

REVIEW ARTICLE
Role of Valproic Acid in Bipolar Disorder

Onrumpha Chunchom¹ and Thanomphong Sathienluckana^{2}*

¹Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, Nakornnayok, 26120, Thailand

² Faculty of Pharmacy, Siam University, Bangkok, 10160, Thailand

*E-mail: jugadlieng@hotmail.com

Abstract

Bipolar disorder is a chronic psychiatric disorder that affects many aspects of social functioning. Clinical manifestations are often cyclic mood disorder between manic and depressive symptoms. Comorbid symptoms associated with bipolar disorder included psychotic and cognitive symptoms. The goal of therapy for bipolar disorder should be to improve patient functioning by reducing mood episodes, achieving remission and preventing recurrence. Valproic acid is the antiepileptic drugs that is effective in bipolar disorder and use as the first-line therapy in manic episode similarly with lithium. Moreover, valproic acid was superior to lithium in mixed episode. Valproic acid can used in maintenance phase to prevent recurrence. However, evidence-based on valproic acid in bipolar depression is limited. Practical points for use valproic acid in bipolar disorder should be considered for efficacy and safety in individual patient.

Keywords: valproic acid, bipolar disorders, mania, bipolar depression

นิพนธ์ปริทัศน์

บทบาทของยาวอลโปริคเอซิดในโรคอารมณ์สองขั้ว

อรรัมภา ชื่นชม¹ และ ถนอมพงษ์ เสถียรลัคณา^{2*}

¹คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ นครนายก 26120

²คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม กรุงเทพฯ 10160

*อีเมล: jugadlieng@hotmail.com

บทคัดย่อ

โรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) เป็นโรคเรื้อรังทางจิตเวชที่สำคัญ และส่งผลกระทบต่อการทำงานหรือการใช้ชีวิตในสังคมของผู้ป่วย โดยผู้ป่วยจะมีความผิดปกติของอารมณ์แปรปรวนสลับไปมาระหว่างอาการฟุ้งพล่าน (mania) และอาการซึมเศร้า (depression) อาการทางจิตเวชอื่นที่อาจพบร่วมด้วย ได้แก่ อาการโรคจิต (psychotic symptoms) เช่น หลงผิด ประสาทหลอน และอาการทางพุทธิปัญญา (cognitive symptoms) เช่น สมาธิและความตั้งใจลดลง ความบกพร่องด้านการวางแผน การตัดสินใจ และการแก้ปัญหา เป้าหมายในการรักษาโรคอารมณ์สองขั้ว คือ ให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะสงบของตัวโรค (remission) ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ให้ผู้ป่วยสามารถใช้ชีวิตในสังคม และทำหน้าที่ที่ทำงานได้ใกล้เคียงปกติมากที่สุด ซึ่ง valproic acid เป็นยากันชักชนิดหนึ่งที่มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาโรคอารมณ์สองขั้ว และจัดเป็นยาเลือกอันดับแรก (first-line drug) เช่นเดียวกับ lithium ในการรักษาช่วง acute mania และมีประสิทธิภาพเหนือกว่า lithium ในผู้ป่วย mixed episode รวมถึงมีการศึกษายืนยันถึงประสิทธิภาพในช่วง maintenance phase และ bipolar depression เช่นกัน อย่างไรก็ตาม การศึกษาทางคลินิกในช่วง bipolar depression ยังมีจำกัด หลักการเลือกใช้ valproic acid ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วจึงต้องคำนึงถึงประสิทธิภาพตามหลักฐานทางวิชาการที่รองรับ ร่วมกับความปลอดภัยจากการใช้ยาทั้งเรื่องของอาการไม่พึงประสงค์ และปฏิกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้น

Received: April 30th, 2016

Accepted: June 15th, 2016

คำสำคัญ: วอลโปริกแอซิด, โรคไบโพลาร์, อาการคลุ้มคลั่ง, อาการซึมเศร้าจากโรคไบโพลาร์

วัตถุประสงค์

1. ทราบถึงบทบาทของยา valproic acid ในการรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว
2. ทราบถึงเภสัชวิทยาที่สำคัญของยา valproic acid

สมองส่วนที่ควบคุมอารมณ์ เช่น limbic-related region เป็นผลให้เกิดอาการแสดงของอารมณ์ที่ผิดปกติดังที่พบในโรคอารมณ์สองขั้ว ความผิดปกติของวิถีสัญญาณภายในเซลล์ที่พบในโรคอารมณ์สองขั้วและเป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาที่สำคัญได้แก่

