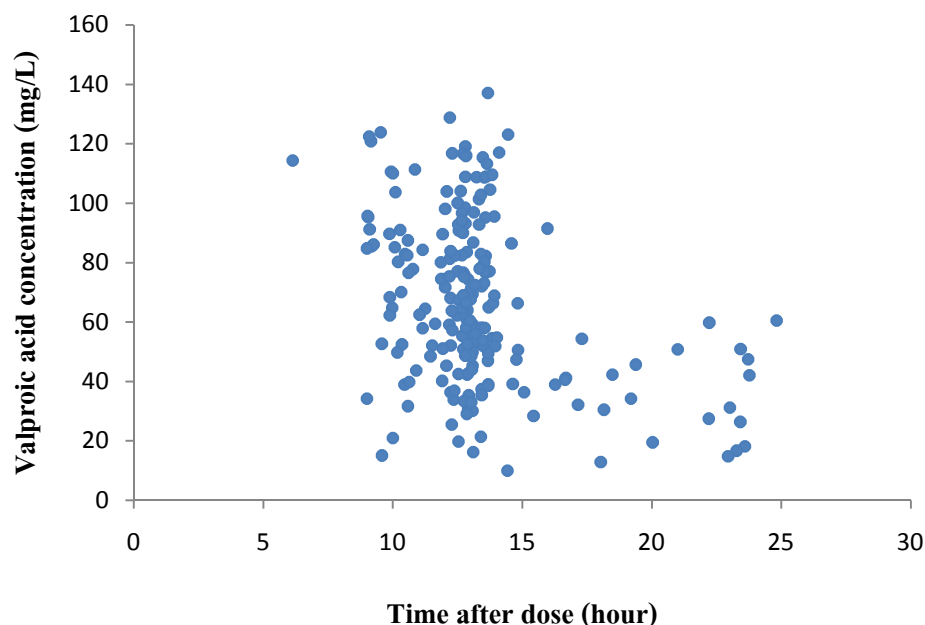
การวัดระดับยาวัลดโปรอิกแอซิดทั้งหมด 215 ตัวอย่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาวัลดโปรอิกแอซิดรูปแบบเม็ดออกฤทธิ์เนิ่น (controlled-release tablet) มีระดับยาเฉลี่ย เท่ากับ 66.84 ± 27.89 มิลลิกรัมต่อลิตร (พิสัย 10-137.1 มิลลิกรัมต่อลิตร) เมื่อแบ่งตามช่วงการรักษา พบว่าระดับยาวัลดโปรอิกแอซิดที่น้อยกว่า 50 มิลลิกรัมต่อลิตร จำนวน 63 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 29.3 ระดับยาวัลดโปรอิกแอซิดระหว่าง 50-100 มิลลิกรัมต่อลิตร จำนวน 122 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 56.7 และระดับยาวัลดโปรอิกแอซิดที่มากกว่า 100 มิลลิกรัมต่อลิตร จำนวน 30 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 14 ดังตารางที่ 8

การวัดระดับยาในเลือดส่วนใหญ่เป็นการวัดระดับยาต่ำสุดในเลือด (trough concentration) จำนวน 131 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 61 ของระดับยาทั้งหมด ระยะเวลาตั้งแต่รับประทานยาถึงเวลาที่วัดระดับยาวัลดโปรอิกแอซิดในเลือด (time after last dose) อยู่ระหว่าง 6.1-24.8 ชั่วโมง ภาพที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาวัลดโปรอิกแอซิดในเลือดกับระยะเวลาตั้งแต่รับประทานยาถึงเวลาที่วัดระดับยา

ตารางที่ 8 ระดับยาวัลดโปรอิกแอซิดในเลือด

ระดับยาวัลดโปรอิกแอซิดในเลือด*	ค่าเฉลี่ย* \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	จำนวน (ร้อยละ)
ระดับยาวัลดโปรอิกแอซิดในเลือด (mg/L)	66.84 ± 27.89	-
ระดับยาวัลดโปรอิกแอซิดน้อยกว่า 50 mg/L	-	63 (29.3)
ระดับยาวัลดโปรอิกแอซิด 50-100 mg/L	-	122 (56.7)
ระดับยาวัลดโปรอิกแอซิดมากกว่า 100 mg/L	-	30 (14)

หมายเหตุ *ระดับยาวัลดโปรอิกแอซิดในเลือดจำนวน 215 ตัวอย่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาวัลดโปรอิกแอซิดรูปแบบเม็ดออกฤทธิ์เนิ่น (controlled-release tablet)



ภาพที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยาวัลโปรอิกแอซิดกับเวลา

ส่วนที่ 2 การวิเคราะห์หา base model

นำข้อมูลระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือดทั้งหมด 215 ตัวอย่างจากผู้ป่วยโรคลมชัก 136 ราย มาวิเคราะห์หาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (structural model) โดยทดสอบด้วยแบบจำลองชนิดหนึ่งห้อง (one compartment model) และแบบจำลองชนิดสองห้อง (two compartment model) ส่วนความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability) ทดสอบด้วยแบบจำลอง 3 แบบ คือ additive model, proportional model และ exponential model ความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual variability) ทดสอบด้วยแบบจำลอง 4 แบบ คือ additive model, proportional model, exponential model และ combined (additive-proportional) model

ผลการวิเคราะห์พบว่า แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสมกับข้อมูลระดับยาวัลโปรอิกแอซิดของการศึกษานี้ คือ แบบจำลองชนิด one compartment model with first order absorption and elimination (ADVAN 2, TRANS 2) แบบจำลองความผันแปรระหว่างบุคคลและแบบจำลองความผันแปรจากสาเหตุอื่นที่เหมาะสม คือแบบจำลอง proportional model ทั้งสองชนิด เนื่องจากเป็นแบบจำลองที่มีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสม มีร้อยละ relative

standard error (%RSE) ของค่าพารามิเตอร์ต่ำที่สุด คือ %RSE ของ CL/F เท่ากับ 5.18 %RSE ของ Vd/F เท่ากับ 36.91 และมีค่า OFV น้อยที่สุด คือ 1629.105 ดังตารางที่ 9

การทดสอบแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ด้วย two compartment model พบว่าไม่สามารถประเมินค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้ อาจเนื่องจากระดับยาวัลด โปรอิกแอซิดในเลือดส่วนใหญ่เป็นระดับยาค่ำสุด ข้อมูลระดับยาในช่วงการดูดซึมยา (absorption phase) และช่วงการกระจายยา (distribution phase) ไม่เพียงพอสำหรับวิเคราะห์แบบจำลองชนิด two compartment model นอกจากนี้ข้อมูลระดับยาดังกล่าวไม่เพียงพอในการวิเคราะห์หาค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของปริมาตรการกระจายยา (apparent volume of distribution, Vd/F) ค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา (absorption rate constant, Ka) และค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของ Ka ผู้วิจัยจึงกำหนดให้ความผันแปรระหว่างบุคคลของ Vd/F เท่ากับศูนย์ และกำหนดค่า Ka ของประชากรเท่ากับ 0.35 ต่อชั่วโมง ซึ่งเป็นค่า Ka ของยาวัลด โปรอิกแอซิดรูปแบบออกฤทธิ์เน้นจากการศึกษาของ Royer-Morrot และคณะ⁽⁴⁹⁾

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลด โปรอิกแอซิดจาก base model พบว่า อัตราการกำจัดยา (apparent oral clearance, CL/F) เท่ากับ 0.679 ลิตรต่อชั่วโมง (95% CI: 0.610-0.748) Vd/F เท่ากับ 19.1 ลิตร (95% CI: 5.3-32.9) ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของ CL/F เท่ากับร้อยละ 27.68 (95% CI: 20.18-33.54) และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่นเท่ากับร้อยละ 30.72 (95% CI: 25.11-35.64) ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 9 การวิเคราะห์ statistical model ของแบบจำลองรูปแบบต่าง ๆ

IIV model	RUV model	OFV	CL/F		Vd/F		หมายเหตุ
			THETA	%RSE	THETA	%RSE	
Additive	Additive	1636.367	0.688	4.71	15.8	31.58	
	Proportional	1629.105	0.679	5.58	19.1	43.19	
	Exponential	1629.105	0.679	5.45	19.1	41.25	
	Combined	1600.942	0.688	5.48	16.1	41.81	%RSE of ϵ_1 = 138.73
Proportional	Additive	1636.367	0.688	4.86	15.8	33.61	
	Proportional	1629.105	0.679	5.18	19.1	36.91	
	Exponential	1629.105	0.679	6.16	19.1	51.94	
	Combined	1600.942	0.688	5.16	16.1	38.01	%RSE of ϵ_1 = 137.37
Exponential	Additive	1644.016	0.676	5.00	16.5	38.18	
	Proportional	1630.843	0.679	5.93	22.8	57.46	
	Exponential	1630.843	0.679	5.92	22.8	57.02	
	Combined	1608.748	0.676	4.75	16.8	34.46	%RSE of ϵ_1 = 177.57

หมายเหตุ IIV model คือ interindividual variability model, RUV model คือ residual unexplained variability model, RSE คือ relative standard error

ตารางที่ 10 ค่าพารามิเตอร์ของยาวัลโปรอิกแอซิดที่ได้จาก base model

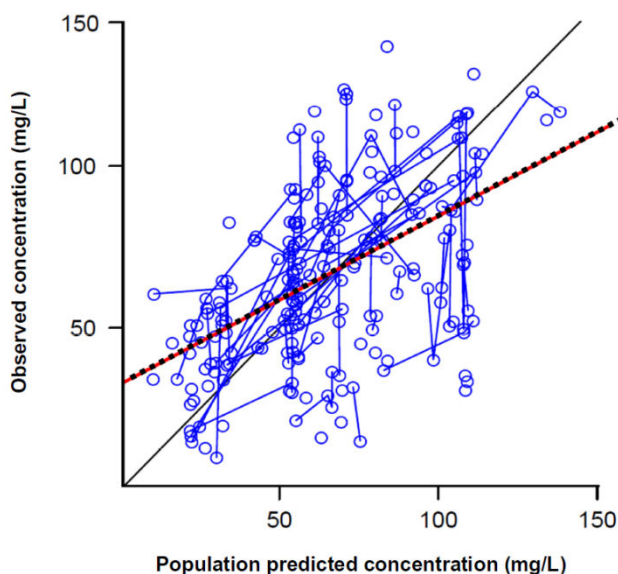
Parameter	Estimates value	Standard error	%RSE	95% CI
CL/F (L/hr)	0.679	0.035	5.18	0.610-0.748
Vd/F (L)	19.1	7.05	36.91	5.3-32.9
Ka (hr ⁻¹)	0.35 (fixed)	-	-	-
Interindividual variability of CL/F (%CV)	0.0766 (27.68)	0.0183	23.89	0.0407-0.1124
Residual variability (%CV)	0.0944 (30.72)	0.016	16.95	0.0630-0.1258

หมายเหตุ - % relative standard error (%RSE) = (standard error/ estimate parameter)×100

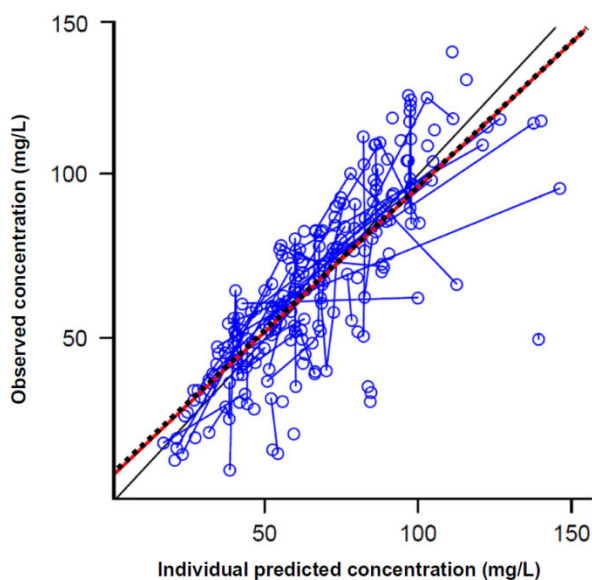
- 95% confident interval (95%CI) = parameter estimate ± (1.96 × standard error)

- % coefficient of variation (%CV) = sqrt(estimate parameter) × 100

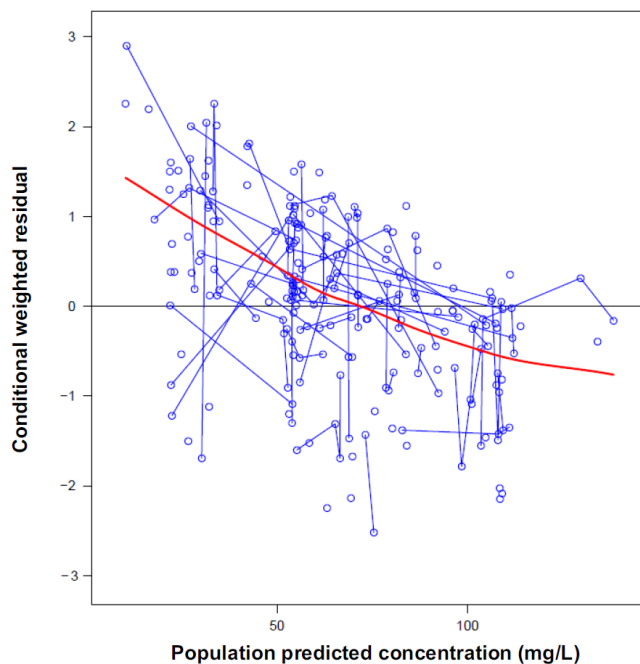
เมื่อประเมิน goodness of fit ของระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือดที่ทำนายได้จาก base model พบว่าความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration (PRED) กับ observed concentration และความสัมพันธ์ระหว่าง individual predicted concentration (IPRED) กับ observed concentration มีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกันดังภาพที่ 3 และ 4 ตามลำดับ สำหรับความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residual (CWRES) กับ population predicted concentration และความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residual (CWRES) กับ time after last dose พบว่า การกระจายตัวของ conditional weighted residual อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ คือ ± 3 ⁽²⁷⁾ ดังภาพที่ 5 และ 6 ตามลำดับ



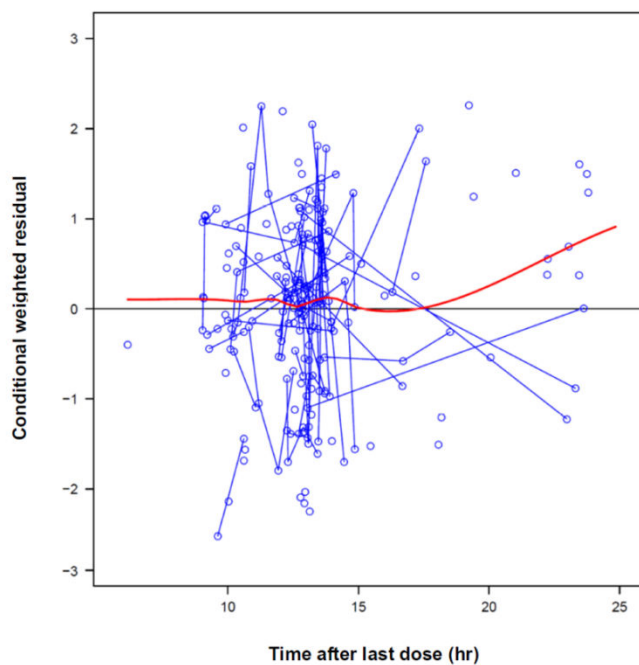
ภาพที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่าง observed concentration กับ population predicted concentration (PRED) ของ base model (เมื่อ — คือ line of identity , - - - คือ เส้นแสดงความสัมพันธ์ของค่าเฉลี่ย observed concentration กับ PRED และ o—o คือ เส้นที่เชื่อมระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในผู้ป่วยรายเดียวกัน)



ภาพที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่าง observed concentration กับ individual predicted concentration (IPRED) ของ base model (เมื่อ — คือ line of identity , - - - คือ เส้นแสดงความสัมพันธ์ของค่าเฉลี่ย observed concentration กับ IPRED และ o—o คือ เส้นที่เชื่อมระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในผู้ป่วยรายเดียวกัน)



ภาพที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residual กับ population predicted concentration ของ base model (\circ — \circ คือ เส้นที่เชื่อมระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในผู้ป่วยรายเดียวกัน)



ภาพที่ 6 ความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residual กับ time after last dose ของ base model (\circ — \circ คือ เส้นที่เชื่อมความเข้มข้นของระดับยาในผู้ป่วยรายเดียวกัน)

ส่วนที่ 3 การวิเคราะห์หา covariate model

การศึกษานี้ นำปัจจัยที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชศาสตร์ของยาวัลโปรอิกแอซิด ทั้งหมด 9 ปัจจัย คือ อายุ เพศ น้ำหนักตัว ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน ระดับเอนไซม์ AST ระดับเอนไซม์ ALT ยกเว้นอีกอันที่ใช้ร่วม ได้แก่ คาร์บามาซีปีน เฟนิทอยน์ และฟีโนบาร์บิทัล มาวิเคราะห์หา covariate model โดยใช้ขั้นตอน stepwise forward addition และ stepwise backward elimination

1. ขั้นตอน stepwise forward addition

ขั้นตอน stepwise forward addition เป็นการเพิ่มปัจจัยครั้งละ 1 ปัจจัยเข้าสู่ base model เกณฑ์การคัดเลือกปัจจัยดังกล่าว พิจารณาจากการลดลงของค่า OFV ของ covariate model เปรียบเทียบกับ base model ถ้าค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 ถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการเลือกปัจจัยที่ต่าง ๆ ในแต่ละขั้นตอนจะพิจารณาจากความแตกต่างของค่า OFV ที่ลดลงมากที่สุดเป็นลำดับแรก จากนั้นปัจจัยอื่น ๆ จะถูกนำมาทดสอบต่อไป จนกระทั่งไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีก

ปัจจัยที่เป็น continuous covariates ได้แก่ อายุ น้ำหนักตัว ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน ระดับเอนไซม์ AST ระดับเอนไซม์ ALT ทดสอบด้วย linear covariate model, power covariate model และ exponential covariate model สำหรับปัจจัยที่เป็น categorical covariates ได้แก่ เพศ ยกเว้นอีกอันที่ใช้ร่วม คือ คาร์บามาซีปีน เฟนิทอยน์ และฟีโนบาร์บิทัล ทดสอบด้วย fractional change covariate model ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการกำจัดยาของวัลโปรอิกแอซิดกับปัจจัยที่เป็น continuous covariates และ categorical covariates แสดงคังภาพที่ 7 และ 8 ตามลำดับ

ผลการวิเคราะห์ covariate model ในขั้นตอนแรก พบว่าปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84, $p < 0.05$) ในการทำนาย CL/F คือ ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน น้ำหนักตัว ระดับเอนไซม์ ALT เพศ และยาเฟนิทอยน์ โดยขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน ในรูปแบบ linear model เป็นปัจจัยที่ถูกคัดเลือกเข้าสู่ covariate model เป็นลำดับแรก เนื่องจากมีผลต่างของค่า OFV ลดลงจาก base model มากที่สุด คือ 58.267 ดังตารางที่ 11

ผลการวิเคราะห์ในขั้นตอนที่ 2 พบว่ามี 3 ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84, $p < 0.05$) คือ น้ำหนักตัว ระดับเอนไซม์ ALT และยาเฟนิทอยน์ โดยยาเฟนิทอยน์ที่ใช้ร่วม เป็นปัจจัยที่ถูกคัดเลือกเข้าสู่ covariate model เป็นลำดับที่ 2 เนื่องจากมีผลต่างของค่า OFV ลดลงจาก covariate model ที่ได้จากขั้นตอนแรกมากที่สุด คือ 33.190 ดังตารางที่ 12

ผลการวิเคราะห์ในขั้นตอนที่ 3 พบว่ามี 2 ปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84, $p < 0.05$) คือ น้ำหนักตัว และยาคาร์บามาซิปีน โดยน้ำหนักในรูปแบบ exponential model เป็นปัจจัยที่มีผลต่างของค่า OFV ลดลงจาก base model มากที่สุด ($\Delta\text{OFV} = 18.281$) แต่เป็นรูปแบบที่ยากต่อการนำไปใช้ในทางปฏิบัติ ผู้วิจัยจึงเลือกน้ำหนักตัวในรูปแบบ linear model ซึ่งเป็นรูปแบบสมการอย่างง่ายเข้าสู่ covariate model เป็นลำดับที่ 3 โดยผลต่างของค่า OFV ลดลงจาก covariate model ที่ได้จากขั้นตอนที่ 2 เท่ากับ 17.756 ดังตารางที่ 13

