

เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีนobarbital ในผู้ป่วยโรคลมชัก ณ สถาบันประสาทวิทยา

POPULATION PHARMACOKINETICS OF PHENOBARBITAL IN EPILEPTIC PATIENTS
AT PRASAT NEUROLOGICAL INSTITUTEอัญชลี อรรถอินทรีย์¹, ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล^{1*} และ สมชาย โตวณะบุตร²¹ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร²นายแพทย์ผู้ทรงคุณวุฒิ สาขาประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร

*ติดต่อผู้พิมพ์ : thitima.w@pharm.chula.ac.th

ANCHALEE ATTAINSEE¹, THITIMA WATTANAVIJITKUL^{1*} AND SOMCHAI TOWANABUT²¹Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok²Neurology, Prasat Neurological Institute, Bangkok

*Corresponding Author: thitima.w@pharm.chula.ac.th

บทคัดย่อ

ฟีนobarbital เป็นยากันชักที่มีการใช้บ่อยในประเทศที่กำลังพัฒนา แต่มีช่วงการรักษาแคบ และมีความผันแปรระหว่างบุคคลสูง ดังนั้นการตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยาในเลือด การหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความผันแปรระหว่างบุคคลในกลุ่มประชากรที่เฉพาะเจาะจง จึงเป็นประโยชน์ในการกำหนดขนาดยาเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยต่อผู้ป่วย การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้ประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และหาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของฟีนobarbital ในผู้ป่วยโรคลมชัก วิเคราะห์ข้อมูลระดับความเข้มข้นของยาฟีนobarbital ในเลือด 265 ตัวอย่าง จากผู้ป่วยโรคลมชักจำนวน 164 ราย ที่ได้รับฟีนobarbital และเข้ารับการรักษานในแผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา สร้างแบบจำลองโดยใช้ nonlinear mixed-effects modeling ด้วยวิธี first-order conditional estimation method with interaction (FOCEI) ใช้แบบจำลองที่มีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบหนึ่งห้อง มีการดูดซึมและกำจัดยาแปรผันตรงกับความเข้มข้นของยา เพื่อวิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ร่วมกับหาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์จากวิธี stepwise forward addition และ stepwise backward elimination อธิบายความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability, IIV) และความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual unexplained variability, RUV) โดยใช้ proportional model และทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองด้วยวิธี bootstrap จากการสุ่มตัวอย่างทั้งหมด 1,000 กลุ่ม ผลการวิจัยพบว่าแบบจำลองที่เหมาะสมมีอัตราการกำจัดยาเท่ากับ 0.224 ลิตรต่อชั่วโมง ปริมาณการกระจายยา เท่ากับ 23.0 ลิตร และค่าคงที่อัตราการดูดซึมยาเท่ากับ 1.33 ต่อชั่วโมง ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ น้ำหนักตัว (body weight, BW) และการใช้วาลโปรอิกแอซิด (valproic acid, VPA) รวมโดย CL/F (ลิตรต่อชั่วโมง) = $0.2240 \times (1 + 0.0105 \times (BW$

- 57)) $\times (1 - (0.2290 \times \text{VPA}))$) ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยา เท่ากับร้อยละ 19.52 และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่น เท่ากับร้อยละ 24.15 ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของค่าพารามิเตอร์จากแบบจำลองมีค่าใกล้เคียงกับค่าที่ได้จากการทดสอบด้วยวิธี bootstrap ดังนั้นแบบจำลองที่ใช้อธิบายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีนobarbิทัล ควรพิจารณาพร้อมกับปัจจัยเหล่านี้ เพื่อใช้เป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยาฟีนobarbิทัลที่เหมาะสมในผู้ป่วยโรคลมชักแต่ละรายที่มีลักษณะใกล้เคียงกับกลุ่มประชากรที่ศึกษาในงานวิจัยนี้ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากที่สุด

คำสำคัญ : โรคลมชัก, ฟีนobarbิทัล, เภสัชจลนศาสตร์ประชากร

Abstract

Phenobarbital is one of the main antiepileptic drugs in developing countries. This drug has narrow therapeutic index and there is considerable variation between patients. Dose adjustment based on therapeutic drug monitoring is required to assess efficacy and safety. The aims of the study were develop a population pharmacokinetic model to estimate the pharmacokinetic parameters and factors influencing phenobarbital pharmacokinetics in epileptic patients. The population pharmacokinetics of phenobarbital was evaluated from 265 clinically routine phenobarbital concentrations of 164 patients at Prasat Neurological Institute. The data were analyzed using nonlinear mixed-effects modeling. The model was analyzed using one compartment model with first-order absorption and elimination. First-order conditional estimation method with interaction was used for parameter estimation. Covariate models were built using stepwise forward addition and stepwise backward elimination. Interindividual variability (IIV) and residual unexplained variability (RUV) were estimated using a proportional model. Model validation was performed using 1000 bootstrap runs. The final population estimates of apparent oral clearance (CL/F) was 0.224 L/h, apparent volume of distribution (V_d/F) was 23.0 L and absorption rate constant (K_a) was fixed to 1.33 h^{-1} . Body weight (BW) and valproic acid (VPA) were significant covariates on CL/F as follows: $\text{CL/F (L/h)} = 0.2240 \times (1 + 0.0105 \times (\text{BW} - 57)) \times (1 - (0.2290 \times \text{VPA}))$. The IIV of CL/F and RUV (%CV) were 19.52% and 24.15%, respectively. The 95% confidence intervals of final model were similar to the range obtained from bootstrap approach that confirmed the reliability and stability of final model. The model obtained from this study can be used to design the appropriate dosage regimen of phenobarbital in epileptic patients.