บทนำ

โรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorders) เป็นโรคเรื้อรังทางจิตเวชที่มีความสำคัญ และส่งผลกระทบต่อการทำงานหรือการใช้ชีวิตในสังคมของผู้ป่วย โดยผู้ป่วยจะมีความผิดปกติของอารมณ์แปรปรวนสลับไปมาระหว่างอาการฟุ้งพล่าน (mania) และอาการซึมเศร้า (depression) ซึ่ง valproic acid เป็นยากันชักชนิดหนึ่งที่มีการนำมาใช้รักษาโรคอารมณ์สองขั้วมาเป็นเวลานาน และได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในการรักษาช่วง acute mania และมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในช่วง maintenance phase และ bipolar depression เช่นกัน บทความนี้จะกล่าวถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ valproic acid ในโรคอารมณ์สองขั้ว

กลไกการออกฤทธิ์ของ valproic acid ในโรคอารมณ์สองขั้ว (1-3)

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคอารมณ์สองขั้ว (รูปที่ 1) พบว่าเกิดความผิดปกติตั้งแต่ในระดับโมเลกุล คือมีความผิดปกติในวิถีสัญญาณภายในเซลล์ (intracellular signaling pathway) ส่งผลให้สูญเสียความสามารถในการปรับตัวของเซลล์ประสาทเมื่อเกิดพยาธิสภาพขึ้น (neuroplasticity

- เอนไซม์ protein kinase C (PKC) เป็นเอนไซม์สำคัญที่พบได้ทั้งใน presynaptic และ postsynaptic neuron (พบที่ presynaptic neuron มากกว่า) เอนไซม์ PKC ที่ presynaptic neuron มีหน้าที่กระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาท เช่น NE และ DA ซึ่งในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว พบว่ามีการทำงานของเอนไซม์ PKC มากผิดปกติ ส่งผลให้มีการหลั่ง NE และ DA มากขึ้น ทำให้เกิดอาการ mania ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ PKC หรือยับยั้งการทำงานของสารสื่อประสาท DA และ NE จะสามารถบรรเทาอาการ mania (antimanic effect) ได้

- เอนไซม์ glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) เป็นเอนไซม์ที่มีฤทธิ์ proapoptosis และมีความสำคัญมากในวิถีสัญญาณภายในเซลล์ของผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว เนื่องจากเอนไซม์ GSK-3 β มีผลต่อการสร้างโปรตีน 2 ชนิด คือ brain-derived neurotrophic factor (BDNF) และ B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) ซึ่งเป็นโปรตีนสำคัญที่ช่วยในการปรับตัวของเซลล์ประสาทให้อยู่รอดและเจริญเติบโตเป็นปกติ ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว พบว่ามีเอนไซม์ GSK-3 β ที่มากผิดปกติ ทำให้ BDNF และ Bcl-2 ลดลง ทำให้เกิดความผิดปกติทางอารมณ์ทั้งเรื่องของ depression และ mania การยับยั้ง GSK-3 β จึงเป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยา

abnormality) เมื่อความผิดปกติดังกล่าวเกิดใน

วิถีสัญญาณภายในเซลล์ชนิดอื่น เช่น เอนไซม์ protein kinase B (Akt) หรือ ERK/MAPK pathway การกระตุ้นเอนไซม์หรือวิถีสัญญาณผ่านกระบวนการเหล่านี้จะสามารถยับยั้งการทำงานของ GSK-3 β ได้

การให้ valproic acid จะช่วยควบคุมอารมณ์ให้มีภาวะปกติ โดยเชื่อว่าออกฤทธิ์ผ่านกลไกต่างๆ ดังนี้