ในขั้นตอนที่ 4 ของการวิเคราะห์ covariate model พบว่า ยาคาร์บามาซิปีนที่ใช้ร่วม เป็นเพียงปัจจัยเดียวที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84, $p < 0.05$) จึงถูกคัดเลือกเข้าสู่ covariate model เป็นลำดับที่ 4 โดยผลต่างของค่า OFV ลดลงจาก covariate model ที่ได้จากขั้นตอนที่ 3 เท่ากับ 3.847 ดังตารางที่ 14

ผลการวิเคราะห์ในขั้นตอนที่ 5 ไม่พบปัจจัยใดที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84, $p < 0.05$) จึงไม่มีปัจจัยที่นำเข้าสู่ covariate model อีก ดังตารางที่ 15

ดังนั้นในขั้นตอน stepwise forward addition พบปัจจัยที่มีผลต่อการทำนาย CL/F ของยาวัลดโปรอิกแอสซิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 4 ปัจจัยคือ ขนาดยาวัลดโปรอิกแอสซิดต่อวัน ยาเฟนิทอยน์ น้ำหนักตัว และยาคาร์บามาซิปีนที่ใช้ร่วม จึงได้ full model สำหรับนำไปวิเคราะห์ในขั้นตอน stepwise backward elimination ดังนี้

$$CL/F \text{ (L/hr)} = \theta_1 \times [1 + \theta_2(\text{DOSE} - 1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times \text{PHT})] \times [1 + \theta_4(\text{BW} - 61.9)] \times [1 + (\theta_5 \times \text{CBZ})]$$

เมื่อ CL/F คือ อัตราการกำจัดยาของวัลโปรอิกแอซิด (ลิตร/ชั่วโมง)

DOSE คือ ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน (มิลลิกรัม/วัน)

PHT คือ ยาเฟนิทอยน์ที่ใช้ร่วม

BW คือ น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)

CBZ คือ ยาคาร์บามาซีปีน

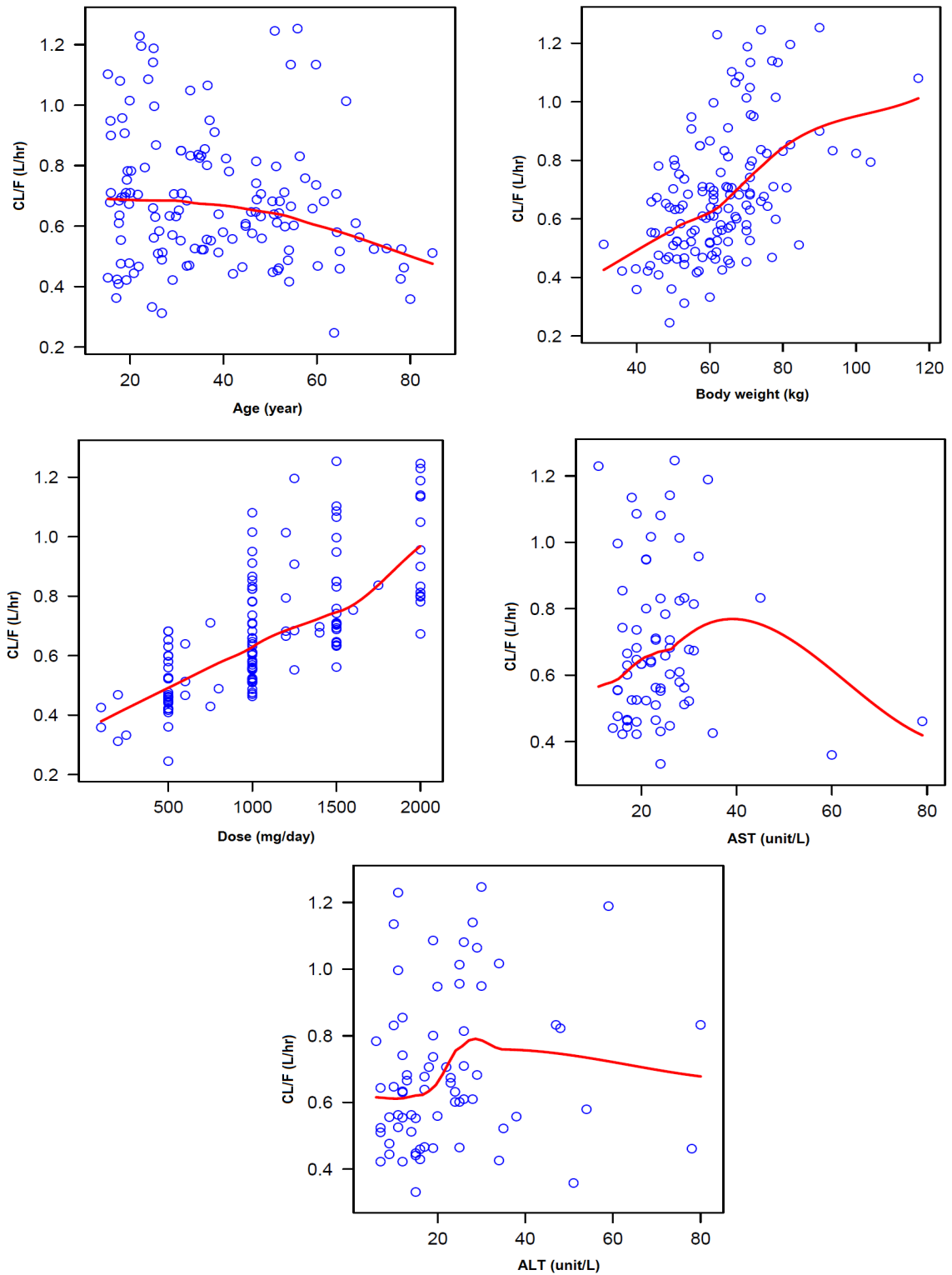
θ_1 คือ ค่าพารามิเตอร์ของ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิด หรือ θ_{CL}

θ_2 คือ ค่าพารามิเตอร์ของ DOSE หรือ θ_{DOSE}

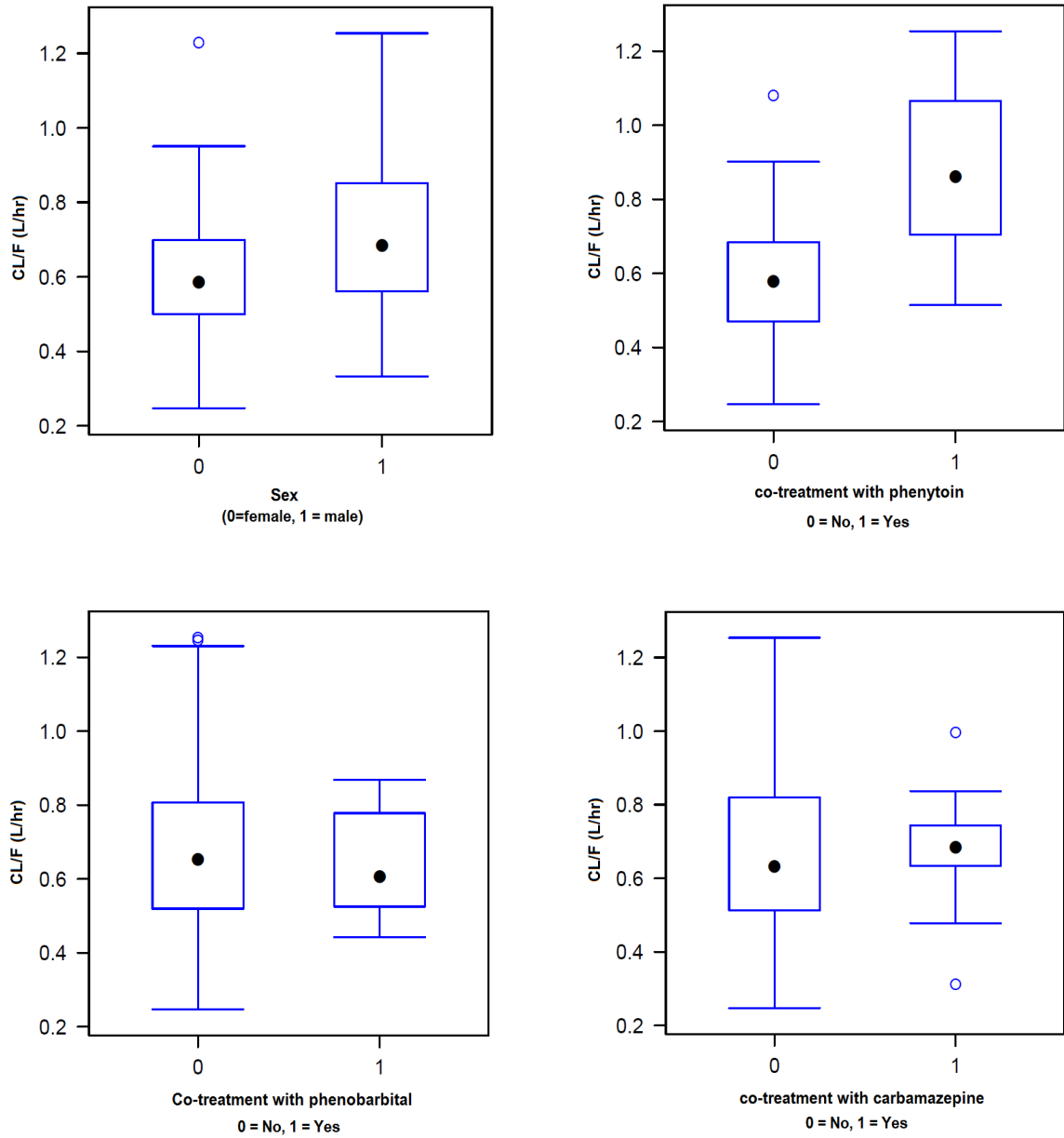
θ_3 คือ ค่าพารามิเตอร์ของ PHT หรือ θ_{PHT}

θ_4 คือ ค่าพารามิเตอร์ของ BW หรือ θ_{BW}

θ_5 คือ ค่าพารามิเตอร์ของ CBZ หรือ θ_{CBZ}



ภาพที่ 7 ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการกำจัดยาวัลโปรอิกแอซิดกับปัจจัยที่เป็น continuous covariates



ภาพที่ 8 ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการกำจัดยาวัลโปรอิกแอสิดกับปัจจัยที่เป็น categorical covariates

ตารางที่ 11 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 1 ของ stepwise forward addition

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Base model: $CL/F = \theta_1$	1629.105		
Covariate model – DOSE:			
Linear: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(\text{DOSE}-1,000)]$	1570.838	-58.267	P<0.05
Power: $CL/F = \theta_1 \times (\text{DOSE}/1,000)^{\theta_2}$	1575.123	-54.105	P<0.05
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times \exp[\theta_2 \times (\text{DOSE}-1,000)]$	1573.441	-55.664	P<0.05
Covariate model – BW:			
Linear: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(\text{BW}-61.9)]$	1598.656	-30.449	P<0.05
Power: $CL/F = \theta_1 \times (\text{BW}/61.9)^{\theta_2}$	1599.166	-29.939	P<0.05
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times \exp[\theta_2 \times (\text{BW}-61.9)]$	1598.783	-30.322	P<0.05
Covariate model – AGE:			
Linear: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(\text{AGE}-34)]$	1625.672	-3.433	NS
Power: $CL/F = \theta_1 \times (\text{AGE}/34)^{\theta_2}$	1626.237	-2.868	NS
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times \exp[\theta_2 \times (\text{AGE}-34)]$	1625.757	-3.348	NS
Covariate model – AST:			
Linear: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(\text{AST}-24)]$	1629.079	-0.026	NS
Power: $CL/F = \theta_1 \times (\text{AST}/24)^{\theta_2}$	1628.990	-0.115	NS
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times \exp[\theta_2 \times (\text{AST}-24)]$	1629.078	-0.027	NS

ตารางที่ 11 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 1 ของ stepwise forward addition (ต่อ)

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Base model: $CL/F = \theta_1$	1629.105		
Covariate model – ALT:			
Linear: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(ALT-19)]$	1624.525	-4.58	P<0.05
Power: $CL/F = \theta_1 \times (ALT/19)^{\theta_2}$	1622.265	-6.84	P<0.05
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times \exp[\theta_2 \times (ALT-19)]$	1625.024	-4.081	P<0.05
Covariate model – SEX:			
$CL/F = \theta_1 \times [1 + (\theta_2 \times SEX)]$	1621.196	-7.909	P<0.05
Covariate model – CBZ:			
$CL/F = \theta_1 \times [1 + (\theta_2 \times CBZ)]$	1626.222	-2.883	NS
Covariate model – PB:			
$CL/F = \theta_1 \times [1 + (\theta_2 \times PB)]$	1628.732	-0.373	NS
Covariate model – PHT:			
$CL/F = \theta_1 \times [1 + (\theta_2 \times PHT)]$	1594.031	-35.074	P<0.05

หมายเหตุ - p-value < 0.05 คือ ค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 เมื่อเปรียบเทียบ base model, NS คือ not significant

- DOSE คือขนาดยาวันโปรอิกแอสิดต่อวัน (มิลลิกรัม/วัน), BW คือ น้ำหนัก (กิโลกรัม), AGE คือ อายุ (ปี), AST คือ Aspartate aminotransferase (ยูนิต/ลิตร), ALT คือ Alanine aminotransferase (ยูนิต/ลิตร), SEX คือ เพศ โดยเพศชาย = 1 เพศหญิง = 0, CBZ คือ คาร์บามาซีปีน โดยได้รับ CBZ = 1 ไม่ได้รับ CBZ = 0, PB คือ ฟิโนบาร์บิทัล โดยได้รับ PB = 1 ไม่ได้รับ PB = 0, PHT คือ เฟนิทอยน์ โดยได้รับ PHT = 1 ไม่ได้รับ PHT = 0

- ขนาดยาวันโปรอิกแอสิดต่อวัน (แบบ linear model) เป็นปัจจัยที่ถูกคัดเลือกเข้าสู่ขั้นตอนที่ 2 ของ stepwise forward addition ต่อ ไป

ตารางที่ 12 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 2 ของ stepwise forward addition

Model	OFV	ΔOFV	p-value
Base model: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)]$	1570.838		
Covariate model – BW:			
Linear: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + \theta_3(BW-61.9)]$	1555.477	-15.361	P<0.05
Power: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times (BW/61.9)^{\theta_3}$	1556.230	-14.608	P<0.05
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times \exp[\theta_3 \times (BW-61.9)]$	1555.367	-15.471	P<0.05
Covariate model – AGE:			
Linear: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + \theta_3(AGE-34)]$	1569.973	-0.865	NS
Power: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times (AGE/34)^{\theta_3}$	1569.826	-1.012	NS
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times \exp[\theta_3 \times (AGE-34)]$	1569.964	-0.874	NS
Covariate model – AST:			
Linear: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + \theta_3(AST-24)]$	1570.360	-0.478	NS
Power: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times (AST/24)^{\theta_3}$	1569.416	-1.422	NS
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times \exp[\theta_3 \times (AST-24)]$	1570.300	-0.538	NS
Covariate model – ALT:			
Linear: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + \theta_3(ALT-19)]$	1567.593	-3.245	NS
Power: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times (ALT/19)^{\theta_3}$	1564.459	-6.379	P<0.05
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times \exp[\theta_3 \times (ALT-19)]$	1567.915	-2.923	NS

ตารางที่ 12 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 2 ของ stepwise forward addition (ต่อ)

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Base model: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE - 1,000)]$	1570.838		
Covariate model – SEX: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE - 1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times SEX)]$	1568.175	-2.663	NS
Covariate model – CBZ: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE - 1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times CBZ)]$	1570.023	-0.815	NS
Covariate model – PB: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE - 1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PB)]$	1570.284	-0.554	NS
Covariate model – PHT: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE - 1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)]$	1537.648	-33.190	P<0.05

หมายเหตุ - p-value < 0.05 คือ ค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 เมื่อเปรียบเทียบกับ base model, NS คือ not significant

- DOSE คือขนาดยาวัน โปรอิกแอซิดต่อวัน (มิลลิกรัม/วัน), BW คือ น้ำหนัก (กิโลกรัม), AGE คือ อายุ (ปี), AST คือ Asparate aminotransferase (ยูนิต/ลิตร), ALT คือ Alanine aminotransferase (ยูนิต/ลิตร), SEX คือ เพศ โดยเพศชาย =1 เพศหญิง = 0, CBZ คือ คาร์บามาซีปีน โดยได้รับ CBZ = 1 ไม่ได้รับ CBZ = 0, PB คือ ฟิโนบาร์บิทัล โดยได้รับ PB = 1 ไม่ได้รับ PB = 0, PHT คือ เฟนิทอยน์ โดยได้รับ PHT = 1 ไม่ได้รับ PHT = 0

- การได้รับยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วย (PHT) เป็นปัจจัยที่ถูกคัดเลือกเข้าสู่ขั้นตอนที่ 3 ของ stepwise forward addition ต่อไป

ตารางที่ 13 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 3 ของ stepwise forward addition

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Base model: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)]$	1537.648		
Covariate model – BW:			
Linear: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)]$	1519.892	-17.756	P<0.05
Power: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times (BW/61.9)^{\theta_4}$	1520.741	-16.907	P<0.05
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times \exp[\theta_4 \times (BW-61.9)]$	1519.367	-18.281	P<0.05
Covariate model – AGE:			
Linear: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(AGE-34)]$	1537.528	-0.120	NS
Power: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times (AGE/34)^{\theta_4}$	1537.349	-0.299	NS
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times \exp[\theta_4 \times (AGE-34)]$	1537.525	-0.123	NS
Covariate model – AST:			
Linear: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(AST-24)]$	1537.305	-0.343	NS
Power: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times (AST/24)^{\theta_4}$	1536.087	-1.561	NS
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times \exp[\theta_4 \times (AST-24)]$	1537.244	-0.404	NS
Covariate model – ALT:			
Linear: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(ALT-19)]$	1535.993	-1.655	NS
Power: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times (ALT/19)^{\theta_4}$	1533.999	-3.649	NS
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times \exp[\theta_4 \times (ALT-19)]$	1536.087	-1.561	NS

ตารางที่ 13 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 3 ของ stepwise forward addition (ต่อ)

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Base model: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)]$	1537.648		
Covariate model – SEX: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + (\theta_4 \times SEX)]$	1537.648	-0.875	NS
Covariate model – CBZ: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + (\theta_4 \times CBZ)]$	1533.357	-4.291	P<0.05
Covariate model – PB: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + (\theta_4 \times PB)]$	1537.436	-0.212	NS

หมายเหตุ - p-value < 0.05 คือ ค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 เมื่อเปรียบเทียบกับ base model, NS คือ not significant

- DOSE คือขนาดยาวัน โปรอิกแอซิดต่อวัน (มิลลิกรัม/วัน), BW คือ น้ำหนัก (กิโลกรัม), AGE คือ อายุ (ปี), AST คือ Aspartate aminotransferase (ยูนิต/ลิตร), ALT คือ Alanine aminotransferase (ยูนิต/ลิตร), SEX คือ เพศ โดยเพศชาย = 1 เพศหญิง = 0, CBZ คือ คาร์บามาซีปีน โดยได้รับ CBZ = 1 ไม่ได้รับ CBZ = 0, PB คือ ฟีนobarbิทัล โดยได้รับ PB = 1 ไม่ได้รับ PB = 0, PHT คือ เฟนิโทอิน โดยได้รับ PHT = 1 ไม่ได้รับ PHT = 0

- น้ำหนัก (แบบ linear model) เป็นปัจจัยที่ถูกคัดเลือกเข้าสู่ขั้นตอนที่ 4 ของ stepwise forward addition ต่อไป

ตารางที่ 14 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 4 ของ stepwise forward addition

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Base model: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)]$	1519.892		
Covariate model – AGE:			
Linear: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times [1 + \theta_5(AGE-34)]$	1519.126	-0.766	NS
Power: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times (AGE/34)^{\theta_5}$	1518.398	-1.494	NS
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times \exp[\theta_5 \times (AGE-34)]$	1519.095	-0.797	NS
Covariate model – AST:			
Linear: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times [1 + \theta_5(AST-24)]$	1519.781	-0.11	NS
Power: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times (AST/24)^{\theta_5}$	1518.404	-1.488	NS
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times \exp[\theta_5 \times (AST-24)]$	1519.755	-0.137	NS
Covariate model – ALT:			
Linear: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times [1 + \theta_5(ALT-19)]$	1519.281	-0.611	NS
Power: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times (ALT/19)^{\theta_5}$	1518.241	-1.651	NS
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times \exp[\theta_5 \times (ALT-19)]$	1519.294	-0.598	NS