Keywords: epilepsy, phenobarbital, population pharmacokinetics, nonlinear mixed-effects modeling

บทนำ

ฟีนobarbital เป็นยากันชักกลุ่มบาร์บิทูเรต (barbiturates) ใช้ในการรักษาอาการชักเฉพาะที่ (partial seizures) และอาการชักเกร็งกระตุกทั้งตัว (generalized tonic-clonic seizures)¹⁻⁴ นอกจากนี้ยังใช้ในภาวะนอนไม่หลับ (insomnia) และวิตกกังวล (anxiety) ได้³ ฟีนobarbital มีการใช้มายาวนาน และยังคงใช้อยู่อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน โดยเฉพาะในประเทศที่กำลังพัฒนา^{4,5} รวมทั้งประเทศไทย เนื่องจากเป็นยาที่สามารถควบคุมอาการชักได้ดี⁴ มีค่าครึ่งชีวิตยาวประมาณ 4 - 5 วัน จึงสามารถใช้ยาเพียงวันละหนึ่งครั้ง^{3,4,6} มีราคาถูกเมื่อเทียบกับยากันชักชนิดอื่น^{4,6,7} และสามารถบริหารยาได้หลายรูปแบบ³ แต่เนื่องจากยานี้ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้บ่อย เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาหลายชนิด และช่วงการรักษาแคบ คือ 15 - 40 มิลลิกรัมต่อลิตร³ จึงต้องมีการติดตามวัดระดับความเข้มข้นของยาในเลือด แต่ในการปรับขนาดยาไม่ได้ขึ้นกับระดับความเข้มข้นของยาในเลือดเพียงอย่างเดียว ต้องมีการพิจารณาร่วมกับปัจจัยต่าง ๆ ของผู้ป่วยด้วย เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายมีคุณลักษณะที่แตกต่างกัน เช่น อายุ น้ำหนักตัว เพศ และยาอื่นที่ได้รับร่วม ซึ่งปัจจัยเหล่านี้อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของฟีนobarbital

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของฟีนobarbital ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ผ่านมามีเพียงการศึกษาในต่างประเทศ ได้แก่ เกาหลี ญี่ปุ่น จีน และสหรัฐอเมริกา⁸⁻¹⁵ แต่ยังไม่มีการศึกษาในประเทศไทย ผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีนobarbital แตกต่าง

กันไปในแต่ละการศึกษา ดังนั้นจึงเห็นควรมีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของฟีนobarbital ของผู้ป่วยโรคลมชักในประเทศไทย โดยการใช้โปรแกรม Nonlinear mixed effect model (NONMEM) เพื่อสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้ประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และหาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของฟีนobarbital ในผู้ป่วยโรคลมชัก

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ ทำการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลอื่นในผู้ป่วยโรคลมชักอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่ได้รับฟีนobarbital และเข้ารับการรักษานในแผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา ระหว่างเดือนมิถุนายน 2548 ถึงธันวาคม 2555 ซึ่งการวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมในการวิจัยจากคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยาแล้ว โดยเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับฟีนobarbital รูปแบบรับประทานในขนาดยาเดิมต่อเนื่องอย่างน้อย 4 สัปดาห์ และมีผลตรวจวัดระดับยาฟีนobarbital ในเลือด ส่วนเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการวิจัย ได้แก่ ผู้ป่วยตั้งครรภ์และให้นมบุตร ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา และผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่เพียงพอในการนำมาวิเคราะห์ผล

การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี nonlinear mixed-effects modeling โดยใช้โปรแกรม NONMEM VII (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD) ด้วยวิธี first-order

conditional estimation method with interaction (FOCEI) การเลือกแบบจำลองที่เหมาะสมพิจารณาจากค่า objective function value (OFV) ความเหมาะสมและความคงที่ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ทำนายได้ ค่าร้อยละของ relative standard error (%RSE) ตลอดจนการวิเคราะห์กราฟ (graphical analysis) เพื่อพิจารณาความสอดคล้องพอดี (goodness of fit)

การหา base model โดยประเมินหา structural model ที่เหมาะสมจากลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ one compartment model และ two compartment model เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และประเมินหา statistical model ที่อธิบาย IIV และ RUV ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสม โดยเลือกจากแบบจำลอง 4 รูปแบบ ได้แก่ additive model, proportional model, exponential model และ combined model

การสร้าง covariate model โดยนำปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์มาวิเคราะห์ คือ ปัจจัยด้านอายุ น้ำหนักตัว เพศ ค่าการกำจัดไต (creatinine clearance) ระดับแอลบูมิน ระดับเอนไซม์ AST ระดับเอนไซม์ ALT และยากันชักอื่นที่ใช้ร่วม ได้แก่ เฟนิทอยน์ วัลโปรอิกแอซิด และคาร์บามาซีปีน มาสร้างแบบจำลองโดยใช้วิธี stepwise forward addition คือ เพิ่มปัจจัยครั้งละ 1 ปัจจัยเข้าใน base model แล้วพิจารณาการลดลงของค่า OFV ของ covariate model เปรียบเทียบกับ base model ถ้าวัดลดลงอย่างน้อย 3.84 ถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และถูกรวมไว้ในแบบจำลอง ทดสอบปัจจัยอื่นต่อไปจนกระทั่งไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีกจะเรียก

แบบจำลองนี้ว่า full model จากนั้นใช้วิธี stepwise backward elimination คือ กำจัดปัจจัยจาก full model ออกทีละ 1 ปัจจัย โดยพิจารณาการเพิ่มขึ้นของค่า OFV ของ covariate model เมื่อนำปัจจัยนั้นออก ถ้าเพิ่มขึ้นมากกว่า 6.64 ถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$)¹⁶ ปัจจัยนั้นจะยังคงอยู่ในแบบจำลอง ทดสอบต่อไปจนไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีก จะเรียกแบบจำลองสุดท้ายที่มีปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติว่าแบบจำลองที่เหมาะสม (final model)