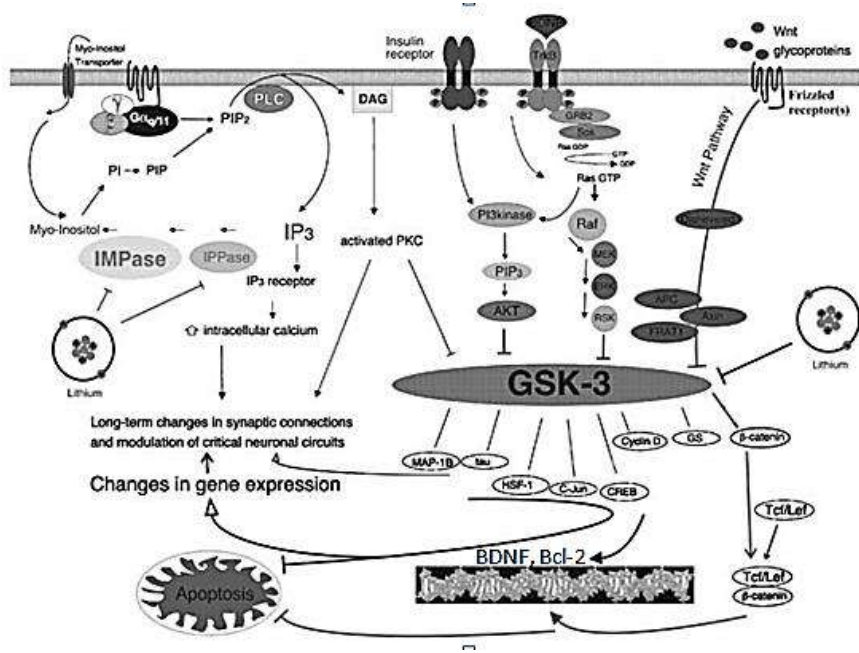
- เพิ่มการทำงานของ GABA ทำให้ได้ฤทธิ์ antimanic effect
- ยับยั้ง GSK-3 β ส่งผลเพิ่ม BDNF และ bcl-2 ช่วยยับยั้งการถูกทำลายของเซลล์ประสาท (antiapoptotic effect) และเพิ่มการสร้างเซลล์ประสาท (neurogenesis)
- กระตุ้นกระบวนการ ERK/MAPK pathway มีผลเพิ่ม BDNF และ bcl-2

เภสัชจลนศาสตร์ของ valproic acid (4)

Valproic acid เป็นยาที่ดูดซึมได้ดีในระบบทางเดินอาหาร (bioavailability 90%) และมีระดับยาสูงสุด

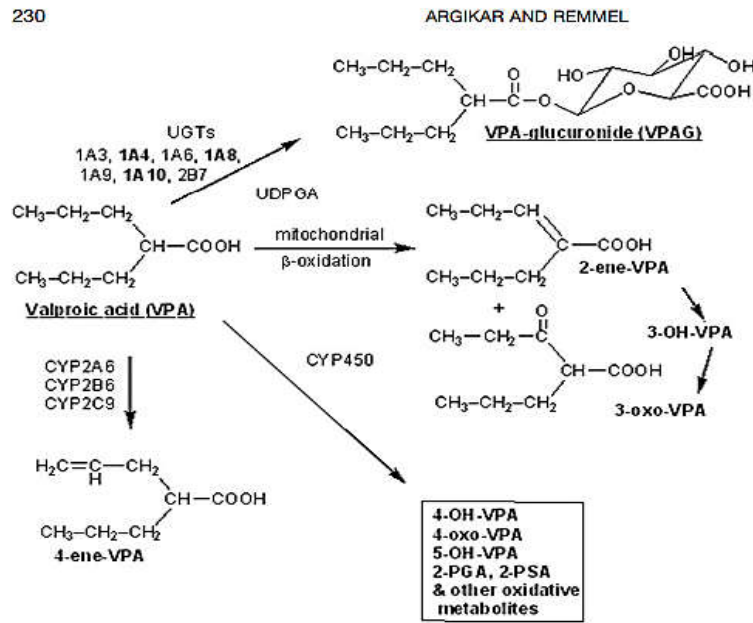
ที่สำคัญ

ในกระแสเลือด (peak concentration) ที่ 2-3 ชั่วโมง สำหรับรูปแบบยาน้ำหรือยาเม็ดรูปแบบปลดปล่อยเร็วที่ไม่เคลือบ (uncoated tablet) ส่วนรูปแบบยาเม็ดเคลือบ (enteric coated) และยาเม็ดออกฤทธิ์นาน (sustained release tablet) จะมีระดับยาสูงสุดที่ 3 - 5 และ 5 - 10 ชั่วโมง ตามลำดับ valproic acid เป็นยาที่จับกับโปรตีนในกระแสเลือดสูง ($\geq 90\%$) โดยพบว่าระดับยา valproic acid ที่สูงขึ้น การจับกับโปรตีนในกระแสเลือดจะเกิดการอิ่มตัว ที่ระดับยาสูงขึ้นจึงมีส่วนของยาในรูปอิสระ (free form) ที่มากขึ้นและเสี่ยงต่อการเกิดพิษจากยาได้ ดังนั้นเภสัชจลนศาสตร์ของ valproic acid จึงเป็นแบบ nonlinear pharmacokinetic ส่วนการเมแทบอลิซึม valproic acid มีการเมแทบอลิซึมผ่าน 3 กระบวนการหลัก คือผ่านทางปฏิกิริยา glucuronidation, cytochrome P450 (CYP 2C9, 2A6, 2B6) และผ่านทาง beta-oxidation มีปริมาณยาน้อยมากที่ขับทางไตในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง (รูปที่ 2)