ตารางที่ 14 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 4 ของ stepwise forward addition (ต่อ)

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Base model: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)]$	1519.892		
Covariate model – SEX: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times [1 + (\theta_5 \times SEX)]$	1519.891	-0.001	NS
Covariate model – CBZ: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times [1 + (\theta_5 \times CBZ)]$	1516.045	-3.847	P<0.05
Covariate model – PB: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times [1 + (\theta_5 \times PB)]$	1516.045	-0.945	NS

หมายเหตุ - p-value < 0.05 คือ ค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 เมื่อเปรียบเทียบ base model, NS คือ not significant

- DOSE คือขนาดยาวัน โปรอิกแอสิดต่อวัน (มิลลิกรัม/วัน), BW คือ น้ำหนัก (กิโลกรัม), AGE คือ อายุ (ปี), AST คือ Aspartate aminotransferase (ยูนิต/ลิตร), ALT คือ Alanine aminotransferase (ยูนิต/ลิตร), SEX คือ เพศ โดยเพศชาย = 1 เพศหญิง = 0, CBZ คือ คาร์บามาซีปีน โดยได้รับ CBZ = 1 ไม่ได้รับ CBZ = 0, PB คือ ฟีนobarบิทัล โดยได้รับ PB = 1 ไม่ได้รับ PB = 0, PHT คือ เฟนิทอยน์ โดยได้รับ PHT = 1 ไม่ได้รับ PHT = 0

- การได้รับยาคาร์บามาซีปีนร่วมด้วย (CBZ) เป็นปัจจัยที่ถูกคัดเลือกเข้าสู่ขั้นตอนที่ 5 ของ stepwise forward addition ต่อไป

ตารางที่ 15 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 5 ของ stepwise forward addition

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Base model: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times [1 + (\theta_5 \times CBZ)]$	1516.045		
Covariate model – AGE:			
Linear: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times [1 + (\theta_5 \times CBZ)] \times [1 + \theta_6(AGE-34)]$	1515.532	-0.513	NS
Power: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times [1 + (\theta_5 \times CBZ)] \times (AGE/34)^{\theta_6}$	1514.785	-1.260	NS
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times [1 + (\theta_5 \times CBZ)] \times \exp[\theta_6 \times (AGE-34)]$	1515.509	-0.536	NS
Covariate model – AST:			
Linear: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times [1 + (\theta_5 \times CBZ)] \times [1 + \theta_6(AST-24)]$	1516.020	-0.025	NS
Power: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times [1 + (\theta_5 \times CBZ)] \times (AST/24)^{\theta_6}$	1514.980	-1.065	NS
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times [1 + (\theta_5 \times CBZ)] \times \exp[\theta_6 \times (AST-24)]$	1516.015	-0.030	NS

ตารางที่ 15 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 5 ของ stepwise forward addition (ต่อ)

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Base model: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times [1 + (\theta_5 \times CBZ)]$	1516.045		
Covariate model – ALT:			
Linear: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times [1 + (\theta_5 \times CBZ)] \times [1 + \theta_6(ALT-19)]$	1515.264	-0.781	NS
Power: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times [1 + (\theta_5 \times CBZ)] \times (ALT/19)^{\theta_6}$	1514.292	-1.753	NS
Exponential: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times [1 + (\theta_5 \times CBZ)] \times \exp[\theta_6 \times (ALT-19)]$	1515.276	-0.769	NS
Covariate model – SEX:			
$CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times [1 + (\theta_5 \times CBZ)] \times [1 + (\theta_6 \times SEX)]$	1515.920	-0.125	NS
Covariate model – PB:			
$CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)] \times [1 + (\theta_5 \times CBZ)] \times [1 + (\theta_6 \times PB)]$	1516.045	-1.6161	NS

หมายเหตุ - p-value < 0.05 คือ ค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 เมื่อเปรียบเทียบ base model, NS คือ not significant

- DOSE คือขนาดยาลดโปรอิคแอซิดต่อวัน (มิลลิกรัม/วัน), BW คือ น้ำหนัก (กิโลกรัม), AGE คือ อายุ (ปี), AST คือ Aspartate aminotransferase (ยูนิต/ลิตร), ALT คือ Alanine aminotransferase (ยูนิต/ลิตร), SEX คือ เพศ โดยเพศชาย = 1 เพศหญิง = 0, CBZ คือ คาร์บามาซีปีน โดยได้รับ CBZ = 1 ไม่ได้รับ CBZ = 0, PB คือ ฟิโนบาร์บิทัล โดยได้รับ PB = 1 ไม่ได้รับ PB = 0, PHT คือ เฟนิทอยน์ โดยได้รับ PHT = 1 ไม่ได้รับ PHT = 0

- ขั้นตอนที่ 5 ของ stepwise forward addition พบว่า ไม่มีปัจจัยใดมีนัยสำคัญทางสถิติที่ถูกคัดเลือกเข้าสู่แบบจำลอง

2. ขั้นตอน stepwise backward elimination

เป็นขั้นตอนการกำจัดปัจจัยออกจาก full model ทีละ 1 ปัจจัยโดยคัดเลือกปัจจัยจากการเพิ่มขึ้นของค่า OFV ของ covariate model ที่นำปัจจัยนั้นออก ถ้าผลต่างของ OFV เพิ่มขึ้นมากกว่า 6.64 ($\chi^2=6.64$; $p<0.01$, $df=1$) ถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยดังกล่าวจะรวมเข้าสู่แบบจำลอง แต่ถ้าผลต่างของ OFV เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 6.64 ปัจจัยนั้นจะถูกกำจัดออกจากแบบจำลอง ปัจจัยอื่น ๆ จะถูกนำมาทดสอบ จนกระทั่งไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีก

ขั้นตอนแรกของ stepwise backward elimination เมื่อนำปัจจัยต่าง ๆ ออกจากแบบจำลองทีละ 1 ปัจจัย พบว่าปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ขนาดยาวัลโปรอิกแอสซิดต่อวัน ยาเฟนิทอยน์ที่ใช้ร่วม และน้ำหนักตัว โดยมีค่า OFV เพิ่มขึ้น 37.779, 38.977 และ 17.312 ตามลำดับ (เพิ่มขึ้นมากกว่า 6.64, $p<0.01$) จึงคงปัจจัยดังกล่าวในแบบจำลองต่อไป และเมื่อนำยาคาร์บามาซิปีนออกจากแบบจำลอง พบว่าค่า OFV เพิ่มขึ้นเพียง 3.847 (เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 6.64, $p>0.01$) ดังนั้นยาคาร์บามาซิปีนจึงเป็นปัจจัยถูกคัดออกจากแบบจำลอง ดังแสดงในตารางที่ 16

ผลวิเคราะห์ในขั้นตอนที่ 2 พบว่าปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ขนาดยาวัลโปรอิกแอสซิดต่อวัน ยาเฟนิทอยน์ที่ใช้ร่วม และน้ำหนักตัว โดยมีค่า OFV เพิ่มขึ้น 40.147, 35.585 และ 17.756 ตามลำดับ (เพิ่มขึ้นมากกว่า 6.64, $p<0.01$) ดังนั้นจึงไม่มีปัจจัยใดถูกคัดออกจากแบบจำลอง ดังแสดงในตารางที่ 17

สรุปว่าในขั้นตอน stepwise backward elimination พบปัจจัยที่มีผลต่อการทำนาย CL/F ของยาวัลโปรอิกแอสซิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 3 ปัจจัยคือ ขนาดยาวัลโปรอิกแอสซิดต่อวัน ยาเฟนิทอยน์ที่ใช้ร่วม และน้ำหนักตัว

ตารางที่ 16 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 1 ของ stepwise backward elimination

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Full model: $CL/F = \theta_1 \times [1+\theta_2(DOSE-1,000)] \times [1+(\theta_3 \times PHT)] \times [1+\theta_4(BW-61.9)] \times [1+(\theta_5 \times CBZ)]$	1516.045		
นำปัจจัย DOSE ออก: $CL/F = \theta_1 \times [1+(\theta_2 \times PHT)] \times [1+\theta_3(BW-61.9)] \times [1+(\theta_4 \times CBZ)]$	1553.824	+37.779	P<0.01
นำปัจจัย PHT ออก: $CL/F = \theta_1 \times [1+\theta_2(DOSE-1,000)] \times [1+\theta_3(BW-61.9)] \times [1+(\theta_4 \times CBZ)]$	1555.022	+38.977	P<0.01
นำปัจจัย BW ออก: $CL/F = \theta_1 \times [1+\theta_2(DOSE-1,000)] \times [1+(\theta_3 \times PHT)] \times [1+(\theta_4 \times CBZ)]$	1533.357	+17.312	P<0.01
นำปัจจัย CBZ ออก: $CL/F = \theta_1 \times [1+\theta_2(DOSE-1,000)] \times [1+(\theta_3 \times PHT)] \times [1+\theta_4(BW-61.9)]$	1519.892	+3.847	NS

หมายเหตุ - p-value < 0.01 คือ ค่า OFV เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 6.64 เมื่อเปรียบเทียบกับ full model, NS คือ not significant

- DOSE คือ ขนาดยาวันโปรอิกแอสิตต่อวัน (มิลลิกรัม/วัน), BWคือ น้ำหนัก (กิโลกรัม) CBZ คือ คาร์บามาซีปีน โดยได้รับ CBZ = 1 ไม่ได้รับ CBZ = 0, PHT คือ เฟนิทอยน์ โดยได้รับ PHT = 1 ไม่ได้รับ PHT = 0

- การได้รับยาคาร์บามาซีปีนร่วมด้วย (CBZ) เป็นปัจจัยที่ถูกคัดเลือกออกจากแบบจำลองในขั้นตอนที่ 1 ของ stepwise backward elimination

ตารางที่ 17 ค่า objective function value ของแต่ละแบบจำลองในขั้นตอนที่ 2 ของ stepwise backward elimination

Model	OFV	Δ OFV	p-value
Full model: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)] \times [1 + \theta_4(BW-61.9)]$	1519.892		
นำปัจจัย DOSE ออก: $CL/F = \theta_1 \times [1 + (\theta_2 \times PHT)] \times [1 + \theta_3(BW-61.9)]$	1560.039	+40.147	P<0.01
นำปัจจัย PHT ออก: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + \theta_3(BW-61.9)]$	1555.477	+35.585	P<0.01
นำปัจจัย BW ออก: $CL/F = \theta_1 \times [1 + \theta_2(DOSE-1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times PHT)]$	1537.648	+17.756	P<0.01

หมายเหตุ - p-value < 0.01 คือ ค่า OFV เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 6.64 เมื่อเปรียบเทียบกับ full model, NS คือ not significant

- DOSE คือ ขนาดยาวัลดโปรอิกแอสิดต่อวัน (มิลลิกรัม/วัน), BW คือ น้ำหนัก (กิโลกรัม) CBZ คือ คาร์บามาซีปีน โดยได้รับ CBZ = 1 ไม่ได้รับ CBZ = 0, PHT คือ เฟนิทอยน์ โดยได้รับ PHT = 1 ไม่ได้รับ PHT = 0

- ขั้นตอนที่ 2 ของ stepwise backward elimination พบว่า ไม่มีปัจจัยใดที่ถูกคัดออกจากแบบจำลอง

ส่วนที่ 4 Final model และการทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองด้วยวิธี bootstrap

ผลการวิเคราะห์หา covariate model ด้วยวิธี stepwise forward addition และ stepwise backward elimination พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อ CL/F ของยาวัลโปรอิกแอสิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ยาวัลโปรอิกแอสิดต่อวัน ยาเฟนิทอยน์ที่ใช้ร่วม และน้ำหนักตัว ดังสมการต่อไปนี้

$$CL/F \text{ (L/hr)} = \theta_1 \times [1 + \theta_2(\text{DOSE} - 1,000)] \times [1 + (\theta_3 \times \text{PHT})] \times [1 + \theta_4(\text{BW} - 61.9)]$$

เมื่อ	CL/F	คือ อัตราการกำจัดยาของวัลโปรอิกแอสิด (ลิตร/ชั่วโมง)
	DOSE	คือ ขนาดยาวัลโปรอิกแอสิดต่อวัน (มิลลิกรัม/วัน)
	PHT	คือ ยาเฟนิทอยน์ที่ใช้ร่วม
	BW	คือ น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)
	θ_1	คือ ค่าพารามิเตอร์ของ CL/F ของวัลโปรอิกแอสิด หรือ θ_{CL}
	θ_2	คือ ค่าพารามิเตอร์ของขนาดยาวัลโปรอิกแอสิดต่อวัน และ หรือ θ_{DOSE}
	θ_3	คือ ค่าพารามิเตอร์ของยาเฟนิทอยน์ หรือ θ_{PHT}
	θ_4	คือ ค่าพารามิเตอร์ของน้ำหนักตัว หรือ θ_{BW}

แบบจำลอง final model มีค่า OFV เท่ากับ 1519.892 ซึ่งลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับ base model ($\Delta\text{OFV}=109.213$) ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอสิดจาก final model พบว่า CL/F เท่ากับ 0.585 ลิตรต่อชั่วโมง (95% CI: 0.547-0.623) Vd/F เท่ากับ 23 ลิตร (95% CI: 5.1-40.9) ความผันแปรระหว่างบุคคลของ CL/F เท่ากับร้อยละ 16.46 (95% CI: 9.43-21.29) ความผันแปรจากสาเหตุอื่น เท่ากับร้อยละ 28.05 (95% CI: 23.62-31.88) สัมประสิทธิ์พารามิเตอร์ของขนาดยาวัลโปรอิกแอสิดต่อวัน ยาเฟนิทอยน์ที่ใช้ร่วม และน้ำหนักตัว เท่ากับ 0.000362, 0.379 และ 0.00798 ตามลำดับ โดยค่าพารามิเตอร์จาก final model อยู่ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ดังแสดงในตารางที่ 18 เมื่อนำค่าพารามิเตอร์ทั้งหมดแทนค่าใน final model จะได้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้ทำนายอัตราการกำจัดยาของวัลโปรอิกแอสิด ดังสมการนี้

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

- เมื่อ CL/F คือ อัตราการกำจัดยาของวัลโปรอิกแอสิด (ลิตร/ชั่วโมง)
- DOSE คือ ขนาดยาวัลโปรอิกแอสิดต่อวัน (มิลลิกรัม/วัน)
- PHT คือ ยาเฟนิทอยน์ที่ใช้ร่วม
ถ้าใช้ยาเฟนิทอยน์ร่วม = 1, ถ้าไม่ใช้ยาเฟนิทอยน์ร่วม = 0
- BW คือ น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)

เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ของอัตราการกำจัดยาของวัลโปรอิกแอสิดกับปัจจัยต่าง ๆ ที่มีนัยสำคัญทางสถิติจาก final model พบว่าปัจจัยทั้ง 3 ปัจจัย คือ ขนาดยาวัลโปรอิกแอสิดต่อวัน ยาเฟนิทอยน์ที่ใช้ร่วม และน้ำหนัก มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับอัตราการกำจัดยาวัลโปรอิกแอสิด โดยขนาดยาที่เพิ่มขึ้น 1 มิลลิกรัมต่อวัน จากค่ามาตรฐาน 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน จะมีผลเพิ่ม CL/F ของวัลโปรอิกแอสิดร้อยละ 0.0362 น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น 1 กิโลกรัม จากค่ามาตรฐาน 61.9 กิโลกรัม มีผลทำให้ CL/F ของวัลโปรอิกแอสิดเพิ่มขึ้นร้อยละ 0.798 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วยมีผลให้ CL/F ของยาวัลโปรอิกแอสิดเพิ่มขึ้นร้อยละ 37.9 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วย

เมื่อประเมิน goodness of fit ของระดับยาวัลโปรอิกแอสิดในเลือดที่ทำนายได้จาก final model พบว่าความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration (PRED) กับ observed concentration และความสัมพันธ์ระหว่าง individual predicted concentration (IPRED) กับ observed concentration มีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกันดังภาพที่ 9 และ 10 ตามลำดับ สำหรับความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residual (CWRES) กับ population predicted concentration และความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residual (CWRES) กับ time after last dose พบว่า การกระจายตัวของ conditional weighted residual อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้คือ ± 3 ⁽²⁷⁾ ดังภาพที่ 11 และ 12 ตามลำดับ

ตารางที่ 18 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ยาวัล โปรอิกแอซิดที่ได้จาก final model

Parameter	Estimates value	standard error	%RSE	95% CI
CL/F (L/hr)	0.585	0.0195	3.33	0.547-0.623
Vd/F (L)	23.0	9.15	39.78	5.1-40.9
Ka (hr ⁻¹)	0.35 (fixed)	-	-	-
θ_{DOSE}	0.000362	0.0000703	19.42	0.000224- 0.000499
θ_{PHT}	0.379	0.0792	20.90	0.224-0.534
θ_{BW}	0.00798	0.00266	33.33	0.00277-0.01319
Interindividual variability of CL/F (% CV)	0.0271 (16.46)	0.00929	34.28*	0.0089-0.0453
Residual variability (% CV)	0.0787 (28.05)	0.0117	28.53**	0.0558-0.1016

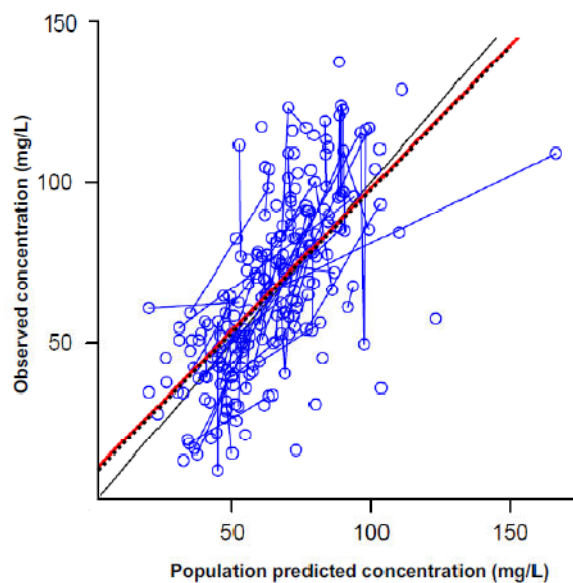
หมายเหตุ - % relative standard error (%RSE) = (standard error/ estimate parameter)×100

* คำนวณจาก % RSE = (standard error of ETA/ ETA) × 100

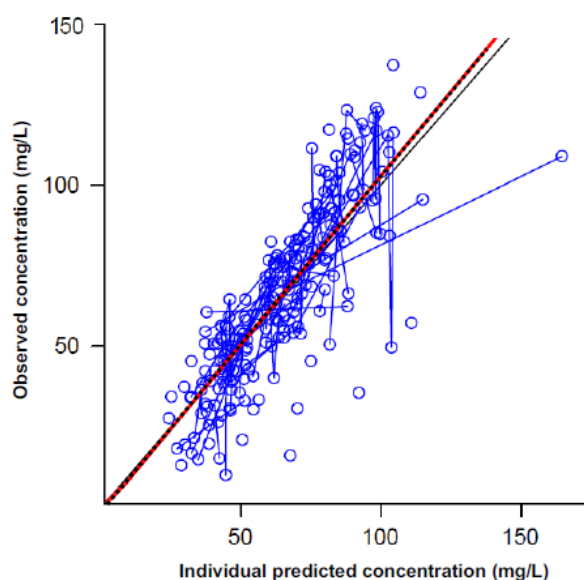
** คำนวณจาก % RSE = (standard error of EPS/ EPS) × 100

- 95% confident interval (95%CI) = parameter estimate ± (1.96 × standard error)

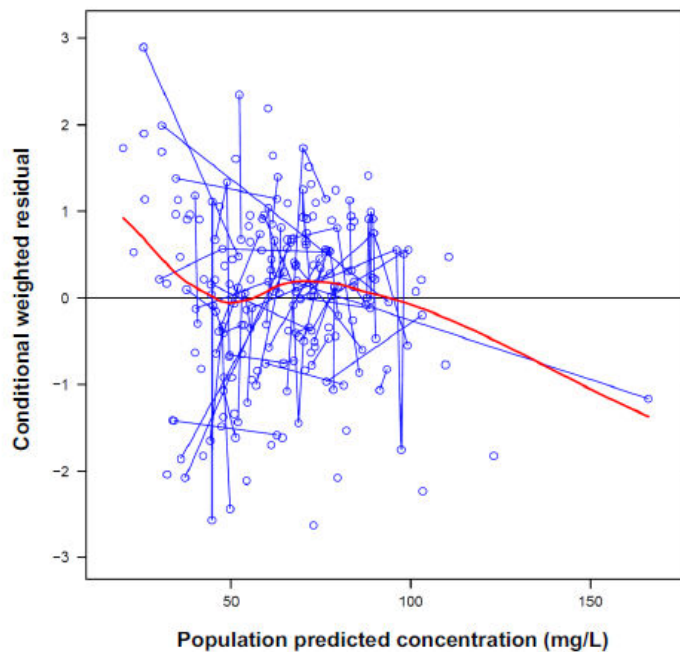
- % Coefficient of variation (%CV) = sqrt(estimate parameter) × 100