การทดสอบความถูกต้องของแบบจำลอง

ทดสอบโดยใช้วิธี bootstrap จากโปรแกรม Perl - speaks - NONMEM (PsN, <http://psn.sourceforge.net>) ทำการสุ่มตัวอย่างทั้งหมด 1,000 กลุ่ม โดยใช้แบบจำลองที่เหมาะสมซึ่งได้จากการวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence intervals, 95% CI) เปรียบเทียบกับค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการวิจัย

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 164 ราย แบ่งเป็นเพศชาย 78 ราย (ร้อยละ 47.6) และเพศหญิง 86 ราย (ร้อยละ 52.4) ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ขนาดยาฟีโนบาร์บิทัลที่ได้รับ และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ แสดงในตารางที่ 1 การตรวจวัดระดับความเข้มข้นของฟีโนบาร์บิทัลในเลือดมีทั้งหมด 265 ตัวอย่าง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (111 ราย) มีการตรวจวัด 1 ครั้ง (จากการตรวจวัดรายละ 1 - 8 ครั้ง) ข้อมูลการใช้ยากันชัก พบว่ามีการใช้ฟีโนบาร์บิทัลชนิดเดียว 41 ตัวอย่าง (ร้อยละ 15.5) และใช้ร่วมกับยากันชักอื่น 224 ตัวอย่าง (ร้อยละ 84.5) ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ขนาดยาฟีโนบาร์บิทัลที่ได้รับ และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (จำนวน 164 ราย)

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน	มัธยฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด)
อายุ (year) :	40.5 $\pm$ 15.4	40.8 (15.0-80.8)
น้ำหนักตัว (kg) :	57.9 $\pm$ 11.2	56.8 (32.0-103.0)
ขนาดยาฟีโนบาร์บิทัลต่อวัน (mg/day) :	95.7 $\pm$ 43.7	105.0 (30.0-300.0)
ขนาดยาฟีโนบาร์บิทัลต่อน้ำหนักตัวต่อวัน (mg/kg/day) :	1.7 $\pm$ 0.8	1.6 (0.5-5.7)
CrCL (mL/min), (n = 65 ราย) :	99.5 $\pm$ 30.2	101.6 (38.1-162.4)
Albumin (g/dL), (n = 65 ราย) :	3.9 $\pm$ 0.4	3.9 (2.8-5.2)
AST (unit/L), (n = 85 ราย) :	24.3 $\pm$ 8.9	23.0 (12.0-58.0)
ALT (unit/L), (n = 87 ราย) :	23.3 $\pm$ 13.3	21.0 (4.0-72.0)

ตารางที่ 2 การใช้ยากันชัก (จำนวน 265 ตัวอย่าง)

ยากันชักที่ได้รับ	จำนวน ตัวอย่าง	ร้อยละ
ฟีโนบาร์บิทัล	41	15.5
ฟีโนบาร์บิทัล + เฟนิทอยน์	100	37.7
ฟีโนบาร์บิทัล + วัลโปรอิกแอซิด	37	14.0
ฟีโนบาร์บิทัล + คาร์บามาซีปีน	26	9.8
ฟีโนบาร์บิทัล + เฟนิทอยน์ + วัลโปรอิกแอซิด	28	10.6
ฟีโนบาร์บิทัล + เฟนิทอยน์ + คาร์บามาซีปีน	19	7.2
ฟีโนบาร์บิทัล + วัลโปรอิกแอซิด + คาร์บามาซีปีน	12	4.5
ฟีโนบาร์บิทัล + เฟนิทอยน์ + วัลโปรอิกแอซิด + คาร์บามาซีปีน	2	0.7

ผลการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ประชากร

ผลการวิเคราะห์พบว่าแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (structural model) ที่เหมาะสม คือ one compartment model with first order absorption and elimination ซึ่งใช้

วิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ อัตราการกำจัดยา (apparent oral clearance, CL/F) ปริมาตรการกระจายยา (apparent volume of distribution, V_d/F) และค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา (absorption rate constant, K_a) ส่วนแบบจำลองทางสถิติ

(statistical model) ที่เหมาะสม คือ proportional model ซึ่งใช้อธิบายทั้งความผันแปรระหว่างบุคคล และความผันแปรจากสาเหตุอื่น เนื่องจากเป็นแบบจำลองที่มีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสมและคงที่ มีค่า

OFV น้อย เท่ากับ 1223.513 มีร้อยละของ relative standard error (%RSE) ของค่าพารามิเตอร์ต่ำ คือ %RSE ของ CL/F เท่ากับ 2.73 และ %RSE ของ V_d/F เท่ากับ 60.49 ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การประเมินหา statistical model ที่เหมาะสม