รูปที่ 1 พยาธิ
เกิดโรคอารมณ์

230



ศิริวิทยาของการ
สองขั้ว (3)

รูปที่ 2 การเมแทบอลิซึมของ valproic acid (5)

ประสิทธิภาพของ valproic acid ในโรคอารมณ์
สองขั้ว

Valproic acid เป็นยากันชักที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้การรับรองในการรักษาโรคอารมณ์สองขั้วในช่วง acute mania และมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในช่วง maintenance phase และ bipolar depression เช่นกัน (6) โดยมีรายละเอียดดังนี้

- acute mania มีการศึกษาทางคลินิกเป็นจำนวนมากที่แสดงถึงประสิทธิภาพของ valproic acid ทั้ง การให้ เป็น ยา เดี่ยว (monotherapy) หรือให้ ร่วมกับ ยา ชนิดอื่น (combination therapy) อัตราการตอบสนอง (response rate) ของ valproic acid ใน acute mania อยู่ที่ร้อยละ 48-53 โดยมีประสิทธิภาพที่ใกล้เคียงกับลิเทียม (lithium) (6-9) ตัวอย่าง

ประสิทธิภาพของ valproic acid, ลิเทียม และยา หลอก ในผู้ป่วย acute mania ผลการศึกษาพบว่า valproic acid มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับลิเทียม และเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอัตราการตอบสนองของ valproic acid, ลิเทียม และยาหลอกคือร้อยละ 48, 49 และ 25 ตามลำดับ และเมื่อดูในกลุ่ม mixed episode พบว่า valproic acid มีประสิทธิภาพเหนือกว่าลิเทียม

ในส่วนของการให้ร่วมกับยาอื่น มีการศึกษาของ Woo YS และคณะ (11) ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่มีอาการ manic ครั้งแรก เพื่อเปรียบเทียบอัตราการกลับเข้ารับการรักษาซ้ำที่โรงพยาบาลภายใน 1 ปี หลังได้รับยา valproic acid ร่วมกับยารักษาโรคจิตเภท (antipsychotics) และลิเทียมร่วมกับยารักษาโรคจิตเภท พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมร่วมกับยารักษาโรคจิตเภท มีอัตรา

การศึกษาทางคลินิกที่สำคัญ ได้แก่ การศึกษาของ Bowden และ คณะ (10) ได้ทำการเปรียบเทียบ 23.1 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ valproic acid ร่วมกับยา รักษาโรคจิตเภท อัตราการกลับเข้ารับการรักษาซ้ำที่ โรงพยาบาลร้อยละ 13.3 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

- bipolar depression แม้จะมียาจำนวนมากที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วในช่วง acute mania อย่างไรก็ตาม ยาที่ใช้ใน bipolar depression มีอยู่อย่างจำกัด โดยยาที่องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้การรับรองคือ quetiapine และ olanzapine ร่วมกับ fluoxetine ส่วนยาอื่นที่มีการศึกษายืนยันถึงประสิทธิภาพ เช่น lamotrigine และลิเทียม ส่วน valproic acid ถือเป็นยาอีกชนิดที่มีการศึกษาใน bipolar depression ในปี 2010 Bond DJ และคณะ (12) ได้ทำการศึกษาแบบ meta-analysis เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง valproic acid และยาหลอก โดยรวบรวมการศึกษาที่เป็นแบบ randomized placebo-controlled trials ทั้งหมด 4 การศึกษา มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 142 คน ผลการศึกษาพบว่า valproic acid มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกอย่างชัดเจน โดยมีอัตราการตอบสนองต่อโรคที่ร้อยละ 39.3 เทียบกับยาหลอก คือ ร้อยละ 17.5 แม้การศึกษานี้จะมีจำนวนผู้ป่วยค่อนข้างน้อยและจำเป็นต้องรอการศึกษาอื่นเพื่อยืนยันผลดังกล่าว อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ถือเป็นข้อมูลเบื้องต้นที่แสดงถึงประสิทธิภาพของ valproic acid ใน bipolar depression ได้