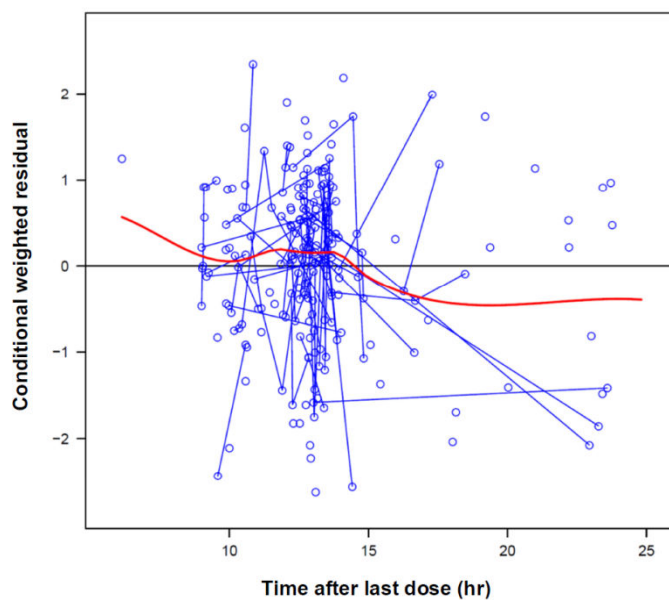
ภาพที่ 9 ความสัมพันธ์ระหว่าง observed concentration กับ population predicted concentration (PRED) ของ final model (เมื่อ — คือ line of identity, - - - คือ เส้นแสดงความสัมพันธ์ของค่าเฉลี่ย observed concentration กับ PRED และ ○—○ คือ เส้นที่เชื่อมความเข้มข้นของระดับยาในผู้ป่วยรายเดียวกัน)



ภาพที่ 10 ความสัมพันธ์ระหว่าง observed concentration กับ individual predicted concentration (IPRED) ของ final model (เมื่อ — คือ line of identity, - - - คือ เส้นแสดงความสัมพันธ์ของค่าเฉลี่ย observed concentration กับ IPRED และ ○—○ คือ เส้นที่เชื่อมความเข้มข้นของยาในผู้ป่วยรายเดียวกัน)



ภาพที่ 11 ความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residual กับ population predicted concentration ของ final model (○—○ คือ เส้นที่เชื่อมความเข้มข้นของระดับยาในผู้ป่วยรายเดียวกัน)



ภาพที่ 12 ความสัมพันธ์ ระหว่าง conditional weighted residual กับ time after last dose ของ final model (○—○ คือ เส้นที่เชื่อมความเข้มข้นของระดับยาในผู้ป่วยรายเดียวกัน)

เมื่อได้ final model ที่ใช้ทำนายอัตราการกำจัดยาของวัลดโปรอิกแอซิดแล้วนำแบบจำลองดังกล่าวมาทดสอบความถูกต้องด้วยวิธี bootstrap จากโปรแกรม Perl-speaks-NONMEM (PsN) โปรแกรมจะสุ่มกลุ่มตัวอย่างใหม่ทั้งหมด 1,000 กลุ่มตัวอย่าง โดยใช้ final model ในการหาค่าพารามิเตอร์และค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 จากกลุ่มตัวอย่าง bootstrap 1,000 กลุ่ม เพื่อเปรียบเทียบกับค่าพารามิเตอร์จากกลุ่มที่ศึกษา (original data set)

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาวัลดโปรอิกแอซิดจากการทดสอบด้วยวิธี bootstrap พบว่า CL/F เท่ากับ 0.580 ลิตรต่อชั่วโมง (95% CI: 0.542-0.618) Vd/F เท่ากับ 22.20 ลิตร (95% CI: 2.22-42.18) ความผันแปรระหว่างบุคคลของ CL/F เท่ากับร้อยละ 15.78 (95% CI: 8.11-20.79) ความผันแปรจากสาเหตุอื่นเท่ากับร้อยละ 27.67 (95% CI: 22.95-31.70) สัมประสิทธิ์พารามิเตอร์ของขนาดยาวัลดโปรอิกแอซิดต่อวัน ยาเฟนิทอยน์ที่ใช้ร่วม และน้ำหนักตัว เท่ากับ 0.000366, 0.378 และ 0.00748 ตามลำดับ ซึ่งค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการทดสอบด้วยวิธี bootstrap อยู่ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ดังแสดงในตารางที่ 19

เมื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ที่ได้จาก final model กับค่าพารามิเตอร์จากวิธี bootstrap พบว่าค่าพารามิเตอร์มีค่าใกล้เคียงกัน และอยู่ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ดังแสดงในตารางที่ 19

ตารางที่ 19 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ของยากลูโปรอิกแอซิดจาก final model กับวิธี bootstrap

Parameter	Final model		Bootstrap	
	Estimates	95% CI *	Median	95% CI **
CL/F (L/hr)	0.585	0.547-0.623	0.580	0.542-0.618
Vd/F (L)	23.0	5.07-40.93	22.20	2.22-42.18
Ka (hr ⁻¹)	0.35 (fixed)	-	0.35 (fixed)	-
θ_{DOSE}	0.000362	0.000224-0.000499	0.000366	0.000231-0.00050
θ_{PHT3}	0.379	0.224-0.534	0.378	0.222-0.533
θ_{BW}	0.00798	0.00277-0.0132	0.00748	0.00215-0.01272
Interindividual variability of CL/F (% CV)	16.46	9.43-21.29	15.78	8.11-20.79
Residual variability (% CV)	28.05	23.62-31.88	27.67	22.95-31.70

หมายเหตุ * 95% confident interval คำนวณจาก parameter estimate \pm (1.96 \times standard error)

** เปอร์เซ็นไทล์ที่ 2.5 และ 97.5 ของ parameter estimate จาก bootstrap

บทที่ 5

อภิปรายผล

ยาลิวโปรอกีแอซิดเป็นยากันชักที่สามารถรักษาอาการชักได้หลายชนิด⁽⁵⁻⁷⁾ มีช่วงการรักษาแคบ คือ 50-100 มิลลิกรัมต่อลิตร และพบว่ามีหลายปัจจัยที่ส่งผลให้ระดับยาลิวโปรอกีแอซิดในเลือดของผู้ป่วยมีความแตกต่างระหว่างบุคคลสูง ดังนั้นการติดตามระดับยาในเลือดและทราบปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาลิวโปรอกีแอซิด จึงเป็นประโยชน์ต่อการปรับขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย ส่งผลให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น^(14,23) การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาลิวโปรอกีแอซิดที่สามารถอธิบายลักษณะและค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคลมชัก และหาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาลิวโปรอกีแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชัก โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลของโรงพยาบาลในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยาลิวโปรอกีแอซิดรูปแบบรับประทาน แผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยาและกุมารประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา

จากข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 136 ราย (เพศชาย 81 ราย เพศหญิง 55 ราย) อายุเฉลี่ย 36.8 ปี น้ำหนักตัวเฉลี่ย 62.7 กิโลกรัม ผู้ป่วยได้รับขนาดยาลิวโปรอกีแอซิดเฉลี่ย 1083.8 มิลลิกรัมต่อวัน (พิสัย 100-2,000 มิลลิกรัมต่อวัน) เมื่อเปรียบเทียบกับน้ำหนักตัวของผู้ป่วย พบว่าขนาดยาลิวโปรอกีแอซิดเฉลี่ยเท่ากับ 17.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ซึ่งไม่เกินขนาดยาสูงสุดของการรักษาโรคลมชักในผู้ใหญ่คือ 60 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน⁽⁷⁾ มีการตรวจวัดระดับยาลิวโปรอกีแอซิดทั้งหมด 215 ตัวอย่าง เป็นการวัดระดับยาในเลือดต่ำสุด (trough concentration) จำนวน 131 ตัวอย่าง โดยระดับยาลิวโปรอกีแอซิดในเลือดต่ำสุดเฉลี่ย 67.83 มิลลิกรัมต่อลิตร (พิสัย 14.8-137.1 มิลลิกรัมต่อลิตร) พบว่าช่วงของระดับยาลิวโปรอกีแอซิดค่อนข้างกว้าง แสดงให้เห็นถึงระดับยาลิวโปรอกีแอซิดในเลือดของผู้ป่วยมีความแตกต่างระหว่างบุคคลสูง อาจเนื่องจากหลายปัจจัย เช่น ขนาดยาลิวโปรอกีแอซิดต่อวันที่แตกต่างกัน อันตรกิริยาระหว่างยา เป็นต้น

ผลการวิเคราะห์หา base model ที่เหมาะสมกับข้อมูลระดับยาวัลดโปรอิกแอซิดของการวิจัยนี้ คือ แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์มีลักษณะเป็นแบบจำลองหนึ่งห้อง (one compartment model) มีการดูดซึมยาและอัตราการกำจัดยาแปรผันตรงกับความเข้มข้นของระดับยา (first order absorption and elimination) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ผ่านมา โดยพบว่าลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาวัลดโปรอิกแอซิดเป็น one compartment model ทั้งหมด⁽¹⁴⁻²²⁾ เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาในเลือดต่ำสุด (trough concentration) ทำให้มีข้อมูลระดับยาในช่วงการดูดซึมยา (absorption phase) และช่วงการกระจายตัวของยา (distribution phase) ไม่เพียงพอสำหรับวิเคราะห์แบบจำลองชนิดสองห้อง (two compartment model) นอกจากนี้การศึกษาของ Jiang และคณะ⁽¹⁵⁾ วิเคราะห์ข้อมูลระดับยาวัลดโปรอิกแอซิดหลายช่วงเวลา โดยระยะเวลาตั้งแต่รับประทานยามือสุดท้ายถึงเวลาที่เจาะวัดระดับยา (time after dose) อยู่ระหว่าง 0-26 ชั่วโมง จำนวน 477 ตัวอย่าง ซึ่งระดับยาในเลือดครอบคลุมช่วงการดูดซึมยาและการกระจายตัวยา ผลการศึกษาพบว่าแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์มีลักษณะเป็น one compartment model เช่นกัน

เมื่อวิเคราะห์หาแบบจำลองทางสถิติ (statistical model) พบว่า แบบจำลองชนิด proportional model เป็นแบบจำลองที่เหมาะสมสำหรับอธิบายความผันแปรระหว่างบุคคลและความผันแปรจากสาเหตุอื่นมากที่สุดโดยแบบจำลองชนิดดังกล่าวเป็นแบบจำลองที่มีค่า OFV และค่า % RSE น้อยที่สุด รวมทั้งมีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสมและใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา แบบจำลองดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลดโปรอิกแอซิดของ Yukawa และคณะ ทั้ง 3 การศึกษาซึ่งศึกษาในประชากรชาวญี่ปุ่น⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลดโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยไทยโรคลมชักที่ได้จาก base model พบว่าอัตราการกำจัดยาเท่ากับ 0.679 ลิตรต่อชั่วโมง ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับอัตราการกำจัดยาจากการศึกษาของ Blanco-Serrano และคณะ⁽¹⁹⁾ ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลดโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชักชาวสเปน คือ 0.653 ลิตรต่อชั่วโมง และมีค่ามากกว่าอัตราการกำจัดยาจากการศึกษาของ EL Desoky และคณะ คือ 0.581 ลิตรต่อชั่วโมง⁽¹⁴⁾ การศึกษาของ Vucicevic และคณะ คือ 0.578 ลิตรต่อชั่วโมง⁽²¹⁾ และการศึกษาของ Jankovic และคณะ คือ

0.520 ลิตรต่อชั่วโมง⁽²²⁾ เพียงเล็กน้อย เมื่อคำนวณอัตราการกำจัดยาต่อน้ำหนักตัวเฉลี่ยของการศึกษานี้เท่ากับ 0.0106 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาของลักขณา บุญมาก⁽⁵⁰⁾ ที่ศึกษาเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยไทยโรคลมชัก พบว่าอัตราการกำจัดยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาวัลโปรอิกแอซิดในรูปแบบเม็ด controlled-release เท่ากับ 0.0095 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม

ปริมาตรการกระจายยาของวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทยมีค่าเท่ากับ 19.1 ลิตร หรือคำนวณต่อน้ำหนักตัวเฉลี่ยเท่ากับ 0.299 ลิตรต่อกิโลกรัม ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาของ Jiang และคณะ⁽¹⁵⁾ ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชักชาวจีน 177 ราย ซึ่งเป็นเพียงการศึกษาเดียวที่มีการประมาณค่าปริมาตรการกระจายยา คือ 18.2 ลิตร และการศึกษาของลักขณา บุญมาก⁽⁵⁰⁾ พบว่าปริมาตรการกระจายยาของวัลโปรอิกแอซิดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาวัลโปรอิกแอซิดในรูปแบบเม็ด controlled-release เท่ากับ 0.345 ลิตรต่อกิโลกรัม จากการทบทวนวรรณกรรม^(7,32) พบว่าปริมาตรการกระจายยาของวัลโปรอิกแอซิดมีช่วงกว้าง 0.1-0.5 ลิตรต่อกิโลกรัม อาจเนื่องจากความสามารถการจับกับแอลบูมินในเลือด โดยผู้ป่วยที่มีระดับแอลบูมินในเลือดต่ำหรือผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้ายจะมีปริมาตรการกระจายยามากกว่าปกติ อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่สามารถประมาณค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของปริมาตรการกระจายยาได้ จึงไม่ได้วิเคราะห์หาปัจจัยต่าง ๆ ต่อปริมาตรการกระจายยา ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นการวัดระดับยาในเลือดต่ำสุด ทำให้มีข้อมูลระดับยาในช่วงการกระจายตัวของยาไม่เพียงพอในการวิเคราะห์ผลดังกล่าว

จากข้อมูลระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือดส่วนใหญ่เป็นการวัดระดับยาในเลือดต่ำสุดทำให้มีข้อมูลระดับยาในช่วงการดูดซึมยาไม่เพียงพอในการวิเคราะห์หาค่า K_a และค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของ K_a ผู้วิจัยจึงกำหนดค่า K_a ของประชากรเท่ากับ 0.35 ต่อชั่วโมงซึ่งเป็นค่า K_a ของยาวัลโปรอิกแอซิดรูปแบบออกฤทธิ์เน้นจากการศึกษาของ Royer-Morrot และคณะ⁽⁴⁹⁾ และเมื่อทำ sensitivity analysis โดยเปลี่ยนแปลงค่า K_a ของประชากรเป็นค่าอื่น (0.1-1) พบว่าการกำหนดค่า K_a ของประชากรเท่ากับ 0.35 ต่อชั่วโมง มีความเหมาะสมเนื่องจากเมื่อกำหนดค่า K_a ของประชากรเป็นค่าอื่น มีผลเปลี่ยนแปลงค่าพารามิเตอร์เพียงเล็กน้อยเท่านั้น

เมื่อนำปัจจัยที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชศาสตร์ของยาวัลโปรอิกแอซิดทั้งหมด 9 ปัจจัย คือ อายุ เพศ น้ำหนักตัว ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน ระดับเอนไซม์ AST ระดับเอนไซม์ ALT ยกเว้นซักอื่นที่ใช้ร่วม ได้แก่ คาร์บาเมซีป็น เฟนิทอยน์ และฟีโนบาร์บิทัล มาวิเคราะห์หา covariate model ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาวัลโปรอิกแอซิดอย่างมีนัยสำคัญ คือ ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน ยาเฟนิทอยน์ที่ใช้ร่วม และน้ำหนักตัว ดังสมการ $CL/F \text{ (L/hr)} = 0.585 \times [1+0.000362(\text{DOSE}-1,000)] \times [1+0.379(\text{PHT})] \times [1+0.00798(\text{BW}-61.9)]$ จากแบบจำลองดังกล่าวแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับอัตราการกำจัดยา ดังนี้ เมื่อผู้ป่วยได้รับขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวันเพิ่มขึ้นหรือมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และการที่ผู้ป่วยได้รับยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วย จะส่งผลให้อัตราการกำจัดยาของวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้น ปัจจัยทั้ง 3 ปัจจัยนี้อาจมีผลให้ระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือดของผู้ป่วยลดลง จำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาเพื่อให้ระดับในเลือดอยู่ในช่วงการรักษา

จากการศึกษาพบว่า เมื่อผู้ป่วยได้รับขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มสูงขึ้น จะมีผลเพิ่มอัตราการกำจัดยาของวัลโปรอิกแอซิด โดยขนาดยาที่เพิ่มขึ้น 1 มิลลิกรัมต่อวัน จากค่ามัธยฐาน 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน จะมีผลเพิ่ม CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดร้อยละ 0.0362 หรือ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดจะเพิ่มขึ้น 0.000212 ลิตรต่อชั่วโมง ผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมามากหลายการศึกษา^(14,16-19,21) ดังนี้ การศึกษาของ Yukawa และคณะ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ ทั้ง 3 การศึกษาที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่โรคลมชักในชาวญี่ปุ่น วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาในซีรัมที่ภาวะคงที่ (steady-state concentration) พบว่า CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้นแบบไม่เป็นเส้นตรงเมื่อขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวันเพิ่มขึ้น เช่นเดียวกับการศึกษาของ Blanco-Serrano และคณะ⁽¹⁹⁾ ที่ศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักชาวสเปน 208 ราย วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาในเลือดที่สภาวะคงที่ 534 ตัวอย่าง พบว่า CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้นแบบไม่เป็นเส้นตรงเมื่อขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวันเพิ่มขึ้น ดังสมการ $CL/F \text{ (L/h)} = 0.004 \times \text{BW} \times \text{DOSE}^{0.304} \times 1.363 \text{ CBZ} \times 1.541 \text{ PHT} \times 1.397 \text{ PB}$ ในขณะนั้นการศึกษาของ EL Desoky และคณะ⁽¹⁴⁾ ศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักทั้งเด็กและผู้ใหญ่ชาวอียิปต์ จำนวน 81 ราย วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาต่ำสุดก่อนได้รับยามื้อถัดไปในสภาวะคงที่รายละ 1 ตัวอย่าง พบว่า CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้นแบบเส้นตรง เมื่อขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวันเพิ่มขึ้น โดยขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อ

วันที่เพิ่มขึ้น 1 มิลลิกรัมต่อวัน จะส่งผลให้อัตราการกำจัดยาเพิ่มขึ้น 0.000248 ลิตรต่อชั่วโมง และการศึกษาของ Vucicevic และคณะ⁽²¹⁾ ศึกษาผู้ป่วยโรคลมชักในประเทศเซอร์เบีย 129 ราย วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาในเลือดแบบย้อนหลัง 200 ตัวอย่าง ผู้ทำการศึกษาวเคราะห์ปัจจัยขนาดยา วัลโปรอิกแอสิดต่อวันเป็น categorical covariates โดยแบ่งขนาดยา วัลโปรอิกแอสิดเป็นขนาดยาที่มากกว่า 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน และน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยา วัลโปรอิกแอสิดมากกว่า 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน มีผลให้อัตราการกำจัดยา วัลโปรอิกแอสิดเพิ่มขึ้นร้อยละ 43 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยา วัลโปรอิกแอสิดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน

การที่ขนาดยา วัลโปรอิกแอสิดเพิ่มขึ้น มีผลให้อัตราการกำจัดยา วัลโปรอิกแอสิดเพิ่มขึ้นนั้น อาจเกิดจากหลายสาเหตุ อาทิ การจับกับโปรตีนในเลือดของยา วัลโปรอิกแอสิดขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของระดับยาในเลือด โดยเมื่อความเข้มข้นของระดับยา วัลโปรอิกแอสิดในเลือดสูงกว่า 50 มิลลิกรัมต่อลิตร จะเกิดการอิ่มตัวของ การจับกับโปรตีนในเลือด รวมกับยา วัลโปรอิกแอสิดมีลักษณะเป็น low hepatic extraction ratio ทำให้อัตราการกำจัดยาทางตับ (hepatic clearance: CL_h) เป็นดังนี้ $CL_h = f_u \times CL_{int}$ เมื่อ f_u คือ ความเข้มข้นของยาในรูปแบบอิสระในเลือด (unbound fraction of drug concentration) และ CL_{int} คือ การทำงานของระบบเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการเมแทบอลิซึมยา และเมื่อขนาดยา วัลโปรอิกแอสิดเพิ่มขึ้น จะเกิดการอิ่มตัวของ การจับกับโปรตีนในเลือด ส่งผลให้ f_u เพิ่มขึ้น ดังนั้น CL_h จึงมีค่าเพิ่มขึ้น^(7,51) หรือเนื่องจากปริมาตรการกระจายตัวของยา วัลโปรอิกแอสิดซึ่งขึ้นอยู่กับ การจับกับโปรตีนในเลือดแบบอิมตัวเช่นกัน จาก $V = V_B + [(f_u/f_T) \times V_T]$ เมื่อ V คือ ปริมาตรการกระจายยา, V_B คือ ปริมาตรการกระจายยาในเลือด, V_T คือ ปริมาตรการกระจายยาในเนื้อเยื่อ, f_T คือ ความเข้มข้นของยาในรูปแบบอิสระในเนื้อเยื่อ และเมื่อขนาดยา วัลโปรอิกแอสิดเพิ่มขึ้น จะเกิดการอิ่มตัวของ การจับกับโปรตีนในเลือด ทำให้ f_u เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ ปริมาตรการกระจายยาสูงขึ้น ยากระจายตัวเข้าสู่อวัยวะต่าง ๆ รวมทั้งตับเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ CL_h จึงมีค่าเพิ่มขึ้น⁽⁵¹⁾

การได้รับยาเฟนิโทอินร่วมกับยา วัลโปรอิกแอสิดมีผลให้ CL/F ของยา วัลโปรอิกแอสิดเพิ่มขึ้นร้อยละ 37.9 เมื่อเทียบกับ CL/F ของยา วัลโปรอิกแอสิดในผู้ป่วยที่ได้รับยา วัลโปรอิกแอสิดเพียงอย่างเดียว ผลการศึกษาดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาของ Blanco-Serrano และคณะ⁽¹⁹⁾ ที่

วิเคราะห์ปัจจัยการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาล์โปรอิกแอซิดกับยากันชักอื่นในผู้ป่วยโรคลมชักชาวสเปน ผลการศึกษาพบว่า การได้รับยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วย มีผลให้ CL/F ของยาล์โปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้นร้อยละ 54.1 ทั้งนี้เนื่องจากยาล์โปรอิกแอซิดถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ UGTs และเอนไซม์ CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19^(6,10-12) เมื่อให้ร่วมกับยาเฟนิทอยน์ซึ่งเป็น potent enzyme inducer^(2,4,10,11) ทำให้ระดับยาล์โปรอิกแอซิดในเลือดลดลง ดังนั้นการใช้ยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วยมีผลเพิ่ม CL/F ของยาล์โปรอิกแอซิด ส่งผลต่อระดับยาล์โปรอิกแอซิดในเลือดลดลง จนอาจทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ จึงอาจจำเป็นต้องปรับเพิ่มขนาดยาล์โปรอิกแอซิดเมื่อมีการใช้ร่วมกับยาเฟนิทอยน์

ในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาฟีโนบาร์บิทัลหรือยาคาร์บามาซีปีนร่วมด้วยกับ CL/F ของยาล์โปรอิกแอซิด ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาของ Blanco-Serrano และคณะ⁽¹⁹⁾ ที่พบว่าการใช้ยาคาร์บามาซีปีนและฟีโนบาร์บิทัลร่วมด้วย ส่งผลให้ CL/F ของยาล์โปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้นร้อยละ 36.3 และ 39.7 ตามลำดับ การศึกษาของ EL Desoky และคณะ⁽¹⁴⁾ ซึ่งศึกษาปัจจัยการเกิดอันตรกิริยาระหว่างคาร์บามาซีปีนกับยาล์โปรอิกแอซิด พบว่าการใช้ยาคาร์บามาซีปีนร่วมด้วย ส่งผลให้ CL/F ของยาล์โปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้น 0.151 ลิตรต่อชั่วโมง และการศึกษาของ Jankovic และคณะ⁽²²⁾ ในกลุ่มประชากรผู้ใหญ่โรคลมชักในประเทศเซอร์เบีย อายุ 15-65 ปี พบว่าการใช้ยาฟีโนบาร์บิทัลร่วมด้วย ส่งผลให้ CL/F ของยาล์โปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้น 0.539 ลิตรต่อชั่วโมง ทั้งนี้อาจเนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้แยกวิเคราะห์การใช้ยากันชักอื่นที่ใช้ร่วมเพียงชนิดเดียวกับยาล์โปรอิกแอซิด (dual-therapy) ผลการศึกษาที่พบว่า การใช้ยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วยมีผลเพิ่มอัตราการกำจัดยาของยาล์โปรอิกแอซิดนั้น อาจเกิดจากผลของยากันชักอื่นที่ให้ร่วมกับเฟนิทอยน์และยาล์โปรอิกแอซิด (tri-therapy) คือ ยาคาร์บามาซีปีนและฟีโนบาร์บิทัล ซึ่งเป็น potent enzyme inducers เช่นกัน ร่วมกับจำนวนการใช้ยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วยแบบ tri-therapy เท่ากับร้อยละ 7.4 ซึ่งมากกว่าจำนวนการใช้ยาคาร์บามาซีปีนร่วมด้วยแบบ tri-therapy คือ เท่ากับร้อยละ 5.1 จึงอาจทำให้เห็นผลของการใช้ยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วยมากกว่าการใช้ยาคาร์บามาซีปีนร่วมด้วย ส่วนการใช้ยาฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับยาล์โปรอิกแอซิด (dual-therapy) มีจำนวนน้อยที่สุด (ร้อยละ 10.7) ดังตารางที่ 6 จึงทำให้ไม่พบผลของยาฟีโนบาร์บิทัลต่ออัตราการกำจัดยาของยาล์โปรอิกแอซิด

ผลการศึกษานี้พบว่า เมื่อน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น มีผลให้ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้น โดยน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น 1 กิโลกรัม จากค่ามัธยฐาน 61.9 กิโลกรัม มีผลทำให้ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้นร้อยละ 0.798 อาจมีสาเหตุจากน้ำหนักมีผลต่อกระบวนการ glucuronidation ซึ่งเป็นกระบวนการหลักในการเมแทบอลิซึมของยาวัลโปรอิกแอซิด โดยกระบวนการ glucuronidation จะเพิ่มสูงขึ้นตามน้ำหนักตัว⁽³⁴⁾ ซึ่งสอดคล้องกับกรณีศึกษาของ Kuranari และคณะ⁽³⁶⁾ ที่ศึกษาความสัมพันธ์ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาวัลโปรอิกแอซิดกับน้ำหนักตัวในผู้ป่วยหญิงโรคลมชัก น้ำหนัก 93 กิโลกรัม ดัชนีมวลกายเท่ากับ 36.3 กิโลกรัมต่อเมตร² โดยวัดระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือด ณ เวลาที่ผู้ป่วยมีน้ำหนักลดลงจำนวน 5 ครั้ง ผลการศึกษาพบว่า น้ำหนักมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิด (correlation coefficient, $r=0.785$) โดยเมื่อน้ำหนักลดลง CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดจะลดลงเช่นกัน และสอดคล้องกับการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ใหญ่ของ Blanco-Serrano และคณะ⁽¹⁹⁾ และ Jankovic และคณะ⁽²²⁾ ที่พบว่า CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดจะเพิ่มขึ้นแบบเป็นเส้นตรงเมื่อน้ำหนักเพิ่มขึ้น ส่วนการศึกษาของ Park และคณะ⁽²⁰⁾ กับ Vucicevic และคณะ⁽²¹⁾ พบว่า CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดจะเพิ่มขึ้นแบบไม่เป็นเส้นตรงเมื่อน้ำหนักเพิ่มขึ้น โดย CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดมีความสัมพันธ์กับน้ำหนักในรูปแบบ power model ดังตารางที่ 4 แต่ผลการศึกษานี้ขัดแย้งกับการศึกษาของ Yukawa และคณะซึ่งทำการศึกษา 3 การศึกษา⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ โดยพบว่า CL/F ของวัลโปรอิกแอซิด จะลดลงแบบไม่เป็นเส้นตรงเมื่อน้ำหนักเพิ่มขึ้น ซึ่งทั้ง 3 การศึกษาดังกล่าว ศึกษาในกลุ่มประชากรที่มีช่วงอายุกว้าง (0.3-55 ปี) และส่วนใหญ่เป็นประชากรเด็กอายุเฉลี่ย 10-12 ปี ทั้งนี้เนื่องจากเด็กในช่วงอายุ 6 เดือนถึง 12 ปี ซึ่งมีน้ำหนักน้อยกว่าผู้ใหญ่ จะมีความสามารถในการเมแทบอลิซึมยาสูงสุดในช่วงอายุดังกล่าว และความสามารถนี้จะลดลงเมื่ออายุมากขึ้น⁽³⁴⁾

ปัจจัยด้านอายุ เพศ ระดับเอนไซม์ AST และระดับเอนไซม์ ALT พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ต่อ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิด การศึกษานี้ศึกษาในประชากรผู้ใหญ่ อายุ 15-84 ปี ซึ่งแตกต่างจาก 2 การศึกษา^(14,15) ที่พบว่าเมื่ออายุเพิ่มขึ้นจะส่งผลให้ CL/F ของยาวัลโปรอิกแอซิดเพิ่ม เนื่องจากสองการศึกษาดังกล่าวศึกษาในประชากรเด็กและผู้ใหญ่รวมกัน จึงมีช่วงอายุกว้าง ทำให้อายุมีผลต่อ CL/F ของยาวัลโปรอิกแอซิดได้ ในการศึกษาที่ผ่านมา มีเพียง 3 การศึกษาเท่านั้น⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ ที่พบว่าเพศมีความสัมพันธ์ต่อ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิด โดยเพศหญิงจะมี CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดน้อยกว่า

เพศหญิง ประมาณร้อยละ 10-12 การศึกษานี้เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา วัลโปรอิกแอซิดการศึกษาแรกที่ศึกษาระดับเอนไซม์ AST และระดับเอนไซม์ ALT ต่ออัตราการกำจัดยาวัลโปรอิกแอซิด แต่ผลการศึกษาพบว่า ระดับเอนไซม์ AST และระดับเอนไซม์ ALT เป็นปัจจัยที่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติต่อ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิด อาจเนื่องจากผลระดับเอนไซม์ดังกล่าวในการศึกษานี้อยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยระดับเอนไซม์ AST เฉลี่ยเท่ากับ 25.2 ยูนิตต่อลิตร และระดับเอนไซม์ ALT เฉลี่ยเท่ากับ 22.9 ยูนิตต่อลิตร

นอกจากปัจจัยที่กล่าวมาข้างต้น พบว่ามีปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา วัลโปรอิกแอซิด เช่น ปัจจัยด้านพันธุกรรม^(15,37) ระดับแอลบูมิน⁽⁷⁾ ยาอื่น ๆ ที่ใช้ร่วม^(18,21,22) รูปแบบของยาวัลโปรอิกแอซิด⁽¹⁵⁾ เป็นต้น ซึ่งไม่ได้นำมาวิเคราะห์ในการศึกษานี้ เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังจากการปฏิบัติงานประจำ ดังนั้นในการศึกษาต่อไปควรรนำปัจจัยเหล่านี้มาศึกษาเพิ่มเติมในขนาดตัวอย่างที่เพิ่มมากขึ้นต่อไป

เมื่อพิจารณาค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดจาก final model เท่ากับร้อยละ 16.46 ซึ่งลดลงจาก base model ที่มีค่าเท่ากับร้อยละ 27.68 ค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่นจาก final model เท่ากับร้อยละ 28.05 ซึ่งลดลงจาก base model ที่มีค่าเท่ากับร้อยละ 30.72 แสดงว่าเมื่อเพิ่มปัจจัยทั้ง 3 ปัจจัย คือ ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน การใช้ยาเฟนิทอยน์ร่วม และน้ำหนักตัว เข้าสู่แบบจำลองทำให้ความผันแปรระหว่างบุคคลและความผันแปรจากสาเหตุอื่นลดลง ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลจาก final model ในการศึกษานี้มีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ และมีค่าน้อยกว่าการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัลโปรอิกแอซิดที่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังและมีการวัดระดับยาส่วนใหญ่เป็นระดับยาในเลือดต่ำสุดที่ผ่านมา^(14,19,21,22) ส่วนค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่นมีค่าสูงกว่าการศึกษาที่ผ่านมา^(16-18,20-22) อาจเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น ความผิดพลาดของการวัดระดับยาในเลือด ความผิดพลาดที่เกิดจากความไม่เฉพาะเจาะจงของแบบจำลอง เป็นต้น

เมื่อประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ของ final model จากกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration (PRED) กับ observed concentration และกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง individual predicted concentration (IPRED) กับ observed

concentration พบว่ามีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกัน ข้อมูลมีการกระจายเข้าสู่เส้น identity line สำหรับความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residual (CWRES) กับ population predicted concentration พบว่า การกระจายตัวของ conditional weighted residual อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้คือ ไม่เกิน ± 3 ⁽²⁷⁾ แสดงว่าแบบจำลองที่ได้มีความสอดคล้องพอดีกับข้อมูลความเข้มข้นของระดับยาวัลดโปรอิกแอซิดในเลือด

การทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองด้วยวิธี bootstrap พบว่าค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการทดสอบด้วยวิธี bootstrap อยู่ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ค่าพารามิเตอร์ที่ได้จาก final model มีค่าใกล้เคียงกับค่าพารามิเตอร์จากวิธี bootstrap ดังนั้นแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลดโปรอิกแอซิดที่ได้จากการวิเคราะห์มีความถูกต้องและเหมาะสมที่สามารถนำมาทำนายอัตราการกำจัดยาของวัลดโปรอิกแอซิดและอธิบายลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลดโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชักได้

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลดโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย พบว่า แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสมกับข้อมูลความเข้มข้นของระดับยาในเลือดจากการปฏิบัติงานประจำ มีลักษณะเป็นแบบจำลองชนิด one compartment model with first order absorption and elimination ความผันแปรระหว่างบุคคลและความผันแปรจากสาเหตุอื่นอธิบายด้วยแบบจำลองชนิด proportional model ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาวัลดโปรอิกแอซิด ได้แก่ ขนาดยาวัลดโปรอิกแอซิดต่อวัน ยาเฟนิทอยน์ที่ใช้ร่วม และน้ำหนักตัว ดังสมการ $CL/F (L/hr) = 0.585 \times [1+0.000362(DOSE-1,000)] \times [1+0.379(PHT)] \times [1+0.00798(BW-61.9)]$ โดยขนาดยาวัลดโปรอิกแอซิดต่อวันและน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น และการได้รับยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วย มีผลทำให้ CL/F ของวัลดโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้น ดังนั้นปัจจัยดังกล่าวอาจใช้เป็นแนวทางในการปรับขนาดยาวัลดโปรอิกแอซิดควบคู่กับการวัดระดับยาในเลือดให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากที่สุด

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิดที่สามารถอธิบายลักษณะและค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาวัลโปรอิกแอซิดรวมทั้งหาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากการปฏิบัติงานประจำ ในแผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยา และกุมารประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา ระหว่างเดือนมิถุนายน 2548 ถึงเดือนธันวาคม 2555 มีผู้ป่วยเข้ารวมการศึกษาทั้งหมด 136 ราย อายุเฉลี่ย 36.8 ± 17.6 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 62.7 ± 13.3 กิโลกรัม ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน (พิสัย 100-2,000 มิลลิกรัมต่อวัน) มีการวัดระดับยาวัลโปรอิกแอซิดทั้งหมด 215 ตัวอย่าง ในการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ประชากร โดยโปรแกรม NONMEM version VII (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD)

แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์มีลักษณะเป็นแบบจำลองชนิด one compartment model with first order absorption and elimination (ADVAN 2, TRANS 2) แบบจำลองความผันแปรระหว่างบุคคลและแบบจำลองความผันแปรจากสาเหตุอื่นเป็นแบบจำลองชนิด proportional model ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิดจาก base model พบว่า อัตราการกำจัดยาวัลโปรอิกแอซิดเท่ากับ 0.679 ลิตรต่อชั่วโมง ปริมาณการกระจายยาเท่ากับ 19.1 ลิตร ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยาวัลโปรอิกแอซิดเท่ากับ ร้อยละ 27.68 และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่นเท่ากับ ร้อยละ 30.72

จากการศึกษาพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาวัลโปรอิกแอซิดอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน การใช้ยาเฟนิทอยน์ร่วม และน้ำหนักตัว โดยอธิบายความสัมพันธ์ได้ดังสมการ

$$CL/F \text{ (L/hr)} = 0.585 \times [1+0.000362(\text{DOSE}-1,000)] \times [1+0.379(\text{PHT})] \times [1+0.00798(\text{BW}-61.9)]$$

ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยาวัลดโปรอิกแอซิดและค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่นจาก final model มีค่าลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับ base model เป็นร้อยละ 16.46 และ 28.05 ตามลำดับ

แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลดโปรอิกแอซิดที่วิเคราะห์ได้มีผลการประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ ผลการทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองด้วยวิธี bootstrap พบว่าค่าพารามิเตอร์จาก final model มีค่าใกล้เคียงกับค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการทดสอบด้วยวิธี bootstrap และอยู่ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ดังนั้นแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลดโปรอิกแอซิดที่วิเคราะห์ได้มีความถูกต้องและเหมาะสมที่สามารถนำมาทำนายอัตราการกำจัดยาของยาวัลดโปรอิกแอซิด เพื่อเป็นแนวทางในการปรับขนาดยาวัลดโปรอิกแอซิดให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย (ภาคผนวก จ) เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากที่สุด

ข้อเสนอแนะ

1. การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังจากการปฏิบัติงานประจำจากเวชระเบียน และฐานข้อมูลของแผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยาและกุมารประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา ข้อมูลระดับยาวัลดโปรอิกแอซิดส่วนใหญ่เป็นการวัดระดับยาในเลือด ต่ำสุด (trough concentration) ทำให้มีข้อมูลระดับยาในช่วงการดูดซึม (absorption phase) และช่วงการกระจายตัวของยา (distribution phase) ไม่เพียงพอต่อการวิเคราะห์หาค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของปริมาตรการกระจายยา ค่าพารามิเตอร์ของค่าคงที่อัตราการดูดซึม (K_a) และค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของ K_a ดังนั้นการศึกษาต่อไปควรเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า และควรมีการตรวจวัดระดับยาวัลดโปรอิกแอซิดในเลือด ณ เวลาต่าง ๆ ให้ครอบคลุมทั้งช่วงการดูดซึมและการกระจายตัวของยา และการกำจัดยา เพื่อให้ได้ข้อมูลที่สมบูรณ์ในการทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลดโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทยให้แม่นยำมากขึ้น

2. การศึกษานี้ นำปัจจัยที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชศาสตร์ของยาเม็ดโปรอิิกแอซิดเพียง 9 ปัจจัย คือ อายุ เพศ น้ำหนักตัว ขนาดยาเม็ดโปรอิิกแอซิดต่อวัน ระดับเอนไซม์ AST ระดับเอนไซม์ ALT ยาต้านชักอื่นที่ใช้ร่วม ได้แก่ คาร์บามาซีปีน เฟนิทอยน์ และฟีโนบาร์บิทัล ซึ่งมีปัจจัยอื่น ๆ อีกที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชศาสตร์ของยาเม็ดโปรอิิกแอซิด ดังนั้นในการศึกษาต่อไปควรนำปัจจัยอื่น ๆ เช่น ระดับแอลบูมินในเลือด ยาต้านชักชนิดอื่นที่ใช้ร่วม ปัจจัยด้านพันธุกรรม รูปแบบยา เป็นต้น มาศึกษาเพิ่มเติมในขนาดตัวอย่างที่เพิ่มมากขึ้นต่อไป

3. การศึกษานี้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาเม็ดโปรอิิกแอซิดชนิดรับประทานเฉพาะรูปแบบยาออกฤทธิ์เนิ่น (controlled-release tablet) เท่านั้น หากนำผลการศึกษาไปปรับใช้ในผู้ป่วยที่รับประทานยาเม็ดโปรอิิกแอซิดในรูปแบบอื่น อาจให้ผลคลาดเคลื่อนได้ ดังนั้นจึงควรศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาเม็ดโปรอิิกแอซิดชนิดรับประทานรูปแบบอื่น ๆ ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยทั้งหมด