IIV model	RUV model	OFV	CL/F		Vd/F		Omega _{CL}		Sigma1		Sigma2	
			Theta	%RSE	Theta	%RSE	IIV	%RSE	RUV	%RSE	RUV	%RSE
additive	additive	1244.267	0.216	3.04	24.5	37.1	0.0035	16.67	18.3	14.26	-	-
additive	proportional	1223.513	0.214	2.88	24.3	111.9	0.0635	17.83	0.06	12.83	-	-
additive	exponential	1223.513	0.214	2.86	24.3	111.9	0.0635	17.87	0.06	12.88	-	-
additive	combined	1222.697	0.213	1.06	23.2	581.9	0.0027	37.00	0.05	38.19	2.05	162.44
proportional	additive	1244.267	0.216	3.07	24.5	56.73	0.0746	14.34	18.3	14.26	-	-
proportional	proportional	1223.513	0.214	2.73	24.3	60.49	0.0585	16.50	0.06	12.85	-	-
proportional	exponential	1223.513	0.214	2.82	24.3	94.24	0.0585	16.50	0.06	12.85	-	-
proportional	combined	1222.682	0.214	2.78	23.2	73.71	0.0609	18.06	0.05	29.22	2.02	115.35
exponential	additive	1236.73	0.211	3.04	39.9	124.3	0.0982	16.19	16.6	14.16	-	-
exponential	proportional	1229.725	0.212	2.89	29.4	99.66	0.0834	21.82	0.05	16.38	-	-
exponential	exponential	1229.725	0.212	2.89	29.4	100.7	0.0834	21.82	0.05	16.36	-	-
exponential	combined	1225.354	0.211	2.991	29.0	92.76	0.0914	19.69	0.03	59.27	5.74	70.21

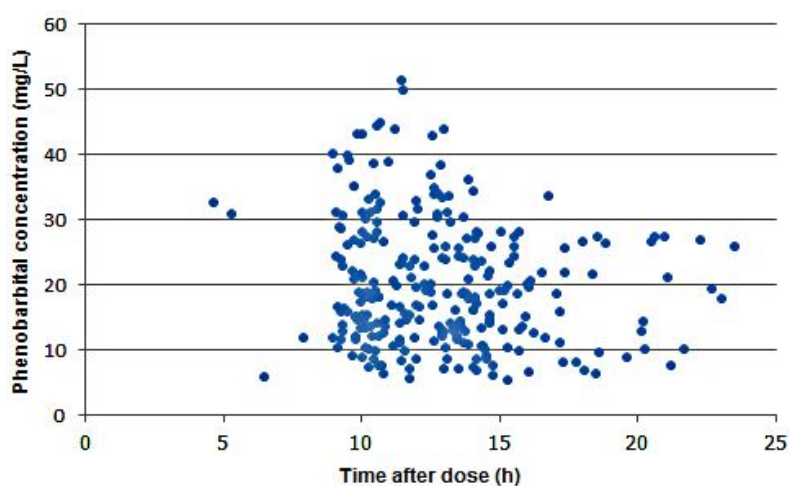
ผลการวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ของ base model พบว่า CL/F มีค่าเท่ากับ 0.214 ลิตรต่อชั่วโมง V_d/F เท่ากับ 24.3 ลิตร ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของ CL/F เท่ากับร้อยละ 24.19 และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่น เท่ากับร้อยละ 24.49 ดังแสดงในตารางที่ 4 แต่เนื่องจากมีข้อมูลอยู่ในช่วงของการดูดซึมยาและการกระจายยาน้อย ไม่เพียงพอต่อการนำมาประเมินหาค่า K_a และค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของ V_d/F และ K_a ดังแสดงในภาพที่ 1 จึงศึกษาเฉพาะปัจจัยที่มีผลต่อค่า CL/F ของฟีโนบาร์บิทัล

พบว่าปัจจัยที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มี 2 ปัจจัย ได้แก่ น้ำหนักตัวและการใช้วัลดโปรอิกแอซิดร่วม ความสัมพันธ์ระหว่าง CL/F และน้ำหนักตัวมีความสัมพันธ์เชิงบวกต่อกัน โดยถ้าผู้ป่วยที่ได้รับฟีโนบาร์บิทัลมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น จะส่งผลให้ CL/F ของฟีโนบาร์บิทัลเพิ่มขึ้น ส่วนปัจจัยระหว่าง CL/F และวัลดโปรอิกแอซิดมีความสัมพันธ์เชิงลบต่อกัน โดยเมื่อผู้ป่วยได้รับฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับวัลดโปรอิกแอซิดจะส่งผลให้ CL/F ของฟีโนบาร์บิทัลลดลง ดังแสดงในภาพที่ 2

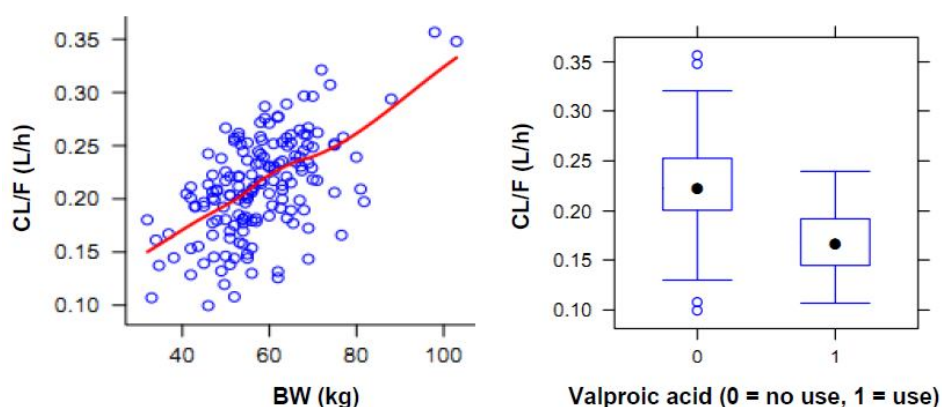
ตารางที่ 4 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของ base model

Parameter	Estimated value	95% CI
CL/F (L/h)	0.214	0.203, 0.225
V_d/F (L)	24.3	6.5, 42.1
K_a (h^{-1})	1.33 (fixed)	-
IIV ของ CL/F (%CV)	24.19	19.87, 27.84
RUV (%CV)	24.49	21.21, 27.39

% coefficient of variation (%CV) = $\sqrt{\text{ETA of estimate}} \times 100$, 95%CI = estimated value $\pm$ (1.96 x standard error)