- maintenance therapy จากการศึกษาของ Bowden CL และคณะ (13) แบบ

การกลับเข้ารับการรักษาซ้ำที่โรงพยาบาลร้อยละ

ลิเทียม และยาหลอกในการรักษาช่วง maintenance therapy ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วจำนวน 369 คน ทำการศึกษาเป็นระยะเวลา 1 ปี ผลการศึกษาพบว่าระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการกำเริบ (time to any mood episode) ซึ่งเป็นผลลัพธ์หลักของการศึกษา (primary outcome) ไม่มีความแตกต่างกันในสามกลุ่ม อย่างไรก็ตาม valproic acid มีอัตราการหยุดยาเนื่องจากอาการของโรคกำเริบน้อยกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ และมีแนวโน้มดีกว่าลิเทียม ในการยืดระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการกำเริบแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาของ Cipriani A และคณะ (14) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ systematic review เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ valproic acid ในการรักษาช่วง maintainance phase โดยรวบรวมการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial จำนวนทั้งหมด 6 การศึกษา ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 876 คน ผลการศึกษาพบว่า valproic acid มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.68, 95% CI 0.49 to 0.93) แต่ประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับลิเทียม (RR 1.02, 95% CI 0.87 to 1.20) นอกจากนี้พบว่าเมื่อใช้ยา valproic acid ร่วมกับลิเทียม จะช่วยป้องกันการกลับเป็นซ้ำดีกว่าการใช้ valproic acid เพียงอย่างเดียว (RR 0.78, 95% CI 0.63 to 0.96)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ valproic acid

1. อาการไม่พึงประสงค์ที่ขึ้นกับขนาดยา (Dose-related ADR)
 - อาการไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดิน

multicenter, randomized, double-blind โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง divalproex,

- ทัวไปเมื่อใช้ต่อเนื่องจะสามารถทนต่อยาได้ (4)

- อาการไม่พึงประสงค์ในระบบประสาทส่วนกลาง อาการที่พบบ่อยคือ tremor ซึ่งสัมพันธ์กับขนาดยา (พบได้ถึงร้อยละ 60 ในผู้ป่วยที่ได้รับ valproic acid และมีระดับยาในกระแสเลือดมากกว่า 80 µg/ml) (4)

- Encephalopathy ยังไม่ชัดเจนว่าสัมพันธ์กับขนาดยาหรือไม่ และอาการที่เกิดขึ้นอาจสัมพันธ์กับภาวะ hyperammonemia หรือไม่ก็ได้ (4)

2.อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่สัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา (idiosyncratic ADR)

- เกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) สัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ จากการศึกษาของ Nasreddine W และคณะ (15) ได้ทำการศึกษถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา valproic acid ในกระแสเลือดกับการเกิดภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ผลการศึกษาพบว่าระดับยา valproic acid ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ผู้หญิงมีความเสี่ยงมากกว่าผู้ชาย โดยความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเกร็ดเลือดต่ำสูงขึ้นชัดเจนที่ระดับยา valproic acid มากกว่า 100 µg/ml ในเพศชาย และมากกว่า 130 µg/ml ในเพศหญิง ก่อนให้ valproic acid ควรตรวจ complete blood count และตรวจทุก 6 เดือนหลังได้รับยา

- Fatal hepatotoxicity เกิดน้อยแต่รุนแรงถึงชีวิตได้ (พบ 1 ใน 10,000) หากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย คือ อายุน้อยกว่า 2 ปี มีภาวะ mental retardation หรือได้รับยากันชักหลายชนิด

อาหาร มักพบได้บ่อย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร

การทำงานของตับ และตรวจทุก 6 เดือนหลังได้รับยา (4)

- Pancreatitis เกิดน้อยแต่รุนแรงถึงชีวิตได้ ไม่สัมพันธ์กับขนาดยา กรณีเกิด pancreatitis จาก VPA ไม่ควรให้กลับไปใช้ใหม่ เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด recurrent pancreatitis กรณีผู้ป่วยมีอาการที่สัมพันธ์กับ pancreatitis ควรตรวจวัด pancreatic enzyme เช่น amylase, lipase (16-18)

- ผอมร่วง พบได้ประมาณร้อยละ 2-12 พบว่าอาการดังกล่าวสามารถกลับมาเป็นปกติได้ขณะที่ยังใช้อยู่ (4)

3.อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการใช้ในระยยะยาว

- น้ำหนักตัวเพิ่ม (weight gain) ถือเป็นปัญหาสำคัญที่พบบ่อยของ valproic acid ในทางคลินิก พบได้ถึงร้อยละ 10-70 (19) ในระยยะยาวมีผลเพิ่มน้ำหนักค่อนข้างมาก (ร้อยละ 70 ของผู้ที่ได้รับ valproic acid มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 4 กิโลกรัม) บางการศึกษาพบน้ำหนักตัวเพิ่มได้ถึง 5-50 กิโลกรัม (20) พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวไม่สัมพันธ์กับขนาดยา (dose-independent) และสิ่งสำคัญคือภาวะน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นสามารถเกิดขึ้นตลอดระยะเวลาที่ใช้ valproic acid (no plateau effect) (19, 21)

- ประจำเดือนผิดปกติ (menstrual disorder) และ polycystic ovary syndrome (PCOS) ควรใช้อย่างระมัดระวังในหญิงวัยเจริญพันธุ์ (4)

ร่วมกัน (AED polytherapy) จะมีความเสี่ยงสูงขึ้น (พบ 1 ใน 500) ก่อนให้ valproic acid ควรตรวจหญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความพิการแต่กำเนิดของทารก เช่น ความผิดปกติของท่อระบบประสาท (neural tube defect) โดยความผิดปกติที่เกิดขึ้นพบว่ามีความสัมพันธ์กับขนาดยาและความเข้มข้นสูงสุดของยาในกระแสเลือด (peak concentration) (4)

ปฏิกิริยาระหว่าง valproic acid กับยาชนิดอื่น

valproic acid มีการเมแทบอลิซึมผ่าน uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) และ CYP เป็นหลัก รวมถึงมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP 2C9, 2C19 และเอนไซม์ UGT จึงเกิดปฏิกิริยากับยาอื่นหลายชนิด โดยพบว่าผลของ valproic acid ต่อการเปลี่ยนแปลงระดับยาอื่นที่สำคัญ มีดังนี้

- valproic acid มีผลยับยั้ง CYP 2C9 และ 2C19 ทำให้ระดับ phenobarbital ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 30-50 ทำให้เสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์ของ phenobarbital อาจต้องลดขนาดยา phenobarbital ลงถึงร้อยละ 80 เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น (22-24)

- valproic acid มีผลยับยั้ง UGT1A4 ทำให้ระดับ lamotrigine ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น และเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ คือ ผื่น ซึ่งอาจรุนแรงถึงขั้น Steven-Johnsons syndrome ดังนั้น จึงต้องลดขนาดยา lamotrigine ลงร้อยละ 50 (22-25)

- valproic acid มีผลเพิ่มระดับ CBZ-10,11-epoxide ซึ่งเป็นเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ของ carbamazepine จาก การ ยับ ยั้ง epoxide

การใช้ valproic acid ในหญิงตั้งครรภ์

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ valproic acid ใน carbamazepine (22-24)

- การใช้ valproic acid ร่วมกับ phenytoin พบว่า ปฏิกิริยาระหว่างยาที่เกิดขึ้น มีความซับซ้อนเนื่องจากอาจมีผลทั้งเพิ่มหรือลดระดับ phenytoin ในกระแสเลือดได้ จากกลไกการแทนที่ในการจับกับโปรตีนในกระแสเลือดร่วมกับการยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้ในการเมแทบอลิซึม phenytoin (CYP2C9/2C19) อย่างไรก็ตาม โดยทั่วไปพบว่าการที่ valproic acid แทนที่ phenytoin ในการจับกับโปรตีนในกระแสเลือด ส่งผลให้ระดับยา phenytoin ในรูปอิสระมากขึ้น จึงมีผลเพิ่มเมแทบอลิซึมของยาที่จับ ส่งผลให้ระดับยาโดยรวมของ phenytoin ในกระแสเลือดลดลง แต่ระดับยาในรูปอิสระมักไม่เปลี่ยนแปลงหรืออาจมากขึ้น ดังนั้น กรณีใช้ valproic acid ร่วมกับ phenytoin หากพบระดับยาโดยรวมของ phenytoin ลดลง อาจไม่จำเป็นต้องเพิ่มขนาดยา phenytoin เนื่องจากระดับยาในรูปอิสระซึ่งเป็นรูปที่ออกฤทธิ์มักไม่เปลี่ยนแปลงหรืออาจเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม สิ่งสำคัญ คือ การติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาดังกล่าวร่วมกัน (29)

- การใช้ valproic acid ร่วมกับยาด้านซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic antidepressants จะมีผลเพิ่มระดับยา amitriptyline และ nortriptyline ถึงร้อยละ 50-60 ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาดังกล่าว เช่น การชัก หรือหัวใจเต้นผิดจังหวะ (27)

- การใช้ valproic acid ร่วมกับยาด้านไวรัสเอดส์ไอวี zidovudine พบว่าทำให้ระดับ zidovudine ในกระแสเลือดสูงขึ้นถึง 2-3 เท่าและ

hydrolase ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ โดยไม่มีผลต่อระดับยา

เอนไซม์ UGT2B7 (28)

- valproic acid มีผลเพิ่มระดับยา lorazepam ประมาณร้อยละ 20 และสามารถแทนที่ diazepam ในการจับกับโปรตีนในกระแสเลือดมีผลเพิ่ม diazepam ในรูปอิสระจึงอาจเกิดพิษจากยาดังกล่าวได้ กรณีใช้ร่วมกันควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น (4)

ส่วนผลของยาอื่นที่ส่งผลต่อระดับยา valproic acid ในกระแสเลือด คือ

- การใช้ยากันชักที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ (enzyme inducers) มีผลเพิ่มการเมแทบอลิซึมของยา valproic acid (ผ่านทาง CYP2C9/2C19 และ UGT) ทำให้ระดับยาในกระแสเลือดลดลง ส่งผลให้ประสิทธิภาพในการควบคุมโรคลดลง (22, 23) เช่น การใช้ phenytoin, carbamazepine และ phenobarbital ร่วมกับ valproic acid มีผลลดระดับ valproic acid ถึงร้อยละ 49, 66 และ 76 ตามลำดับ (26) และยังเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ (hepatotoxicity) จากการเพิ่มเมแทบอลิท์ที่เป็นพิษต่อตับ (4-ene-VPA)

- ยารักษาโรคซึมเศร้าบางชนิดที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ (enzyme inhibitors) เช่น fluoxetine สามารถยับยั้งการเมแทบอลิซึมของยา valproic acid (ผ่านทาง CYP2C9/2C19) ทำให้ระดับยา valproic acid สูงขึ้นและเสี่ยงต่อการเกิดพิษ กรณีได้รับร่วมกันจึงต้องคอยติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจาก valproic acid (4)

- ยาต้านอักเสบกลุ่ม NSAIDs บางชนิด พบว่า aspirin และ naproxen สามารถแทนที่ valproic acid ในการจับกับโปรตีนในกระแสเลือดมีผลเพิ่ม

เสี่ยงต่อการเกิดพิษ เนื่องจาก valproic acid ลดการเมแทบอลิซึม zidovudine ผ่านการยับยั้ง

- ยาต้านวัณโรคที่มีผลต่อการทำงานของ

เอนไซม์ที่ใช้เมแทบอลิซึมยา valproic acid เช่น isoniazid ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ และ rifampin ซึ่งมีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ มีผลเพิ่มและลดระดับยา valproic acid ในกระแสเลือด ตามลำดับ (4)

- การใช้ยาต้านแบคทีเรียกลุ่ม carbapenems ทุกชนิด เช่น imipenem, meropenem และ ertapenem ร่วมกับ valproic acid พบว่า สามารถลดระดับยา valproic acid ได้มาก ส่งผลให้ประสิทธิภาพในการควบคุมโรคของ valproic acid ลดลงและเสี่ยงต่อการกำเริบของโรค จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาดังกล่าวร่วมกัน กรณีจำเป็นต้องใช้ยาดังกล่าวร่วมกัน ต้องติดตามระดับยา valproic acid อย่างใกล้ชิด ร่วมกับพิจารณาเพิ่มขนาดยา valproic acid, เพิ่มยาชนิดอื่นร่วมด้วย หรือเปลี่ยนยา valproic acid เป็นยาชนิดอื่น (29-32)

ขนาดยาที่ใช้และระดับยาในกระแสเลือด (6)

ขนาดยาเริ่มต้นของ valproic acid ที่แนะนำคือ 20-30 mg/kg/day โดยขนาดยาทั่วไปอยู่ในช่วงประมาณ 750-3,000 mg/day โดยค่าระดับยาในกระแสเลือดที่แนะนำในการรักษาโรคอารมณ์สองขั้ว คือ 50-125 µg/ml โดยทั่วไปเริ่มเห็นผลการรักษาอาการ mania ภายใน 1 สัปดาห์ หากต้องการให้เห็นผลการรักษาอย่างรวดเร็วอาจพิจารณาให้เป็น loading dose ก่อนในขนาด 20-30 mg/kg

บทสรุป

ระดับยา valproic acid ในรูปอิสระและเสี่ยงต่อการเกิดพิษได้ (4) จัดเป็นยาเลือกอันดับแรก (first-line drug) เช่นเดียวกับ lithium ในการรักษาช่วง acute mania และมีประสิทธิภาพเหนือกว่า lithium ในผู้ป่วย mixed episode รวมถึงมีการศึกษายืนยันถึงประสิทธิภาพในช่วง maintenance phase และ bipolar depression เช่นกัน อย่างไรก็ตาม การศึกษาทางคลินิกในช่วง bipolar depression ยังมีจำกัด ส่วนด้านความปลอดภัยในการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน มือสั่น และน้ำหนักเพิ่ม อย่างไรก็ตาม ควรระมัดระวังอาการไม่พึงประสงค์บางชนิดที่แม้จะเกิดขึ้นน้อยแต่มีความรุนแรงมากโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น ความเป็นพิษต่อตับ ความเป็นพิษต่อตับอ่อน เกร็ดเลือดต่ำ เป็นต้น ดังนั้นการพิจารณาเลือกใช้ valproic acid ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว ต้องคำนึงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา

เอกสารอ้างอิง

- Schloesser RJ, Huang J, Klein PS, et al. Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacol.* 2008; 33: 110-33.
- Zarate CA, Singh J, Manji HK. Cellular plasticity cascades: Targets for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1006-20.
- Gould TD, Quiroz JA, Singh J, et al. valproic acid เป็นยาที่มักใช้ที่มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาโรคอารมณ์สองขั้วและ the molecular and cellular actions of current mood stabilizers. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 734-55.
- Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproic acid: A summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002; 16(10): 695-714.
- Argikar UA, Rummel RP. Effect of aging on glucuronidation of valproic acid in human liver microsomes and the role of UDP-glucuronosyltransferase UGT1A4, UGT1A8, and UGT1A10. *Drug Metab Dispos* 2009;37: 229-36.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2002; 159: 1-50.
- Bowden CL. Valproic acid. *Bipolar Disord* 2003; 5: 189-202.
- Rosa AR, Fountoulakis K, Siamouli M. Is anticonvulsant treatment of mania a class effect? Data from randomized clinical trials. *CNS Neurosci Ther.* 2011; 17:167-7.
- Singh V, Muzina DJ, Calabrese JR. Anticonvulsants in bipolar disorder. *Psychiatr Clin N Am* 2005; 28: 301-23.
- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et

- Emerging experimental therapeutics for bipolar disorders: insights from mania. *JAMA* 1994; 271: 918-24.
11. Woo YS, Jung YE, Jeong JH, et al. One-year rehospitalization rates of patients with first-episode bipolar mania receiving lithium or valproate and adjunctive atypical antipsychotics. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014;68(6):418-24.
 12. Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2010; 124: 228-34.
 13. Bowden CL, Calabrese JR, Mcelroy SL, et al. A randomized, controlled-trial 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 481-9.
 14. Cipriani A, Reid K, Young AH, et al. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art. No.: CD003196.
 15. Nasreddine W, Beydoun A. Valproic acid-induced thrombocytopenia: A prospective monotherapy study. al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of Valproic acid-induced pancreatitis:16 cases and review of the literature. *J Gastroenterol* 2007; 42: 39-48.
 17. Hamad A, Fawzi ME. Valproic acid associated acute pancreatitis. *Neuroscience* 2000; 5(3): 156-8.
 18. Campos JG, Guevara LG, Bolivar IV, et al. Acute pancreatitis associated to the use of valproic acid. *Arg Neuropsiquiatr* 2009; 67: 513-5.
 19. Verrotti A, Egidio CD, Mohn A, et al. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev* 2011; 12: e32-e43.
 20. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on body weight. *CNS drugs* 2003;17:781-91.
 21. Biton V, Mirza W, Montouris G, et al. Weight change associated with valproic acid and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001; 56: 172-7.
 22. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 61 (3): 246-55.
 23. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in

Epilepsia 2008; 49(3): 438-54.

16. Gerstner T, Busing D, Bell N, et al.

epilepsy: general features and interactions between antiepileptic

- drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 347-56.
24. Stephen JL. Drug treatment of epilepsy in elderly people: Focus on valproic acid. *Drugs aging* 2003; 20(2): 141-52.
25. Anderson GD. Children versus adults: Pharmacokinetic and adverse-effect difference. *Epilepsia* 2002; 43 (suppl 3); 53-9.
26. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, et al. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43 (4): 365-85.
27. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 473-81.
28. Birbeck GL, French JA, Perucca E, et al. Antiepileptic drug selection for people with HIV/ AIDS: Evidence-based guidelines from the ILAE and AAN. *Epilepsia* 2010; 53 (1): 207-14.
29. Mancl EE, Gidal BE. The effect of carbapenem antibiotics on plasma concentrations of valproic acid. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 2082-7.
30. Mori H, Takahashi K, Mizutani T. Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. *Drug Metab Rev* 2007; 39:647-57.
31. Gu J, Huang Y. Effect of concomitant administration of meropenem and valproic acid in an elderly Chinese patient. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009; 7: 26-33.
32. Suntimaleeworakul W, Patharachayakul S, Chusri S. Drug interaction between valproic acid and meropenem: a case report. *J Med Assoc Thai* 2012; 95(2): 293-5.