4. เนื่องจากระดับเอนไซม์ AST และระดับเอนไซม์ ALT มีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ และมีการกระจายตัวของข้อมูลค่อนข้างแคบ และมีระดับอยู่ในเกณฑ์ปกติ จึงอาจทำให้ไม่พบผลของระดับเอนไซม์ดังกล่าวต่ออัตราการกำจัดยาของยาเม็ดโปรอิิกแอซิด ดังนั้นการศึกษต่อไปควรศึกษาในขนาดตัวอย่างที่มีจำนวนเพิ่มมากขึ้นเพื่อให้มีการกระจายข้อมูลกว้างขึ้นต่อไป

5. การศึกษานี้ไม่ได้แยกวิเคราะห์การใช้ยาต้านชักอื่นที่ใช้ร่วมเพียงชนิดเดียวกับยาเม็ดโปรอิิกแอซิด (dual-therapy) ทำให้ผลการศึกษาอาจเกิดจากผลของยาต้านชักอื่นที่ใช้ร่วมด้วย นอกเหนือจากยาต้านชักร่วมที่ต้องการศึกษาจริง ดังนั้นในการศึกษาต่อไปควรนำข้อมูลการใช้ยาต้านชักอื่นที่ต้องการศึกษาเพียงชนิดเดียวกับยาเม็ดโปรอิิกแอซิด (dual-therapy) มาวิเคราะห์เท่านั้น เพื่อที่จะได้ทราบผลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาต้านชักที่ใช้ร่วมกับยาเม็ดโปรอิิกแอซิดที่แท้จริง

รายการอ้างอิง

- (1) World Health Organization. Epilepsy in the WHO Eastern Mediterranean Region: Bridging the gap [online]. Cairo. 2010. Available from: www.emro.who.int/dsaf/dsa1039.pdf [2012, Aug 9]
- (2) มัยรัช สามเสน, พงษ์ศักดิ์ วิสุทธิพันธ์, กัลยาณ์ วีระวิบูลย์, ชัยชน โลว์เจริญกุล, สมชาย โดวณะ บุตร, สุรางค์ เขียมจรรยา และคนอื่นๆ. แนวทางการรักษาโรคลมชักสำหรับแพทย์ (Epilepsy: clinical practice guideline). กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย, 2554.
- (3) Perucca, E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. CNS Drugs 16 (2002): 695-714.
- (4) Stern, J.M. Overview of evaluation and treatment guidelines for epilepsy. Curr Treat Options Neurol 11 (July 2009): 273-284.
- (5) ประพจน์ วัฒนถ้ำเลิศ. การติดตามตรวจวัดระดับยา valproic acid. ใน อภรณ์ ไชยาคำ, อุพาพร ปรีชากุล (บรรณาธิการ), การติดตามตรวจวัดระดับยาในเลือด, หน้า 173-184. ขอนแก่น: ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก มหาวิทยาลัยขอนแก่น, 2543.
- (6) Zaccara, G., Messori, A., Moroni, F. Clinical pharmacokinetics of valproic acid-1988. Clin Pharmacokinet 15 (December 1988): 367-389.
- (7) Wheeler, M.M., Winter, M.E. Valproic acid. In Winter, M.E. (eds.), Basic clinical pharmacokinetics, 5th ed. pp. 442-458. Philadelphia (PA): Lipponcott Williams &Wilkins, 2010.
- (8) Nasreddine, W., Beydoun, A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. Epilepsia 49 (March 2008): 438-445.
- (9) Silva, M.F., Aires, C.C., Luis, P.B., Ruiter, J.P., L, I.J., Duran, M., et al. Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: a review. J Inherit Metab Dis 31 (April 2008): 205-216.
- (10) Patsalos, P.N., Froscher, W., Pisani, F., Van Rijn, C.M. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. Epilepsia 43 (April 2002): 365-385.

- (11) Patsalos, P.N., Perucca, E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. Lancet Neurol 2 (June 2003): 347-356.
- (12) Garnett, W.R., Anderson, G.D., Collins, R.J. Antiepileptic drugs. In Burton, M.E., Schentag, J.J., Shaw, L.M., Evans, W.E. (eds.), Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring, 4th ed. pp. 496-507. Maryland: Lipponcott Williams & Wilkins, 2006.
- (13) May, T., Rambeck, B. Serum concentrations of valproic acid: influence of dose and comedication. Ther Drug Monit 7 (1985): 387-390.
- (14) El Desoky, E.S., Fuseau, E., El Din Amry, S., Cosson, V. Pharmacokinetic modelling of valproic acid from routine clinical data in Egyptian epileptic patients. Eur J Clin Pharmacol 59 (January 2004): 783-790.
- (15) Jiang, D., Bai, X., Zhang, Q., Lu, W., Wang, Y., Li, L., et al. Effects of CYP2C19 and CYP2C9 genotypes on pharmacokinetic variability of valproic acid in Chinese epileptic patients: nonlinear mixed-effect modeling. Eur J Clin Pharmacol 65 (December 2009): 1187-1193.
- (16) Yukawa, E. A feasibility study of the multiple-peak approach for pharmacokinetic screening: population-based investigation of valproic acid relative clearance using routine clinical pharmacokinetic data. J Pharm Pharmacol 47 (December 1995): 1048-1052.
- (17) Yukawa, E., To, H., Ohdo, S., Higuchi, S., Aoyama, T. Population-based investigation of valproic acid relative clearance using nonlinear mixed effects modeling: influence of drug-drug interaction and patient characteristics. J Clin Pharmacol 37 (December 1997): 1160-1167.
- (18) Yukawa, E., Nonaka, T., Yukawa, M., Higuchi, S., Kuroda, T., Goto, Y. Pharmacoepidemiologic investigation of a clonazepam-valproic acid interaction by mixed effect modeling using routine clinical pharmacokinetic data in Japanese patients. J Clin Pharm Ther 28 (December 2003): 497-504.

- (19) Blanco-Serrano, B., Otero, M.J., Santos-Buelga, D., Garcia-Sanchez, M.J., Serrano, J., Dominguez-Gil, A. Population estimation of valproic acid clearance in adult patients using routine clinical pharmacokinetic data. Biopharm Drug Dispos 20 (July 1999): 233-240.
- (20) Park, H.M., Kang, S.S., Lee, Y.B., Shin, D.J., Kim, O.N., Lee, S.B., et al. Population pharmacokinetics of intravenous valproic acid in Korean patients. J Clin Pharm Ther 27 (December 2002): 419-425.
- (21) Vucicevic, K., Miljkovic, B., Pokrajac, M., Prostran, M., Martinovic, Z., Grabnar, I. The influence of drug-drug interaction and patients' characteristics on valproic acid's clearance in adults with epilepsy using nonlinear mixed effects modeling. Eur J Pharm Sci 38 (December 8 2009): 512-518.
- (22) Jankovic, S.M., Milovanovic, J.R., Jankovic, S. Factors influencing valproate pharmacokinetics in children and adults. Int J Clin Pharmacol Ther 48 (November 2010): 767-775.
- (23) Whiting, B., Kelman, A.W., Grevel, J. Population pharmacokinetics. Theory and clinical application. Clin Pharmacokinet 11 (September-October 1986): 387-401.
- (24) Aarons, L. Population pharmacokinetics: theory and practice. Br J Clin Pharmacol 32 (December 1991): 669-670.
- (25) Yukawa, E. Population-based investigations of drug relative clearance using nonlinear mixed-effect modelling from information generated during the routine clinical care of patients. J Clin Pharm Ther 24 (April 1999): 103-113.
- (26) Ette, E.I., Williams, P.J. Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models. Ann Pharmacother 38 (October 2004): 1702-1706.
- (27) Boeckmann, A.J., Sheiner, L.B., Beal, S.L. NONMEM User's Guide-part V. 2nd ed. San Francisco: NONMEM project group, University of California at San Francisco, 2011.
- (28) Gerstner, T., Bell, N., Konig, S. Oral valproic acid for epilepsy-long-term experience in therapy and side effects. Expert Opin Pharmacother 9 (February 2008): 285-292.
- (29) Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P., Lance, L.L. Drug information handbook international. 14th ed. Ohio: Lexi-Comp, 2006-2007.
- (30) DEPAKENE® [Product Monograph]. Canada: Abbott Laboratories, 2010.

- (31) Depakine® [package insert]. France: Sanofi Winthrop Industrie, 2011.
- (32) MICROMEDEX®. Valproic acid [Online]. Thomson Reuters (Healthcare) 1974-2012. Available from: <http://www.thomsonhc.com> [2012, June 20].
- (33) Sandson, N.B., Marcucci, C., Bourke, D.L., Smith-Lamacchia, R. An interaction between aspirin and valproate: the relevance of plasma protein displacement drug-drug interactions. Am J Psychiatry 163 (November 2006): 1891-1896.
- (34) Na-Bangchang, K., Karbwang, J. Pharmacokinetic variability: age, body weight and gender In Na-Bangchang, K., Wernsdorfer, W.H. (eds.), Fundamental clinical pharmacokinetics, pp. 123-134. Bangkok: Faculty of Allied Health Sciences, Thammasat University, 2001.
- (35) Bryson, S.M., Verma, N., Scott, P.J., Rubin, P.C. Pharmacokinetics of valproic acid in young and elderly subjects. Br J Clin Pharmacol 16 (July 1983): 104-105.
- (36) Kuranari, M., Chiba, S., Ashikari, Y., Kodama, Y., Sakata, T., Takeyama, M. Clearance of phenytoin and valproic acid is affected by a small body weight reduction in an epileptic obese patient: a case study. J Clin Pharm Ther 21 (April 1996): 83-87.
- (37) Chu, X.M., Zhang, L.F., Wang, G.J., Zhang, S.N., Zhou, J.H., Hao, H.P. Influence of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms on valproic acid pharmacokinetics in Chinese epilepsy patients. Eur J Clin Pharmacol 68 (October 2012): 1395-1401.
- (38) Na-Bangchang, K., Karbwang, J. Pharmacokinetic variability: influence of disease. In Na-Bangchang, K., Wernsdorfer, W.H. (eds.), Fundamental clinical pharmacokinetics, pp. 187-195. Bangkok: Faculty of Allied Health Sciences, Thammasat University, 2001.
- (39) Goto, S., Seo, T., Hagiwara, T., Ueda, K., Yamauchi, T., Nagata, S., et al. Potential relationships between transaminase abnormality and valproic acid clearance or serum carnitine concentrations in Japanese epileptic patients. J Pharm Pharmacol 60 (February 2008): 267-272.
- (40) Wahlby, U. Methodology studies on covariate model building in population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. Uppsala (Sweden): Uppsala university, 2002.

- (41) Bonate, P.L. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation. 2nd ed. New York: Springer, 2011.
- (42) Gastonguay, M.R. MI-210: Essentials of Population PKPD Modeling and Simulation [online]. Metrum Institute Faculty, 2012. Available from: <http://www2.cde.org.tw/action/uploadfile/2012/0327/marc.pdf> [2012, December 12]
- (43) Williams, J.H., Jayaraman, B., Swoboda, K.J., Barrett, J.S. Population pharmacokinetics of valproic Acid in pediatric patients with epilepsy: considerations for dosing spinal muscular atrophy patients. J Clin Pharmacol 52 (November 2012): 1676-1688.
- (44) Jiang, D.C., Wang, L., Wang, Y.Q., Li, L., Lu, W., Bai, X.R. Population pharmacokinetics of valproate in Chinese children with epilepsy. Acta Pharmacol Sin 28 (October 2007): 1677-1684.
- (45) Correa, T., Rodriguez, I., Romano, S. Population pharmacokinetics of valproate in Mexican children with epilepsy. Biopharm Drug Dispos 29 (December 2008): 511-520.
- (46) Serrano, B.B., Garcia Sanchez, M.J., Otero, M.J., Buelga, D.S., Serrano, J., Dominguez-Gil, A. Valproate population pharmacokinetics in children. J Clin Pharm Ther 24 (February 1999): 73-80.
- (47) Bondareva, I.B., Jelliffe, R.W., Sokolov, A.V., Tischenkova, I.F. Nonparametric population modeling of valproate pharmacokinetics in epileptic patients using routine serum monitoring data: implications for dosage. J Clin Pharm Ther 29 (April 2004): 105-120.
- (48) Jiang, D.C., Wang, L. Population pharmacokinetic model of valproate and prediction of valproate serum concentrations in children with epilepsy. Acta Pharmacol Sin 25 (December 2004): 1576-1583.
- (49) Royer-Morrot, M.J., Zhiri, A., Jacob, F., Necciari, J., Lascombes, F., Royer, R.J. Influence of food intake on the pharmacokinetics of a sustained release formulation of sodium valproate. Biopharm Drug Dispos 14 (August 1993): 511-518.
- (50) Boonmark L. Comparison of pharmacokinetic parameters of valproic acid in seizure-controlled and uncontrolled epileptic patients. Master's Thesis, Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University. 2005.

(51) Bauer, L.A. Applied clinical pharmacokinetics. New York: McGraw-Hill, 2001.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก
แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

Research No.....

เพศ ชาย หญิง

สิทธิการรักษา.....

อายุ..... ปี

วันเกิด.....

น้ำหนัก.....กิโลกรัม

ส่วนสูง.....เซนติเมตร

Type of epilepsy.....

ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต

.....
.....

โรคประจำตัว

ไม่มี มี

.....
.....

แพ้ยา

ไม่มี มี

.....
.....

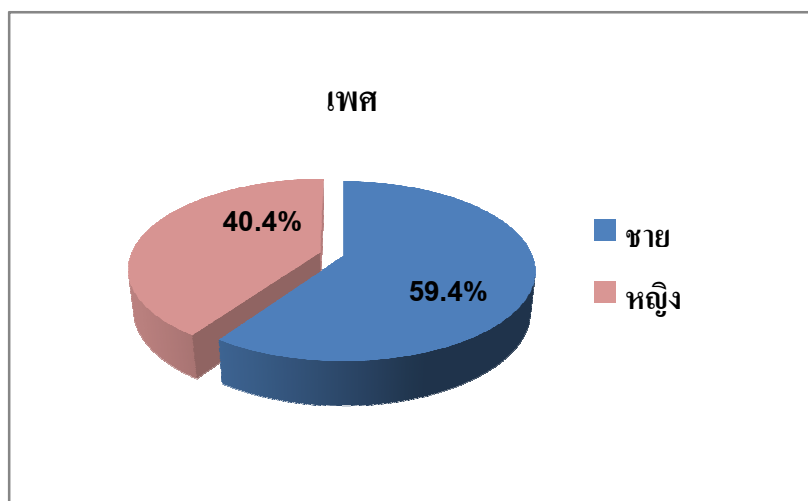
Valproic acid concentration and covariate factor

Research No.....

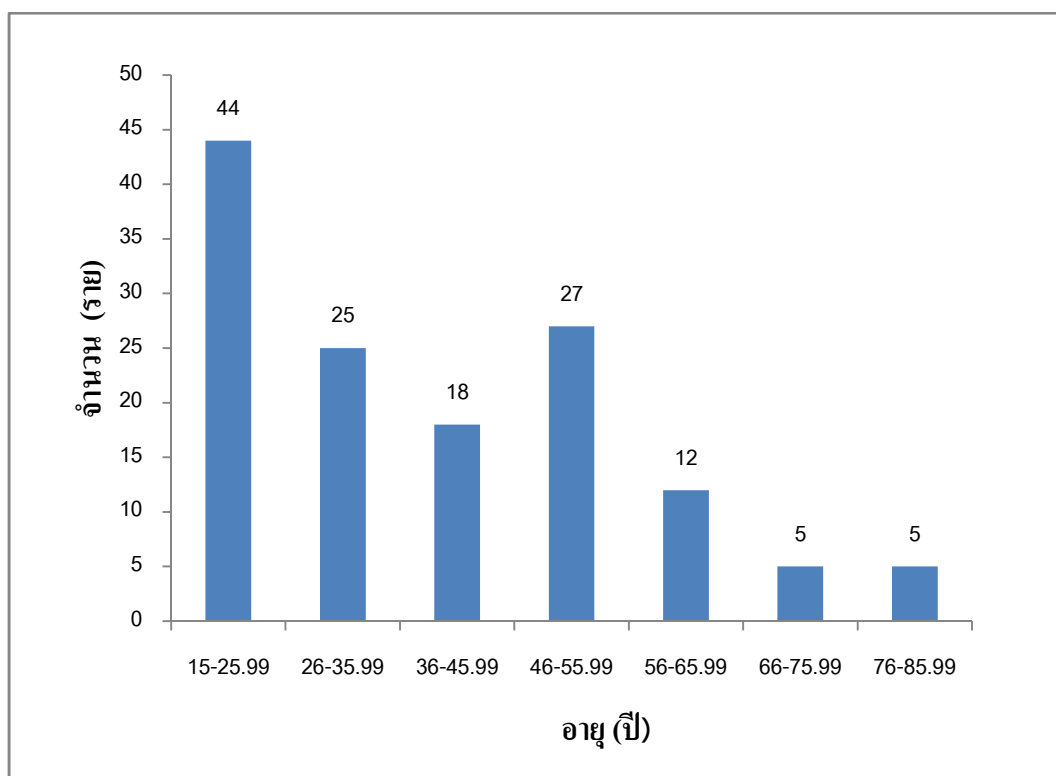
Valproic acid							Vital sign	Covariate factor									
Date	Sampling time	Level (mg/L)	Dosage regimen	Total dose /day	Start dose	SS (Y/N)		Sex	BW	AST	ALT	Carbamazepine		Phenobarbital		Phenytoin	
												dose	start date	dose	start date	dose	start date