ภาพที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของฟีโนบาร์บิทัลในเลือด และเวลาที่เจาะวัดระดับความเข้มข้นของยาหลังให้ยามื้อสุดท้าย (time after dose)



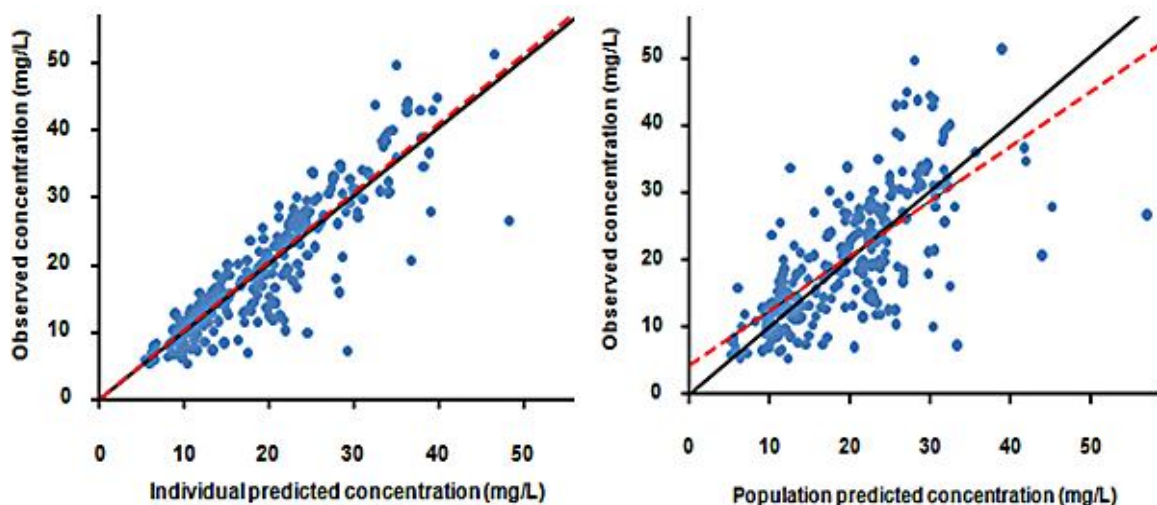
ภาพที่ 2 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาฟีโนบาร์บิทัลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ของแบบจำลองที่เหมาะสม พบว่า CL/F มีค่าเท่ากับ 0.224 ลิตรต่อชั่วโมง V_d/F มีค่าเท่ากับ 23.0 ลิตร ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของ CL/F เท่ากับร้อยละ 19.52 และความผันแปรจากสาเหตุอื่นเท่ากับร้อยละ 24.15 ดังแสดงในตารางที่ 5 จะได้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร ดังนี้ $CL/F(L/h) = 0.2240 \times (1 + 0.0105 \times (BW - 57)) \times (1 - (0.2290 \times VPA))$

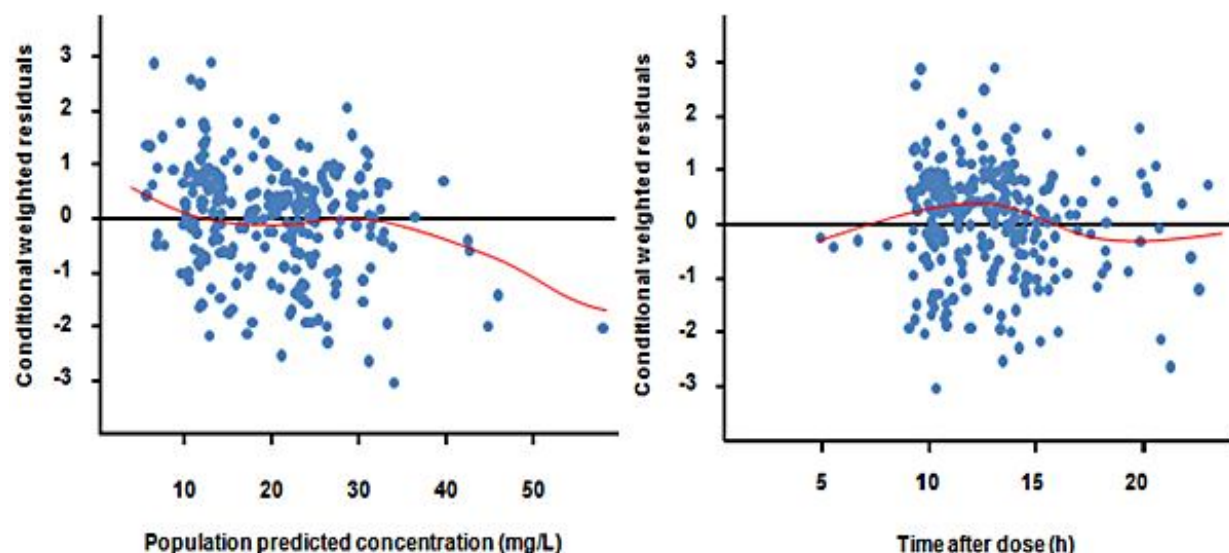
เมื่อ CL/F คือ อัตราการกำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัล (ลิตรต่อชั่วโมง), BW คือ น้ำหนักตัว (กิโลกรัม) และ VPA คือ การใช้วัลโปรอิกแอซิด (ไม่ใช้ร่วม = 0, ใช้ร่วม = 1)

การประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) พบว่าความสัมพันธ์ระหว่าง

