



บทความวิชาการ
สำหรับกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องแก่ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

เรื่อง

การติดตามระดับยาในเลือดของ Lamotrigine และ Levetiracetam ในผู้ป่วยเด็ก
Therapeutic Drug Monitoring of Lamotrigine and Levetiracetam in Pediatrics

โดย

ผศ.ดร. อัจฉราวรรณ โตภาคงาม
ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

การติดตามระดับยาในเลือดของยา Lamotrigine และ Levetiracetam ในผู้ป่วยเด็ก

บทนำ

โรคลมชักเกิดจากความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง เป็นโรคเรื้อรังที่ส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตของผู้ป่วย เกิดขึ้นได้ในทุกช่วงอายุ อาการชักเกิดจากความผิดปกติของกระแสไฟฟ้าในสมองชั่วคราว ทำให้เกิดอาการผิดปกติเป็นๆ หายๆ แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ ชนิดที่มีการเกร็งหรือกระตุกของกล้ามเนื้อ (convulsion) และชนิดที่ไม่มีการเกร็งหรือกระตุกของกล้ามเนื้อ (non-convulsion) ซึ่งมีสาเหตุมาจากความไม่สมดุลระหว่างกระบวนการกระตุ้นและกระบวนการยับยั้งของสารสื่อประสาท¹ องค์การอนามัยโลกได้รายงานว่ามีผู้ป่วยโรคลมชักราว 50 ล้านคนทั่วโลก ซึ่งเป็นหนึ่งในโรคทางระบบประสาทที่พบได้บ่อย ในปี ค.ศ. 2016 ประเทศไทยมีผู้ป่วยลมชักเฉลี่ย 279,933 ราย มีผู้เสียชีวิตเฉลี่ย 693 ราย และมีผู้สูญเสียปีสุขภาวะ (disability-adjusted life year) เฉลี่ย 117,533 ราย² ปี ค.ศ. 2007 ประเทศไทยพบอุบัติการณ์โรคลมชักในเด็ก 40 คนต่อ 100,000 คนต่อปี ส่วนใหญ่เริ่มเป็นในวัยเด็กเล็ก โดยเกิดขึ้นในช่วงปีแรกร้อยละ 18.0 เกิดขึ้นในช่วงอายุ 2 - 5 ปี ร้อยละ 33.0 เกิดขึ้นในช่วงอายุ 6 - 10 ปี ร้อยละ 31.0 และในช่วง อายุ 11 - 15 ปี ร้อยละ 18.0³ สัดส่วนผู้ป่วยเด็กสูงถึงหนึ่งในสี่ของผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยรายใหม่⁴ ถ้าได้รับการรักษาที่เหมาะสม ประมาณร้อยละ 70 จะเข้าสู่ช่วงที่ควบคุมโรคได้ (remission) ในระยะยาว ซึ่งผู้ป่วยเกือบครึ่งหนึ่งสามารถหยุดยักกันชักได้ และส่วนใหญ่สามารถใช้ชีวิตได้อย่างอิสระและปกติ⁵

การติดตามระดับยาในเลือด (Therapeutic Drug Monitoring; TDM) ถูกนำมาใช้ในการติดตามดูแลผู้ป่วยโรคลมชักที่มีการใช้ยากันชักรุ่นเก่า (first-generation AEDs) เช่น carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone และ valproic acid เนื่องจากยาเหล่านี้มีช่วงการรักษาที่แคบ (narrow therapeutic range) จึงมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ง่าย อีกทั้งยากันชักรุ่นเก่าบางตัวยังเป็น enzyme inducers เช่น carbamazepine, phenobarbital, phenytoin และ primidone บางตัวเป็น enzyme inhibitors เช่น valproic acid จึงมีผลต่อระดับยาตัวอื่นที่ใช้ร่วม การติดตามระดับยาในเลือดจึงมีความสำคัญในยากันชักรุ่นเก่า ส่วนยากันชักรุ่นใหม่ถูกพัฒนาให้มีช่วงการรักษาที่กว้างขึ้น (wide therapeutic range) อาการไม่พึงประสงค์ของยาลดลงเมื่อเทียบกับยากันชักรุ่นเก่า แต่ยังคงมีความแตกต่างทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละราย⁶ ทำให้อัตราการดูดซึม (absorption) การกระจายตัวของยา (distribution) การเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย (metabolism) และการขับยาออก (excretion) แตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล ด้วยความแตกต่างทางด้านเภสัชจลนศาสตร์นี้ทำให้ยากันชักรุ่นใหม่บางตัวยังคงมีความจำเป็นในการติดตามระดับยาในเลือด

การทบทวนวรรณกรรมเรื่องการติดตามระดับยาในเลือดของยา lamotrigine และ levetiracetam ในผู้ป่วยเด็กนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมข้อมูลการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการติดตามระดับยาในเลือด ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดกับอาการทางคลินิกของยากันชักทั้งสองตัวนี้ เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาว่ามีความจำเป็นที่จะต้องติดตามระดับยาในเลือดของผู้ป่วยเด็กหรือไม่ โดยมีเป้าหมายในการรักษาคือให้ผู้ป่วยสามารถควบคุมอาการชักได้ และเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาน้อยที่สุด ส่งผลให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

1. โรคลมชักในเด็ก

โรคลมชักเป็นโรคเรื้อรังทางระบบประสาทที่พบมาก เกิดจากคลื่นไฟฟ้าในสมองที่ผิดปกติชั่วขณะหนึ่ง สามารถพบได้ทุกช่วงอายุ ส่วนใหญ่มักพบในเด็ก⁷ คำจำกัดความของโรคลมชัก (epilepsy) หมายถึง การชักตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไปโดยไม่มีปัจจัยกระตุ้น (unprovoked seizures) หรือการชักเพียง 1 ครั้ง แต่มีโอกาสในการชักซ้ำสูง ซึ่งมีสาเหตุมาจากความไม่สมดุลระหว่างกระบวนการกระตุ้นและกระบวนการยับยั้งของสารสื่อประสาท¹ ผู้ที่สงสัยว่ามีอาการชักส่วนใหญ่จะมาพบแพทย์ขณะที่ไม่มีอาการ ดังนั้นการชักประวัติจะทำให้แพทย์ทราบได้ว่ามีอาการชักเกิดขึ้นหรือไม่ โดยพิจารณาอาการเป็น 3 ช่วง ได้แก่ อาการก่อนเกิดการชัก (preictal symptoms) อาการชัก (seizure symptom) และอาการหลังชัก (postictal symptoms) ซึ่งอาการก่อนเกิดการชัก ประกอบด้วยอาการนำ (prodromes) เป็นอาการที่ไม่มีลักษณะจำเพาะ เช่น ความรู้สึกไม่ค่อยสบาย ปวดศีรษะ เป็นเวลาหลายนาทีถึงหลายชั่วโมงก่อนมีอาการชัก และอาการเตือน (aura) มีลักษณะแตกต่างกันตามตำแหน่งของสมองที่เกิดความผิดปกติ มักเกิดในลักษณะซ้ำๆ เดิม มีอาการชักไม่นาน ประมาณ 2-3 นาที หลังจากชักผู้ป่วยมักจะมีอาการปวดศีรษะ ซึม สับสน หรือมีอาการทางจิต เช่น หูแว่ว เห็นภาพหลอน ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถสื่อสารได้อย่างปกติ เช่น ไม่เข้าใจคำถาม⁸