ภาคผนวก ข
ลักษณะข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

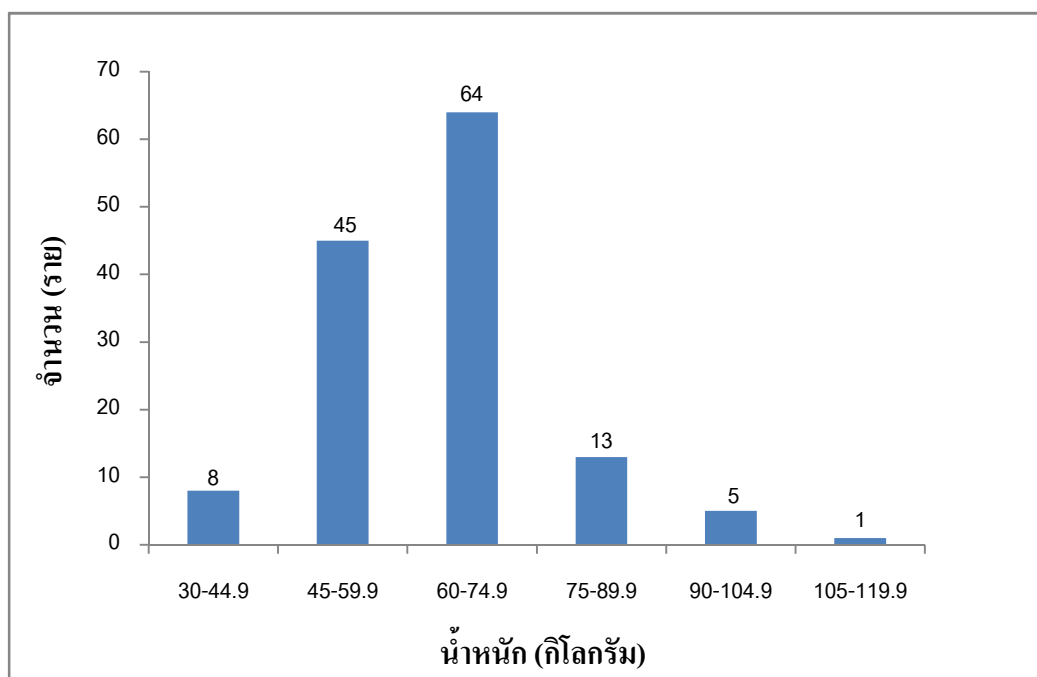
1. เพศ



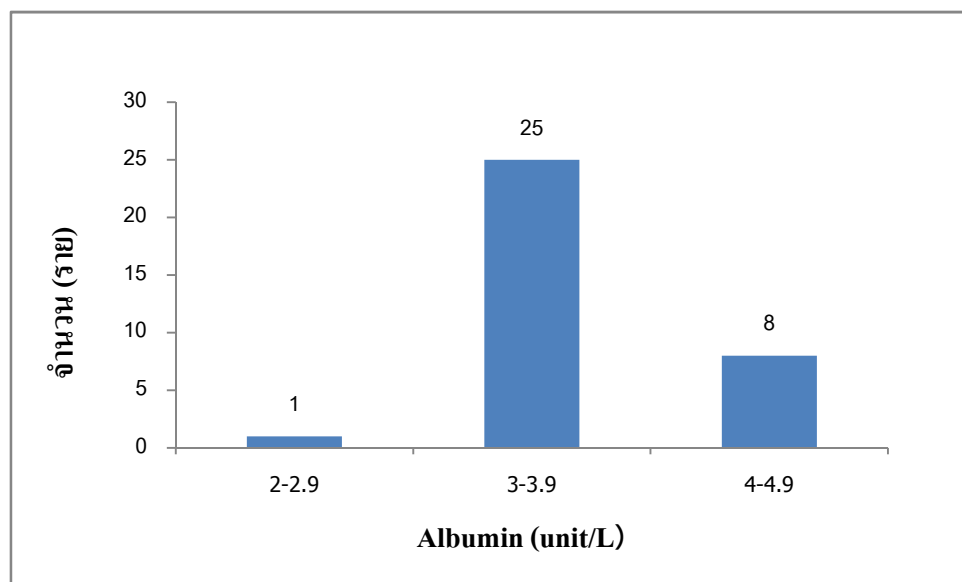
2. อายุ



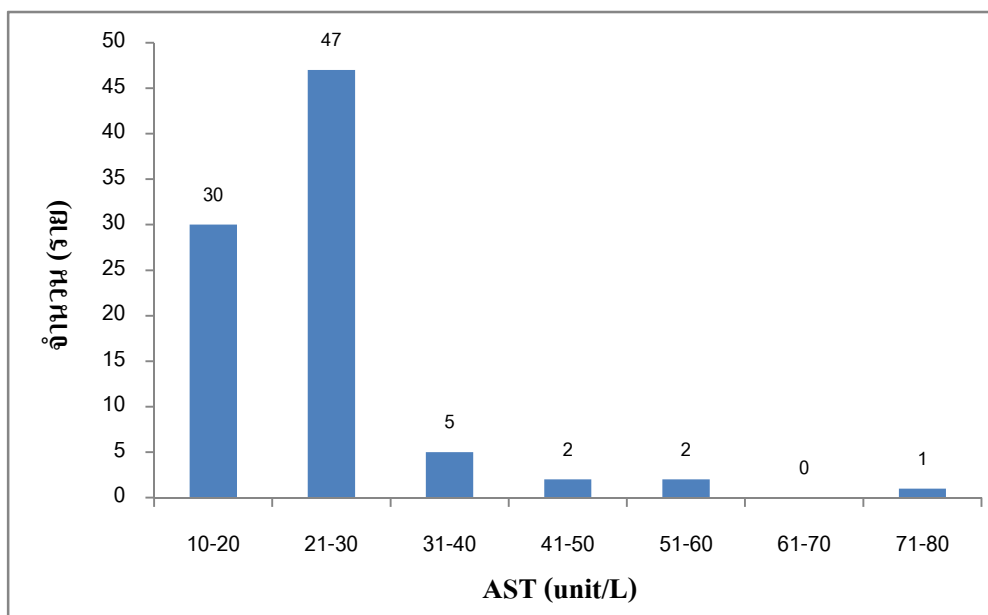
3. น้ำหนัก



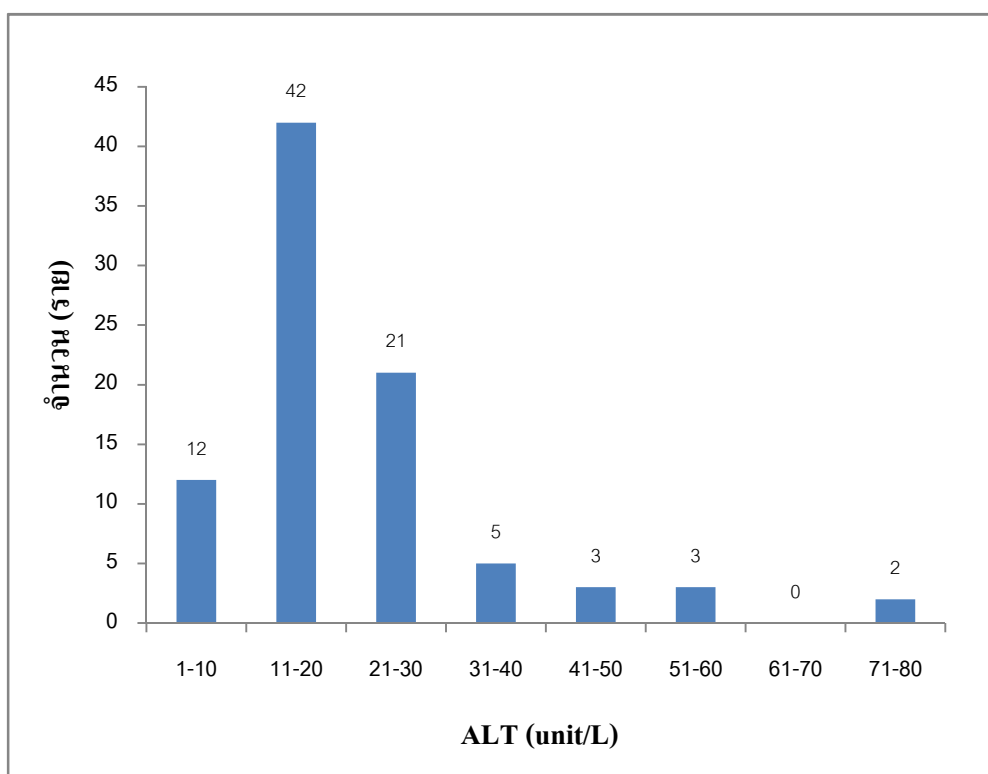
4. ระดับแอลบูมินในเลือด



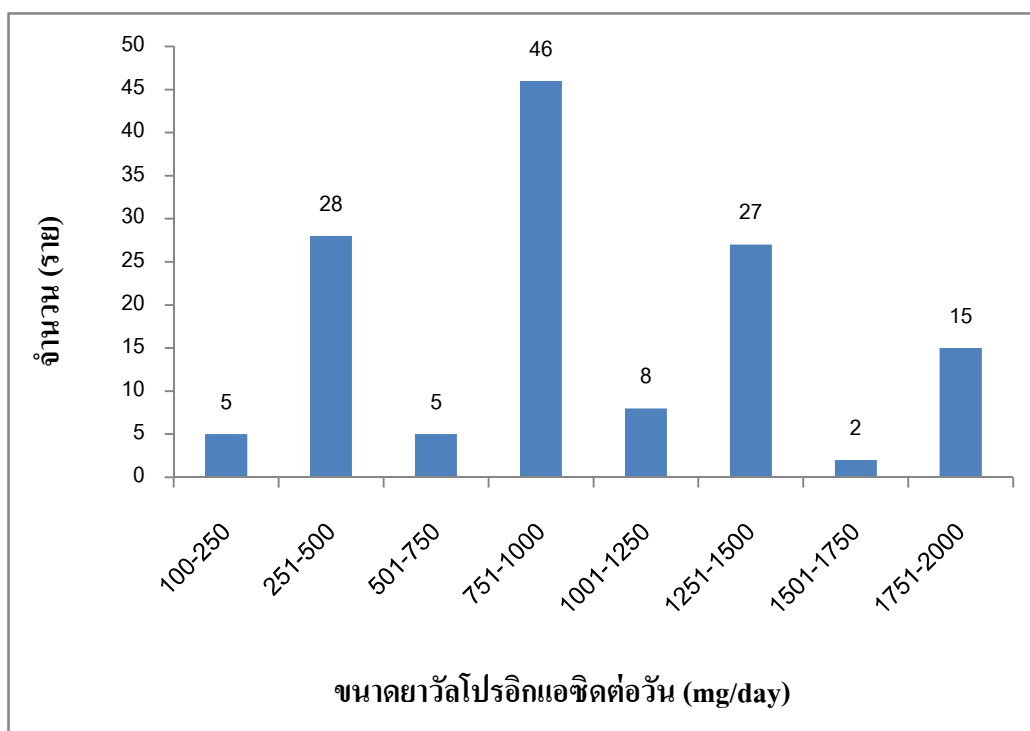
5. ระดับเอนไซม์ AST



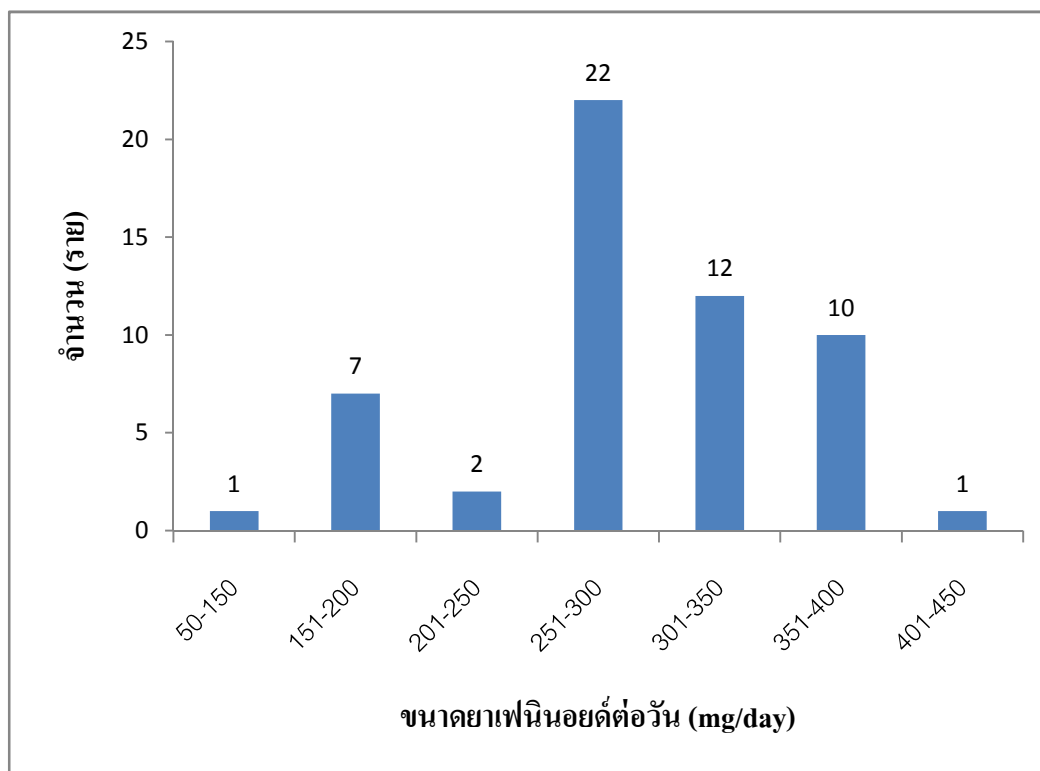
6. ระดับเอนไซม์ ALT



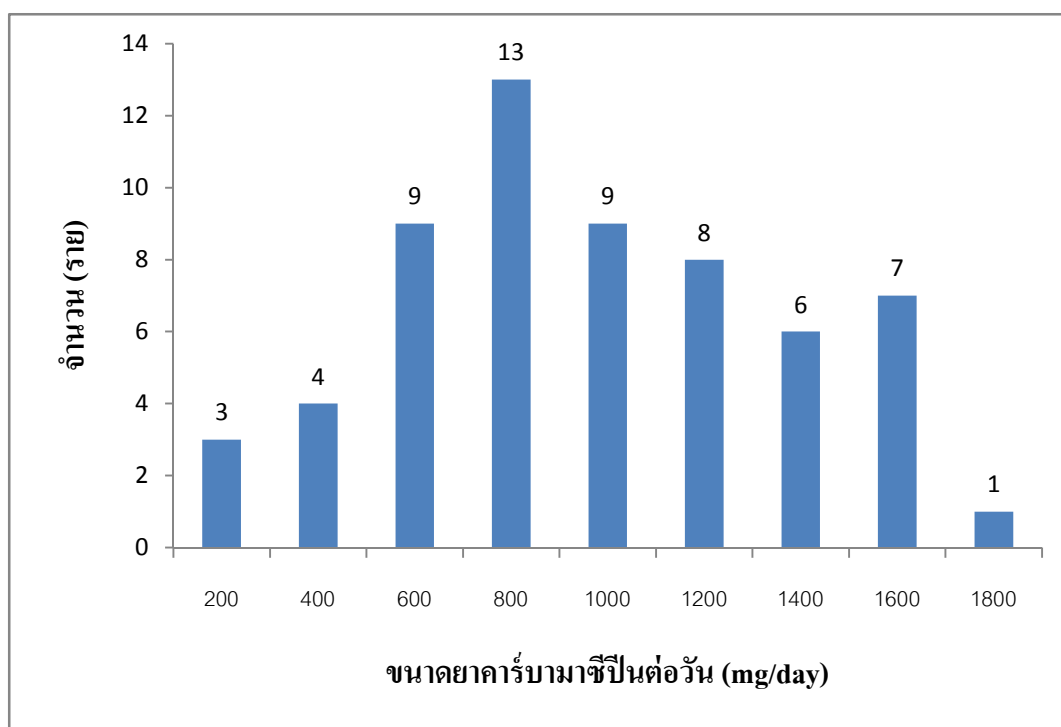
7. ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน



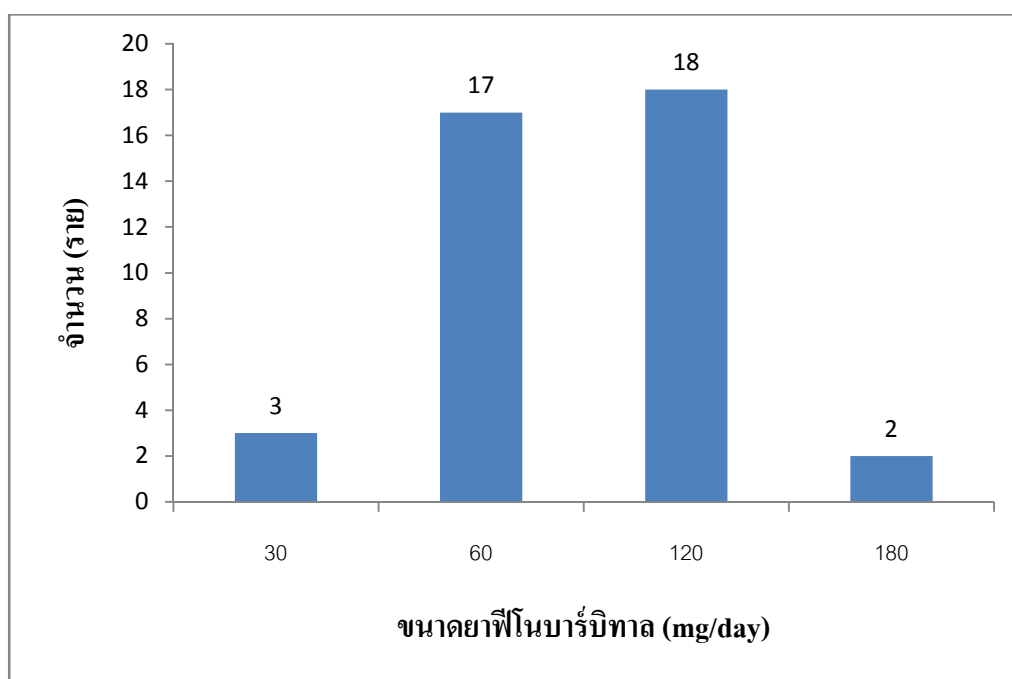
8. ขนาดยาเฟนิทอยน์ต่อวัน



9. ขนาดยาคาร์บามาซีปีนต่อวัน



10. ขนาดยาฟิโนบาร์บิทัลต่อวัน



ภาคผนวก ค

เอกสารรับรองโครงการวิจัย คณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา



เอกสารเลขที่...46.../2555

คณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา

สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

โครงการวิจัย	เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชัก ณ สถาบันประสาทวิทยา
เลขที่โครงการ	55055
ผู้วิจัยหลัก	ภญ.วีณารัตน์ เสนาวิน
สถานที่ดำเนินการวิจัย	สถาบันประสาทวิทยา
เอกสารที่พิจารณาอนุมัติ	1. แบบเสนอโครงการวิจัย ฉบับวันที่ 17 สิงหาคม 2555 2. แบบบันทึกข้อมูล ฉบับวันที่ 17 สิงหาคม 2555
วันที่พิจารณาอนุมัติ	24 สิงหาคม 2555

คณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา ได้พิจารณาโครงการวิจัยฉบับภาษาไทยและ/หรือฉบับภาษาอังกฤษแล้ว มีมติ อนุมัติให้ดำเนินการวิจัยดังกล่าวในสถาบันประสาทวิทยาได้ ทั้งนี้โดยใช้รายละเอียดตามเอกสารฉบับภาษาไทยเป็นหลัก

ประธานคณะกรรมการ

(นายสุชาติ หาญไชยพิบูลย์กุล)

กรรมการและเลขานุการ

(นางสาวพิมพ์ชนก พุดขาว)

รับรองตั้งแต่วันที่ 24 สิงหาคม 2555 ถึงวันที่ 24 สิงหาคม 2556



ที่ สธ ๐๓๑๐ (๑๒๕'๒๐)/๒.๖๒๕

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา
สถาบันประสาทวิทยา เลขที่ ๓๑๒ ถนนราชมรรคา
แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ ๑๐๔๐๐

๒๑ สิงหาคม ๒๕๕๕

เรื่อง อนุมัติให้ดำเนินการวิจัยได้

เรียน ภญ.วิณารัตน์ เสนาวิน

ตามที่ท่านซึ่งเป็น หัวหน้าโครงการวิจัยตามรายละเอียดข้างท้าย ได้เสนอ โครงการวิจัยดังกล่าว
ต่อคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา

เลขที่โครงการ ๕๕๐๕๕

ชื่อโครงการวิจัย เกสัชจลนศาสตร์ประชากรของยารัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชัก ณ สถาบันประสาทวิทยา

ในการนี้ คณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา ซึ่งเป็นคณะกรรมการวิจัยสถาบัน (Institutional Review Board : IRB) ที่มีการดำเนินงานตามแนวทางการวิจัยทางคลินิกที่ดี (ICH GCP) ได้พิจารณา และมีมติอนุมัติให้ดำเนินการโครงการวิจัยดังกล่าว ในสถาบันประสาทวิทยาได้ โดยผู้วิจัยจะต้องมีหน้าที่และความรับผิดชอบภายหลังได้รับการอนุมัติ คือ ต้องปฏิบัติตาม พระราชบัญญัติสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๕๐ มาตรา ๗ “ข้อมูลสุขภาพของบุคคล เป็นความลับส่วนบุคคล ผู้ใดจะนำไปเปิดเผย ในประการที่น่าจะทำให้บุคคลนั้นเสียหายไม่ได้ เว้นแต่การเปิดเผยนั้นเป็นไปตามความประสงค์ของบุคคลนั้นโดยตรง” โดยเคร่งครัด และจะต้องรายงานความก้าวหน้าของโครงการวิจัยเมื่อมีการร้องขอและ/หรือเมื่อเกิดเหตุการณ์ต่อไปนี้ ทุกครั้ง ได้แก่

๑. เมื่อโครงการวิจัยยุติลง ซึ่งอาจจะเป็นการดำเนินการวิจัยเสร็จสิ้นสมบูรณ์ หรืออาจจะไม่สามารถ ดำเนินการวิจัยต่อไปได้ พร้อมทั้งแจ้งสาเหตุของการยุติโครงการวิจัยให้ทราบด้วย
๒. เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงในโครงการวิจัยต้องระบุให้ชัดเจนว่า มีการเปลี่ยนแปลงอะไร อย่างไร พร้อม เหตุผลที่ต้องเปลี่ยนแปลง
๓. เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงหัวหน้าโครงการวิจัยหรือเพิ่มเติมคณะผู้วิจัย ต้องส่งประวัติของคนที่เปลี่ยนแปลง พร้อมเหตุผลให้คณะกรรมการฯ ทราบด้วย
๔. เมื่อมีอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นในโครงการวิจัย ขอให้ผู้วิจัยวิเคราะห์สถานการณ์การเกิดอาการ ไม่พึงประสงค์ที่ relate, possible/likely, probably related, fatal กับโครงการวิจัยที่ท่าน รับผิดชอบอย่างไร รวมทั้งขอทราบมาตรการในการดูแลป้องกันอาสาสมัครในประเทศไทยด้วย
๕. จัดส่งรายงานการศึกษาวิจัย จำนวน ๑ ชุด ให้แก่สำนักงานคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา เมื่อสิ้นสุดการดำเนินงาน
๖. หากการวิจัยเกินเวลากว่า ๑ ปี จะต้องรายงานความก้าวหน้าของโครงการวิจัยพร้อมดำเนินการขอต่อ อายุการรับรอง ก่อนหมดอายุอย่างน้อย ๓๐ วัน