ความเข้มข้นที่วัดได้จริง (observed concentration) กับความเข้มข้นของยาในเลือดที่ทำนายได้ (individual predicted concentration, IPRED และ population predicted concentration, PRED) มีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกัน ดังแสดงในภาพที่ 3 ส่วนความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residuals (CWRES) กับ PRED และความสัมพันธ์ระหว่าง CWRES กับเวลาที่เจาะวัดระดับความเข้มข้นของยาในเลือดหลังให้ยาครั้งสุดท้าย (time after dose) พบว่า CWRES มีการกระจายแบบสมมาตรกัน และอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ คือ ค่า CWRES ไม่เกิน $\pm 3^{17}$ ดังแสดงในภาพที่ 4



ภาพที่ 3 การประเมินความสอดคล้องพอดีของ final model : ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นที่วัดได้จริง (observed concentration) กับความเข้มข้นของยาในเลือดที่ทำนายได้ (IPRED และ PRED) เมื่อเส้นทึบ (—) คือ line of identity และเส้นประ (---) คือ เส้นแสดงความสัมพันธ์ของค่าเฉลี่ย IPRED และ PRED กับค่าความเข้มข้นที่วัดได้จริง



ภาพที่ 4 การประเมินความสอดคล้องพอดีของ final model : ความสัมพันธ์ระหว่างค่า CWRES กับค่า PRED และความสัมพันธ์ระหว่างค่า CWRES กับเวลาที่เจาะวัดระดับความเข้มข้นของยาในเลือดหลังให้ยาเมื่อสุดท้าย

ผลการทดสอบความถูกต้องของแบบจำลอง

เมื่อนำค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากแบบจำลองที่เหมาะสมมาเปรียบเทียบกับค่าที่ได้จากการทดสอบความถูกต้องด้วยวิธี bootstrap พบว่าไม่

แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงในตารางที่ 5 ดังนั้นแบบจำลองที่ได้จึงมีความถูกต้องและเหมาะสมที่จะนำมาทำนายค่า CL/F ของฟีโนบาร์บิทัล

ตารางที่ 5 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของฟีโนบาร์บิทัลจาก final model และการทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองด้วยวิธี bootstrap

Parameter	Final model		Bootstrap analysis	
	Estimated value	95% CI*	Median	95% CI**
CL/F (L/h)	0.224	0.212, 0.236	0.224	0.212, 0.236
V_d/F (L)	23	3.6, 42.4	24.1	22.2, 70.4
K_a (h^{-1})	1.33 (fixed)	-	1.33 (fixed)	-
$\theta_{T\Omega}$	0.0105	0.0064, 0.0146	0.0102	0.0061, 0.0143
θ_{APC}	-0.229	-0.3056, -0.1524	-0.2265	-0.3053, -0.1477
IIV for CL/F (%CV)	19.52	14.70, 23.37	19.18	14.32, 23.04
RUV (%CV)	24.15	21.02, 26.91	24.1	20.98, 26.87

% coefficient of variation (%CV) = $\sqrt{\text{ETA of estimate}} \times 100$, *95% CI = parameter estimate $\pm$ (1.96 x standard error), **95% CI หมายถึง เปอร์เซนต์ไทล์ที่ 2.5 และ 97.5 ของ parameter estimate จากวิธี bootstrap

อภิปรายผล

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของฟีโนบาร์บิทัลที่ได้จากการวิเคราะห์ใน base model พบว่าค่า CL/F เท่ากับ 0.214 ลิตรต่อชั่วโมง หรือ 0.0037 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาของ Yukawa E. และคณะ¹³ ที่มีค่า CL/F อยู่ในช่วง 0.1110 - 0.3800 ลิตรต่อชั่วโมงและการศึกษาของ Nelson E. และคณะ¹⁸ ที่มีค่า CL/F เท่ากับ 0.0030 ± 0.0007 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม ค่า V_d/F ของฟีโนบาร์บิทัลที่วิเคราะห์ได้มีค่าเท่ากับ 24.3 ลิตร หรือ 0.43 ลิตรต่อกิโลกรัม ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมาของ Georgewill OA และคณะ⁶ ที่ได้ค่า V_d/F ในผู้ใหญ่เท่ากับ 0.36 - 0.73 ลิตรต่อกิโลกรัม ในงานวิจัยนี้มีข้อมูลของช่วงการดูดซึมยาและการกระจายยาไม่เพียงพอในการนำมาวิเคราะห์หา K_a จึงกำหนดให้ค่า K_a เท่ากับ 1.33 ต่อชั่วโมง เท่ากับการศึกษาของ Wilmschurst JM. และคณะ¹⁹ ที่ได้รับยาฟีโนบาร์บิทัลในรูปแบบรับประทานเช่นเดียวกัน

จากการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ พบว่ามี 2 ปัจจัยที่มีผลต่อค่า CL/F อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ น้ำหนักตัว และการใช้วาล์โปรอิกแอซิดรวม โดยปัจจัยด้านน้ำหนักตัว พบว่าเมื่อน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 1 กิโลกรัม จากค่ามาตรฐานคือ 57 กิโลกรัม จะส่งผลให้ค่า CL/F ของฟีโนบาร์บิทัลเพิ่มขึ้นร้อยละ 1.05 กล่าวคือ ผู้ป่วยหนัก 57 กิโลกรัมมีค่า CL/F 0.2240 ลิตรต่อชั่วโมง แต่ถ้าผู้ป่วยหนัก 58 กิโลกรัม ค่า CL/F จะเท่ากับ 0.2264 ลิตรต่อชั่วโมง จะเห็นได้ว่าถ้าผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเล็กน้อยอาจไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ถ้าผู้ป่วยมี

น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมากกว่า 10 กิโลกรัม อาจต้องมีการปรับเพิ่มขนาดยาตามความเหมาะสม เช่น น้ำหนัก 57 กิโลกรัมใช้ยาขนาด 90 มิลลิกรัม แต่เมื่อน้ำหนักเพิ่มเป็น 68 กิโลกรัม ควรใช้ยาขนาด 120 มิลลิกรัม ทั้งนี้ต้องพิจารณาพร้อมกับปัจจัยอื่นด้วย ผลการศึกษานี้ สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาส่วนใหญ่^{8-12,14,15} ที่พบว่าเมื่อน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจะส่งผลให้ค่า CL/F ของฟีโนบาร์บิทัลเพิ่มขึ้น อาจเนื่องจากน้ำหนักตัวมีผลต่อปฏิกิริยาการกลูคูโรนิเดชัน (glucuronidation) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาหลักในการเปลี่ยนแปลงฟีโนบาร์บิทัล โดยพบว่าปฏิกิริยานี้จะเพิ่มขึ้นตามน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น แต่มีอยู่หนึ่งการศึกษาที่ให้ผลขัดแย้งกับงานวิจัยนี้ คือ การศึกษาของ Yukawa E และคณะ¹³ ที่พบว่าเมื่อน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจะส่งผลให้ค่า CL/F ของฟีโนบาร์บิทัลลดลง ปัจจัยด้านการใช้วาล์โปรอิกแอซิดรวม พบว่าเมื่อผู้ป่วยได้รับฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับวาล์โปรอิกแอซิดจะส่งผลให้ CL/F ของฟีโนบาร์บิทัลลดลงร้อยละ 22.90 ผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาของ Yukawa E. และคณะ¹³ และการศึกษาของ Goto S. และคณะ⁹ ทั้งนี้เนื่องจากยาทั้งสองชนิดมีการเปลี่ยนแปลงยาผ่านเอนไซม์ CYP 2C9 และ 2C19 เช่นเดียวกัน จึงทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาต่อกัน โดยวาล์โปรอิกแอซิดจะไปยับยั้งเอนไซม์ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงฟีโนบาร์บิทัลที่ต่ำลง ส่งผลให้ค่า CL/F ของฟีโนบาร์บิทัลลดลง จึงควรมีการติดตามวัดระดับความเข้มข้นของยาฟีโนบาร์บิทัลในเลือดเมื่อให้ร่วมกับวาล์โปรอิกแอซิด และอาจต้องมีการปรับลดขนาดยาฟีโนบาร์บิทัลลงในผู้ป่วยบางราย²⁰ เพื่อให้ยาอยู่ในช่วงการรักษาที่เหมาะสมและไม่ให้เกิดพิษจากการใช้ยา

การประเมินความสอดคล้องพอดี และการทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองด้วยวิธี bootstrap พบว่าแบบจำลองอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์มีค่าที่ใกล้เคียงกัน และอยู่ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 จึงถือว่าแบบจำลองที่ได้มีความเหมาะสมที่จะใช้อธิบายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของฟีโนบาร์บิทัล และจากการนำผลการวิเคราะห์ของ base model และแบบจำลองที่เหมาะสมมาเปรียบเทียบกันพบว่ามีความผันแปรระหว่างบุคคลของ CL/F ของ base model และแบบจำลองที่เหมาะสม เท่ากับร้อยละ 24.19 และ 19.52 ตามลำดับ และความผันแปรจากสาเหตุอื่น เท่ากับร้อยละ 24.49 และ 24.15 ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าความผันแปรระหว่างบุคคล และความผันแปรจากสาเหตุอื่นของแบบจำลองที่เหมาะสมมีค่าลดลง ดังนั้นการทำนายค่า CL/F ของฟีโนบาร์บิทัลจึงเหมาะสมที่จะพิจารณาพร้อมกับปัจจัยที่ได้จากการวิเคราะห์ในแบบจำลองที่เหมาะสม

สรุปผลการวิจัย

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของฟีโนบาร์บิทัลมีแบบจำลองที่เหมาะสมกับข้อมูลที่มีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ one compartment model with first-order absorption and elimination โดยปัจจัยที่มีผลต่อค่า CL/F ได้แก่ น้ำหนักตัว และการใช้วัลดโปรอิกแอซิดรวม ดังนั้นแบบจำลองที่ใช้อธิบายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของฟีโนบาร์บิทัล ควรพิจารณาร่วมกับปัจจัยเหล่านี้ เพื่อใช้เป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยาฟีโนบาร์บิทัลที่เหมาะสมในผู้ป่วยโรคลมชักแต่ละรายที่มีลักษณะใกล้เคียงกับกลุ่มประชากร

ที่ศึกษาในงานวิจัยนี้ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพ และปลอดภัยมากที่สุด

ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

1. การวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง ข้อมูลบางส่วนจึงไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ เช่น ข้อมูลที่อยู่ในช่วงของการดูดซึมยาและการกระจายยาไม่เพียงพอต่อการนำมาวิเคราะห์หาค่า K_a และค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของ V_d/F และ K_a ดังนั้นควรมีการวิจัยเพิ่มเติมแบบไปข้างหน้า และตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยาฟีโนบาร์บิทัลในเลือดที่เวลาต่าง ๆ เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัลที่ได้ในการวิจัยนี้ ได้แก่ การใช้ยาลดโปรอิกแอซิดรวมและน้ำหนักตัว ซึ่งผลที่ได้ยังคงมีความผันแปรระหว่างบุคคลอยู่ ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากปัจจัยอื่นที่ไม่สามารถนำมาทดสอบได้ในการวิจัยนี้ เช่น ความแตกต่างทางพันธุกรรม ความรุนแรงของพฤติกรรม อารมณ์ และสติปัญญาที่ผิดปกติของผู้ป่วย เป็นต้น ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาปัจจัยอื่นเพิ่มเติมเพื่อให้ได้สมการทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่เหมาะสมที่สุด

2. การวิจัยนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ CrCL, albumin, AST และ ALT อยู่ในระดับปกติ และมีการกระจายของข้อมูลแคบ จึงอาจทำให้ปัจจัยของค่าการทำงานของตับและไตไม่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นควรมีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีความหลากหลายมากขึ้น เช่น มีการทำงานของตับและไตบกพร่อง เป็นต้น เพื่อให้ครอบคลุมภาวะต่าง ๆ ได้เพิ่มขึ้น

3. การวิจัยนี้ไม่ได้แยกวิเคราะห์การใช้ยากันชักอื่นที่ใช้อยู่ร่วมกับยาฟีโนบาร์บิทัล เนื่องจากมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะแยกวิเคราะห์

ทำให้ผลที่ได้ อาจเกิดจากผลของยากันชักอื่นที่ใช้ร่วมด้วยนอกเหนือจากยากันชักร่วมที่เราต้องการศึกษาจริง ดังนั้นควรมีการแยกวิเคราะห์ระหว่างยาฟีโนบาร์บิทัลกับยากันชักอื่นที่ต้องการศึกษาเพียงชนิดเดียว เพื่อให้ทราบว่าผลที่ได้เกิดจากอันตรกิริยาระหว่างยาฟีโนบาร์บิทัลกับยากันชักนั้นจริง

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณกลุ่มงานต่าง ๆ ของสถาบันประสาทวิทยา และทุนอุดหนุนวิทยานิพนธ์สำหรับนิสิตจากบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารอ้างอิง

1. มัยรัช สามเสน, พงษ์ศักดิ์ วิสุทธิพันธ์, กัลยาณ์ ธีระวิบูลย์, ชัยชน โลว์เจริญกุล, สมชาย ไทฉะบุตร, สุรางค์ เจียมจรรยา, และคณะ. แนวทางการรักษาโรคลมชักสำหรับแพทย์ (Epilepsy: Clinical practice guideline). กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย; 2554.
2. Matson JL, Luke MA, Mayville SB. The effects of antiepileptic medications on the social skills of individuals with mental retardation. *Res Dev Disabil.* 2004;25:219-28.
3. Murphy JE, Winter ME. Phenobarbital. In: Winter ME, editor. *Basic clinical pharmacokinetics*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2010. p. 326-54.
4. Satishchandra P, Nagappa M. Role of phenobarbitone as an antiepileptic drug in 21st century. *Medicine update.* 2012;22:749-56.
5. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drug. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;61:246-55.
6. Georgewill OA, Georgewill UO. A review of the clinical pharmacology of primidone and phenobarbital. *Afr J of Appl Zool&Environ Biol.* 2008;10:72-6.
7. Pal DK. Phenobarbital for childhood epilepsy: systematic review. *Paediatr Perinat Drug Ther.* 2006;7:31-42.
8. Chan E, Chan K, Teoh R. Determination of phenobarbitone population clearance values for physically and mentally handicapped Chinese children with epilepsy. *J Clin Pharm Ther.* 1997;22:399-403.
9. Goto S, Seo T, Murata T, Nakada N, Ueda N, Ishitsu T, et al. Population estimation of the effects of cytochrome P450 2C9 and 2C19 polymorphisms on phenobarbital clearance in Japanese. *Ther Drug Monit.* 2007;29:118-21.
10. Grasela TH, Jr., Donn SM. Neonatal population pharmacokinetics of phenobarbital derived from routine clinical data. *Dev Pharmacol Ther.* 1985;8:374-83.
11. Lee SM, Chung JY, Lee YM, Park MS, Namgung R, Park KI, et al. Effects of cytochrome P450 (CYP)2C19

- polymorphisms on pharmacokinetics of phenobarbital in neonates and infants with seizures. *Arch Dis Child*. 2012;97:569-72.
12. Shellhaas RA, Ng CM, Dillon CH, Barks JDE, Bhatt-Mehta V. Population pharmacokinetics of phenobarbital in infants with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:194-202.
 13. Yukawa E, Higuchi S, Aoyama T. Phenobarbitone population pharmacokinetics from routine clinical data: role of patient characteristics for estimating dosing regimens. *J Pharm Pharmacol*. 1992;44: 755-60.
 14. Yukawa E, Suematsu F, Yukawa M, Minemoto M. Population pharmacokinetic investigation of phenobarbital by mixed effect modelling using routine clinical pharmacokinetic data in Japanese neonates and infants. *J Clin Pharm Ther*. 2005;30:159-63.
 15. Yukawa M, Yukawa E, Suematsu F, Takiguchi T, Ikeda H, Aki H, et al. Population pharmacokinetics of phenobarbital by mixed effect modelling using routine clinical pharmacokinetic data in Japanese neonates and infants: an update. *J Clin Pharm Ther*. 2011;36:704-10.
 16. Bonate PL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation. 2nd ed. New York: Springer; 2011.
 17. Boeckmann AJ, Sheiner LB, Beal SL. NONMEM Users Guide-part V. 2nd ed. San Francisco: NONMEM project group, University of California; 2011.
 18. Nelson E, Powell R, Conrad K, Likes K, Byers J, Baker S, et al. Phenobarbital pharmacokinetics and bioavailability in adults. *J Clin Pharmacol*. 1982;22:141-8.
 19. Wilmschurst JM, van der Walt JS, Ackermann S, Karlsson MO, Blockman M. Rescue therapy with high-dose oral phenobarbitone loading for refractory status epilepticus. *J Paediatr Child Health*. 2010;46:17-22.
 20. Tatro DS. Drug interaction facts : the authority on drug interactions. Missouri: Wolters Kluwer Health; 2012.