พญ.ไพรัตน์ แสงดิษฐ ผู้อำนวยการสถาบันประสาทวิทยา กล่าวว่า “โรคลมชักเป็นโรคระบบประสาทเรื้อรังที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก อาการชักในเด็กมีรูปแบบที่เฉพาะและแตกต่างจากผู้ใหญ่ เช่น อาการชักผวาเป็นชุดในทารก อาการชักงกหัวตัวอ่อน อาการชักเหม่อสั้นๆ ในเด็ก เป็นต้น ซึ่งอาการดังกล่าวเป็นอาการชักที่คนส่วนใหญ่ยังไม่ค่อยรู้จัก ไม่ทราบว่าเป็นโรคลมชักจึงไม่ได้พาไปปรึกษา

แพทย์ ทำให้การรักษาล่าช้า เด็กที่มีอาการชักดังกล่าวอาจมีพัฒนาการช้า หรือพัฒนาการถดถอยได้”⁹ ซึ่งการจำแนกโรคลมชักในผู้ป่วยเด็กมีความแตกต่างกับผู้ใหญ่ รวมถึงมีโรคลมชักหลายชนิดเกิดเฉพาะในเด็กเท่านั้น โดยสามารถแบ่งโรคลมชักตามกลุ่มอายุที่เกิดโรคได้เป็น 3 กลุ่มอายุ ได้แก่ วัยทารกแรกเกิด (Neonatal) อายุ 0 ถึง 29 วัน, วัยทารก (infant) อายุ 1 เดือน ถึง 1 ปี, เด็ก (childhood) อายุ 1 ปีขึ้นไป ถึง 18 ปี ซึ่งแต่ละกลุ่มอายุจะสามารถแบ่งประเภทของโรคลมชักตามคลื่นไฟฟ้าในสมอง (electroclinical syndromes) ได้อีก รวมเป็น 21 โรคย่อย¹⁰

ดังตารางที่ 1

2. การติดตามระดับยาในเลือด

การติดตามระดับยาในเลือด (Therapeutic Drug Monitoring; TDM) หมายถึง การตรวจวัดระดับยาในเลือดแล้วปรับแบบแผนการรักษา เพื่อให้ขนาดยาอยู่ในช่วงของการรักษา (therapeutic range) มีความสำคัญในการนำมาใช้ติดตามดูแลผู้ป่วยโรคลมชัก การวัดและการแปลผลระดับยาในเลือดมีประโยชน์ในการรักษาอาการชักที่ไม่สามารถควบคุมได้และในกรณีที่เกิดอาการพิษ สามารถช่วยในการปรับเปลี่ยนการรักษาในผู้ป่วยแต่ละราย¹¹ ผู้ป่วยโรคลมชักส่วนใหญ่มีการใช้ยากันชักหลายตัวร่วมกัน บางรายมีโรคร่วมหลายโรค หรือมีภาวะอื่นที่มีความจำเป็นต้องได้รับยาชนิดอื่นๆ รวมด้วย ซึ่งทำให้มีโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากันชักที่ใช้อยู่ร่วมกัน หรือเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากันชักกับยาชนิดอื่นๆ ที่ผู้ป่วยใช้ ส่งผลให้ระดับยากันชักในเลือดเปลี่ยนแปลงไป ทั้งทำให้ระดับยากันชักในเลือดลดลงจนควบคุมอาการชักไม่ได้ หรือทำให้ระดับยากันชักในเลือดสูงขึ้นจนเกิดอาการพิษ จึงเป็นข้อบ่งชี้ในการตรวจวัดระดับยากันชักในเลือด⁸ ซึ่งส่วนใหญ่แล้วมีการติดตามระดับยาในเลือดของยากันชักรุ่นเก่า เนื่องจากเป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic range) จึงเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ง่าย ส่วนยากันชักรุ่นใหม่ถูกพัฒนาให้มีช่วงการรักษากว้าง (wide therapeutic range)

อาการข้างเคียงที่รุนแรงลดลง เกิดปฏิกิริยากับยาอื่นน้อย เมื่อยากันชักรุ่นใหม่ถูกนำมาใช้ ในช่วงแรกจึงยังไม่มี การติดตามระดับยาในเลือด หลังจากนั้นพบว่ายากันชักรุ่นใหม่ยังคงมีความแตกต่างทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละราย โดยเฉพาะการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ (special population) เช่น เด็ก, ผู้สูงอายุ, หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร, ผู้ป่วยโรคตับและไตเรื้อรัง^{12, 13, 14} จากการศึกษาของ Fountain NB และคณะ (2007)¹⁵ พบว่าเด็กมีอัตราการรักษา levetiracetam ที่สูงกว่าผู้ใหญ่ร้อยละ 30-70 และการทบทวนวรรณกรรมของ Perucca E (2006)⁶ พบว่าเด็กมีอัตราการรักษา lamotrigine เฉลี่ยเพิ่มขึ้นร้อยละ 35-125 เทียบกับผู้ใหญ่ ซึ่งทารกแรกเกิดอายุน้อยกว่า 2 เดือน มีอัตราการรักษา lamotrigine ที่ต่ำกว่าทารกอายุ 2 - 12 เดือน ด้วยความแตกต่างทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของแต่ละบุคคล ทำให้ยากันชักรุ่นใหม่บางตัวยังคงมีความจำเป็นต้องติดตามระดับยาในเลือด เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพและความปลอดภัย

ตารางที่ 1 ชนิดของโรคลมชักที่พบในเด็กโดยแบ่งตามคลื่นไฟฟ้าในสมอง (electroclinical syndromes)¹⁰

ช่วงอายุ	ชนิดของโรคลมชัก
วัยทารกแรกเกิด (Neonatal)	<ul style="list-style-type: none"> - Benign familial neonatal epilepsy (BFNE) - Early myoclonic encephalopathy (EME) - Ohtahara's syndrome
วัยทารก (infant)	<ul style="list-style-type: none"> - Epilepsy of infancy with migrating focal seizures - West syndrome - Myoclonic epilepsy in infancy (MEI) - Benign infantile epilepsy - Benign familial infantile epilepsy - Dravet syndrome - Myoclonic encephalopathy in non-progressive disorders
วัยเด็ก (childhood)	<ul style="list-style-type: none"> - Febrile seizures plus (FS+) (can start in infancy) - Panayiotopoulos syndrome - Epilepsy with myoclonic atonic (previously astatic) seizures - Benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) - Autosomal-dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE)

	<ul style="list-style-type: none"> - Late onset childhood occipital epilepsy (Gastaut type) - Epilepsy with myoclonic absences - Lennox-Gastaut syndrome - Epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep (CSWS) - Landau-Kleffner syndrome (LKS) - Childhood absence epilepsy (CAE)
--	--

Lamotrigine และ levetiracetam เป็นยากันชักรุ่นใหม่ มีข้อบ่งใช้ที่ถูกรับรองโดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US-FDA) โดย lamotrigine มีข้อบ่งใช้เป็นยาเสริมสำหรับผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 2 ปี ได้แก่ partial seizures, primary generalized tonic-clonic seizures และ generalized seizures of Lennox-Gastaut syndrome. และถูกรับรองให้ใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับผู้ใหญ่ในการรักษา partial seizures หลังจากใช้ยา carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone, หรือ valproate แล้วไม่ได้ผล¹⁶ ส่วน levetiracetam มีข้อบ่งใช้เป็นยาเสริมสำหรับ partial onset seizures, myoclonic seizures และ primary generalized tonic-clonic seizures with idiopathic generalized epilepsy¹⁷ ซึ่งยาทั้งสองตัวนี้มีการนำมาใช้รักษาผู้ป่วยเด็กโรคลมชักเป็นจำนวนมาก เนื่องจากสามารถรักษาโรคลมชักได้หลายชนิด มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคลมชักในเด็ก ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคลมชักในเด็กของยา Lamotrigine และ Levetiracetam¹⁸

ยาที่ใช้รักษา	ชนิดของโรคลมชัก
Lamotrigine	<ul style="list-style-type: none"> - Epilepsy with myoclonic atonic (previously astatic) seizures - Myoclonic epilepsy in infancy (MEI) - Epilepsy with myoclonic absences - Lennox-Gastaut syndrome - Childhood absence epilepsy (CAE)
Levetiracetam	<ul style="list-style-type: none"> - Epilepsy with myoclonic atonic (previously astatic) seizures - Epilepsy of infancy with migrating focal seizures - Panayiotopoulos syndrome, Benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) - Autosomal-dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE) - Epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep (CSWS) - Landau-Kleffner syndrome (LKS) - Childhood absence epilepsy (CAE)

3. ข้อมูลยา lamotrigine

3.1 กลไกการออกฤทธิ์

ยา lamotrigine ยับยั้ง voltage-sensitive sodium channels ส่งผลให้เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทมีความคงตัว ยับยั้งการนำเข้า sodium ion เข้าสู่เซลล์ประสาท, ยับยั้งการหลั่งกรดอะมิโน เช่น glutamate และ aspartate ใน presynaptic neurons

3.2 เกสัชจลนศาสตร์ของยา

3.2.1 การดูดซึมยา

มีการดูดซึมเร็ว มีค่า absolute bioavailability ร้อยละ 98, อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา, มีระดับยาในเลือดสูงสุดหลังจากบริหารยาที่ระยะเวลา 1.4 ถึง 4.8 ชม.¹⁶

3.2.2 การกระจายตัวของยา

ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา lamotrigine จากการติดตามการบริหารยาแบบรับประทาน ค่า Vd/F อยู่ในช่วง 0.9 ถึง 1.3 ลิตร/กก. โดยค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาไม่ได้ขึ้นอยู่กับขนาดยา มีการจับกับ plasma proteins ประมาณร้อยละ 55¹⁶

3.2.3 การเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย

Lamotrigine ถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับโดยกระบวนการ glucuronic acid conjugation และได้เมตาบอไลต์คือ inactive 2-N-glucuronide conjugate¹⁶

3.2.4 การขจัดยา

Lamotrigine ถูกขจัดผ่านทาง uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) isoenzymes UGT 1A4, และ 2B7¹⁹ แล้วขับออกทางปัสสาวะเป็นส่วนมาก (ประมาณร้อยละ 90)²⁰ จากหลายการศึกษาพบว่าค่า oral clearance ในเด็กสุขภาพดีที่มีการรายงานมากที่สุด คือ 0.021 ถึง 0.035 ลิตร/ชม./กก. (0.35–0.59 มล./นาที่/กก.)²¹

4. ข้อมูลยา levetiracetam

4.1 กลไกการออกฤทธิ์

ยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ที่แน่ชัดของ levetiracetam อาจเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ลดการกระตุ้นเซลล์ประสาทโดยจับที่ synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) ที่บริเวณปลายประสาท (presynaptic terminals) จึงขัดขวางการนำสัญญาณผ่านจุดประสานประสาท (synapse)^{22,23} ส่งผลให้ลดการหลั่ง glutamate

4.2 เกล็ดขงนศาสตร์ของยา

4.2.1 การดูดซึมยา

ยามีการดูดซึมเร็วและสมบูรณ์มากกว่าร้อยละ 95 ค่า oral bioavailability เกือบร้อยละ 100 ระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุดหลังบริหารยาประมาณ 1 ชม. อาหารมีผลลดระดับยาในเลือดสูงสุด (Cmax) ลงร้อยละ 20 และทำให้ยาถึง Tmax ช้าลง 1.5 ชม.²⁴

4.2.2 การกระจายตัวของยา

ค่าปริมาณการกระจายตัว (Vd) ของยา levetiracetam ประมาณ 0.5 ถึง 0.7 ลิตร/กก ²⁶ ซึ่งในเด็กและทารกจะมีค่า Vd สูงกว่า คือ 0.6-0.9 ลิตร/กก.²⁵ ยาส่วนใหญ่จะอยู่ในรูป unbound มีการจับกับ plasma proteins น้อยกว่าร้อยละ 10 จึงมีความเสี่ยงในการเกิด protein-binding interactions น้อย²⁴

4.2.3 การเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย

ยา levetiracetam ถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับน้อย หลังจากผ่านไป 24 ชั่วโมงยาจะถูกกำจัดออกร้อยละ 93 โดยพบว่าขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 66 และถูกเปลี่ยนแปลงเป็น acidic metabolite (ucb L057) ร้อยละ 24 ซึ่งเป็นรูปแบบที่ไม่ออกฤทธิ์^{17,24}

4.2.4 การขจัดยา

ยา levetiracetam ถูกขจัดทางหลักคือ ผ่านทางปัสสาวะ พบว่าขับออกในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 66 และขับออกในรูปแบบ inactive metabolites ร้อยละ 24 ส่วนการขับออกทางอุจจาระพบเพียงร้อยละ 0.3 ของขนาดยาที่ได้รับ^{17,24} ค่า oral clearance ในเด็กจะสูงกว่าในผู้ใหญ่ร้อยละ 30-40 โดยในเด็ก oral clearance คือ 1.43 มล./นาที่/กก. ส่วนในผู้ใหญ่ คือ 0.96 มล./นาที่/กก.²⁵

5. การติดตามระดับยาในเลือดของยา lamotrigine

Naik GS และคณะ (2015)²⁶ ได้ทำการศึกษาเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังของยา lamotrigine เพื่ออธิบายการติดตามยากันชักรุ่นใหม่จากการให้บริการในศูนย์สุขภาพขนาดตติยภูมิ โดยเก็บข้อมูลในปี ค.ศ. 2008-2013 ได้แก่ ขนาดยา, ระดับยาต่ำสุด, อายุ, เพศ, น้ำหนัก และยากันชักอื่นที่ใช้ร่วมด้วย เกณฑ์ในการคัดเข้า คือ ผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับยา lamotrigine และ levetiracetam จนยาถึงระดับระดับยาต่ำสุดที่สภาวะคงที่ โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่เริ่มมีการติดตามระดับยาในเลือด ส่วนเกณฑ์ในการคัดออก คือ ผู้ป่วยที่ไม่มีข้อมูลของขนาดยาที่ได้รับต่อวัน, อายุ และ น้ำหนักตัว และไม่มีการรายงานระดับยาต่ำสุด ทำการแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ได้รับยา lamotrigine อย่างเดียว กลุ่มที่ 2 ได้รับยา lamotrigine ร่วมกับยากันชักที่มีผล inducer กลุ่มที่ 3 ได้รับยา lamotrigine ร่วมกับยากันชักที่มีผล inhibitor และกลุ่มที่ 4 ได้รับยา lamotrigine ร่วมกับยากันชักที่มีผล inducer และ valproate ซึ่งในแต่ละกลุ่มจะมีการแบ่งย่อยลงไปอีกตามอายุได้เป็นน้อยกว่า 9 ปี, 9-17 ปี และมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ผลการศึกษาพบว่าในเด็กที่อายุน้อยกว่า 9 ปี การได้รับยา lamotrigine ร่วมกับยากันชักตัวอื่นๆ มีระดับยาในเลือดดังนี้ กลุ่มที่ 1 ได้รับยา lamotrigine อย่างเดียว มีระดับยาในเลือดเท่ากับ 4.83 มก./มล. กลุ่มที่ 2 ได้รับยา lamotrigine ร่วมกับยากันชักที่มีผล inducer มีระดับยาในเลือดเท่ากับ 2.52 มก./มล. กลุ่มที่ 3 ได้รับยา lamotrigine ร่วมกับยากันชักที่มีผล inhibitor มีระดับยาในเลือดเท่ากับ 7.34 มก./มล. และกลุ่มที่ 4 ได้รับยา lamotrigine ร่วมกับยากันชักที่มีผล inducer และ valproate มีระดับยาในเลือดเท่ากับ 4.43 มก./มล. โดยการที่ ได้รับยา lamotrigine ร่วมกับยากันชักที่

เป็น inducer ทำให้ระดับยาในเลือดต่ำกว่าการได้รับยา lamotrigine อย่างเดียวหรือได้รับร่วมกับยากันชักที่เป็น inhibitor ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา lamotrigine ร่วมกับยากันชักที่เป็น inhibitor ทำให้ระดับยาในเลือดสูงกว่าการได้รับยา lamotrigine อย่างเดียวหรือได้รับร่วมกับยากันชักที่เป็น inducer นอกจากนี้ยังพบว่าในกลุ่มเด็กที่อายุน้อยกว่า 9 ปี จะขจัดยาออกได้เร็วกว่าผู้ใหญ่ ในขณะที่การได้รับยา lamotrigine ร่วมกับ valproate ในเด็กที่อายุน้อยกว่า 9 ปี มีการขจัดยาช้าลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอื่นๆ โดยแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษานี้มีข้อสรุปว่า การติดตามระดับยาอาจมีประโยชน์ระหว่างที่มีการให้ยา lamotrigine และ valproate ร่วมกัน และมีประโยชน์ในกรณีที่มีการหยุดยากันชักที่ใช้ร่วม ดังนั้นการติดตามระดับยา lamotrigine ในเลือดจึงมีความจำเป็นโดยเฉพาะในเด็ก ที่ได้รับยากันชักตัวอื่นร่วมด้วยหรือกรณีที่จะหยุดยากันชักที่ใช้ร่วม

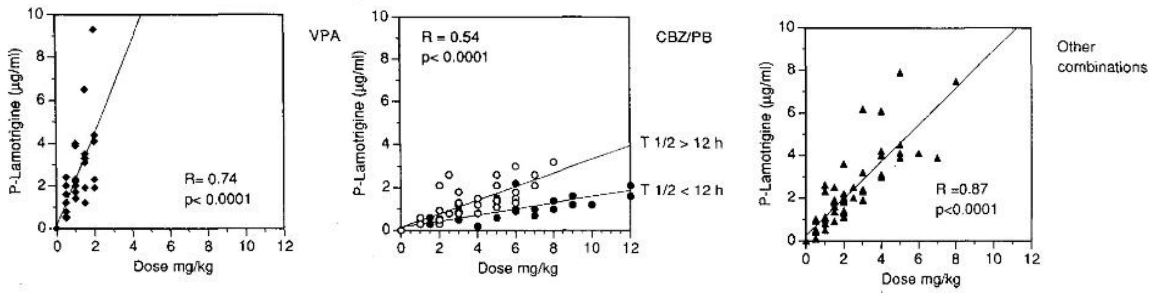
Eriksson AS และคณะ (1996)²⁷ ทำการศึกษาในเด็กและวัยรุ่นที่อายุมากกว่า 2 ปี จำนวน 31 ราย ซึ่งเป็นโรคลมชักชนิด generalized seizure เพื่อหาเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine ในรูปแบบรับประทาน รวมทั้งประเมินการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา กรณีที่ได้รับยา lamotrigine ร่วมกับยากันชักตัวอื่น โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ได้รับ vapoate ร่วมด้วย (ไม่ได้รับ carbamazepine และ/หรือ phenobarbital), กลุ่มที่ 2 ได้รับ carbamazepine และ/หรือ phenobarbital ร่วมด้วย (ไม่ได้รับ vapoate) และกลุ่มที่ 3 ได้รับยากันชักอื่นๆร่วมด้วย (ได้รับ valpoate, carbamazepine, phenobarbital หรือยากันชักอื่นๆ) เมื่อศึกษาระดับยาในเลือด โดยแบ่งการศึกษาออกเป็น 2 แบบคือ แบบ single dose study ให้ยา lamotrigine ขนาด 1 มก./กก. แล้ววัดระดับยาในเลือดก่อนการบริหารยาในครั้งถัดไป และที่ 0.5, 1, 3, 6, 9, 12, 24, 48, 60, และ 72 ชม. หลังการบริหารยา และแบบ continuous treatment study ให้ยา lamotrigine ขนาด 1 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง และเพิ่มขนาดยา 1 มก./กก./วัน ทุก 2 สัปดาห์ แล้วสังเกตอาการทางคลินิกและอาการข้างเคียงจากการให้ยา ซึ่งวัดระดับยาในเลือดทุก 2 สัปดาห์ ที่ 0, 0.5, 1, 3, และ 6 ชั่วโมงหลังการบริหารยา ระดับยาในเลือดแสดง ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ระดับยาในเลือดของยา lamotrigine เมื่อได้ร่วมกับยากันชักตัวอื่นๆ ดัดแปลงจาก Eriksson AS และคณะ (1996)²⁷

Drug	Plasma median (range) Single-dose study	Plasma median (range) Continuous-treatment study
Carbamazepine (μM)	28.7 (19-44)	28.2 (17-40)
Valpoate (μM)	474 (234-693)	435 (227-638)
Clonazepam (μM)	24.9 (15-35)	18.2 (13-34)
Ethosuximide (μM)	534 (419-589)	495 (377-598)
Phenobarbital (μM)	109 (92-141)	110 (81-148)

การศึกษานี้ได้แนะนำให้มีการติดตามระดับยา lamotrigine ในเลือดสำหรับการหาขนาดยาที่เหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย เนื่องจากการได้รับยา lamotrigine ร่วมกับยากันชักตัวอื่นๆ จะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ ทำให้ระดับยาในผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกัน การติดตามระดับยาในเลือดจึงมีความสำคัญ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาประเภท enzyme inducers ร่วมด้วยแล้วทำให้มีการขจัดยาเร็วขึ้น (ค่าครึ่งชีวิต น้อยกว่า 12 ชั่วโมง) และในผู้ป่วยที่ได้รับยา valproate ที่มีฤทธิ์เป็น enzyme inhibitor ร่วมด้วย ทำให้การขจัดยาช้าลง

เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาที่ได้รับ (mg/kg) และ trough concentration (ไมโครกรัม/มล.) ในการศึกษาแบบ continuous treatment study พบว่ามีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงในทุกกลุ่มการศึกษา ดังรูปที่ 1 โดยกลุ่มที่ 1 มีค่า R=0.74 (p-value <0.0001), กลุ่มที่ 2 มีค่า R=0.54 (p-value <0.0001) และกลุ่มที่ 3 มีค่า R=0.87 (p-value < 0.0001) โดยในกลุ่มที่ได้รับร่วมกับ carbamazepine และ/หรือ phenobarbital พบผู้ป่วยบางรายมีระดับยาในเลือดที่ต่ำกว่า 2 (ไมโครกรัม/มล.) เนื่องจากการใช้ร่วมกันทำให้ยา lamotrigine มีค่าครึ่งชีวิตที่สั้นลง (ค่าครึ่งชีวิตน้อยกว่า 12 ชั่วโมง)



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา (มก/กก) และ trough concentration (ไมโครกรัม/มล.) ของยา lamotrigine ในผู้ป่วยเด็ก 31 ราย²⁷

Iwasaki และคณะ (2017)²⁸ ได้ทำการศึกษาระดับยา lamotrigine ในเลือด เพื่อประเมินประสิทธิผลของการใช้ยาและประโยชน์จากการวัดระดับยาในเลือด ในระยะเวลา มากกว่า 2 ปี ซึ่งเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วยโรคลมชัก 32 ราย อายุเฉลี่ย 9.16 ปี ทำการวัดระดับยาในเลือดโดยใช้ liquid chromatography tandem mass spectrometry ที่ 6 เดือน, 1 ปี และ 2 ปี หลังจากได้รับยา lamotrigine แบบ maintenance dose ทำการเปรียบเทียบระดับยาในเลือดระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา คือ ความถี่ในการชักลดลงมากกว่าร้อยละ 50 และ กลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา คือ ความถี่ในการชักลดลงน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ผลการศึกษาพบว่าระดับยาในเลือดของกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา ที่ 6 เดือน เท่ากับ 4.18 ± 3.75 ไมโครกรัม/มล., ที่ 1 ปี เท่ากับ 4.44 ± 3.57 ไมโครกรัม/มล. และที่ 2 ปี เท่ากับ 4.96 ± 3.87 ไมโครกรัม/มล. ส่วนกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา มีระดับยาในเลือดที่ 6 เดือน เท่ากับ 3.46 ± 2.48 ไมโครกรัม/มล., ที่ 1 ปี เท่ากับ 4.92 ± 3.37 ไมโครกรัม/มล. และที่ 2 ปี เท่ากับ 4.67 ± 3.02 ไมโครกรัม/มล. ซึ่งพบความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในผู้ป่วยที่มีการใช้ยา lamotrigine ร่วมกับ sodium valproate พบว่าระดับยา lamotrigine ในเลือดของกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา ที่ 6 เดือน เท่ากับ 9.94 ± 2.91 ไมโครกรัม/มล. ที่ 1 ปี เท่ากับ 9.33 ± 3.17 ไมโครกรัม/มล. และที่ 2 ปี เท่ากับ 10.55 ± 0.79 ไมโครกรัม/มล. ส่วนกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา มีระดับยาในเลือดที่ 6 เดือน เท่ากับ 4.85 ± 2.85 ไมโครกรัม/มล., ที่ 1 ปี เท่ากับ 6.60 ± 2.98 ไมโครกรัม/มล. และที่ 2 ปี เท่ากับ 6.32 ± 2.66 ไมโครกรัม/มล. ซึ่งพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 6 เดือน และ 2 ปี (p -value 0.040 และ 0.014 ตามลำดับ) ดังตารางที่ 4 การศึกษานี้จึงได้แนะนำ optimal range ของยา lamotrigine เมื่อใช้ร่วมกับ sodium valproate คือ 8-11.5 ไมโครกรัม/มล. ดังแสดงในตารางที่ 4

Heyman E และคณะ (2012)²⁹ ได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา lamotrigine ในเลือด ประสิทธิภาพ และอาการข้างเคียงจากยา โดยเป็นการศึกษาย้อนหลัง ในผู้ป่วยเด็กโรคลมชัก อายุ 2-19 ปี ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งได้รับยา lamotrigine แบบเดี่ยวหรือได้รับร่วมกับยาอื่น จากการเก็บตัวอย่างเลือดทั้งหมด 60 ตัวอย่างจากผู้ป่วยเด็ก 42 ราย การศึกษาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา คือ ผู้ป่วยที่มีความถี่ในการชักลดลง และ กลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา คือ ผู้ป่วยที่มีความถี่ในการชักเท่าเดิมหรือเพิ่มขึ้น จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 38 ราย ตอบสนองต่อการรักษา มีระดับยา lamotrigine ในเลือดเฉลี่ยเท่ากับ 7.4 ± 4.3 ไมโครกรัม/มล. และมีผู้ป่วย 22 ราย ไม่ตอบสนองต่อการรักษา มีระดับยา lamotrigine ในเลือดเฉลี่ยเท่ากับ 5.9 ± 2.7 ไมโครกรัม/มล. ซึ่งระดับยาในเลือดของกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา และไม่ตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value 0.144) เมื่อศึกษาอาการข้างเคียงจากยาพบว่า การมองเห็นภาพซ้อน (diplopia) มีค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดของกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการข้างเคียงเท่ากับ 19.1 ± 0 ไมโครกรัม/มล. ส่วนค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการข้างเคียงเท่ากับ 6.6 ± 3.5 ไมโครกรัม/มล. ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value 0.001) ส่วนอาการข้างเคียงอื่นๆ ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับยาในเลือด จากการศึกษาครั้งนี้ยังไม่สามารถหาข้อสรุปของความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา lamotrigine ในเลือด ประสิทธิภาพ และการเกิดพิษในผู้ป่วยเด็กได้

ตารางที่ 4 ระดับยา Lamotrigine ในเลือดระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา (effective cases) และไม่ตอบสนองต่อการรักษา (Ineffective cases)²⁸

Blood levels (mean ± SD)	Effective cases	Ineffective cases	P*
All cases			
6 mo after	4.18 ± 3.75	3.46 ± 2.84	0.720
1 yr after	4.44 ± 3.57	4.92 ± 3.37	0.637
2 yrs after	4.96 ± 3.87	4.67 ± 3.02	0.925
Concomitant cases with VPA			
6 mo after	9.94 ± 2.91	4.85 ± 2.85	0.040
1 yr after	9.33 ± 3.17	6.60 ± 2.98	0.307
2 yrs after	10.55 ± 0.79	6.32 ± 2.66	0.014

*P value by Wilcoxon signed rank test.

Chong E และ Dupuis LL (2002)³⁰ ได้ทำการรวบรวมวรรณกรรมผ่านทาง MEDLINE ค.ศ. 1990-มกราคม ค.ศ. 2001 เพื่อประเมินประโยชน์ของการติดตามระดับยา lamotrigine ในเลือด ได้ผลสรุปว่า ในปัจจุบันยังไม่มีกำหนดแนวทางให้การติดตามระดับยา lamotrigine ในเลือดใช้เป็นเครื่องมือในการปรับขนาดยา เนื่องจากยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ อย่างไรก็ตามระดับยาในเลือด ยังคงมีความสำคัญในการใช้เป็นแนวทางในการรักษาด้วยยา lamotrigine

6. การติดตามระดับยาในเลือดของยา Levetiracetam

Giroux P และคณะ (2009)³¹ ได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา levetiracetam ในเลือดกับประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชัก ในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักอายุ 0-18 ปี จำนวน 69 ราย โดยการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย ผลการศึกษาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา คือ ความถี่ในการชักลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 และ กลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา คือ ความถี่ในการชักลดลงน้อยกว่าร้อยละ 50 ซึ่งขนาดยา levetiracetam ที่ได้รับเฉลี่ยเท่ากับ 36.30 ± 3.4 มก/กก/วัน จากผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา มีจำนวน 51 ราย และผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา มีจำนวน 18 ราย ซึ่งกลุ่ม กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา มีระดับยาในเลือดอยู่ในช่วง 5-40 ไมโครกรัม/มล. ส่วนกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา มีระดับยาในเลือดอยู่ในช่วง 1.89-46.66 ไมโครกรัม/มล. อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างระดับยา levetiracetam ในเลือดกับประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชัก

Sheinberg R และคณะ (2015)³² ได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา levetiracetam ในเลือด และประสิทธิภาพหรือความทนต่อยาในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory epilepsy) โดยมีรูปแบบการศึกษาแบบย้อนหลัง เก็บข้อมูลผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยา levetiracetam ทั้งแบบยาเดี่ยวและการได้รับร่วมกับยากันชักอื่น จากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ Assaf Harofeh Medical Center ประเทศอิสราเอล ในช่วงเดือนกุมภาพันธ์ถึงเดือนพฤศจิกายน ค.ศ. 2011 ผลการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก 50 ราย พบว่าระดับยาในเลือดเฉลี่ยเท่ากับ 16.0 ± 9.5 ไมโครกรัม/มล. (range 2.5-38.5 ไมโครกรัม/มล.) มีผู้ป่วย 47 ราย (ร้อยละ 94) ที่ความถี่ในการชักลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ซึ่ง 22 ราย (ร้อยละ 44) ไม่มีอาการชักเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน ซึ่งการลดลงของความถี่ในการชักไม่มีความสัมพันธ์กับระดับยาในเลือด (p-value = 0.054) เมื่อศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา มีรายงานทั้งหมด 15 ราย (ร้อยละ 30) พบว่ามีเพียงพฤติกรรมก้าวร้าว (violent behavior) ที่มีความสัมพันธ์กับระดับยาในเลือด โดยกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์มีระดับยาในเลือดเฉลี่ย 9.7 ± 2.8 ไมโครกรัม/มล. ซึ่งต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มีระดับยาในเลือดเฉลี่ย 17.2 ± 9.8 ไมโครกรัม/มล. ส่วนการเกิดอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ไม่พบความสัมพันธ์กับระดับยาในเลือด (p-value = 0.024) จากการศึกษาสามารถสรุปได้ว่า การติดตามระดับยา levetiracetam ในเลือด ไม่จำเป็นสำหรับผู้ป่วยเด็กทุกราย การติดตามระดับยาในเลือดอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา สำหรับการประเมินความร่วมมือในการใช้ยา หรือในผู้ป่วยที่คุมอาการชักได้ดี มีไว้เพื่ออ้างอิงเมื่อมีการปรับเปลี่ยนขนาดยา

อย่างไรก็ตาม การศึกษา Iwasaki T และคณะ (2015)³³ ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชัก และระดับยา levetiracetam ในเลือด โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักชนิด focal seizures จำนวน 24 ราย ช่วงอายุ 0.7-16.7 ปี มีการวัดระดับยา levetiracetam ในเลือดที่ 2 สัปดาห์, 1 ปี และ 2 ปี หลังจากได้รับยา levetiracetam แบบ maintenance dose ผลการศึกษาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา คือ ความถี่ในการชักลดลงมากกว่าร้อยละ 50 และ กลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา คือ ความถี่ในการชักลดลงน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 จากการศึกษาพบว่า ระดับยาในเลือดเฉลี่ยของกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาที่ 2 สัปดาห์ เท่ากับ 23.26 ± 6.88 ไมโครกรัม/มล., ที่ 1 ปี เท่ากับ 23.59 ± 8.23 ไมโครกรัม/มล. และที่ 2 ปี เท่ากับ 24.46 ± 7.57

ไมโครกรัม/มล. ส่วนระดับยาในเลือดเฉลี่ยของกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่ 2 สัปดาห์ เท่ากับ 11.55 ± 5.32 ไมโครกรัม/มล., ที่ 1 ปี เท่ากับ 11.08 ± 5.38 ไมโครกรัม/มล. และที่ 2 ปี เท่ากับ 14.17 ± 5.50 ไมโครกรัม/มล. อย่างไรก็ตามระดับยา levetiracetam ในเลือดสัมพันธ์กับการควบคุมอาการชักที่ 2 สัปดาห์และ 1 ปีเท่านั้น เนื่องจากเป็นความสัมพันธ์ที่ไม่สมบูรณ์แบบระหว่างระดับยาในเลือดกับความถี่ในการชัก การศึกษานี้จึงได้แนะนำช่วงความเข้มข้นที่เหมาะสมสำหรับยา levetiracetam คือ 20-30 ไมโครกรัม/มล.

Mathew BS และคณะ (2012)³⁴ ได้ทำการศึกษาความแตกต่างของระดับยา levetiracetam ในเลือด ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักร่วมที่เป็น enzyme inducers และ enzyme inhibitors รวมทั้งหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดและอาการทางคลินิก ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรคลมชัก อายุ 1-16 ปี จำนวน 69 ราย ที่โรงพยาบาลตติยภูมิมินขนาดใหญ่ ประเทศอินเดีย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 55 ราย ความถี่ในการชักลดลงมากกว่าร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับก่อนการศึกษา จัดเป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา มีมีชยฐานระดับยา levetiracetam ในเลือดเท่ากับ 14.7 ไมโครกรัม/มล. ส่วนกลุ่ม Non-responders มี 8 ราย มีมีชยฐานระดับยาในเลือดเท่ากับ 12.0 ไมโครกรัม/มล. ซึ่ง ระดับยาในเลือดของทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อศึกษาการได้รับยากันชักชนิดอื่นร่วมกับยา levetiracetam พบว่ายากันชักร่วมเป็น enzyme inducers มีมีชยฐานระดับยาในเลือด (7.3 ไมโครกรัม/มล.) ต่ำกว่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักร่วมเป็น enzyme inhibitors (14.4 ไมโครกรัม/มล.) หรือผู้ป่วยที่ยากันชักที่ใช้ร่วมไม่มีผลรบกวน (16.6 ไมโครกรัม/มล.) ซึ่งระดับยาในเลือดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาสามารถสรุปได้ว่า การติดตามระดับยา levetiracetam มีบทบาทในผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาโรคลมชักหลายตัว และมีบทบาทในการติดตามความร่วมมือในการใช้ยา

การศึกษาของ Naik GS และคณะ (2015)²⁶ ซึ่งได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการติดตามระดับยา levetiracetam ในเลือด โดยมี การเก็บข้อมูลขนาดยาที่ใช้, ระดับยาต่ำสุด, อายุ, เพศ, น้ำหนัก และยากันชักที่ใช้ร่วมจากเวชระเบียน เป็นการศึกษาเชิงสังเกตแบบย้อนหลัง เก็บข้อมูลตั้งแต่ปีค.ศ. 2011-2013 ทั้งสิ้น 348 ตัวอย่าง จากผู้ป่วย 330 ราย ในประชากรชาวอินเดีย การศึกษานี้ได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่มตามยากันชักที่ใช้ร่วม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ได้รับยา lamotrigine อย่างเดียว กลุ่มที่ 2 ได้รับยา lamotrigine ร่วมกับยากันชักที่มีผล inducer กลุ่มที่ 3 ได้รับยา lamotrigine ร่วมกับยากันชักที่มีผล inhibitor และกลุ่มที่ 4 ได้รับยา lamotrigine ร่วมกับยากันชักที่มีผล inducer และ valproate ในแต่ละกลุ่มแบ่งเป็นกลุ่มย่อยอีก 3 กลุ่ม ตามอายุเป็นน้อยกว่า 9 ปี, 9-17 ปี และมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี เพื่อศึกษาผลจากการใช้ยากันชักหลายตัวร่วมกัน รวมทั้งผลของอายุต่อการกำจัดยา (clearance) โดยการเปรียบเทียบ apparent clearance (CL/F) ของยา levetiracetam แสดงดังตารางที่ 5 ซึ่งไม่ได้้นำผู้ป่วยกลุ่มที่ 4 มาเปรียบเทียบ เนื่องจากขนาดตัวอย่างไม่เพียงพอ

ตารางที่ 5 Apparent clearance (CL/F) ของยา levetiracetam ดัดแปลงจาก Naik GS และคณะ (2015)²⁶

Group, N=331	N	CL/F (mg/kg/min) (95% CI)
Group 1: Levetiracetam monotherapy		
1a (<9 ปี)	46	2.60 (2.24-3.02)
1b (9-17 ปี)	39	1.49 (1.30-1.70)
1c (\geq 18 ปี)	33	1.03 (0.91-1.17)
Group 2: Levetiracetam plus inducer comedication	18	2.80 (2.23-3.51)
2a (<9 ปี)	26	1.94 (1.62-2.32)
2b (9-17 ปี)	41	1.57 (1.33-1.85)
2c (\geq 18 ปี)		
Group 3: Levetiracetam plus inhibitor comedication	68	2.28 (2.05-2.55)
3a (<9 ปี)	21	1.32 (1.15-1.52)
3b (9-17 ปี)	19	1.18 (0.93-1.48)
3c (\geq 18 ปี)		

จากผลการศึกษา apparent clearance (CL/F) ของยา levetiracetam พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 1-3 ตามยากันชักที่ใช้ร่วม มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) ซึ่งในแต่ละกลุ่มย่อยตามอายุ พบว่ากลุ่มอายุน้อยกว่า 9 ปี, 9-17 ปี มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษานี้สามารถสรุปได้ว่าจำเป็นต้องติดตามระดับยาในเลือดของยา levetiracetam โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก หรือเมื่อมีการใช้ หรือหยุดใช้ รวมทั้งการปรับเปลี่ยนยากันชักที่ใช้ร่วม

สรุปและวิจารณ์

โรคลมชักเป็นโรคทางระบบประสาทที่พบได้บ่อยในเด็ก เกิดจากความไม่สมดุลระหว่างกระบวนการกระตุ้นและกระบวนการยับยั้งของสารสื่อประสาท ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าในสมองชั่วคราว จึงมีอาการผิดปกติเกิดขึ้นแบบเป็นๆ หายๆ¹ การติดตามระดับยาในเลือด จึงมีการนำมาใช้ในการติดตามดูแลผู้ป่วยโรคลมชัก ซึ่งมักทำในยากันชักรุ่นเก่า เนื่องจากเป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic range) จึงเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ง่าย

ยา lamotrigine และ levetiracetam เป็นยากันชักรุ่นใหม่ถูกพัฒนาให้มียาช่วงการรักษาที่กว้าง (wide therapeutic range) อาการข้างเคียงที่รุนแรงน้อย เกิดปฏิกิริยากับยาอื่นน้อย ซึ่งยาทั้งสองตัวนี้มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคลมชักหลายชนิด จึงมีปริมาณการใช้ยาในผู้ป่วยเด็กเป็นจำนวนมาก ยังคงพบว่ามีผลแตกต่างทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งทั้งยา lamotrigine และ levetiracetam มีอัตราการทำลายในเด็กเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่^{6,15}

ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมการวัดระดับยา lamotrigine ในผู้ป่วยเด็ก แนะนำให้มีการติดตามระดับยาในเลือดในกรณีที่มีการใช้ยากันชักหลายตัวร่วมกัน หรือมีการปรับเปลี่ยนแผนการรักษา ไม่ว่าจะเป็นชนิดหรือขนาดของยากันชักที่ใช้ร่วม ดังการศึกษาของ Naik GS และคณะ (2015)²⁶ ที่แนะนำว่าการติดตามระดับยาอาจมีประโยชน์ในกรณีที่มีการให้ยา lamotrigine ร่วมกับ Valproate สอดคล้องกับการศึกษาของ Eriksson AS และคณะ (1996) ที่แนะนำให้ติดตามระดับยาในเลือดสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา lamotrigine ร่วมกับยากันชักตัวอื่นๆ และในผู้ป่วยที่ได้รับยา valproate ร่วมด้วย อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถหาข้อสรุปของความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา lamotrigine ในเลือด, ประสิทธิภาพ และการเกิดพิษในผู้ป่วยเด็กได้ ดังการศึกษาของ Iwasaki และคณะ (2017)²⁸ ที่พบว่าระดับยาในเลือดมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในบางช่วงเวลาระหว่างกลุ่มที่ควบคุมอาการชักได้ และกลุ่มที่ควบคุมอาการชักไม่ได้ ในทำนองเดียวกันกับการศึกษาของ Heyman E และคณะ (2012)²⁹ ที่พบว่าระดับยาในเลือดของกลุ่มที่ควบคุมอาการชักได้ และกลุ่มที่ควบคุมอาการชักไม่ได้ แตกต่างกันอย่างไม่มีความสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อศึกษาอาการข้างเคียงจากยาพบว่าการมองเห็นภาพซ้อน พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับยาในเลือด ส่วนอาการข้างเคียงอื่นๆ ไม่พบว่ามีสัมพันธ์กับระดับยาในเลือด อย่างไรก็ตามจากการทบทวนวรรณกรรมของ Chong E และ Dupuis LL (2002)³⁰ พบว่าการติดตามระดับยาในเลือด ยังคงมีความสำคัญในการใช้เป็นแนวทางในการรักษาด้วยยา lamotrigine

สำหรับการติดตามระดับยา levetiracetam ในเลือด จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ไม่มีความจำเป็นสำหรับผู้ป่วยเด็กทุกราย เนื่องจากไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างระดับยาในเลือดกับประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชัก ดังการศึกษาของ Giroux P และคณะ (2009)³¹ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Sheinberg R และคณะ (2015)³² ที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดกับการควบคุมอาการชัก และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ แต่การติดตามระดับยาในเลือดอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา สำหรับการประเมินความร่วมมือในการใช้ยา แม้ในผู้ป่วยที่ควบคุมอาการชักได้ดี ก็ควรมีระดับยาไว้เป็น therapeutic baseline อย่างไรก็ตามการศึกษา Iwasaki T และคณะ (2015)³³ พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดและผลของการควบคุมอาการชักมีความสัมพันธ์กันในบางช่วงเวลา ส่วนการศึกษาของ Mathew BS และคณะ (2012)³⁴ พบว่าการติดตามระดับยา Levetiracetam มีบทบาทในผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักชนิดอื่นทั้งที่เป็น enzyme inducers หรือ enzyme inhibitors ร่วมด้วย และมีบทบาทในการติดตามความร่วมมือในการใช้ยา สอดคล้องกับการศึกษาของ Naik GS และคณะ (2015)²⁶ ที่พบว่าการใช้ยากันชักชนิดอื่นร่วมกันกับยา levetiracetam ในผู้ป่วยเด็ก แต่ละช่วงอายุมีการกำจัดออกของยาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การติดตามระดับยาในเลือดของยา levetiracetam จึงมีความสำคัญในผู้ป่วยเด็กที่มีการใช้ยากันชักหลายตัวร่วมกัน

เนื่องจากการศึกษาเกี่ยวกับระดับยา levetiracetam และ lamotrigine ในเลือดและผลการรักษา ที่ได้รับการตีพิมพ์มีจำนวนไม่มาก จึงยากที่จะสรุปความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดกับประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชัก และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ อย่างไรก็ตาม ผู้เขียนมีทัศนะว่าเด็กเป็นประชากรกลุ่มพิเศษ มีเภสัชจลนศาสตร์ซึ่งควรได้รับการติดตามการใช้ยาอย่างใกล้ชิด การติดตามระดับยาในเลือดจึงน่าจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ควบคุมอาการชักไม่ได้ เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา มีปัญหาความร่วมมือในการใช้ยา มีการใช้ยากันชักชนิดอื่นหรือใช้ยาอื่นที่เป็น enzyme inducer หรือ inhibitor ร่วมด้วย ที่ทำให้

ระดับยากันชักในเลือดลดลงจนควบคุมอาการชักได้ยาก หรือทำให้ระดับยากันชักในเลือดสูงขึ้นจนเกิดอาการพิษได้ การมีข้อมูลระดับยาในเลือดจะช่วยยืนยันอาการที่พบทางคลินิกหรือสิ่งที่สงสัย เพื่อใช้ประกอบการวางแผนการรักษา หรือปรับขนาดยาต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณศ.ภ.สุภาวดี วรรณขาม และ นศ.ภ.แววนภา เข็มศรีรัตน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น สำหรับการรวบรวมวรรณกรรม

เอกสารอ้างอิง

1. คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น. แนวทางการรักษาโรคลมชัก สำหรับแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปและทีมสหวิชาชีพ. กรุงเทพมหานคร: สำนักส่งเสริมการมีส่วนร่วม สปสช.; 2555
2. Beghi E, Giussani G, Nichols E, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(4):357-75.
3. ผกายมาศ กิตติวิทยากุล, วันดี ชุณหวิภิสิต. ความต้องการของผู้ดูแลผู้ป่วยเด็กโรคลมชักและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อความต้องการ. *สงขลานครินทร์เวชสาร.* 2550;26(4):339-47.
4. Neubauer BA, Gross S, Hahn A. Epilepsy in childhood and adolescence. *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105(17):319–28.
5. Verrotti A, Iapadre G, Di Donato G, Di Francesco L, Zagaroli L, Matricardi S et al. Pharmacokinetic considerations for anti-epileptic drugs in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15(3):199-211.
6. Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(4):351–63.
7. Neubauer BA, Gross S, Hahn A. Epilepsy in childhood and adolescence. *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105(17):319–28.
8. สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติโรคลมชักสำหรับแพทย์ Clinical Practice Guidelines for Epilepsy. กรุงเทพมหานคร: สถาบันประสาทวิทยา; 2559
9. เตือนโรคลมชักในเด็ก. สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.) [Internet]. Thaihealth.or.th. [cited 2019 October 21]. Available from: <https://www.thaihealth.or.th/Content/49229-เตือนโรคลมชักในเด็ก.html>
10. International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1989;30(4):389–99.
11. Jacob S, Nair A. An Updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic drugs. *Drugs R D.* 2016;16(4):303-316.
12. Sourbron J, Chan H, Wammes-van der Heijden E, Klarenbeek P, Wijnen B, de Haan G, et al. Review on the relevance of therapeutic drug monitoring of levetiracetam. *Seizure.* 2018;62:131-35.
13. Krasowski M. Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications. *pharmaceuticals.* 2010;3(6):1909-35.
14. Jarvie D, Mahmoud S. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam in select populations. *J.Pharm.Pharm.Sci.* 2018;21(1s):149.
15. Fountain NB, Conry JA, Rodriguez-Leyva I, Gutierrez-Moctezuma J, Salas E, Coupey R, et al. Prospective assessment of levetiracetam pharmacokinetics during dose escalation in 4- to 12-year-old children with partial-onset seizures on concomitant carbamazepine or valproate. *Epilepsy Res.* 2007;74:60–9.
16. LAMICTAL [Internet]. Accessdata.fda.gov. 2009 [cited 31 September 2019]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/020241s10s21s25s26s27,020764s3s14s18s19s20l.bl.pdf

17. KEPPRA® (levetiracetam) [Internet]. Accessdata.fda.gov. 2009 [cited 2019 September 31]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021035s078s080,021505s021s024lbl.pdf
18. Types of Epilepsy Syndromes [Internet]. Epilepsy Foundation. 2019 [cited 2019 October 1]. Available from: <https://www.epilepsy.com/learn/types-epilepsy-syndromes>
19. Rowland A, Elliot DJ, Williams JA, Mackenzie PI, Dickinson RG, Miners JO. In Vitro characterization of lamotrigine N2-glucuronidation and the lamotrigine-valproic acid interaction. *Drug Metab. Dispos.* 2006;34(6):1055–62.
20. Cohen A.F., Land G.S., Breimer D.O., Yuen W.e., et al. Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1987;42:535-41.
21. Goa KL, Ross SR, Chrisp P. Lamotrigine: a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs.* 1993;46(1):1–25.
22. Lynch B, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh S, Matagne A et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2004;101(26):9861-66.
23. Meehan A, Yang X, McAdams B, Yuan L, Rothman S. A new mechanism for antiepileptic drug action: vesicular entry may mediate the effects of levetiracetam. *J. Neurophysiol.* 2011;106(3):1227-39.
24. Patsalos P. Pharmacokinetic profile of levetiracetam. *Pharmacology & Therapeutics.* 2000;85(2):77-85.
25. Tan J, Paquette V, Levine M, Ensom MHH. Levetiracetam clinical pharmacokinetic monitoring in pediatric patients with epilepsy. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(11):1267–85.
26. Naik GS, Kodagali R, Mathew B, Thomas M, Prabha R, Mathew V et al. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam and lamotrigine. *Ther. Drug Monit.* 2015;37(4):437-44.
27. Eriksson A, Hoppu K, Nergardh A, Boreus L. Pharmacokinetic interactions between lamotrigine and other antiepileptic drugs in children with Intractable epilepsy. *Epilepsia.* 1996;37(8):769-773.
28. Iwasaki T, Toki T, Nonoda Y, Ishii M. The effectiveness of lamotrigine and its blood levels for pediatric epilepsy. *Am J Ther.* 2017;24(5):524-31.
29. Heyman E, Lavie R, Lahat E, Braunstein R, Bar-Haim A, Berkovitch M, et al. Lamotrigine serum concentration in children with epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2012;47(6):427–30.
30. Chong E, Dupuis LL. Therapeutic drug monitoring of lamotrigine. *Ann. Pharmacother.* 2002;36(5):917–20.
31. Giroux P, Salas-Prato M, Théorêt Y, Carmant L. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: lack of correlation between plasma concentration and efficacy. *Seizure.* 2009;18(8):559-63.
32. Sheinberg R, Heyman E, Dagan Z, Youngster I, Kohn E, Gandelman-Marton R et al. Correlation Between efficacy of levetiracetam and serum Levels among children with refractory epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2015;52(6):624-28.
33. Iwasaki T, Toki T, Nonoda Y, Ishii M. The efficacy of levetiracetam for focal seizures and its blood levels in children. *Brain Dev.* 2015;37(8):773-79.
34. Mathew B, Prabha R, Saravanakumar K, Thomas M, Fleming D. An initial experience with therapeutic drug monitoring of levetiracetam as reported from a pediatric clinical setting in India. *Neurology India.* 2012;60(2):146-49.