จึงเรียนมาเพื่อโปรดทราบ

ขอแสดงความนับถือ

(นายสุชาติ หาญไชยพิบูลย์กุล)

ประธานคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา

ศูนย์วิจัยสถาบันประสาทวิทยา

โทร. ๐ ๒๓๕๔ ๗๐๗๖ ต่อ ๒๕๐๒ โทรสาร ๐ ๒๓๕๔ ๕๓๕๗



ที่ สธ ๐๓๑๐ (๑๒๕๒๐)/๗๕๑

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา
สถาบันประสาทวิทยา เลขที่ ๓๑๒ ถนนราชวิถี
แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ ๑๐๔๐๐

๑ กุมภาพันธ์ ๒๕๕๖

เรื่อง แจ้งผลการพิจารณาโครงการวิจัย

เรียน ภญ.วิณรัตน์ เสนาวิน

ตามที่ท่านซึ่งเป็นหัวหน้าโครงการวิจัยตามรายละเอียดข้างท้าย ซึ่งได้รับอนุมัติให้ดำเนินการวิจัย
ในสถาบันประสาทวิทยา ได้ส่งหนังสือ เรื่อง ขอย้ายระยะเวลาในการดำเนินการเก็บข้อมูล ลงวันที่ ๑๔ มกราคม ๒๕๕๖
โดยขอย้ายขอบเขตการเก็บข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังจากเดือนมกราคม ๒๕๕๐ ถึง เดือนกรกฎาคม ๒๕๕๕
เป็นเก็บข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังจากเดือนมิถุนายน ๒๕๔๘ ถึง เดือนธันวาคม ๒๕๕๕ เนื่องจากพบว่ากลุ่มตัวอย่าง
ไม่เพียงพอตามที่กำหนดไว้ในโครงการวิจัย (วันที่รับเอกสาร ๒๑ มกราคม ๒๕๕๖) เพื่อแจ้งขอแก้ไข/เพิ่มเติม
โครงร่างการวิจัยของโครงการวิจัยดังกล่าว ต่อคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา

เลขที่โครงการ ๕๕๐๕๕

ชื่อโครงการ เกสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชัก
ณ สถาบันประสาทวิทยา

ในการนี้ คณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา ซึ่งเป็นคณะกรรมการวิจัยสถาบัน
ที่มีการดำเนินงานตามแนวทางการวิจัยทางคลินิกที่ดี ได้พิจารณาเรียบร้อยแล้วและมีมติ รับทราบ
และให้ดำเนินการวิจัยต่อไปได้ ภายใต้ข้อกำหนดในเอกสารอนุมัติฉบับเดิม

จึงเรียนมาเพื่อทราบ และขอขอบคุณมา ณ โอกาสนี้

(นายแพทย์สุชาติ หาญไชยพิบูลย์กุล)

ประธานคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา

ศูนย์วิจัยสถาบันประสาทวิทยา

โทร. ๐๒-๓๕๔๗๐๗๖ ต่อ ๒๔๐๒

โทรสาร ๐๒๓๕๔๕๓๕๗

ภาคผนวก ง
ชุดคำสั่ง NONMEM ของ base model

\$PROBLEM VPA CR

:: date 21/5/2013

:: Only PK data for CR only

:: Base model

\$INPUT	ID	; Patient ID
	VISI	; Visit
	DAT1=DROP	; Date
	TIME	; Time
	TAD =DROP	; Time after dose (hr)
	DV	; Dependent variable (mg/l)
	AMT	; Dose amount (mg)
	SS	; Steady state
	II	; Interdose Interval
	MDV	; Missing dependent variable
	SEX	; Sex,1=male,0=female
	AGE	; Age (year)
	BW	; body weight (kg)
	DOSE	; total VPA daily dose (mg/day)
	CBZ	; carbamazepine
	PB	; phenobarbital
	PHT	; phenytoin
	AST	; AST
	ALT	; ALT

```

$DATA      VPA_CR136_NEW.csv      ; Data input file
          IGNORE=#                ; Ignore non-data rows
$SUBROUTINE ADVAN2 TRANS2        ; Specify subroutine
                                   ; 1-comp, 1-order abs,eli

$PK
;; Disposition parameters
TVCL = THETA(1)                  ; Population typical clearance (L/hr)
CL  = TVCL*(1+ETA(1))           ; Individual clearance, IIV: Proportional

TVV  = THETA(2)                  ; Population typical central distribution volume (L)
V    = TVV*(1+ETA(2))           ; Individual central distribution volume
                                   ; IIV:Proportional

TVKA = THETA(3)                  ; absorption rate constant (h-1)
KA   = TVKA*(1+ETA(3))         ; IIV: Proportional

K=CL/V
KA=KA
THALF=0.693/K
V=CL/K

;; First order rate constants (h-1)
S2=V

$ERROR

CP  = A(2)/V                    ; Plasma concentration of drug
DEL = 0
IF(CP.LE.0) DEL = 0.0005       ; Protection against division with 0

```

```

IPRED = CP + DEL ; Individual prediction PK
Y = IPRED + (IPRED * EPS(1)) ; Model predicted observed PK value

;; Diagnostic parameters
W = SQRT(SIGMA(1,1)) * IPRED ; Proportional error PK
IRES = DV-IPRED ; Individual residual
IWRES = IRES/W ; Individual weighted residual

;; Initial estimates Theta and Omega
$THETA (0,2) ; CL (L/hr)
$THETA (0,20) ; V (L)
$THETA 0.35 FIX ; KA (h-1)
$OMEGA 0.09 ; ETA_CL
$OMEGA 0 FIX ; ETA_V
$OMEGA 0 FIX ; ETA_KA
$SIGMA 0.09 ; Prop_RUV_CP

$ESTIMATION MAXEVAL=9999 ; Number of evaluations
PRINT=5 ; Print every 5th iteration
METHOD=1 ; Estimation method: 1=First Order Conditional (FOCE)
INTER ; Estimation with interaction between ETA's and EPS's

$COVARIANCE PRINT=E ; Estimating the covariance matrix
UNCONDITIONAL ; Enables covariance step despite warnings

$TABLE ID VISI TIME DV AMT IPRED IWRES K KA V THALF CWRES NOPRINT
ONEHEADER FILE=sdtab99
$TABLE ID CL V KA ETA1 ETA2 ETA3 NOPRINT ONEHEADER FILE=patab99
$TABLE ID VISI SEX PHT PB CBZ NOPRINT ONEHEADER FILE=catab99
$TABLE ID AGE BW DOSE AST ALT NOPRINT ONEHEADER FILE=cotab99

```

ภาคผนวก จ
ชุดคำสั่ง NONMEM ของ final model

\$PROBLEM VPA CR

;; date 21/5/2013

;; Only PK data for CR only

;; Final model

\$INPUT ID ; Patient ID
 VISI ; Visit
 DAT1=DROP ; Date
 TIME ; Time
 TAD =DROP ; Time after dose (hr)
 DV ; Dependent variable (mg/l)
 AMT ; Dose amount (mg)
 SS ; Steady state
 II ; Interdose Interval
 MDV ; Missing dependent variable
 SEX ; Sex,1=male,0=female
 AGE ; Age (year)
 BW ; body weight (kg)
 DOSE ; total VPA daily dose (mg/day)
 CBZ ; carbamazepine
 PB ; phenobarbital
 PHT ; phenytoin
 AST ; AST
 ALT ; ALT

\$DATA VPA_CR136_NEW.csv ; Data input file

 IGNORE=# ; Ignore non-data rows

```

$SUBROUTINE ADVAN2 TRANS2          ;Specify subroutine
                                   ; 1-comp, 1-order abs,eli

$PK

;; covariate: DOSE, PHT, BW on CL
CLDOSE = (1+THETA(4)*(DOSE-1,000)) ; linear model for CL_DOSE

IF(PHT.EQ.0) CLPHT = 1              ; no PHT = 0
IF(PHT.EQ.1) CLPHT = (1+THETA(5)) ; used PHT = 1

CLBW = (1+THETA(6)*(BW-61.9))      ; linear model for CL_BW

CLCOV = CLDOSE*CLPHT*CLBW

;; Disposition parameters
TVCL = THETA(1)*CLCOV              ; Population typical clearence (L/hr)
CL   = TVCL*(1+ETA(1))             ; Individual clearence
                                   ; IIV: Proportional

TVV  = THETA(2)                    ; Population typical central distribution volume (L)
V    = TVV*(1+ETA(2))              ; Individual central distribution volume
                                   ; IIV:Proportional

TVKA = THETA(3)                    ; absorption rate constant (h-1)
KA   = TVKA*(1+ETA(3))            ; IIV: Proportional

K=CL/V
KA=KA
THALF=0.693/K
V=CL/K

```

;; First order rate constants (h-1)

S2=V

\$ERROR

CP = A(2)/V ; Plasma concentration of drug

DEL = 0

IF(CP.LE.0) DEL = 0.0005 ; Protection against division with 0

IPRED = CP + DEL ; Individual prediction PK

Y = IPRED + (IPRED * EPS(1)) ; Model predicted observed PK value

;; Diagnostic parameters

W = SQRT(SIGMA(1,1)) * IPRED ; Proportional error PK

IRES = DV-IPRED ; Individual residual

IWRES = IRES/W ; Individual weighted residual

;; Initial estimates Theta and Omega

\$THETA (0,2) ; CL (L/hr)

\$THETA (0,20) ; V (L)

\$THETA 0.35 FIX ; KA (h-1)

\$THETA (0,0.0005,0.001) ; CL_DOSE

\$THETA (-1,-0.6,5) ; CL_PHT

\$THETA (-0.016,0.008,0.032) ; CL_BW

\$OMEGA 0.09 ; ETA_CL

\$OMEGA 0 FIX ; ETA_V

\$OMEGA 0 FIX ; ETA_KA

\$SIGMA 0.09 ; Prop_RUV_CP


```
$ESTIMATION MAXEVAL=9999      ; Number of evaluations
      PRINT=5                  ; Print every 5th iteration
      METHOD=1                  ; Estimation method: 1=First Order Conditional (FOCE)
      INTER                    ; Estimation with interaction between ETA's and EPS's

$COVARIANCE PRINT=E           ; Estimating the covariance matrix
      UNCONDITIONAL           ; Enables covariance step despite warnings

$TABLE  ID VISI TIME DV AMT IPRED IWRES K KA V THALF CWRES NOPRINT
      ONEHEADER FILE=sdtab99

$TABLE  ID CL V KA ETA1 ETA2 ETA3 NOPRINT ONEHEADER FILE=patab99

$TABLE  ID VISI SEX PHT PB CBZ NOPRINT ONEHEADER FILE=catab99

$TABLE  ID AGE BW DOSE AST ALT NOPRINT ONEHEADER FILE=cotab99
```

ภาคผนวก จ

แนวทางการปรับขนาดยาวัลดโปรอิกแอซิดสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

ขนาดยาวัลดโปรอิกแอซิดรูปแบบเม็ดออกฤทธิ์เนิ่น (controlled-release tablet) กรณีผู้ป่วยเคยได้รับยาวัลดโปรอิกแอซิดในขนาดยาครั้งที่ 2 สัปดาห์ คำนวณจาก

$$\text{Maintenance dose} = \frac{\text{CL} \times \text{C}_{\text{ss}} \times \tau}{\text{S} \times \text{F}}$$

$$\text{CL} = 0.585 \times [1 + 0.000362(\text{DOSE} - 1,000)] \times [1 + 0.379(\text{PHT})] \times [1 + 0.00798(\text{BW} - 61.9)]$$

เมื่อ	CL	คือ	อัตราการกำจัดยาวัลดโปรอิกแอซิด (ลิตร/ชั่วโมง)
	C _{ss}	คือ	ความเข้มข้นของระดับยาวัลดโปรอิกแอซิดในช่วงการรักษา (50-100 มิลลิกรัม/ลิตร)
	τ	คือ	ระยะห่างของการรับประทานยา (ชั่วโมง)
	S	คือ	เกลือของยาวัลดโปรอิกแอซิด (S=1)
	F	คือ	ค่าชีวค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability, F=1)
	DOSE	คือ	ขนาดยาวัลดโปรอิกแอซิดต่อวัน (มิลลิกรัมต่อวัน)
	PHT	คือ	ยาเฟนิทอยน์ที่ใช้ร่วมด้วย ถ้าใช้ยาเฟนิทอยน์ร่วม = 1, ถ้าไม่ใช้ยาเฟนิทอยน์ร่วม = 0
	BW	คือ	น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)

เงื่อนไขการกำหนดขนาดยาวัลดโปรอิคแอซิด

- ผู้ป่วยโรคลมชักอายุ 15-85 ปี ได้รับยาวัลดโปรอิคแอซิดรูปแบบเม็ดออกฤทธิ์เนิ่น (controlled-release tablet) ในขนาดยาคงที่เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์
- ผู้ป่วยมีการทำงานของตับปกติ พิจารณาจากระดับเอนไซม์ AST และระดับเอนไซม์ ALT อยู่ในระดับปกติ (ไม่เกิน 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ)

หมายเหตุ

- ขนาดยาวัลดโปรอิคแอซิดที่แนะนำใหม่ กำหนดตามเงื่อนไขในแต่ละตาราง โดยกำหนดให้ระดับยาวัลดโปรอิคแอซิดในเลือดอยู่ในช่วงการรักษาคือ 50-100 มิลลิกรัมต่อลิตร
- อย่างไรก็ตาม การกำหนดขนาดยาวัลดโปรอิคแอซิด ควรพิจารณาตามระดับยาวัลดโปรอิคแอซิดในเลือดและการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยแต่ละรายร่วมด้วย

ตารางการปรับยาขนาดยาวัลโปรอิกแอซิด

กรณีผู้ป่วยได้รับยาวัลโปรอิกแอซิดรูปแบบเม็ด controlled-release ขนาด 500 มิลลิกรัม/วัน
ในขนาดคงที่เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ มาก่อน

ผู้ป่วยไม่ได้รับยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วย (PHT=0), กำหนด $\tau = 24$ ชั่วโมง	
น้ำหนัก (กก.)	ขนาดยาใหม่ที่แนะนำ (มก./วัน)
31-40	500-900
41-50	500-1,000
51-60	750-1,000
61-70	750-1,100
71-80	750-1,250
81-90	750-1,250
91-100	750-1,400
101-110	1,000-1,500
111-120	1,000-1,500
>120	1,000-1,750

ผู้ป่วยได้รับยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วย (PHT=1), กำหนด $\tau = 24$ ชั่วโมง	
น้ำหนัก (กก.)	ขนาดยาใหม่ที่แนะนำ (มก./วัน)*
31-40	750-1,250
41-50	750-1,300
51-60	1,000-1,500
61-70	1,000-1,500
71-80	1,000-1,750
81-90	1,000-1,750
91-100	1,250-2,000
101-110	1,250-2,100
111-120	1,250-2,250
>120	1,250-2,400

หมายเหตุ * ขนาดยาใหม่ที่แนะนำ จะมีระดับยาวัลโปรอิกแอซิดอยู่ในช่วงการรักษา 50-100 มก./ล

ตารางการปรับยาขนาดยาวัลโปรอิกแอซิด

กรณีผู้ป่วยได้รับยาวัลโปรอิกแอซิดรูปแบบเม็ด controlled-release ขนาด 1,000 มิลลิกรัม/วัน
ในขนาดคงที่เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ มาก่อน

ผู้ป่วยไม่ได้รับยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วย (PHT=0), กำหนด $\tau = 24$ ชั่วโมง	
น้ำหนัก (กก.)	ขนาดยาใหม่ที่แนะนำ (มก./วัน)*
31-40	750-1,000
41-50	750-1,200
51-60	750-1,250
61-70	750-1,400
71-80	1,000-1,500
81-90	1,000-1,500
91-100	1,000-1,750
101-110	1,000-1,800
111-120	1,000-2,000
>120	1,250-2,000

ผู้ป่วยได้รับยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วย (PHT=1), กำหนด $\tau = 24$ ชั่วโมง		
น้ำหนัก (กก.)	ขนาดยา VPA เดิมที่ได้รับ (มก./วัน)	ขนาดยาใหม่ที่แนะนำ (มก./วัน)*
31-40	1,000	800-1,500
41-50	1,000	850-1,600
51-60	1,000	1,00-1,750
61-70	1,000	1,100-2,000
71-80	1,000	1,100-2,000
81-90	1,000	1,200-2,250
91-100	1,000	1,250-2,400
101-110	1,000	1,400-2,400
111-120	1,000	1,400-2,700
> 120	1,000	1,600-3,000

หมายเหตุ * ขนาดยาใหม่ที่แนะนำ จะมีระดับยาวัลโปรอิกแอซิดอยู่ในช่วงการรักษา 50-100 มก./ล

ตารางการปรับยาขนาดยาวัลโปรอิกแอซิด

กรณีผู้ป่วยได้รับยาวัลโปรอิกแอซิดรูปแบบเม็ด controlled-release ขนาด 1,500 มิลลิกรัม/วัน
ในขนาดคงที่เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ มาก่อน

ผู้ป่วยไม่ได้รับยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วย (PHT=0), กำหนด $\tau = 24$ ชั่วโมง	
น้ำหนัก (กก.)	ขนาดยาใหม่ที่แนะนำ (มก./วัน)*
31-40	750-1,250
41-50	750-1,400
51-60	800-1,500
61-70	900-1,600
71-80	1,000-1,800
81-90	1,000-2,000
91-100	1,100-2,000
101-110	1,200-2,200
111-120	1,200-2,400
> 120	1,250-2,500

ผู้ป่วยได้รับยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วย (PHT=1), กำหนด $\tau = 24$ ชั่วโมง	
น้ำหนัก (กก.)	ขนาดยาใหม่ที่แนะนำ (มก./วัน)*
31-40	1,000-1,750
41-50	1,000-2,000
51-60	1,100-2,000
61-70	1,250-2,250
71-80	1,500-2,500
81-90	1,500-2,750
91-100	1,500-3,000
101-110	1,750-3,000
111-120	1,750-3,250
>120	1,750-3,500

หมายเหตุ * ขนาดยาใหม่ที่แนะนำ จะมีระดับยาวัลโปรอิกแอซิดอยู่ในช่วงการรักษา 50-100 มก./ล

ตารางการปรับยาขนาดยาวัลโปรอิกแอซิด

กรณีผู้ป่วยได้รับยาวัลโปรอิกแอซิดรูปแบบเม็ด controlled-release ขนาด 2,000 มิลลิกรัม/วัน
ในขนาดคงที่เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ มาก่อน

ผู้ป่วยไม่ได้รับยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วย (PHT=0), กำหนด $\tau = 24$ ชั่วโมง	
น้ำหนัก (กก.)	ขนาดยาใหม่ที่แนะนำ (มก./วัน)*
31-40	1,000-1,500
41-50	1,000-1,500
51-60	1,000-1,750
61-70	1,000-1,900
71-80	1,250-2,000
81-90	1,250-2,250
91-100	1,250-2,400
101-110	1,500-2,500
111-120	1,500-2,750
>120	1,500-3,000

ผู้ป่วยได้รับยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วย (PHT=1), กำหนด $\tau = 24$ ชั่วโมง	
น้ำหนัก (กก.)	ขนาดยาใหม่ที่แนะนำ (มก./วัน)*
31-40	1,250-2,000
41-50	1,250-2,250
51-60	1,500-2,500
61-70	1,500-2,750
71-80	1,500-3,000
81-90	1,750-3,000
91-100	1,750-3,250
101-110	2,000-3,500
111-120	2,000-3,750
>120	2,250-4,000

หมายเหตุ * ขนาดยาใหม่ที่แนะนำ จะมีระดับยาวัลโปรอิกแอซิดอยู่ในช่วงการรักษา 50-100 มก./ล

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาววิณารัตน์ เสนาวิณ เกิดเมื่อวันที่ 29 ธันวาคม พ.ศ. 2525 ที่กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีเกศศาสตร์บัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับสอง)จากมหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก ในปี พ.ศ. 2550 เข้ารับราชการในปี พ.ศ. 2550 ตำแหน่งเภสัชกรปฏิบัติการ กลุ่มงานเภสัชกรรมโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์ ปัจจุบันดำรงตำแหน่ง เภสัชกรชำนาญการ (ด้านเภสัชกรรมคลินิก) กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข