

การทำนายค่ากำจัดยาฟีโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มอายุ โดยใช้ข้อมูลจากการตรวจวัดระดับยาในเลือด

พรณี ขำสกุล¹, วิบูล วงศ์ภูวรักษ์² และ กมลทิพย์ วิวัฒน์วงศา^{3*}

¹ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช อ. เมือง จ.นครศรีธรรมราช

² ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ. สงขลา

³ ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ. สงขลา

* Corresponding author: kamonthip.w@psu.ac.th

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาค่ากำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัล (phenobarbital) ที่สามารถใช้คำนวณขนาดยาในประชากรไทยทุกกลุ่มอายุได้ เนื่องจากแนวทางการคำนวณขนาดยาเริ่มต้นรวมทั้งการปรับขนาดยาฟีโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยที่มีใช้กันทางปฏิบัติ นั้น จะใช้ค่ากำจัดยา (clearance) ที่อ้างอิงในรายงานหรือในตำรา ซึ่งค่ากำจัดยาที่มีรายงานนั้น มีความแตกต่างกันขึ้นกับอายุของประชากร นอกจากนี้ค่ากำจัดยาในกลุ่มประชากรที่มีอายุใกล้เคียงกัน ยังมีค่าที่หลากหลาย ทำให้เกิดความไม่มั่นใจในการนำไปใช้ทางปฏิบัติ **วิธีการศึกษา:** เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากข้อมูลการตรวจวัดระดับยา โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ค่ารวมค่ากำจัดยาที่สังเกต (observed clearance) จากระดับยาที่วัดได้ และหาสมการเพื่อคำนวณค่ากำจัดยา โดยพิจารณาอายุและยาอื่นที่ใช้ร่วม **ผลการศึกษา:** พบว่าสมการสำหรับคำนวณค่ากำจัดยาที่ได้จากการศึกษา เป็นดังนี้ สำหรับผู้ป่วยอายุ < 12 ปี ใช้ $CL = 9.73 \times \text{factor}$; อายุ 12 – 18 ปี ใช้ $CL = [9.73 - 0.838(\text{age}-12)] \times \text{factor}$; อายุ > 18 ปี ใช้ $CL = 4.71 \times \text{factor}$ โดย CL คือ ค่ากำจัดยามีหน่วยเป็น ml/h/kg และ factor มีค่าดังนี้ คือ มีค่า = 1 เมื่อใช้ฟีโนบาร์บิทัลอย่างเดียว; มีค่า = 0.66 และ 0.83 เมื่อใช้ฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับ valproic acid และ phenytoin ตามลำดับ **สรุป:** การศึกษาค่ากำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยไทย ทำให้ได้สมการคำนวณค่ากำจัดยาฟีโนบาร์บิทัลที่มีรูปแบบง่ายและสะดวกในการนำไปใช้ สามารถใช้กำหนดระดับยาที่ต้องการได้ชัดเจน แม้จะใช้ยากันชักอื่นร่วมด้วย นอกจากนี้ยังมาจากค่าเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรไทย จึงทำให้มีความมั่นใจในการนำไปใช้กับผู้ป่วยมากกว่าวิธีดั้งเดิม

คำสำคัญ: ค่ากำจัดยา, ฟีโนบาร์บิทัล, การตรวจวัดระดับยาในเลือด

Thai Pharm Health Sci J 2009;4(2):169-176[§]

บทนำ

ฟีโนบาร์บิทัล (Phenobarbital) เป็นยากันชักกลุ่มบาร์บิทูเรตที่องค์การอนามัยโลกกำหนดให้เป็นยาเลือกใช้ตัวแรก (first line drug) ที่มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ phenytoin และ carbamazepine ในการป้องกันการชักแบบ partial seizure และ generalized tonic-clonic seizure ในประเทศกำลังพัฒนา^{1,2} การคำนวณขนาดยาเริ่มต้นที่ยึดถือเป็นแนวปฏิบัติทั่วไปนั้น จะอาศัยขนาดยาที่รายงานไว้ได้แก่ 2.5 - 5.0 mg/kg/day ในทารก, 3.0 - 4.5 mg/kg/day ในเด็ก, และ 1.5 - 2.0 mg/kg/day ในผู้ใหญ่³ และใช้ค่ากำจัดยา (clearance) ของ

ประชากรที่ได้รายงานไว้ ในการปรับขนาดยา ค่ากำจัดยาที่ได้มีการรายงานและรวบรวมไว้นั้นเป็นดังนี้ มีค่า 0.2 L/kg/ day (8.13 ml/h/kg) และ 0.1 L/kg/day (4.16 ml/h/kg) ในกลุ่มที่อายุ < 18 ปี และ > 18 ปี ตามลำดับ³ จะเห็นได้ว่าขนาดยาเริ่มต้นและค่ากำจัดยามีความแตกต่างกันในแต่ละช่วงอายุของผู้ป่วย ทำให้ไม่สะดวกในการนำไปใช้ทางปฏิบัติ

โดยทั่วไปเภสัชจลนศาสตร์ของยาด้านการชักในทารกและเด็กเล็กก่อนช่วงจะแปรตามอายุ⁴ ดังเช่นที่มีรายงานว่าค่าครึ่งชีวิต (elimination half-life) ของยาฟีโนบาร์บิทัลในทารกแรกเกิดและในเด็กเล็กสั้นกว่าค่าในเด็กโตและผู้ใหญ่ กล่าวคือ 45 - 500 ชั่วโมงในทารกแรกเกิด (neonates) 20 - 133 ชั่วโมงใน

[§] 14th year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

ทารก (infants) 7-73 ชั่วโมงในเด็กเล็ก (children) และ 53 - 140 ชั่วโมงในผู้ใหญ่ (adults)² การขจัดที่สูงในเด็กเล็กเทียบกับในเด็กโตและผู้ใหญ่นั้น อาจเป็นผลจากสาเหตุหลายประการ เช่น การที่มีสัดส่วนอิสระของยา (unbound fraction) ที่สูงขึ้นในเด็ก จึงมีการแปรสภาพยาสูงขึ้น อัตราการเจริญเติบโตของอวัยวะในการกำจัดยาที่สูง การเพิ่มขึ้นของค่ากำจัดยาแบบ intrinsic (intrinsic clearance) ของเอนไซม์ตับ⁵

ในการรักษาอาการชัก มักจะใช้ยาต้านการชักหลายชนิดร่วมกันเสมอ การสำรวจในต่างประเทศพบว่า 56% ของผู้ใช้ยาต้านการชัก จะได้รับยาต้านการชักเพียงชนิดเดียว ในขณะที่ 30% และ 14% ของผู้ป่วยจะได้รับยาต้านการชัก 2 และ 3 ชนิด ตามลำดับ⁶ การใช้ยาต้านการชักหลายชนิดร่วมกัน จะทำให้ระดับยาแต่ละชนิดไม่อยู่ในช่วงการรักษา (therapeutic range) มากขึ้น⁶ ยาต้านการชักที่มักใช้ร่วมกับฟีโนบาร์บิทัล ได้แก่ valproic acid, phenytoin และ carbamazepine การใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับฟีโนบาร์บิทัล อาจทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาโดยการเหนี่ยวนำ หรือยับยั้งวิธีการแปรสภาพของฟีโนบาร์บิทัลได้

นอกจากปัจจัยด้านอายุซึ่งมีผลด้านการพัฒนาการที่เปลี่ยนแปลงทางสรีระและชีวเคมีในการขจัดยา และปัจจัยจากการใช้ยาต้านการชักอื่นร่วมด้วยแล้ว ความแปรผันทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) ของเอนไซม์ CYP2C19 ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในการแปรสภาพฟีโนบาร์บิทัล ยังมีบทบาทสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีโนบาร์บิทัล การเกิดความแปรผันทางพันธุกรรมของ CYP2C19 (CYP2C19*2 หรือ CYP2C19*3) ส่งผลให้อัตราการแปรสภาพยาที่ต่ำกว่าปกติ ซึ่งพบได้ในประชากรผิวขาวประมาณ 5% ในประชากรเอเชียประมาณ 20%⁷ และ ประชากรไทยประมาณ 9.2%⁸

แม้ว่าการขจัดยาฟีโนบาร์บิทัลจะได้รับผลกระทบจากปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลให้ค่ากำจัดยา รวมทั้งค่าทางเภสัชจลนศาสตร์อื่น ๆ มีความแตกต่างระหว่างบุคคลค่อนข้างสูง แต่ยังคงจำเป็นต้องนำค่าพารามิเตอร์เหล่านั้นมาใช้ทางปฏิบัติ เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของฟีโนบาร์บิทัลในประเทศไทย ซึ่งค่ากำจัดยาเหล่านั้นเป็นค่าจากประชากรที่มีความแตกต่างกับประชากรไทย และการรายงานค่ากำจัดยานั้นก็มีหลายรูปแบบ อาทิเช่น การแบ่งช่วงอายุของกลุ่มประชากรที่ไม่เหมือนกัน ดังนั้น การศึกษาจึงต้องการหาค่ากำจัดยาที่ใช้ได้กับประชากรไทยในทุกกลุ่มอายุ โดยจะพิจารณาปัจจัยด้านอายุของผู้ป่วยและยาที่ใช้ร่วมกันต่อการขจัดยา เพื่อให้ได้ค่ากำจัดยาที่สอดคล้องกับค่าในประชากรไทยมากกว่าวิธีดั้งเดิม

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลจากแผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ระหว่าง พ.ศ. 2543 ถึง 2549 ข้อมูลที่บันทึกได้แก่ ระดับยาในเลือด โดยบันทึกจาก Therapeutic Drug Monitoring (TDM) Report เวลาที่เจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับยา ขนาดยาที่ใช้ ยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วย และข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนักตัว รวมทั้งการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน ได้แก่ อายุที่แน่นอนของผู้ป่วย

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษา (inclusion criteria) มีดังต่อไปนี้ ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 3 เดือน ขึ้นไป ได้รับยาจนถึงภาวะคงที่ (steady state) ซึ่งตรวจสอบได้จากระดับยาในเลือดที่บันทึกใน TDM Report ได้รับยาในขนาดคงที่เป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ ในผู้ป่วยอายุ >18 ปี และ 2 สัปดาห์ ในผู้ป่วยอายุ ≤ 18 ปี ซึ่งอนุมานได้ว่าเป็นเวลาที่ระดับยาเข้าสู่ภาวะคงที่ มีผลการวัดระดับยาในเลือดอย่างน้อย 1 ครั้ง และผ่านการประเมินเรื่องการรับประทานยาตามสั่ง (compliance) หรือผู้ที่ไม่ทราบประวัติการรับประทานยาที่แน่นอนแต่มีผลการวัดระดับยา 2 ครั้งขึ้นไป มีการทำงานของไตและตับปกติ ไม่ตั้งครรภ์ ไม่ใช้ยาที่มีผลต่อระดับยาฟีโนบาร์บิทัล ยกเว้น valproic acid, phenytoin, carbamazepine ส่วน**เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria)** ได้แก่ มีประวัติไม่รับประทานยาตามสั่งในช่วงเวลาดังกล่าว (non compliance) มีการทำงานของตับหรือไตผิดปกติ สตรีมีครรภ์ เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา ได้แก่ 1) เครื่องวัดระดับยาในเลือด Discrete clinical analyzer aca[®] IV (Dupont USA) 2) โปรแกรม Microsoft excel 2003 และ 3) โปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูล SPSS v.13

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์คัดเข้าศึกษานั้น เป็นผู้ที่ได้รับยารวันละ 2 ครั้ง (6.00 น.และ 18.00 น.) มีการเจาะเลือดที่เวลาประมาณ 11.00 น. - 14.00 น. ซึ่งเป็นช่วงที่การดูดซึมยาเกิดสมบูรณ์ และการกระจายตัวของยาเสร็จสิ้นแล้ว นำตัวอย่างเลือดมาวิเคราะห์หาระดับยาฟีโนบาร์บิทัล โดยเครื่องวัดระดับยาในเลือด Discrete clinical analyzer aca[®] IV (Dupont USA) ที่อาศัยหลักการ enzyme multiplied immunoassay technique (EMIT) โดยทำการวิเคราะห์สารมาตรฐานฟีโนบาร์บิทัลที่ทราบความเข้มข้นที่แน่นอนด้วยเพื่อเป็นการควบคุมคุณภาพการวิเคราะห์ (quality control) ทุกครั้งที่ทำการวิเคราะห์ระดับยาฟีโนบาร์บิทัล นอกจากนี้ มีการสอบเทียบ (calibrate) เครื่องวัดระดับยาในเลือด เมื่อเปลี่ยนน้ำยา (reagent) ที่ใช้ในการตรวจวัด หรือเมื่อผลวิเคราะห์สารมาตรฐานฟีโนบาร์บิทัล

ที่ใช้เป็น quality control ให้ค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (coefficient of variation) สูงกว่า 3.2%

นำระดับยาฟีโนบาร์บิทัลในเลือดที่ได้มาคำนวณค่ากำจัดยาซึ่งเป็นค่ากำจัดยาที่สังเกตได้ (observed clearance) โดยสมการ (1) ดังนี้

$$C_{ss} = \frac{SFD/\tau}{CL} \text{-----} (1)$$

โดยที่

- C_{ss} = ระดับยาที่วัดได้ ซึ่งเป็นระดับยาที่ steady state หน่วยเป็น mg/L
- S = Salt factor ของ phenobarbital sodium = 0.91
- F = Bioavailability = 1.0
- D/τ = ขนาดยาที่ได้รับ มีหน่วยเป็น mg/h
- CL = ค่ากำจัดยาที่สังเกต (Observed clearance) หน่วยเป็น ml/h/kg

ในกรณีที่ไม่วางใจว่าระดับยาอยู่ที่ steady state หรือไม่ แต่ผู้ป่วยผ่านการประเมินความร่วมมือในการใช้ยา จะคำนวณค่ากำจัดยาที่สังเกต โดยสมการ (2) ที่ต้องใช้ระดับยาในเลือด 2 ค่า ดังนี้

$$Cl = \frac{V_d}{t} \ln \frac{C_2}{C_1} \text{-----} (2)$$

โดยที่

- C₁ = ระดับยาในเลือดครั้งที่ 1
- C₂ = ระดับยาในเลือดครั้งที่ 2
- V_d = ปริมาตรการกระจายตัวของยา (ค่าประชากร)
- t = ช่วงระยะเวลาระหว่างการวัดระดับยา C₁ และ C₂

จากค่ากำจัดยาที่สังเกตที่ได้ นำมาทดสอบเพื่อหาสมการค่ากำจัดยา ตามขั้นตอนต่อไปนี้

- 1) ทดสอบการแจกแจงของตัวแปรต่อเนื่อง ได้แก่ อายุ, น้ำหนักตัวของผู้ป่วย และค่ากำจัดยาที่สังเกต โดยใช้ Kolmogorov-Smirnov Goodness-of-fit Test
- 2) หาความสัมพันธ์ระหว่างค่ากำจัดยากับอายุในผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบ monotherapy โดย Pearson's correlation coefficient (r) แบบสองทาง และ regression analysis
- 3) ทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างค่ากำจัดยากับอายุ ความแตกต่างของค่ากำจัดยาระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาแบบ monotherapy กับกลุ่มที่ได้รับยาด้านการชักอื่นร่วมด้วย โดยการทำการ multiple regression analysis และวิเคราะห์โดย F-test
- 4) การวิเคราะห์ค่าทางสถิติดังต่อไปนี้
 - 4.1) คำนวณค่าเฉลี่ยของค่ากำจัดยา พร้อมทั้ง 95% confidence interval

4.2) ทดสอบความสัมพันธ์ของค่ากำจัดยากับปัจจัยต่าง ๆ ทั้งในกรณีที่มิใช่ตัวแปรตัวเดียวหรือหลายตัวโดย linear regression และ multiple regression analysis ตามลำดับ

4.3) รายงานผลการศึกษาในรูปค่าเฉลี่ย (mean) และ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD)

ผลการศึกษา

จาก TDM report ของผู้ป่วยที่ได้รับการวัดระดับยาตามปกติจำนวน 358 รายนั้น พบว่าเป็นผู้ป่วยที่มีการวัดระดับยาหลังจากได้รับยาที่ยังไม่ถึงภาวะ steady state 127 ราย มีประวัติการไม่รับประทานยาตามสั่ง (non-compliance) 94 ราย มีภาวะตับบกพร่อง (impaired hepatic function) 2 ราย ได้รับยากันชักอื่นร่วมด้วยมากกว่า 1 ชนิด 29 ราย ใช้ยาอื่นที่มีอันตรกิริยากับฟีโนบาร์บิทัล 16 ราย มีการวัดระดับยาในช่วงที่กำลังตั้งครรภ์ 2 ราย อายุน้อยกว่า 3 เดือน 5 ราย และข้อมูลไม่ครบถ้วนเนื่องจากเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อเนื่องมาจากโรงพยาบาลอื่น 18 ราย รวมผู้ที่ไม่เข้าเกณฑ์การศึกษา 293 ราย ดังนั้น มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์คัดเข้าการศึกษา 65 ราย ดังแสดงในตารางที่ 1

พบว่าตัวอย่างผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีอายุน้อยกว่า 12 ปี จะได้รับยาฟีโนบาร์บิทัลเพียงตัวเดียว (21 จาก 34 ราย) ในขณะที่ตัวอย่างที่มีอายุ 12 - 18 ปี มีผู้ใช้ยาฟีโนบาร์บิทัลอย่างเดียวยังมีเพียง 1 ราย จากทั้งหมด 6 ราย และกลุ่มอายุ ≥ 18 ปี มีการใช้ฟีโนบาร์บิทัลเพียงตัวเดียว (9 ราย) เป็นจำนวนใกล้เคียงกับการใช้ฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับ phenytoin (13 ราย) จากทั้งหมด 25 ราย

ตัวอย่างเกือบทุกรายถูกเก็บตัวอย่างเลือดเพียง 1 ครั้ง มีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่เจาะวัดระดับยา 2 ครั้ง ระดับยาในเลือดที่วัดได้จากทั้ง 3 กลุ่มอายุ อยู่ในช่วงการรักษา (10 - 40 mg/L) อย่างไรก็ตาม ระดับยาในกลุ่มอายุ 12-18 ปี มีความแปรปรวนค่อนข้างสูงกว่าในกลุ่มอื่น

ความสัมพันธ์ระหว่างค่ากำจัดยาที่สังเกต แบบแผนการใช้ยา และอายุ

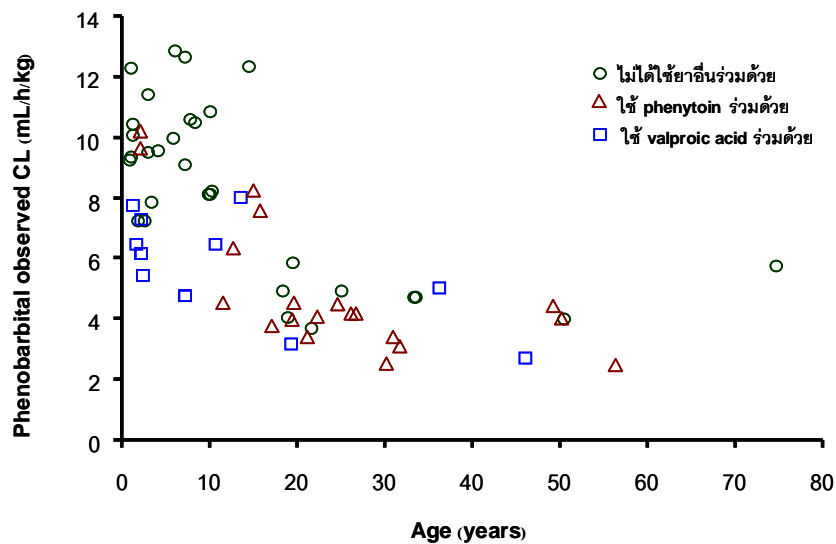
พบว่าค่ากำจัดยาสังเกต (observed clearance) ในแต่ละกลุ่มอายุมีการกระจายเป็น 2 กลุ่ม คือ ช่วงอายุน้อยกว่า 12 ปี และช่วงอายุมากกว่า 18 ปี (รูปที่ 1) โดยในช่วงที่อายุน้อยกว่า 12 ปี ค่า observed clearance ลดลงในลักษณะที่ไม่เป็นเส้นตรงเมื่ออายุเพิ่มขึ้น จนเมื่ออายุเข้าใกล้ 18 ปี ค่า observed clearance จะเข้าใกล้ค่าที่คงที่ แต่ในช่วงอายุ 12 - 18 ปี ค่า observed clearance มีการแปรปรวนค่อนข้างมาก

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป แผนการใช้ยา และระดับยาในเลือดของผู้ป่วย

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย*	อายุ ≤ 12 ปี	อายุ 12 - 18 ปี	อายุ ≥ 18 ปี
อายุ (ปี)	4.99 ± 3.5	14.8 ± 1.6	33.4 ± 14.6
เพศชาย (ราย)	19	5	14
เพศหญิง (ราย)	15	1	11
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	14.6 ± 5.8	41.8 ± 11.9	56.6 ± 8.2
ขนาดยาฟีนobarบิทัลที่ได้รับ (มิลลิกรัม/กก./วัน)	5.36 ± 1.4	4.30 ± 2.03	2.56 ± 0.8
ระดับยาฟีนobarบิทัลในเลือด (มิลลิกรัม/ลิตร)	25.7 ± 9.4	20.2 ± 12.7	25.5 ± 9.81
แผนการใช้ยาของผู้ป่วย			
- ฟีนobarบิทัลอย่างเดียว (ราย)	21	1	9
- ฟีนobarบิทัล กับ phenytoin (ราย)	4	4	13
- ฟีนobarบิทัล กับ valproic acid (ราย)	9	1	3
วัดระดับยาที่ steady state 1 ครั้ง (ราย)	33	5	23
วัดระดับยา 2 ครั้ง ที่ non- steady state (ราย)†	1	1	2

* อายุ, น้ำหนักตัว, ขนาดยาที่ได้รับ, และระดับยาในเลือด แสดงเป็นค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

† มีการวัดระดับยา 2 ครั้ง โดยที่ระดับยาครั้งแรกอยู่ในช่วงเหนือระดับการรักษา (supratherapeutic level) ระดับยาครั้งที่ 2 วัดหลังจากหยุดใช้ยาระยะหนึ่ง



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ของค่า observed clearance ของฟีนobarบิทัลกับอายุของผู้ป่วย

ค่า observed clearance ที่คำนวณจากระดับยาในเลือด ยังสามารถสรุปได้ในตารางที่ 2 ซึ่งพบว่าค่า observed clearance ทั้งในกลุ่มที่ใช้ฟีนobarบิทัลอย่างเดียวหรือใช้ร่วมกับยาอื่นจะมีค่าสูงสุดในกลุ่ม 12 -18 ปี ค่า observed clearance ในกลุ่มอายุ ≤ 12 ปี มีค่าสูงกว่ากลุ่มอายุ > 18 ปี ประมาณ 2 เท่า ความแตกต่างของ observed clearance เฉลี่ยถึง 2 เท่านี้ ยังพบได้เมื่อใช้ phenytoin ร่วมด้วย (7.2 ml/h/kg ในกลุ่มอายุ ≤ 12 ปี และ 3.75 ml/h/kg ในกลุ่มอายุ >

18 ปี) แต่ความแตกต่างของ observed clearance จะน้อยกว่า 2 เท่า ในกรณีที่ใช้ valproic acid ร่วมด้วย (6.29 ml/h/kg ในกลุ่มอายุ ≤ 12 ปี และ 3.61 ml/h/kg ในกลุ่มอายุ > 18 ปี) แต่เมื่อพิจารณาในกลุ่มอายุเดียวกัน พบว่า observed clearance เฉลี่ยของฟีนobarบิทัล เมื่อใช้ phenytoin และ valproic acid ร่วมด้วย จะมีค่าน้อยกว่าเมื่อใช้ยาฟีนobarบิทัลอย่างเดียว ซึ่งบ่งชี้ถึงการยับยั้งการแปรสภาพฟีนobarบิทัล โดย phenytoin และ valproic acid

ตารางที่ 2 ค่ากำจัดยาฟีโนบาร์บิทัลที่สังเกต (observed clearance) ที่คำนวณจากระดับยาที่วัดได้

แบบแผนการได้รับยา	ค่ากำจัดยาที่สังเกต (observed clearance) (ml/h/kg) (mean ± SD)		
	อายุ ≤ 12 ปี (n)	อายุ 12 - 18 ปี (n)	อายุ ≥ 18 ปี (n)
ฟีโนบาร์บิทัลอย่างเดียว	9.73 ± 1.7 * (21)	12.32 (1)	4.71 ± 0.7† (9)
ฟีโนบาร์บิทัลกับ phenytoin	7.20 ± 2.3 (4)	6.45 ± 2.0 (4)	3.75 ± 0.7 (13)
ฟีโนบาร์บิทัลกับ valproic acid	6.29 ± 1.1 (9)	7.97 (1)	3.61 ± 1.2 (3)

* 95%CI = 8.98-10.49

† 95%CI = 4.13-5.27

การทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างค่ากำจัดยากับอายุ

ผลการทดสอบการกระจายของค่า observed clearance อายุ และน้ำหนักตัวผู้ป่วย โดย Kolmogorov-Smirnov goodness-of-fit test พบว่ามีตัวแปรทั้งหมดดังกล่าวมีการแจกแจงแบบปกติ

ในการทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างค่า observed clearance กับอายุในผู้ป่วยที่ได้รับยาฟีโนบาร์บิทัลอย่างเดียว (monotherapy) โดย regression analysis และ Pearson's correlation พบว่า Pearson's correlation coefficient (r) มีค่า = -0.013 ในกลุ่มอายุ ≤ 12 ปี และ r = 0.274 ในกลุ่มอายุ > 18 ปี แสดงถึงการไม่มีความสัมพันธ์ระหว่าง observed clearance กับอายุผู้ป่วย ทั้ง 2 กลุ่มที่ทดสอบ

เนื่องจากผู้เข้าร่วมการศึกษาในช่วงอายุ 12 - 18 ปีมีจำนวนน้อย จึงไม่สามารถหาความสัมพันธ์ของ observed clearance กับอายุโดยวิธีการเช่นเดียวกับวิธีการที่ใช้ในกลุ่มอายุอื่น ๆ จึงทำการอนุมานจากค่า observed clearance เฉลี่ยในกลุ่ม ≤ 12 ปี และกลุ่ม > 18 ปี จากกราฟในรูปที่ 1 แสดงค่า observed clearance ในช่วง 12 - 18 ปีที่มีแนวโน้มลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้น จึงหาความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างค่า observed clearance กับอายุ โดยที่ความชันของเส้นตรงหาได้จากสมการ ดังนี้

$$\text{ความชัน} = \frac{[(\text{ค่าขำระยาเฉลี่ยในกลุ่ม} \leq 12 \text{ ปี}) - (\text{ค่าขำระยาเฉลี่ยในกลุ่ม} > 18 \text{ ปี})]}{(18 - 12 \text{ ปี})} = 0.838$$

ดังนั้นสมการเส้นตรงที่ใช้อธิบายความสัมพันธ์ในช่วงอายุ 12 - 18 ปี คือ clearance = 9.73 - 0.838 x (age -12)

สมการค่ากำจัดยาที่ได้จากกระบวนการทั้งหมดที่กล่าวมาสรุปไว้ในตารางที่ 3 ดังนี้

ตารางที่ 3 ค่ากำจัดยาฟีโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มอายุ

กลุ่มอายุ	ค่ากำจัดยา (ml/h/kg) (mean ±SD)
≤ 12 ปี	9.73 ± 1.67
> 18 ปี	4.71 ± 0.74
12 - 18 ปี	Clearance = 9.73- 0.838 (age -12)

สำหรับความสัมพันธ์ของยากันชักอื่นที่ใช้ร่วมด้วย จากการวิเคราะห์ multiple regression จากค่ากำจัดยาของกลุ่มที่ได้รับยากันชักอื่นร่วมด้วย กับค่ากำจัดยาของกลุ่มที่ได้รับยาฟีโนบาร์บิทัลอย่างเดียว ตามแบบจำลองดังนี้

$$Cl_{\text{co-administration}} = Cl_{\text{phenobarbital}} \times \text{Factor}_{\text{co-administration}}$$

โดยที่

$Cl_{\text{co-administration}}$ คือ ค่ากำจัดยาในกรณีที่มีการใช้ยาพร้อม

$Cl_{\text{phenobarbital}}$ คือ ค่ากำจัดยาในกรณีที่ใช้ยาเดี่ยว

$\text{Factor}_{\text{co-administration}}$ คือ ปัจจัยด้านการใช้ยาพร้อม

ผลการวิเคราะห์โดย multiple regression ได้ค่าสัมประสิทธิ์ (coefficient) ซึ่งแสดงถึงผลของยาด้านการชักที่ใช้ร่วมกัน มีค่า = 0.66 เมื่อใช้ valproic acid ร่วมด้วย และมีค่า = 0.83 เมื่อใช้ phenytoin ร่วมด้วย เมื่อทดสอบด้วย F-test พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของค่ากำจัดยาในกรณีที่ใช้ valproic acid ร่วมด้วยกับค่ากำจัดยาเมื่อใช้ฟีโนบาร์บิทัลอย่างเดียว ($P < 0.001$) และ พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของค่ากำจัดยาในกรณีที่ใช้ phenytoin ร่วมด้วยเปรียบเทียบกับเมื่อใช้ฟีโนบาร์บิทัลอย่างเดียว ($P < 0.001$) ดังนั้น สามารถสรุปสมการที่ใช้ในการทำนายค่ากำจัดยา เมื่อคำนึงถึงปัจจัยด้านอายุ และยาที่ใช้ร่วมด้วยดังในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 สมการทำนายค่ากำจัดยาฟีโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มอายุ และยาที่ใช้ที่เข้าร่วมด้วย

กลุ่มอายุ	ค่ากำจัดยา (ml/h /kg) (mean ±SD)
≤ 12 ปี	Clearance = 9.73 x factor
> 18 ปี	Clearance = 4.71 x factor
12 - 18 ปี	Clearance = [9.73 - 0.838 (age-12)] x factor

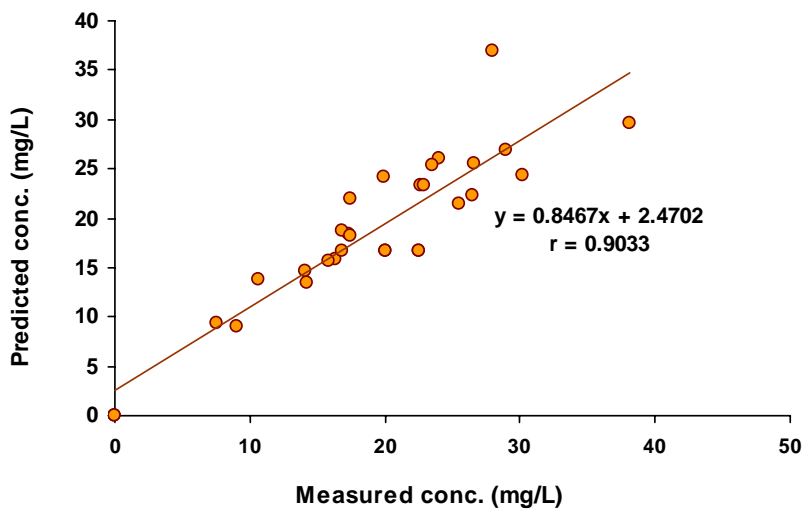
Factor = 1 เมื่อใช้ยาฟีโนบาร์บิทัลอย่างเดียว, = 0.66 เมื่อใช้ valproic acid ร่วมด้วย และ = 0.83 เมื่อใช้ phenytoin ร่วมด้วย

เมื่อนำค่ากำจัดยาที่ได้จากการศึกษานี้ มาคำนวณขนาดยาฟีโนบาร์บิทัลที่ใช้เป็น maintenance dose โดยใช้สมการ (1) และกำหนดว่าต้องการระดับยาในเลือด 30 mg/L จะได้ขนาดยาต่าง ๆ ดังแสดงในตารางที่ 5 นอกจากนี้ ระดับยาฟีโนบาร์บิทัลที่ทำนายจากสมการจากการศึกษานี้ มีความสัมพันธ์

กับระดับยาที่วัดจริง โดยมีค่า correlation coefficient (r) = 0.903 เมื่อใช้ยาฟีโนบาร์บิทัลอย่างเดียว (รูปที่ 2) และค่า r = 0.658 และ 0.759 เมื่อใช้ยาร่วมกับ phenytoin และ valproic acid ตามลำดับ

ตารางที่ 5 ขนาดยาฟีโนบาร์บิทัลสำหรับผู้ป่วยแต่ละกลุ่มอายุเพื่อให้ได้ระดับยาในเลือดประมาณ 30 mg/L

แผนการใช้ยา	ขนาดยาฟีโนบาร์บิทัล (mg/kg/day)		
	อายุ ≤ 12 ปี	อายุ 12 - 18 ปี	อายุ ≥ 18 ปี
ฟีโนบาร์บิทัลอย่างเดียว	7.70	7.70 - 0.66 (age-12)	3.73
ฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับ phenytoin	6.39	6.39 - 0.55 (age-12)	3.09
ฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับ valproic acid	5.08	5.08 - 0.44 (age-12)	2.46



รูปที่ 2 ค่าระดับยาฟีโนบาร์บิทัลที่วัดจริงกับระดับยาที่ทำนายโดยค่ากำจัดยาที่ได้จากการศึกษาในกรณีที่ได้รับยาฟีโนบาร์บิทัลเพียงอย่างเดียว

วิจารณ์ผลการศึกษา

จากการศึกษาครั้งนี้ ค่ากำจัดยาเฉลี่ยในกลุ่มอายุ ≤ 12 ปี และในกลุ่มอายุ > 18 ปี มีค่าเท่ากับ 9.73 ± 1.67 ml/h/kg และ 4.71 ± 0.74 ml/h/kg ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นที่ได้รายงานไว้แล้ว อาทิเช่น 7.6 ml/h/kg ($6.2 - 9.0$ ml/h/kg) ที่อายุเฉลี่ย 5.2 ปี⁹ หรือ การศึกษาในประเทศญี่ปุ่นที่รายงานค่ากำจัดยาเฉลี่ยในเด็กเล็กมีค่า 8.2 ml/h/kg¹⁰ ในผู้ใหญ่ค่าที่มีรายงานเป็นดังนี้ 4.1 ml/h/kg¹¹, 3.0 ml/h/kg¹², 4.1 ± 1.2 ml/h/kg ในผู้ป่วยอายุ 20 - 50 ปี และ 3.2 ± 0.8 ml/h/kg ในผู้ป่วยอายุ ≥ 65 ปี¹³

ผลของยา phenytoin และ valproic acid ที่มักใช้ร่วมด้วย โดยพิจารณาจาก factor ในสมการที่ได้จากการศึกษานี้ พบว่ามีค่าใกล้เคียงกับ factor ที่ระบุในการศึกษาอื่น ๆ อาทิเช่น factor = 1, 0.62, 0.87 ในกรณีที่ใช้ฟีโนบาร์บิทัลอย่างเดียว, ใช้ร่วมกับ valproic acid และใช้ร่วมกับ phenytoin หรือ carbamazepine ตามลำดับ⁵ นอกจากนี้ Yukawa และคณะพบว่า factor = 1, 0.642, $46.4^{-1/TBW}$ ในกรณีที่ใช้ฟีโนบาร์บิทัลอย่างเดียว, ใช้ร่วมกับ valproic acid และใช้ร่วมกับ phenytoin หรือ carbamazepine ตามลำดับ¹⁴

ความแปรปรวนหรือความแตกต่างของค่ากำจัดยาที่ได้จากการศึกษานี้กับค่าที่รายงานจากการศึกษาอื่นนั้น อาจเกิดจากหลายสาเหตุ อาทิเช่น อันตรกิริยากับยาด้านการชักอื่นที่ใช้ร่วมด้วย ได้แก่ การยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 โดย valproic acid ส่งผลให้ระดับยาฟีโนบาร์บิทัลในเลือดมีค่าสูงขึ้นถึง 38%⁹ ดังนั้นหากใช้ยาทั้ง 2 ชนิดนี้ร่วมกัน ควรติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในช่วงแรกและต่อเนื่องอีกหลายสัปดาห์ จนแน่ใจว่าผลจากอันตรกิริยาระหว่างยานั้นได้เกิดเต็มที่แล้ว phenytoin สามารถเกิดอันตรกิริยากับฟีโนบาร์บิทัลได้ โดยยับยั้งการแปรสภาพฟีโนบาร์บิทัล เนื่องจากยาทั้งสองชนิดถูกแปรสภาพโดยวิถีหลักเดียวกัน คือ aromatic hydroxylation ดังเช่นที่มีรายงานว่า ค่ากำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัลลดลงถึง 35.8%¹⁴ เมื่อใช้ร่วมกับ phenytoin ในขณะที่ระดับยา phenytoin อาจเพิ่มขึ้น หรือลดลงหรือไม่เปลี่ยนแปลงก็ได้¹⁵ นอกจากนี้ปัจจัยด้านการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาแล้ว วิธีวิจัยที่แตกต่างกัน ความแปรผันทางพันธุกรรมของ CYP2C19 ในกลุ่มประชากรที่มีเชื้อชาติต่างกัน ยังอาจนำมาซึ่งความแตกต่างของค่ากำจัดยาที่ได้จากการศึกษานี้กับค่าที่รายงานจากการศึกษาอื่น

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ ได้แก่ วิธีการศึกษาที่เป็นการศึกษาข้อมูลแบบย้อนหลัง จึงไม่สามารถควบคุมการรับประทานยาของผู้ป่วยอย่างเคร่งครัด นอกจากนี้ จำนวนผู้ป่วยอายุ 12 -

18 ปี ที่มีน้อยมากที่ อาจทำให้การทำนายค่ากำจัดยาในผู้ป่วยกลุ่มอายุ 12 - 18 ปีนั้น มีความคลาดเคลื่อนมากกว่าในผู้ป่วยกลุ่มอื่น ดังนั้น จึงควรต้องมีจำนวนผู้ป่วยกลุ่มอายุ 12 - 18 ปี ให้มากขึ้น โดยสรุป การศึกษานี้ได้รายงานสมการคำนวณค่ากำจัดยาฟีโนบาร์บิทัลที่ใช้สำหรับผู้ป่วยกลุ่มอายุต่าง ๆ ซึ่งเป็นสมการที่อยู่ในรูปแบบที่ง่ายและสะดวกในการนำไปใช้สมการจากการศึกษานี้ทำให้สามารถกำหนดระดับยาที่ต้องการได้ชัดเจน แม้ในกรณีใช้ยาฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับยากันชักอื่น อีกทั้งยังสามารถปรับลดขนาดยาตั้งแต่เริ่มต้นการรักษาได้ และเป็นค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากประชากรไทย จึงทำให้มีความมั่นใจมากยิ่งขึ้นในการออกแบบขนาดยาในคนไทยมากกว่าการคำนวณขนาดยาโดยวิธีดั้งเดิม

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณกลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช และทุนสนับสนุนการวิจัยจาก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

เอกสารอ้างอิง

1. WHO. Epilepsy management at a primary health level: protocol for a demonstrate project in a People's Republic of China. Geneva. WHO, 2000.
2. Murphy J, Winter M. Phenobarbital. In: Winter M (ed.). Basic clinical pharmacokinetics. 4th ed. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins, 2004: pp. 294-319.
3. Bauer L. Clinical pharmacokinetic handbook. International edition. USA. McGrawHill, 2006: pp.329-346.
4. Strolin Benedetti M, Baltés M. Drug metabolism and disposition in children. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17: 281-299.
5. Bartelink IM, Rademaker C, Schobben A, Van den Anker J. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2006;45(11):1077-1097.
6. Babei A, Eslamai M. Evaluation of therapeutic drug level monitoring of phenobarbital, phenytoin and carbamazepine in Iranian epileptic patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45(2):121-125.

7. Goldstein J, de Morais S. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily *Pharmacogenetics* 1994;4(6):285-299.
8. Tassaneeyakul W, Mahatthanatrakul W, Niwatananun K, et al. CYP2C19 genetic polymorphism in Thai, Burmese and Karen populations. *Drug Metab Pharmacokinet* 2006;21(4):286-290.
9. Botha J, Gray A, Miller R. Determination of phenobarbitone population clearance value for South African children. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;48:381-383.
10. Minagawa K, Miura H. Phenobarbital, primidone, and sodium valproate in the prophylaxis of febrile convulsions. *Brain Dev* 1981;3:385-393.
11. Martin P, Bhushan C, Kapur B, et al. Intravenous phenobarbital therapy in barbiturate and other hypnotic withdrawal reactions: a kinetic approach. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26(2):256-264.
12. Nelson E, Powell JR, Conrad K, et al. Phenobarbital pharmacokinetics and bioavailability in adults. *J Clin Pharmacol* 1982;22(2-3):141-148.
13. Messina S, Battino D, Croci D, et al. Phenobarbital pharmacokinetics in old age: A case-matched evaluation based on therapeutic drug monitoring data. *Epilepsia* 2005;46(3):372-377.
14. Yukawa E, To H, Ohdo S, et al. Detection of drug-drug interaction on population-based phenobarbitone clearance using nonlinear mixed-effects modeling. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:69-74.
15. อัจฉรวรรณ คำศิริตระกูล. การติดตามตรวจวัดระดับยา phenobarbital. ใน: อภรณ์ ไชยคำ, ยุพาพร ปรีชากุล (บรรณาธิการ). การติดตามตรวจวัดระดับยาในเลือด. ขอนแก่น. ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก มหาวิทยาลัยขอนแก่น, 2543: น.161-172.