

1-1-1997

## Pharmacokinetic in pediatric antiepileptic drug use

T. Desudchit

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

---

### Recommended Citation

Desudchit, T. (1997) "Pharmacokinetic in pediatric antiepileptic drug use," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 41: Iss. 1, Article 9.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol41/iss1/9>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact [ChulaDC@car.chula.ac.th](mailto:ChulaDC@car.chula.ac.th).

## เภสัชจลศาสตร์และการใช้ยาป้องกันการชักในเด็ก

ทนายาท ดีสุดจิต\*

**Desudchit T. Pharmacokinetic in pediatric antiepileptic drug use. Chula Med J 1997 Jan;41(1): 81-97**

*General pediatrician may prescribe antiepileptic drugs (AEDs) for various conditions, including simple febrile seizures, various epileptic syndromes and convulsions due to CNS infections. Successful antiepileptic drug use depends on knowledges in 1) Appropriate AEDs selection for epileptic syndromes 2) AEDs Pharmacokinetics 3) Initiation, monitoring for side effects & blood level, and timing for drug cessation. Pediatric patients have different rate of AEDs absorption after oral and intramuscular administration. Oral absorption rate changes with the maturation of acid secreting system and gastric motility. Changes in body compositions affect pediatrics AEDs distribution and plasma protein binding from birth to adolescent, especially in infancy. Maturation of various liver enzymes at different rate resultes in lower elimination rate in the new born. Approximately after the third week, the phase I biotransformation rate increase rapidly and AEDs elimination rate will be higher than adult's. Phenobarbital and carbamazepine elimination increase linearly at the higher blood level. Phenytoin elimination is saturable. Exponentially increase in blood level will occur if the limit is exceeded. Valproic acid protein binding is limited at high blood level. This results in more free fraction which can cause toxicity and increase in clearance. Carbamazepine has an active metabolite (epoxide). Administration of carbamazepine with erythromycin can cause the epoxide level to rise causing toxicity while the carbamazepine level is still in therapeutic range. Phenobarbital,*

*phenytoin and carbamazepine can induce its own metabolism leading to lower blood level and worsening of seizure control. Approximate dose for initial loading, maintainance and adjustment of blood level by mini-bolus can be calculated by age specific volume of distribution. The author hopes that these information and examples will facilitate practitioner in AEDs administration.*

**Key words :** *Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepine, Valproic acids. Pediatrics, Epilepsy, Volume of distribution.*

Reprint request : Desudchit T, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine,  
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. December 5, 1996.

กุมารแพทย์ทั่วไปมีความจำเป็นที่จะต้องให้ยาป้องกันการชักในผู้ป่วยเด็กจากสาเหตุต่างๆ เช่น เพื่อป้องกันการชักเมื่อมีไข้, เมื่อผู้ป่วยเป็นโรคลมชัก หรือ การชักเมื่อมีการติดเชื้อของสมอง เป็นต้น การให้ยาเหล่านี้ให้ได้ผลดีจะต้องมีความเข้าใจใน 1) การเลือกยาให้เหมาะกับโรค 2) เภสัชจลศาสตร์ของยา 3) วิธีการเริ่มให้ยา, การติดตามอาการข้างเคียง, ระดับยาในเลือด และวิธีการในการหยุดยากันชักอย่างเหมาะสม ในบทความนี้ผู้เขียนจะนำเสนอ สาเหตุของความแตกต่างในการใช้ยากันชักในเด็กกับผู้ใหญ่ นำเสนอหลักการและวิธีการคำนวณเพื่อเพิ่มหรือลดระดับยากันชักในเด็ก ในยากันชักที่มีการใช้แพร่หลายในประเทศไทย 4 ตัว คือ Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepine และ Valproic acid

### สาเหตุของความแตกต่างในการใช้ยากันชักระหว่างเด็กกับผู้ใหญ่

ข้อแตกต่างระหว่างการใช้ยากันชักในเด็กและในผู้ใหญ่เกิดจาก 1) ลักษณะทางร่างกายและสมองของเด็กที่ยังไม่เติบโตเต็มที่ที่ทำให้การตอบสนองต่อยาและการบริหารยาต่างจากในผู้ใหญ่ และ 2) ผลของยาที่มีต่อการเติบโตและพัฒนาของเด็ก ในที่นี้จะขอล่าวถึงรายละเอียดตามข้อที่ 1 เท่านั้น

#### 1) ลักษณะทางร่างกายของเด็กที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาและการบริหารยา

การเจริญเติบโตทำให้คุณลักษณะของร่างกายเปลี่ยนไปส่งผลกระทบต่อดูดซึม, การกระจาย และการขับถ่ายยา ออกจากร่างกาย Morselli ได้สรุปไว้ดังนี้คือ

##### 1.1 ผลของการเติบโตต่อการดูดซึมยา

###### 1.1.1 การดูดซึมยาจากทางเดินอาหาร ขึ้น

อยู่กับ 1) passive diffusion ตาม pH Gradient และ 2) Gastric Emptying time.

ในทารกแรกเกิด ทารกอายุ 1 วันจะสร้างกรดได้น้อย เนื่องจาก Acid secreting system ยังมีการพัฒนาไม่เต็มที่ ทำให้มี Gastric pH = 6 - 7 อยู่หลายสัปดาห์ และ pH จะลดลงถึงระดับในผู้ใหญ่เมื่อเด็กอายุได้ 20 ถึง 30 เดือน การบีบตัวของทางเดินอาหารและ Gastric emptying time นั้นก็ไม่แน่นอนเท่าในผู้ใหญ่ โดยจะค่อยๆ ดีขึ้น จนมี Gastric emptying time เท่ากับผู้ใหญ่เมื่ออายุ 6-8 เดือน นอกจากนี้ทางเยื่อทางเดินอาหารของทารก, ระบบผลิตน้ำดี และ Colonization ของ Flora ในทางเดินอาหารก็ทำให้การดูดซึมยาของเด็กทารกแตกต่างไปจากผู้ใหญ่ สำหรับผลต่อยากันชัก พบว่าการดูดซึมของ phenobarbital และ phenytoin นั้นช้าลงและปริมาณที่ดูดซึมเข้าไปได้ก็ลดลง ยาในกลุ่ม diazepam ไม่มีความแตกต่างระหว่างทารกและผู้ใหญ่ สำหรับการดูดซึมยาจากทางทวารหนักในทารกแรกเกิดนั้น สามารถทำได้ดีโดยมีการศึกษาใน Diazepam พบว่าระดับยาในเลือดขึ้นสูงได้รวดเร็วเท่ากับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ

ในทารกและเด็กพบว่าการดูดซึมยานั้นเร็วกว่าในผู้ใหญ่ ทำให้ระดับยาสูงสุดขึ้นได้เร็วกว่าและสูงกว่าจนเกิดมีอาการข้างเคียงได้ง่าย การดูดซึมที่เพิ่มขึ้นนี้เกิดจากการมี Short Gastric Emptying Time, และมีปริมาณเลือดใน Splanchnic Blood Flow ที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ สำหรับยากันชักที่มีการศึกษาในทารกและเด็กเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่พบว่าการดูดซึมของ phenobarbital, carbamazepine, valproic acid, ethosuximide และ diazepam นั้นสูงขึ้นจริง

##### 1.1.2 การดูดซึมยาจากการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

ขึ้นอยู่กับ 1) ปริมาณเลือดที่ไหลเวียนกล้ามเนื้อ 2) พื้นที่ซึ่งยากระจายตัวไปถึงหลังฉีด

ในทารกแรกเกิด พบว่าอัตราการดูดซึมยาจากการฉีดเข้ากล้ามเนื้อไม่แน่นอน เนื่องจากมีปริมาณเลือดไปเลี้ยง

กล้ามเนื้อน้อยกว่าในผู้ใหญ่ กล้ามเนื้อมีน้ำในสัดส่วนที่สูง มีการหดตัวน้อย และมี exaggerated vasoconstriction ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อทารกแรกเกิด

ในทารกและเด็ก การดูดซึมยาที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อพบว่าเร็วกว่าในผู้ใหญ่ เชื่อว่าเกิดจากปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อสูงขึ้นอย่างไรก็ตาม เนื่องจากปริมาณของยาและเหตุผลในการใช้ยาทำให้เราไม่ได้ใช้การฉีดยากันซ้ำเข้ากล้ามเนื้อบ่อยนัก

### 1.2 ผลของการเติบโตต่อการกระจายตัวของยา และ Plasma Protein Binding.

ในทารกแรกเกิดทั้งที่เกิดก่อนหรือเกิดครบกำหนด มี Plasma Protein Binding ที่ต่ำกว่าในผู้ใหญ่ไม่ว่าตัวยาก็จะเป็นกรดหรือเป็นด่างเป็นผลให้มียาที่ไม่ได้จับตัวกับสารอื่นในพลาสมา (Free Fraction) สูงขึ้น plasma protein binding ที่ต่ำนี้เกิดจาก 1) มีปริมาณ albumin และ globulin ที่ต่ำ 2) มีปริมาณของ unconjugated bilirubin และ free fatty acid ที่สูง 3) ในทารกแรกเกิดอาจมี Blood pH ที่เป็นค่อนข้างต่ำ (pH 7.3 - 7.35)

ในทารกแรกเกิดจะมีอาการเป็นพิษต่อสมอง (CNS Toxicity) ได้ทั้งที่ระดับยาในเลือดยังไม่สูงมากนักโดยเฉพาะยาที่ละลายในไขมันได้ดี (Lipophilic) สาเหตุของปรากฏการณ์นี้นอกจากการมี plasma protein binding ต่ำแล้ว ทารกแรกเกิดมีองค์ประกอบของร่างกายที่ต่างไปจากผู้ใหญ่คือ 1) มีไขมันน้อย และในไขมันก็มีปริมาณน้ำสูงกว่าผู้ใหญ่ 2) มีอัตราส่วนน้ำหนักสมองต่อน้ำหนักตัวสูงกว่าผู้ใหญ่ และ 3) มีปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองสูงกว่าผู้ใหญ่ (เนื่องจาก Lipophilic Drug Brain Concentration นั้นขึ้นอยู่กับ Blood Flow) ตัวอย่างของยาเหล่านี้ ได้แก่ diazepam และ carbamazepine ปรากฏการณ์นี้จะไม่เกิดขึ้นกับ Phenytoin

ในทารกและเด็กเล็กแม้ pH, ปริมาณของ FFA และ Bilirubin จะลดลงสู่ปกติ แต่ปริมาณของ albumin และ globulin ยังคงต่ำทำให้ plasma protein binding ยังคงต่ำและจะเพิ่มขึ้นเท่าผู้ใหญ่เมื่ออายุ 10 ถึง 15 ปี

### 1.3 ผลของการเติบโตต่อการขจัดและขับถ่ายยา (Metabolic Degradation & Excretion)

เอนไซม์ที่ใช้ในการขจัดยานั้นส่วนใหญ่อยู่ในตับ (Liver microsomal enzyme) เอนไซม์เหล่านี้ ในทารกแรกเกิดนั้นมีการทำงานน้อยกว่าในผู้ใหญ่และเอนไซม์แต่ละตัวจะพัฒนาจนสมบูรณ์ที่ไม่พร้อมกัน ตัวอย่างเช่น ใน phase I biotransformation กระบวนการ dealkylation นั้นลดลงน้อยกว่ากระบวนการ hydroxylation ในยา diazepam, phenobarbital และ phenytoin ใน phase II biotransformation การรวมตัวกับสารอื่น (Conjugation) ของ glucuronic acid นั้นต่ำกว่าในผู้ใหญ่ แต่ใน glycine และ sulfate conjugation มีอัตราเท่ากับในผู้ใหญ่ เป็นต้น (อัตราของ Glucuronide conjugation เพิ่มขึ้นเท่าผู้ใหญ่ในอายุ 18-24 เดือน) ผลรวมจากกระบวนการเหล่านี้ทำให้ 1) ทารกแรกเกิดขจัด (metabolite) ยาได้ช้ากว่าผู้ใหญ่ 5 - 10 เท่า ใน 2-3 สัปดาห์แรก 2) ตัวยาคือเดียวกันอาจถูกเปลี่ยนเป็น metabolite ที่แตกต่างกันที่อายุต่างๆ ทำให้อาการข้างเคียงและอาการเป็นพิษแตกต่างกันไป 3) Phase I biotransformation จะพัฒนาอย่างรวดเร็วจนมีอัตราการเปลี่ยนตัวยาคือสูงกว่าในผู้ใหญ่ชั่วคราวเริ่มตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ถึง 3 ซึ่งทำให้ยาที่แลดูว่าให้ในปริมาณที่พอเพียงในระยะแรกกลับมีปริมาณยาในเลือดลดลงอย่างรวดเร็วในสัปดาห์ที่ 2 และ 3

ในทารกและเด็กอัตราการใช้ยาจะยังคงสูงอยู่จนอายุประมาณ 2 ปีและจะลดลงอย่างช้าๆ จนลงมาเท่ากับในผู้ใหญ่ในช่วงวัยรุ่น

การขับถ่ายยากันชัก (excretion) นั้นส่วนมากเกิดผ่านไต ในทารกที่มี gestational age ต่างกันก็มีความสามารถในการขับถ่ายยาที่ต่างกันไปในทารกแรกเกิดนั้น glomerulus จะมีการพัฒนามากกว่า tubules ดังนั้นยาที่พึ่ง Glomerula filtration เช่น phenobarbital นั้นจะถูกขับถ่ายได้ช้ากว่าในผู้ใหญ่ 10 ถึง 30 เท่า tubular excretion ในทารกแรกเกิดนั้นก็ลดลงเช่นกันโดยเฉพาะ glucuronide derivative เรายังขาดข้อมูลจำเพาะสำหรับการขับถ่ายยากันชักในทารกแรกเกิด ในช่วง 6 เดือนแรกเชื่อกันว่าการขับถ่ายของยานั้นจะเพิ่มขึ้นจนมีค่าเท่ากับในผู้ใหญ่แต่ไม่มีการศึกษาแยกเฉพาะสำหรับยากันชักเช่นกัน

จากข้อมูลเหล่านี้ จะเห็นได้ว่า การใช้ยากันชักในทารกและเด็กนั้นมีข้อแตกต่างจากการใช้ยาในผู้ใหญ่อยู่หลายประการ ในทางปฏิบัติเราใช้แบบจำลอง (Model) เพื่อที่จะคาดคะเนการเปลี่ยนแปลงของระดับยากันชักในร่างกายที่อายุต่างๆ ตามที่จะได้กล่าวต่อไป

### แนวความคิดที่สำคัญต่อการเข้าใจ Antiepileptic Drug Disposition

รายงานทางเภสัชวิทยามักจะมีตัวเลขทางเภสัชจลศาสตร์ต่างๆ ที่ดูแล้วน่าสับสนว่าตัวเลขเหล่านั้นมีความหมายอย่างไรและเราจะนำตัวเลขดังกล่าวมาใช้ได้อย่างไร สิ่งที่สำคัญที่สุดที่เราต้องเข้าใจก็คือแนวความคิดเบื้องหลังที่เขาสร้างตัวเลขเหล่านั้นขึ้น แนวคิดเหล่านี้กุมารแพทย์ทุกท่านมีความคุ้นเคยเป็นอย่างดีจากการศึกษาวิชาเภสัชวิทยา ดังนั้นผู้เขียนจึงขอทบทวนแล้วแสดงตัวอย่างการนำตัวเลขทางเภสัชวิทยาเหล่านี้มาใช้

#### 1. One Compartment & Multiple Compartments Model

เมื่อเรานำยาเข้าสู่ร่างกายนั้นแล้วร่างกายจะต้องมีการขับยาออก ความสัมพันธ์ของยาที่เข้าและออกเหล่านี้จะกำหนดว่าระดับของยาในเลือดจะเพิ่มขึ้นหรือ

ลดลง ในความเป็นจริงแล้วกระบวนการเหล่านี้มีความซับซ้อนสูงโดยร่างกายคนจะมี “ช่อง” หรือปริมาตรต่าง เช่น ทางเดินอาหาร, enterohepatic circulation, plasma, interstitial fluid และ intracellular fluid เป็นต้น แต่เมื่อเรานำแนวคิดเหล่านี้มาใช้ เราเห็นที่ผลรวม โดยมองร่างกายให้เป็นเสมือนเป็น “ถัง” ที่มี 1 หรือ 2 ช่องและแต่ละช่องก็มีการกระจายของสารที่เราสนใจอย่างสม่ำเสมอ การมองร่างกายให้เป็นปริมาตรที่ต่อเนื่องกันเป็นหนึ่งเดียวนั้นเองคือที่มาของ Compartment Model, Volume of distribution, Clearance, Extraction Ratio & Half Life ตัวเลขเหล่านี้เป็นตัวเลขสมมุติ (hypothetical value) ที่ใช้ในการศึกษาการกระจายตัวของยาเพื่อที่เราจะสามารถ กำหนดปริมาณ และเวลาของการให้ยาได้อย่างปลอดภัยและได้ประสิทธิภาพสูงที่สุด (determination of safe and effective dosage regimen)

ใน One Compartment Model เราสมมุติว่าเมื่อให้ยาเข้าทางหลอดเลือดดำหนึ่งครั้ง ยาจะกระจายไปทั่วทั้งปริมาตร (V) ภายในเวลาอันสั้นหลังได้รับยา หลังจากนั้นเราจึงวัดความเข้มข้นของยา ณ. เวลาต่างๆ จากข้อสมมุตินี้ยาจะไม่เสียเวลาในการกระจายตัวไปตามเนื้อเยื่อต่างๆ เลย (No Distributive Phase) เนื่องจากยากันชักจะทำงานได้ดีก็ต่อเมื่อมีระดับยาในเลือดที่เหมาะสม และไม่มีควมจำเป็นต้องรู้ระดับของยาในเนื้อเยื่อโดยตรง แนวความคิดที่ใช้ในการอธิบายและคาดคะเน Drug Disposition ของยากันชักจึงใช้ “One-Compartment Model” เป็นส่วนมาก

Multiple Compartment Model นั้นสะท้อนความเป็นจริงที่ว่า แม้เราจะให้ยาเข้าไปในร่างกายทางหลอดเลือดดำ ระดับยาในเลือดจะลดลงอย่างรวดเร็ว เพราะยาจะกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆ (Distributive Phase) หลังจากนั้นแล้วยาจึงจะค่อยๆ ลดลงจากการถูกขจัด (Elimination Phase) ด้วยกระบวนการต่างๆ

ออกจากร่างกาย การแบ่ง “ช่อง” ในร่างกายนี้อาจทำได้หลายๆ แบบ แต่ที่ใช้กันมากคือแบ่งเป็นอวัยวะที่มีเลือดมาเลี้ยงมาก เช่น ตับ หรือ สมอง กับอวัยวะที่มีเลือดมาเลี้ยงน้อยเช่น ไขมัน แล้วศึกษาการถ่ายเทของยาระหว่าง compartments ต่างๆ การคำนวณใน multiple compartment model นั้นยุ่งยากและไม่ได้รับการนำมาใช้ทางคลินิกมากนัก ตัวอย่างที่สำคัญของ two-compartment medication คือ diazepam โดยภายในชั่วโมงแรกหลังได้รับยาทางหลอดเลือดดำ ระดับยาจะลดลงครึ่งหนึ่งเนื่องจากการกระจายตัวของยาเข้าสู่เนื้อเยื่อ (Distribution Half life = 1 hour) ทำให้ยาหมดประสิทธิภาพในการป้องกันการชัก Elimination half life จะเป็น 36 ชั่วโมงโดยประมาณ

## 2. Linear vs Nonlinear Pharmacokinetic

ยากันชักส่วนมากจะเป็นยาซึ่งมี “Linear pharmacokinetic” คือยาที่มีอัตราการขจัดออกจากร่างกายเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนโดยตรงต่อความเข้มข้นของยา (Fig 5a) เนื่องจากความสัมพันธ์นี้สามารถแสดงได้ด้วยกราฟเส้นตรงซึ่งมีสมการทั่วไปเป็น  $Y = mX + b$  ซึ่ง X มีกำลังเป็น 1 เราจึงเรียกยาที่มี linear pharmacokinetic ว่ามีการขจัดออกจากร่างกายแบบ First Order ยากันชักเหล่านี้เราสามารถจะคาดเดาได้ว่าระดับยาในเลือดจะเป็นเท่าใดได้โดยง่ายด้วยการคำนวณขนาดของยาที่จะให้เพิ่มหรือลดด้วย Volume of Distribution

ในยาที่มี linear pharmacokinetic slope ของสมการนี้คืออัตราการทำลายของยา (elimination constant,  $k_{el}$ ,  $\beta$ ) โดยความเข้มข้นของยา ณ. เวลาใด ๆ (C) = ความเข้มข้นของยาสูงสุดหลังได้รับยา ( $C_0$ )  $\times e^{-kt}$

$$C = C_{0e}^{-kt}$$

และ ระยะเวลาที่ใช้ในการทำลายยาไปครึ่งหนึ่ง (elimination half life

$$(t_{1/2}) = 0.693/k_{el}$$

**Volume of distribution (Vd)** เป็นตัวเลขสมมุติของปริมาณของของเหลวที่จำเป็นต้องใช้เพื่อละลายยาที่ให้ทั้งหมดเพื่อให้ได้ความเข้มข้นของยาเท่ากับระดับของยาในเลือดเมื่อให้ยาในขนาดเดียวกัน มีหน่วยเป็น L/kg Gillette แสดงให้เห็นว่าค่านี้จะต่ำลงเมื่อตัวยามี High Protein Binding

$$Vd = \text{Dose} / \text{Serum Concentration}$$

$$Vd = V_p + V_t(f_p/f_t) \text{ เมื่อ}$$

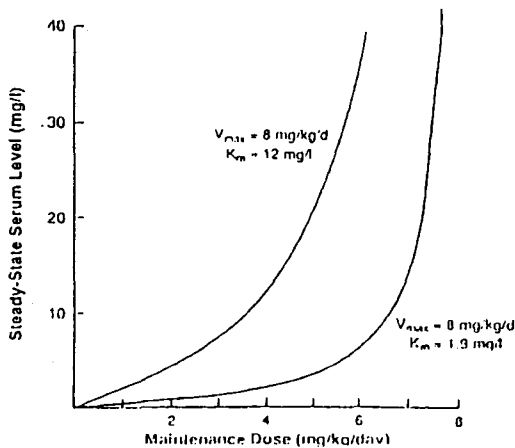
$$V_p = \text{plasma volume, } V_t = \text{Extravascular space}$$

& erythrocyte volume,

$$f_p \text{ \& } f_t = \text{free fraction in plasma \& tissue respectively}$$

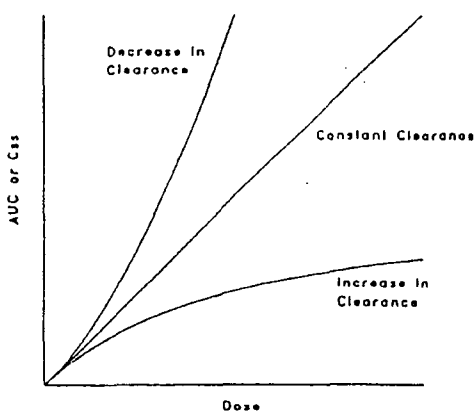
ยากันชักที่มี **Non linear pharmacokinetic** ที่สำคัญคือยา Phenytoin ซึ่งอัตราการขจัดเมื่อระดับยาในเลือดสูงจะลดลงอย่างรวดเร็วเนื่องจากกลไกที่ขจัดยาถึงจุดอิ่มตัว (Saturable metabolism) ทำให้ระดับยาเพิ่มสูงขึ้นแบบ exponential (Michaelis-Menten Kinetic)<sup>(1,2)</sup> ตั้งแต่ระดับยา 5-10 mg/ml ปฏิกิริยานี้เรียกว่า dose dependent kinetic<sup>(3)</sup> (รูปที่ 1) ซึ่งจะคาดเดาได้ยากว่าจากปริมาณของยาที่ให้ว่าระดับยาในเลือดจะสูงขึ้นมากน้อยเพียงใด ในทำนองเดียวกันเมื่อระดับยา Phenytoin สูงจนเป็นพิษ เราก็ไม่สามารถคาดเดาว่าจะลงมาปกติเมื่อใดทำให้ต้องอาศัยการหยุดยาแล้ววัดระดับของยาในเลือดซ้ำๆ ทุกวันจนกว่าระดับของยาในเลือดจะลดลงมาเป็นปกติ

ในทางตรงกันข้าม ด้วยยา valproic acid ซึ่งมี linear kinetic ที่ระดับยาต่ำๆ นั้นจะมี free fraction เพิ่มสูงขึ้นเมื่อระดับยาในเลือดสูงทำให้อัตราการขจัด



รูปที่ 1. Relationship between maintenance dose and steadystate serum levels of phenytoin (คัดลอกจาก Levy<sup>(4)</sup>)

เพิ่มสูงขึ้นทำให้อัตราการเพิ่มของระดับยาช้าลง ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยมีระดับยา valproic acid ในเลือดสูง การให้ยาเพิ่มจะไม่ทำให้ total valproic acid เพิ่มขึ้นมากนัก แต่ผู้ป่วยอาจมีอาการเป็นพิษต่อสมอง (CNS Toxicity) ได้เนื่องจาก free fraction เพิ่มขึ้นมาก ในกรณีนี้การวัด free fraction จะมีประโยชน์มาก



รูปที่ 2. Relationship between area under the curve or steadystate concentration and dosing rate, illustrating two types of dose dependencies. In linear kinetics, the clearance is constant. (คัดลอกจาก Levy<sup>(4)</sup>)

Non linear pharmacokinetic สามารถเกิดได้เมื่ออัตราการขจัดของตัวยาเปลี่ยนแปลงจากการเหนี่ยวนำของตัวยานั้นๆ เอง (Autoinduction) หรือจากยาอื่นๆ ที่ได้รับพร้อมกัน (Heteroinduction) ตัวอย่างเช่น ในผู้ป่วยที่ได้รับยา carbamazepine จนระดับของยาในเลือดคงตัว (Steady state) แล้วนั้น หลังอาทิตย์ที่ 3 ในผู้ใหญ่และอาทิตย์ที่ 3 ถึง 5 ในเด็กระดับยาจะลดลงเนื่องจากอัตราการขจัดของ CBZ สูงขึ้นจาก liver microsomal enzyme induction ปรากฏการณ์นี้เรียกว่า **chemically induced time-dependent non-linear pharmacokinetic** ระดับของยาอื่นๆ เช่น clonazepam และ valproic acid ก็ลดลงเช่นกัน และหลังจากที่หยุดยา CBZ แล้วอัตราการขจัดของยาก็จะลดลงเป็นปกติ (Deinduction) phenobarbital, phenytoin และ carbamazepine ล้วนแต่มีคุณสมบัติ autoinduction.

เมื่อตัวยารวมแสดงคุณสมบัติที่เป็น nonlinear kinetic จะพบว่าแนวความคิดเกี่ยวกับ half life และ volume of distribution นั้นมีประโยชน์ลดลงเนื่องจากค่าเหล่านี้เปลี่ยนไปตามระดับของยา (Concentration dependent)

**การคำนวณขนาดของยาด้วย Volume of Distribution**

ถึงแม้ว่า Volume of distribution จะเป็นตัวเลขที่สมมุติขึ้นแต่ก็สามารถนำมาใช้ในทางปฏิบัติได้แก่

1. การคำนวณเพื่อทำ Rapid Loading เมื่อผู้ป่วยไม่เคยได้รับยามาก่อน การคำนวณนี้จะได้ผลดีเมื่อยานั้นมี liner pharmacokinetic ตัวอย่างเช่น เมื่อผู้ป่วยเด็กโตหรือผู้ใหญ่มาด้วย Status Epilepticus เราสามารถจะให้ Phenobarbital หรือ Phenytoin 18-20 mg/kg โดยสำหรับ Phenobarbital ( $V_d = 0.55 \text{ L/kg}$ ) จะได้ level =  $18/0.55 = 32.7 \mu\text{g/ml}$  และ Phenytoin ( $V_d = 0.75 \text{ L/kg}$ ) จะได้ level =  $18/0.75 = 24 \mu\text{g/ml}$



การทำ rapid loading นี้ผู้ป่วยไม่จำเป็นที่จะต้องได้รับยาในเลือดทั้งหมดในเวลาเดียวกัน และไม่จำเป็นต้องได้รับยาทางหลอดเลือดดำถ้าผู้ป่วยสามารถกินได้ดี ตัวอย่างเช่นเมื่อตัดสินใจว่า เด็กหญิงแดงหนัก 25 kg มีอาการชักจากเนื้องอกในสมองและจะต้องได้รับยา Phenytoin ก่อนที่จะออกจากโรงพยาบาล วางแผนที่จะส่งผู้ป่วยออกในสองวัน เราคาดเดาว่า maintainance dose เท่ากับ 7 mg/kg/day, ในสองวันต้องได้รับยา  $7 \times 25 \times 2 = 350$  mg ร่วมกับ loading dose 18 mg/kg = 450 mg ดังนั้นเราจึงแบ่งให้ phenytoin 800 mg ใน 48 ชั่วโมง = 200 mg BID ตรวจวัด blood level ว่าอยู่ใน therapeutic range แล้วจึงส่งกลับบ้านด้วย Phenytoin 50 mg/tab 1 tab PO in am, 1 tab PO in pm และ 1 1/2 tab PO at bedtime

2. การคำนวณเพื่อทำ Rapid Reloading เพื่อเพิ่มระดับยาในเลือด ตัวอย่างเช่น เมื่อเราต้องการให้ยาเพิ่มขึ้นกับผู้ป่วยอายุ 8 เดือน น้ำหนัก 8 kg ( $V_d = 0.9$  L/kg) ที่มีระดับของยา phenobarbital ในเลือดคงที่ = 20  $\mu\text{g/ml}$  ให้มีระดับของยาในเลือดเพิ่มขึ้นเป็น 30  $\mu\text{g/ml}$  นั้น ปริมาณ phenobarbital ที่เราจะต้องให้คือ

$$\begin{aligned} & \text{Body weight (kg)} \times V_d \text{ (L/kg)} \times \\ & \text{Difference in blood level (mg/ml)} \\ & = \text{Dosage of additional drugs} \end{aligned}$$

เท่ากับ  $8 \times 0.9 \times 10 = 72$  mg ในทางปฏิบัติแล้วต้องเพิ่มระดับของยา Maintainance เนื่องจากอัตราการขจัดจะสูงขึ้นตามระดับของยาในเลือด

**การคำนวณ Maintainance Dose เพื่อขนาดของยา เพื่อให้ได้ Steady State Concentration** ที่ต้องการ

แนวคิดที่เราใช้เพื่อหา maintainance dose คือ มองร่างกายทั้งร่างเป็นหลอดทดลองขนาดใหญ่ที่มี Liver

enzyme อยู่ภายในเพื่อ metabolize ยาเหล่านั้น สามารถกระจายออกมาเองหลังถูก metabolized พบว่าจากปริมาณ enzyme ที่ร่างกายมีอยู่ จะสามารถทำลายยาได้มากที่สุดเมื่อเราทำให้ทุกๆ โมเลกุลของ liver enzyme อิ่มตัวด้วยยาซึ่งในทางทฤษฎีจะเกิดขึ้นเมื่อระดับยาสูงเป็นอนันต์ อัตราการสูงสุดทำลายนี้เรียกว่า  $V_{max}$  มีหน่วยเป็นปริมาณยาที่ทำลายได้มากที่สุดต่อน้ำหนักตัวต่อเวลา เช่น สำหรับ phenytoin  $V_{max}$  ในผู้ใหญ่และเด็กโต = 8 mg/kg/day ถ้าเราให้ยาปริมาณมากกว่า  $V_{max}$  แม้เพียงเล็กน้อย ด้วยจะเกิดการสะสมจนเกิดอาการเป็นพิษได้ เช่น  $V_{max}$  ในผู้ป่วยหนัก 60 kg = 480 mg/day ถ้าได้รับ phenytoin 500 mg/day จะมียาที่ร่างกายทำลายไม่ได้ 20 mg ต่อวัน ซึ่งจะทำให้ระดับยาสูงขึ้นอย่างน้อย 0.4 mg/ml ทุกวันจนเป็นพิษได้

ในทางเภสัชวิทยามีตัวเลขที่เกี่ยวกับ แนวคิดนี้ อีกอันหนึ่งคือ Michaelis constant ( $K_m$ ) ซึ่งหมายถึงความเข้มข้นของยาที่ทำให้อัตราการทำลายเป็นครึ่งหนึ่งของอัตราการทำลายสูงสุด สำหรับ phenytoin ในผู้ใหญ่และเด็กโต  $K_m = 6$  mg/L (= 6  $\mu\text{g/ml}$ ) ตัวเลขนี้ใช้ในการคำนวณ maintainance dose

เมื่อเราให้ยากันชักรับกับคนไข้ในขนาดที่เท่าๆ กันทุกวัน (Constant Daily Dose) ในระยะแรกเมื่อผู้ป่วยมีตัวยานในกระแสโลหิตต่ำอัตราการขจัดก็จะต่ำ แต่เมื่อระดับยาในเลือดสูงขึ้นอัตราการขจัดก็จะสูงขึ้นเรื่อยๆ ทำให้ระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นในอัตราที่ช้าลงจนถึงระดับที่คงที่ (Steady State,  $C_{ss}$ ) ซึ่งแสดงว่าปริมาณยาที่ให้เข้าไปเท่ากับปริมาณยาที่ร่างกายขับออกได้ทั้งหมด ณ ระดับความเข้มข้นนั้นๆ (Clearance, Cl)

$$Cl = (\text{Dose/day}) / C_{ss}$$

โดย dose/day = mg/kg/day,  $C_{ss} = \text{mg/L}$  (ตัวเลขจะเท่ากับ mg/ml), และ clearance = L/kg/day

เนื่องจาก  $Cl = V_d \times k_{el}$  และ  $k_{el} = 0.693/t_{1/2}$   
ดังนั้น

$$C_{ss} = [\text{dose per day} \times t_{1/2}] / [V_d \times 0.693]$$

ตัวอย่าง เช่น สำหรับ Carbamazepine ในเด็กหนัก 20 kg,  $V_d = 2.0$  ต้องการระดับยาในเลือดเท่ากับ 10  $\mu\text{g/ml}$  และ half-life 12 ชั่วโมง (0.5 day),  $10 = [\text{dose/day} \times 0.5] / [2 \times 0.693]$  ดังนั้น Dose/day = 27.72 mg/kg/day = 554 mg/day ในทางปฏิบัติอาจแบ่งให้ 200 mg in am, 300 mg in pm เป็นต้น

สำหรับยาที่มี elimination แบบ nonlinear ปริมาณยาที่ต้องใช้เพื่อให้ได้ระดับของยาในเลือด ณ ระดับที่คงที่ ( $C_{ss}$ ) นั้นสามารถประมาณได้จากสมการ Michaelis-Menten เนื่องจากอัตราการกำจัดยา (rate of metabolism, v) ณ ความเข้มข้นของยาในเลือดใดๆ สามารถหาได้จาก

$$v = \frac{V_{max}C}{K_m + C}$$

ปริมาณยาที่ได้รับต่อวันเพื่อให้ระดับของยาในเลือดที่คงที่ (dose /day) จะเท่ากับอัตราการกำจัด

$$\text{dose/day} = \frac{V_{max}C_{ss}}{K_m + C_{ss}} \quad \text{ดังนั้น}$$

$$C_{ss} = \frac{(K_m \times \text{Dose/day})}{(V_{max} - \text{Dose/day})}$$

ตัวอย่างเช่นในเด็กโตน้ำหนัก 45 กิโลกรัม ต้องการจะให้ระดับยาในเลือด 15  $\mu\text{g/ml}$  จะต้องได้รับยา  $(8 \times 15) / (6 + 15) = 5.7 \text{ mg/kg/day} = 250 \text{ mg/day}$

การคำนวณเหล่านี้เป็นเพียงการประมาณคร่าวๆ เนื่องจากมีความแตกต่างใน metabolism ของผู้ป่วยแต่ละคน และต้องการแสดงให้เห็นว่าจะประมาณระดับยาในเลือดจากคุณสมบัติทางเภสัชจลศาสตร์ได้อย่างไร เมื่อนำมาคำนวณในช่วงอายุต่างๆ สิ่งที่เป็นตัวแปรสำคัญคือ free fraction ผู้เขียนขอแนะนำให้ผู้สนใจค้นหาความรู้เพิ่มเติมได้จาก Antiepileptic Drugs, 4th Editions, edited by Rene H. Levy, Raven Press, NY หรือ Part IV: antiepileptic medication, in The treatment of epilepsy, principles and practice, edited by Wyllie E., Raven Press, NY

**การใช้ Phenobarbital (Luminal)**

Phenobarbital เป็นยากันชักที่ถูกสังเคราะห์และทดสอบขึ้นในปี ค.ศ. 1912<sup>(5)</sup> หลังจากที่วงการแพทย์ได้ใช้ potassium bromide ซึ่ง ถูกค้นพบโดยบังเอิญว่ามีฤทธิ์เป็นยากันชักโดย Locock มาถึง 55 ปี phenobarbital เป็น drug of choice สำหรับ neonatal seizures, prophylaxis of febrile seizures, generalized tonic, clonic and tonic-clonic seizures.

1. Route of Administration สามารถให้ทั้ง oral, IV และ IM route ยกเว้นในช่วงแรกเกิดถึง 3 สัปดาห์ ซึ่งการดูดซึมยาจะไม่แน่นอน หลังสัปดาห์ที่สามอัตราการดูดซึมยาจากทางเดินอาหารกลับเพิ่มสูงขึ้นมากกว่าผู้ใหญ่

2. Protein Binding ในทารกแรกเกิดนั้นต่ำ (free 57 to 70%) และจะยิ่งต่ำลงอีกเมื่อมีภาวะ hyperbilirubinemia (free 80 to 90%) การมี protien binding ต่ำทำให้  $V_d$  สูงขึ้นเป็น 0.6-1.5 L/kg เมื่อเทียบกับ 0.5-1.3 L/kg ในทารก และ 0.4-0.6 L/kg ในเด็กและคงค่านี้ไปถึงวัยผู้ใหญ่

เนื่องจากการที่ Phenobarbital มี Protein binding ที่ต่ำในทารก จะทำให้ therapeutic range ที่วัดด้วยระดับยาโดยรวมในเลือด (Total phenobarbital blood level) นั้นต่ำทั้งๆ ที่มี free level และ tissue concentration ที่พอเพียง ในทารกแรกเกิดค่า therapeutic range กลับสูงกว่าในทารกอื่นๆ ที่ protein binding ต่ำกว่าเนื่องจากภาวะเลือดที่เป็นกรดทำให้อัตราส่วนของความเข้มข้นของยาในสมอง: เลือดลดลง

3. Plasma Half-life ในทารกแรกเกิดนั้นจะยาวมากถึง 130 ถึง 500 ชั่วโมง จากสาเหตุที่กล่าวแล้วในตอนต้นของบทความ Plasma Half-life จะสั้นกว่านี้ในทารกแรกเกิดที่เกิดจากมารดาที่ได้รับยากันชัก ในสัปดาห์ที่สี่ Plasma Half-life จะเริ่มสั้นลงจนถึง 30-60 ชั่วโมงที่อายุ 2 - 3 เดือนแล้วจะเริ่มยาวขึ้นอีกหลังอายุ 2ปีถึง 15 ปี (21-64 ชั่วโมง) และจะมีค่าเท่าผู้ใหญ่หลังจากนั้น (65-110 ชั่วโมง) ดังนั้นในขวบปีแรกเริ่มจากเดือนที่สองถึงวัยเด็กตอนต้นจะมีความต้องการ maintainance dose ที่สูงขึ้นกว่าในเดือนแรกหรือในวัยเด็กโต Grasela (6) แนะนำว่าในสองสัปดาห์

แรก maintainance dose เพียง 2.25 mg/kg/day นั้นก็จะพอเพียง ถึงแม้ว่า phenobarbital จะมี half-life ที่ยาวกว่า 24 ชั่วโมงทำให้เราสามารถให้ยาเพียงวันละครั้งได้ในเด็กโต แต่การแบ่งให้ยาวันละ 2-3 ครั้ง ก็ยังมีผลดีที่จะทำให้ระดับยาในเลือดสูงสุดไม่สูงมากทำให้ผู้ป่วยไม่่วงมากเกินไป

ในช่วง 10 ปีหลังการใช้ยาคิวนี้มีน้อยลง เนื่องจาก phenobarbital กระตุ้นให้เกิด hyperactivity และอาจทำให้การพัฒนาทางสติปัญญาด้อยลง แต่ข้อดีที่ phenobarbital 1) สามารถให้ทางหลอดเลือดดำทำให้มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่จะได้รับยานี้เมื่อมาโรงพยาบาลด้วยอาการ status epilepticus 2) recurrent febrile seizures prophylaxis 3) มีราคาที่ถูกมาก ทำให้ยังมีการใช้ยานี้อยู่ต่อไปและเรายังต้องศึกษาวิธีใช้ phenobarbital ตารางด้านล่างนี้คัดลอกมาจาก Morselli PL<sup>(7)</sup> โดยสรุปผลจากความเปลี่ยนแปลงด้านต่างๆ มาเป็นแนวทางในการให้ Loading dose, maintainance dose และ therapeutic range (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. Kinetic Variables, Therapeutic Levels, Suggested Loading and Maintenance Doses of Phenobarbital in Three Age Group

Phenobarbital	Neonates*	Infants	Children
Route of administration	IV, IM	oral, IM, IV	oral, IM, IV
Loading dose	5-10 mg/kg IV	15-20 mg/kg	10 mg/kg
Maintenance dose	5 mg/kg per day	5-10 mg/kg per day	2-1 mg/kg per day
Volume of distribution ZL/kg)	0.6-1.5	0.5-1.3	0.4-0.6
Protein binding (% bound)	30-43	46-48	48-50
Plasma half-life (h)	130-500	30-60	25-70
Suggested therapeutic range (mg/L)	15-25	10-20	10-20

\*In newborns the plasma half-life may be considerable shorter in case of induction in utero.

## การใช้ Phenytoin (Dilantin)

Phenytoin เป็นยากันชักที่ถูกค้นพบจากการ screen สารเคมีต่างๆ ว่าสามารถป้องกันการชักจากการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าในแมวโดยเทคนิคของ Merrit และ Putnum ในปี 1937 (8) การค้นพบนี้มีความสำคัญต่อวงการแพทย์มาก เนื่องจากเป็นยาตัวแรกที่สามารถควบคุมโรค complex partial seizures โดยไม่ทำให้ผู้ป่วยง่วงนอน เนื่องจาก phenytoin เป็นยาที่มี non-linear kinetic ทำให้การประมาณขนาดของยายุ่งยากขึ้นและมีความไม่แน่นอนสูง

1. Route of Administration การให้ยาโดยการรับประทานนั้นได้ผลดีหลังอายุ 3 เดือนไปแล้ว ในทารกแรกเกิดถึงเดือนแรกหลังคลอดนั้นพบว่าการศึกษิต่างๆ ได้ผลขัดแย้งกันจากการดูดซึมได้ดีมากเทียบเท่ากับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ (Leff et al) ไปจนการดูดซึมนั้นเร็วมาก (Morselli PL, Painter MJ) ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยารับประทานจนถึงอายุ 3 เดือนหรือถ้าจำเป็นก็ต้องมีการติดตามระดับยาอย่างใกล้ชิด Bioavailability ของ phenytoin ชนิดกินเท่ากับ 70% ของยาฉีด และ slow release form มี 92% phenytoin by weight เมื่อเทียบกับ regular tablet Phenytoin เมื่อฉีดเข้ากล้ามเนื้อจะตกตะกอน ทำให้การดูดซึมลดลงและก่อให้เกิด hemorrhage & necrosis

2. Protein Binding ในทารกแรกเกิดนั้นลดลงจาก 90% ในผู้ใหญ่มาเป็น 80-85% และอาจลดลงเป็น 70-75% ในเด็กที่มี hyperbilirubinemia Protein binding จะเพิ่มเท่าผู้ใหญ่ในขวบปีแรก (85-90%) เนื่องจาก phenytoin มี plasma protein binding สูง ดังนั้นจึงมีโอกาสดังนี้ free fraction จะเพิ่มขึ้นเมื่อมีการให้ยาที่มี high protein binding เช่น valproic acid ทำให้ phenytoin protein binding ลดลงเหลือ 70-75% หรือระดับยาในเลือดจะเพิ่มขึ้น เมื่อลด clonazepam ใน

ผู้ป่วยเด็กที่เป็นเบาหวาน glycosylation ของ albumin ทำให้ protein binding ลดเหลือเพียง 50%

volume of distribution ของ phenytoin นั้นสูงขึ้นเป็น 0.7-2.0 L/kg ในเดือนแรกหลังคลอด และยังคงสูงอยู่ในปีแรก (0.9-1.6 L/kg) แล้วค่อยๆ ลดลงเท่าผู้ใหญ่เมื่ออายุประมาณ 10 ปี (0.6-0.8 L/kg)

3. Plasma Half-life ในทารกแรกเกิดที่เกิดครบกำหนดเท่ากับ 30 ถึง 70 ชั่วโมง ในช่วง 7-10 วันแรกแล้วจะลดลงเป็น 6-15 ชั่วโมง เชื่อว่าเกิดจาก maturation ของกลไกในการขจัดยาของร่างกายมากกว่า autoinduction เนื่องจากเด็กที่เกิดจากมารดาที่ได้รับ phenytoin ก็จะสามารถในการขจัดยาออกเพิ่มขึ้นในวันที่สี่หลังคลอดเช่นกัน (เด็กเหล่านี้ได้รับยาเป็นเวลานานและควรจะมี maximum autoinduction ตั้งแต่แรกเกิดแล้ว) อัตราการขจัดยาที่สูงนี้ประมาณว่าสูงเป็น 2-4 เท่าของผู้ใหญ่และจะคงอยู่จนถึงอายุ 6 ปีโดยทั้ง maximum velocity ( $V_{max}$ ) และ Michaelis constant ( $K_m$ ) มีค่าสูงกว่าในผู้ใหญ่  $V_{max}$  จะค่อยๆ ลดลงก่อน ปรากฏการณ์เหล่านี้ทำให้ maintenance dose ของ phenytoin ในเด็กนั้นมีปริมาณมากกว่าและมีความแตกต่างระหว่างคนมากกว่าในผู้ใหญ่โดยเด็กหนักต่ำกว่า 20-25 kg (อายุ 1-6 ปี) มี maintenance dose = 6-12 mg/kg/day การขจัดที่เพิ่มขึ้นนี้เกิดจากการขจัดยาเป็น hydroxylated metabolite Phenobarbital เพิ่มทั้ง  $V_{max}$  และ  $K_m$  ในขณะที่ carbamazepine ทำให้  $K_m$  ลดลง เมื่อเด็กมีใช้อัตราการขจัดของยาผ่าน hydroxylation ก็จะทำให้ระดับยาในเลือดลดลง

ตารางด้านล่างนี้คัดลอกมาจาก Morselli PL<sup>(7)</sup> โดยสรุปผลจากความเปลี่ยนแปลงด้านต่างๆ มาเป็นแนวทางในการให้ Loading dose, maintenance dose และ therapeutic range

## ตารางที่ 2. Kinetic Variables, Therapeutic Levels, Suggested Loading, and Maintenance Doses of Phenytoin in Three Age Group

Phenytoin*	Neonates	Infants	Children
Route of administration	oral, IV	oral, IV	oral, IV
Loading dose	8 mg/kg IV	20-30 mg/kg IV	15-18 mg/kg (<5 y) 8-10 mg/kg (>5 y)
Maintenance dose	6-8 mg/kg per day	6-16 mg/kg per day	6-12 mg/kg per day (<5 y) 4-8 mg/kg per day (>7 y)
Volume of distribution (L/kg)	0.7-2.0	0.9-1.6	0.6-0.8
Protein binding (% bound)	80-85	85-90	89-93
Plasma half-life (h)	30-70 (in prematures up to 160)	2-10 (low doses) 8-30 (high doses)	2-16 (low doses) 11-30 (high doses)
Suggested therapeutic range (mg/L)	6-14	10-24	10-20

\*Phenytoin may present "saturation kinetics", therefore, daily doses should be increased with great care.

### การใช้ Carbamazepine (Tegretol)

Carbamazepine ถูกสังเคราะห์ขึ้นในปี 1960 โดย Schindler ชาวสวิสโดยมีโครงสร้างคล้ายกับยา รับประทานซึมเศร้า imipramine ยาตัวนี้ถูกนำไปใช้แพร่หลายในยุโรปก่อนแล้วจึงถูกนำเข้ามาใช้ในสหรัฐ โดยครั้งแรกใช้ในการรักษาอาการปวดจาก Trigeminal neuralgia ก่อนแล้วจึงได้รับอนุญาตให้ใช้เป็นยากันชัก ในภายหลังจุดที่เด่นก็คือใช้ได้ผลดีในการชักแบบเฉพาะที่ โดยไม่มีผลเสียต่อพฤติกรรมและความสามารถในการเรียนรู้ของเด็ก ยานี้จะถูก metabolized ไปเป็น 10,11 carbamazepine-epoxide ซึ่งมีผลเป็นยากันชักเช่นกัน แต่ไม่สามารถตรวจวัดได้ด้วยการทำระดับยาในเลือดตามธรรมดา ร่างกายจะมีการสร้างสารนี้มากขึ้นเมื่อผู้ป่วยได้ รับประทานหลายตัวโดยเฉพาะเมื่อได้รับยา valproic acid ทำให้เกิดอาการข้างเคียงเช่นง่วงนอน ทั้งที่ระดับยาในเลือดไม่สูง เนื่องจากระดับของ carbamazepine-epoxide

นั้นอาจสูงถึง 10-13  $\mu\text{g/ml}^{(9)}$  ข้อควรคำนึงอีกอย่างหนึ่งของยานี้และ valproic acid คืออาจทำให้เกิด neural tube defect ได้และควรระวังหลีกเลี่ยงยานี้ในช่วงที่อาจมีการตั้งครรภ์หรือถ้าหลีกเลี่ยงไม่ได้ ก็ควรจะให้ folate กับผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีโอกาสจะตั้งครรภ์ได้

1. Route of Administration ยาตัวนี้ในปัจจุบันมีเฉพาะยารับประทานเท่านั้น ยานี้เมื่อให้ในทารกอายุมากกว่า 48 ชั่วโมงสามารถดูดซึมได้เทียบเท่ากับในผู้ใหญ่ ยาตัวนี้จะมีระดับยาในเลือดขึ้นสูงช้ากว่ายาอื่นๆ ในเด็ก และอาจมี secondary peak หลังการได้รับยาหนึ่งครั้ง โดยที่ยาในรูปของ slow release จะลดความไม่แน่นอนของระดับยาในเลือดและอาการข้างเคียง Miles et al<sup>(10)</sup> ได้ทดลองให้ rapid loading ผ่าน nasogastric tube ในเด็กที่ป่วย และพบว่าสามารถเพิ่มระดับยาในเลือดและลดอาการชักได้ ในเด็กที่ขาดอาหาร การดูดซึมของยาจะลดลงได้ถึง 2/3

2. Protein Binding ตั้งแต่ในทารกแรกเกิดยานี้รวมตัวกับโปรตีนได้ 60-70% และ carbamazepine-epoxide รวมตัวกับโปรตีนได้ 47-52% volume of distribution ในทารก = 1.6-2.9 L/kg นั้นสูงกว่าในเด็ก และในผู้ใหญ่เชื่อว่าเกิดจากการที่ร่างกายมีองค์ประกอบที่แตกต่างกัน

3. Plasma Half-life ยานี้มีการใช้น้อยมากในทารกแรกเกิดจนถึงขวบปีที่สอง ข้อมูลในทารกแรกเกิดจึงมาจากทารกที่เกิดจากมารดาที่เป็นโรคลมชัก ซึ่งทำให้มี hepatic autoinduction เกิดขึ้นแล้วในทารกแรกเกิด ทำให้ plasma half-life = 8-37 ชั่วโมง ซึ่งไม่ต่างจาก half-life ในเด็กโต (10-20 ชั่วโมง) หรือในผู้ใหญ่มากนัก plasma half-life ของยานี้มีการเปลี่ยนแปลงหลังจากได้รับยาแต่ละครั้งโดย Bertilsson et al<sup>(11)</sup> แสดงให้เห็นว่า half-life ลดลงจาก 32 เป็น 25 ชั่วโมงหลังการได้รับยาครั้งแรก ลดลงเป็น 18-22 ชั่วโมงหลัง 4-6 วันและลดเป็น 10-14 ชั่วโมงหลัง 4 สัปดาห์ เด็กสามารถขจัดยาได้สูงกว่าผู้ใหญ่และจะค่อยๆ ลดลงเท่าผู้ใหญ่เมื่ออายุ 12-15 ปีในผู้หญิง

และ 14-17 ปีในผู้ชาย เมื่อให้ร่วมกับยากันชักอื่นๆ phenobarbital, phenytoin และ primidone จะทำให้ half-life ของ carbamazepine สั้นลง เมื่อผู้ป่วยได้รับ erythromycin<sup>(12)</sup> ผู้ป่วยจะมีระดับของ epoxide สูงขึ้นจนถึงเป็นพิษได้

โดยรวมแล้วการใช้ carbamazepine ในเด็กต้องมีการใช้ loading dose ที่สูงกว่าในผู้ใหญ่ถ้าต้องการสร้างระดับยาให้สูงขึ้นอย่างรวดเร็วซึ่งจะทำให้เกิดอาการง่วงนอนอย่างมากด้วยเช่นกัน โดยทั่วไปเมื่อต้องการให้ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีควรจะเริ่มให้ยาที่ระดับต่ำแล้วค่อยๆ เพิ่มขึ้นใน 1-2 สัปดาห์ แบ่งให้ยาเป็นวันละ 3-4 ครั้งเพื่อหลีกเลี่ยง high peak level ซึ่งก่อให้เกิดอาการข้างเคียง<sup>(13)</sup> ระวังการใช้ยาอื่นๆ ที่จะทำให้ระดับของ carbamazepine เปลี่ยนแปลงได้ และควรเจาะ Complete blood count เพื่อนับจำนวนเม็ดเลือดขาวเป็นครั้งคราว<sup>(14)</sup> ตารางด้านล่างนี้คัดลอกมาจาก Morselli PL<sup>(7)</sup> โดยสรุปผลจากความเปลี่ยนแปลงด้านต่างๆ มาเป็นแนวทางในการให้ Loading dose, maintenance dose และ therapeutic range

ตารางที่ 3. Kinetic Variables, Therapeutic Levels, Suggeste Loading, and Maintenance Doses of Carbamazepine (CBZ) in Three Age Groups

Carbamazepine*	Neonates	Infants	Children
Route of administration	oral	oral	oral
Loading dose	-	-	-
Maintenance dose	10 mg/kg per day	15-30 mg/kg per day	30-35 mg/kg per day (<10 y) 10-18 mg/kg per day (>10 y)
Volume of distribution (L/kg)	?	1.6-2.9	1.2-1.8
Protein binding (% bound)	60-70	60-70	65-72
Plasma half life (h)	8-37	8-207	10-20
Suggestes therapeutic range (mg/L)	4-10	4-10	4-8

\*Carbamazepine gives rise to one active metabolite, CBZ-epoxide, with has a kinetic profile similar to that of the parent molecule.

## การใช้ Valproic Acid (Depakine)

สารเคมีต้นแบบของยาตระกูลนี้ได้ถูกสังเคราะห์ขึ้นตั้งแต่ปี 1882 โดย Burton<sup>(15)</sup> โดยมีโครงสร้างเป็น branched fatty acid ต่อมาสารดังกล่าวถูก Meunier นำมาใช้เป็นตัวทำละลายสารเคมีที่จะหาคุณสมบัติการเป็นยากันชักในปี 1963<sup>(16)</sup> และเริ่มนำมาใช้ทางคลินิกในปีถัดมา โดยเป็นยาที่มีฤทธิ์กว้าง ใช้ในการรักษา absence seizure, generalized tonic clonic seizures, myoclonic seizures และใช้รักษา partial seizures ได้ด้วย

1. Route of Administration ยานี้มีรูปร่างรับประทานเท่านั้นในทารกแรกเกิด ยานี้ดูดซึมได้ช้ากว่าในผู้ใหญ่ ทำให้ peak level เกิดขึ้นที่ 3-8 ชั่วโมง แล้วค่อยๆ ตีขึ้นในทารกและในเด็ก (peak level เกิดขึ้นที่ 1-2 ชั่วโมง) ยานี้ในต่างประเทศมีรูป enteric coated tablet (Depakote) ซึ่งทำให้ peak level เกิดขึ้นที่ 3-8 ชั่วโมงในเด็กโต

2. Protein Binding นั้นต่ำลงในทารกแรกเกิดทำให้มี free fraction สูงและมี volume of distribution ที่สูงขึ้นกว่าผู้ใหญ่ (0.3-0.4 L/kg เมื่อเทียบกับ 0.2-0.3 L/kg ในทารกและ 0.15-0.3 L/kg ในเด็กโต) Plasma protein binding ของ valproate จะลดลงที่ระดับยาในเลือดสูง (Concentration dependent plasmaprotein binding) ทำให้มี free fraction เพิ่มขึ้นและเกิดอาการเป็นพิษได้ง่าย โดย free fraction จะเพิ่มขึ้นจาก 7-9% ที่ 50-75 mg/ml, 12-15% ที่ 75-100 mg/ml, และ 25-30% เมื่อระดับยาสูงกว่า 150 mg/ml

3. Plasma Half-life ในทารกแรกเกิดเท่ากับ 10-67 ชั่วโมงในสองสัปดาห์แรกแล้วลดลงเป็น 9-22 ชั่วโมงในสัปดาห์ที่สาม, 6-8 ชั่วโมงในทารกหลังสามเดือน

และ 4-17 ชั่วโมงในวัยเด็ก ถ้าได้รับ inducing agents เช่น phenobarbital half-life จะสั้นลงอย่างมาก half-life ที่ลดลงเกิดจาก อัตราการขจัดของ valproic acid ที่เพิ่มสูงขึ้นอย่างมากหลังอายุสองเดือนทำให้จำเป็นต้องเพิ่ม maintenance dose จาก 25-30 mg/kg เป็น 30-40 mg/kg ใน mono therapy และอาจต้องใช้ยาถึง 50-60 mg/kg เมื่อมีการใช้ยาร่วมกับยาอื่นๆ เพื่อให้ได้ blood level สูงกว่า 50 mg/ml ในเด็กอายุต่ำกว่า 6 ปี half-life มีความไม่แน่นอนสูงกว่าหลังอายุ 6 ปี อัตราการขจัดของยาในเลือดจะค่อยๆ ลดลงตลอดวัยเด็กจนเท่ากับผู้ใหญ่เมื่ออายุประมาณ 15 ปี

ยานี้มีผู้ให้ยาทางทวารหนักเมื่อมีความจำเป็น และสามารถเพิ่มระดับยาในเลือดได้ การใช้ยานี้ในเด็กเล็กกว่า 2 ปีต้องระวัง hepato toxicity โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาร่วมกันหลายตัว ยานี้สามารถทำให้ระดับของเกล็ดเลือดลดลง ดังนั้นผู้ป่วยจึงควรจะได้รับ การตรวจ SGPT และ CBC with platelet count เป็นระยะตามตาราง 4 นี้คัดลอกมาจาก Morselli PL<sup>(7)</sup> โดยสรุปผลจากความเปลี่ยนแปลงด้านต่างๆ มาเป็นแนวทางในการให้ maintenance dose และ therapeutic range

จะเห็นได้ว่าการให้ยากันชักที่ใช้กันกว้างขวางเหล่านี้ในเด็ก มีการเปลี่ยนแปลงตามช่วงอายุ เนื่องจากความสามารถในการดูดซึม การกระจายและการขจัดของยามีการเปลี่ยนแปลงในทุกช่วงอายุ ทำให้การนำเอาค่า half-life และ volume of distribution มาใช้ในการคำนวณเพื่อเพิ่มระดับยาในเลือดอย่างรวดเร็ว นั้นมีประโยชน์ ผู้เขียนหวังว่าบทความนี้จะกระตุ้นความสนใจให้ท่านกุมารแพทย์ได้มาพิจารณาการให้ยากันชักในสถานการณ์ต่างๆ เพื่อให้ได้ประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย<sup>(17)</sup> ตารางที่ 5 ของบทความนี้เป็นตารางสรุป pharmacokinetic ของยากันชักในผู้ใหญ่

ตารางที่ 4. Kinetic Variables, Therapeutic Levels, Suggested Loading, and Maintenance Doses of Valproic Acid in Three Age Groups

Valproic Acid	Neonates	Infants	Children
Route of administration	oral	oral	oral
Loading dose	-	-	-
Maintenance dose	15-20 mg/kg per day (prematures)	30-40 mg/kg per day (monotherapy)	20-35 mg/kg per day (monotherapy)
	25-30 mg/kg per day (full term)	50-60 mg/kg per day (polytherapy)	30-54 mg/kg per day (polytherapy)
Volume of distribution (L/kg)	0.30-0.40	0.20-0.30	0.15-0.30
Protein binding (% bound)*	70-85	75-90	80-93
Plasma half-life (h)	10-67	7-12 (<3 mo) 6-8 (>3 mo)	4-17
Suggested therapeutic range (mg/L)	~50	50-80	50-100

\*The plasma protein binding is concentration dependent.

ตารางที่ 5. Pharmacokinetic Parameters of Antiepileptic Drugs\*

	F %	Tmax h	VD L/kg	Prot. bind. %	T <sub>1/2</sub> h	T55 d	Ther. Range mg/L	"mol/L	Dose mg/kg/d
Phenobarbital	>90	0.5-4	0.55	45	65-110	15-20	10-30	40-130	2-5
Primidone	>90	2-4	0.75	<20	8-15	-	-	-	10-20
Carbamazepine	75-85	4-12	0.8-2	75	20-50	20-30 <sup>+</sup> 5-20 <sup>+</sup>	3-12	12-50	10-30
Oxcarbazepine	>90								15-30
10-OH-carbamazepine	-	-	45	10-15	2	8-20	30-80		
Phenytoin	>90-	4-12	0.75	90	10-60 <sup>++</sup>	15-20	3-20	12-80	5-10
Mephenytoin					70-140	15-20	15-35	70-150	5-10
Valproate	>90	1-2 4-8	0.16	70-93 <sup>++</sup>	5-15	2	50-100	350-700	15-30
Ethosuximide	>90	1-4	0.65	<10	30-60	7	40-100	300-700	10-40 <sup>“</sup>
Methsuximide									
Normethsuximide				55	30-50	7	10-40	50-250	10-30
Trimethadione									
Dimethadione			0.4		240	30	470-1200	3500-9000	20-30
Bromide	>90		0.4	0	268	36-48		10-20	50-100
								mEq/L	
Clonazepam	>90	1-4	3.0	85	20-40	6	20-75 <sup>+++</sup>	60-250 <sup>+++</sup>	0.1-0.15

\* F indicates bioavailability; Tmax, time interval between ingestion and maximal serum concentration; Vd, volume of distribution; Protein binding, fraction bound to serum proteins; T<sub>1/2</sub>, elimination half-life; Tss, steady-state time; Ther. range, therapeutic range of serum concentration.

\* Steady-state values for half-life and serum level are reached only after complete autoinduction.

\*\* Concentration dependent.

\*\*\* mg/L and nmol/L



## อ้างอิง

1. Browne TR, LeDuc B, Phenytoin chemistry and biotransformation. In: Levy RH, ed. *Antiepileptic Drugs*, 4<sup>th</sup> ed. New York: Raven Press, 1995:287-90
2. Richens A, Dunlop A. Serum-phenytoin levels in the management of epilepsy. *Lancet* 1975 Aug 9;2 (1928);247-8
3. Morselli PL, Development of physiological variables important for drug kinetics. In: Morselli PL, Pippenger CE, Penry JK, eds. *Antiepileptic Drug Therapy in Pediatrics*. New York: Raven Press, 1983:1-12
4. Levy RH., Thummel KE., Unadkat JD, Drug absorption, distribution and elimination. In: Levy RH, ed. *Antiepileptic Drugs*, 4<sup>th</sup> ed. New York: Raven Press, 1995: 13-30
5. Cereghino JJ, Penry JK, Introduction. In: Levy RH, ed. *Antiepileptic Drugs*, 4<sup>th</sup> ed. New York: Raven Press, 1995:1-11
6. Grasela TH Jr, Donn SM. Neonatal population pharmacokinetics of phenobarbital derived from routine clinical data. *Dev Pharmacol Ther* 1985;8(6):374-83
7. Morselli PL, Pharmacokinetic in infancy childhood, and adolescence. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy, Principles and Practice*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993:752-68
8. Merritt HH, Putnam TJ, Sodium Diphenylhydantoinate in the treatment of convulsive disorders. *JAMA* 1938 Sep 17;111:1068-73
9. Paxton JW, Aman MG, Werry JS, Fluctuations in salivary carbamazepine and carbamazepien-10, 11-epoxide concentrations during the day in epileptic children. *Epilepsia* 1983 Dec;24(6);716-24
10. Miles MV, Lawless ST, Tennison MB, Zaritsky AL, Greenwood RS. Rapid loading of critically ill patients with carbamazepien suspension. *Pediatrics* 1990 Aug;86(2);263-6
11. Bertilsson L, Hojer B, Tybring G, Osterloh J, Rane A. Autoinduction in carbamazepine metabolisms in children examined by a stable isotope technique *Clinical Pharmacol Ther* 1980 Jan;27(1);83-8
12. Goulden KJ, Camfield P, Dooley JM, Fraser A, Meek DC, Renton KW, Tibbles JA. Clinical and laboratory observations. Severe Carbamazepine intoxication after coadministration of erythromycin J. *Pediatr* 1986 Jul;109(1);135-8
13. Riva R, Albani F, Ambrosetto G, Contin M, Cortelli P, Perucca E, Baruzzi A. Diurnal fluctuation in free and total steady-state plasma levels of carbamazepine and correlation with intermittent with side effects. *Epilepsia* 1984 Aug;25(4);476-81
14. Schmidt D, Jacob R, Clinical and laboratory monitoring of antiepileptic drug medication. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy, Principles and Practice*, Phila-

- delphia: Lea & Febiger, 1993:798-809
15. Baillie TA, Sheffels PR, Valproic biotransformation. In: Levy RH, ed. Antiepileptic Drugs, 4<sup>th</sup> ed. New York: Raven Press, 1995;589-604
16. Fariello RG, Varasi M, Smith MC, Valproic mechanism of action. In: Levy RH, ed. Antiepileptic Drugs, 4<sup>th</sup> ed. New York: Raven Press, 1995:581-588
17. Bourgeois BF, Pharmacokinetic and pharmacodynamic in clinical practice. In: Wyllie E, ed. The treatment of epilepsy, Principles and Practice. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993:726-34