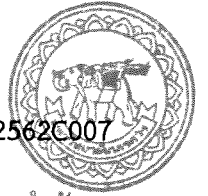


อภิธานการ

สัญญาเลขที่ R2562C007



สำนักหอสมุด

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาคาร์บามาเซป็นในผู้ป่วยโรค
อารมณ์สองขั้วชาวไทย

คณะผู้วิจัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภญ.จันทิมา เมทนีธร

หัวหน้าโครงการวิจัย

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

สำนักหอสมุด มหาวิทยาลัยนเรศวร

วันลงทะเบียน..... 4 กพ. 2565

เลขทะเบียน.....

เลขเรียกหนังสือ..... ๖ RC

483

.5.456

๑๒๔๙๖

256๒

โครงการวิจัยนี้ได้รับงบประมาณอุดหนุนการวิจัยจากงบประมาณรายได้
กองทุนวิจัย มหาวิทยาลัยนเรศวร ประจำปีงบประมาณ 2562

บทคัดย่อ

คาร์บามาเซป็นเป็นยากันชักกลุ่มเก่าที่มีการนำมาใช้ปรับอารมณ์ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว เนื่องจากยามีดัชนีการรักษาแคบ และมีความผันแปรระหว่างบุคคลสูง จึงจำเป็นต้องมีการติดตามระดับยาในเลือดเพื่อประกอบการปรับขนาดยาให้เหมาะสม โดยเภสัชจลนศาสตร์ประชากรมีบทบาทสำคัญในการปรับขนาดยาหลายชนิดที่มีดัชนีการรักษาแคบ ในปัจจุบันได้มีการศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาคาร์บามาเซป็นเป็นจำนวนมาก อย่างไรก็ตามการยังไม่พบการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อ 1) รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาคาร์บามาเซป็นจากการศึกษาก่อนหน้าเพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการพัฒนาแบบจำลองในผู้ป่วยชาวไทย 2) เพื่อสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาคาร์บามาเซป็นในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วชาวไทย และ 3) เพื่อศึกษาถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาคาร์บามาเซป็นในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วโดยชาวไทย โดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบครอบคลุมการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาคาร์บามาเซป็นทั้งหมดในมนุษย์สำหรับการพัฒนาแบบจำลองในการศึกษานี้ได้อาศัยการเก็บข้อมูลย้อนหลังของระดับยาคาร์บามาเซป็นในเลือดของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่สถาบันจิตเวชศาสตร์ สมเด็จพระเจ้าพี่นางเธอ เจ้าสุทนต์มณี กรุงเทพมหานคร จำนวน 60 ราย มาสร้างแบบจำลองโดยวิธี non-linear mixed effect โดยผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาคาร์บามาเซป็นจำนวน 23 การศึกษา โดยแบบจำลองที่ได้ส่วนมากเป็นแบบจำลองแบบหนึ่งห้อง ที่มีเภสัชจลนศาสตร์ของอัตราเร็วในการดูดซึมยาและการกำจัดยาแบบอันดับที่หนึ่ง สำหรับผลการพัฒนาแบบจำลองพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วชาวไทยพบว่าแบบจำลองที่เหมาะสมกับชุดข้อมูลคือแบบจำลองแบบหนึ่งห้องที่มีอัตราเร็วในการดูดซึมยา และอัตราเร็วในการกำจัดยาแบบอันดับที่หนึ่ง โดยไม่พบปัจจัยที่ส่งผลต่อพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาคาร์บามาเซป็นในกลุ่มตัวอย่างที่คัดเลือกเข้าการศึกษา ผลการประเมินประสิทธิภาพของแบบจำลองพบว่าแบบจำลองมีความเสถียร และมีประสิทธิภาพในการทำนายระดับยาคาร์บามาเซป็นอยู่ในระดับที่ยอมรับได้ โดยพิจารณาจากการวิเคราะห์บูทสเตรป การวิเคราะห์โดย visual predictive check และการประเมินประสิทธิภาพภายนอก

Abstract

Carbamazepine is a conventional antiepileptic drug that is also used to treat patients with bipolar disorder. Since the drug has a narrow therapeutic index and high interindividual variability, therapeutic drug monitoring is essential to aid drug dosage adjustment. Population pharmacokinetics plays an important role in individualized narrow therapeutic index drugs. Currently, several population pharmacokinetic models of carbamazepine have been conducted. Nonetheless, studies conducted in patients with bipolar disorder could not be found. Therefore, this study aimed to 1) summarize information regarding published population pharmacokinetics of carbamazepine to provide information for developing a model in Thai patients, 2) develop a population pharmacokinetic model of carbamazepine in Thai bipolar patients, and 3) to determine factors influencing pharmacokinetic parameters of carbamazepine in Thai bipolar patients. The systematic review covered all population pharmacokinetic studies of carbamazepine in human. As for model development, 60 carbamazepine concentrations were retrospectively collected from patients receiving therapy at Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry, Bangkok. The model was developed using a non-linear mixed-effect approach. The systematic review identified 23 carbamazepine population pharmacokinetic studies. Most of them were one-compartment models with first-order absorption and elimination. Regarding the results of model development in Thai bipolar patients, a one-compartment model with first-order absorption and elimination best described the data. No significant covariates on carbamazepine pharmacokinetic parameters could be identified in the included subjects. The results of the model evaluation indicated that the model was stable and has acceptable predictability in predicting carbamazepine concentrations as evidenced by bootstrap analysis, visual predictive check, and external evaluation.

สารบัญ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	3
การทบทวนวรรณกรรม	4
ส่วนที่ 1 โรคอารมณ์สองขั้ว	4
ส่วนที่ 2 ข้อมูลยา carbamazepine.....	5
ส่วนที่ 3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine	12
ขอบเขตของการวิจัย.....	17
ระเบียบวิธีวิจัย	18
รูปแบบการวิจัย	18
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	18
เครื่องมือวิจัย	19
วิธีการดำเนินการวิจัย.....	19
ผลการวิจัย	26
ผลการวิจัยส่วนที่ 1: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine.....	26
ผลการวิจัยส่วนที่ 2: การพัฒนาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine.....	49
อภิปรายและสรุปผลการวิจัย	58
ส่วนที่ 1:	58
ส่วนที่ 2:	64
ข้อเสนอแนะ.....	65
บรรณานุกรม.....	67

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) เป็นโรคความผิดปกติทางอารมณ์ โดยผู้ป่วยจะมีอารมณ์ที่เปลี่ยนแปลงไปมา 2 แบบ ได้แก่ อารมณ์ซึมเศร้า (depressive episode) และอารมณ์คึกคักมากกว่าปกติที่เรียกว่า mania หรือ hypomania โรคอารมณ์สองขั้ว สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด ได้แก่ โรคอารมณ์สองขั้วชนิดที่ 1 (bipolar I disorder) ซึ่งผู้ป่วยจะมีอาการแมนเนีย สลับกับอาการซึมเศร้า และโรคอารมณ์สองขั้วชนิดที่ 2 (bipolar II disorder) ซึ่งผู้ป่วยจะมีอาการไฮโปแมนเนีย สลับกับอาการซึมเศร้า อุบัติการณ์ชั่วชีวิต (lifetime incidence) ของโรคนี้นับประมาณร้อยละ 1 [1] จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก [2] พบว่าโรคอารมณ์สองขั้วเป็นสาเหตุลำดับที่ 9 ที่นำไปสู่ภาวะทุพพลภาพในผู้ป่วยอายุ 15-44 ปี [3]

การรักษาโรคอารมณ์สองขั้วในปัจจุบันจะใช้อยู่ในกลุ่มปรับอารมณ์ (mood stabilizing agents) โดยยาชนิดแรกที่แนะนำให้ใช้ในปัจจุบัน คือ ยาลิเทียม หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาลิเทียมสามารถให้ยาที่ใช้รักษาโรคลมชักเป็นยาชนิดที่สองได้ โดยยารักษาโรคลมชักที่มีการนำมาใช้รักษาโรคอารมณ์สองขั้ว ได้แก่ ยา valproic acid, carbamazepine และ lamotrigine เป็นต้น [4]

ยา carbamazepine เป็นยารักษาโรคลมชักกลุ่มเก่า (conventional antiepileptic drug) ที่มีการนำมาใช้ปรับอารมณ์ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) [5] และยังมีการนำมาใช้รักษาโรคปวดเส้นประสาทใบหน้า (trigeminal neuralgia) [6] เนื่องจากยา carbamazepine เป็นยาที่มีช่วงระดับยาที่ให้ผลในการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) ผู้ป่วยที่ได้รับยา carbamazepine จึงควรได้รับการติดตามระดับยาในเลือดว่าอยู่ในช่วงการรักษาหรือไม่ หากระดับยาดำหรือสูงกว่าช่วงการรักษา อาจทำให้ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือเกิดพิษจากยาได้ โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับขนาดยา (dose dependent) ได้แก่ อาการเซ (ataxia) การเห็นภาพซ้อน (diplopia) การมึนงง (dizziness) การมองเห็นไม่ชัด (blurred vision) เป็นต้น [7]

โดยปกติแล้วการบริหารยา carbamazepine สำหรับรักษาภาวะแมนเนีย จะเริ่มจากขนาดยาต่ำๆ 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง แล้วจึงปรับเพิ่มขนาดยาขึ้นทุก ๆ 3-4 วัน จนได้ระดับยาอยู่ในช่วงการรักษาที่ต้องการ โดยจะมีการติดตามอาการทางคลินิกและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด นอกจากนี้การบริหารยา carbamazepine โดยวิธีนี้ยังมีข้อจำกัดในเรื่องของความผันแปรระหว่างบุคคล (intersubject variability)

ที่ค่อนข้างสูง [7, 8] จึงได้มีผู้พัฒนาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine เพื่อศึกษาถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine และนำมาใช้ประกอบการปรับขนาดยาให้เหมาะสม อย่างไรก็ตาม การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine ส่วนมากทำในผู้ป่วยโรคลมชัก [9-27]

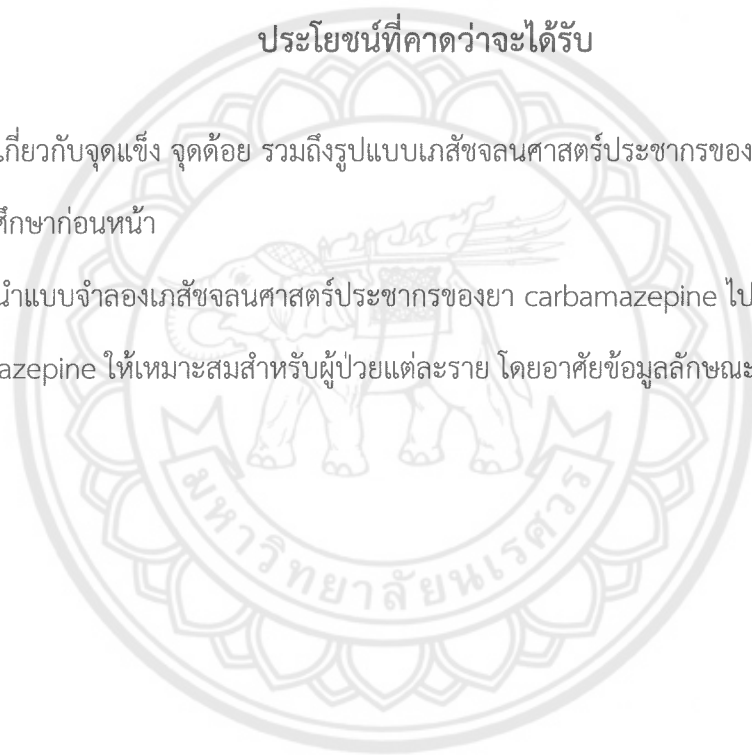
จากการทบทวนวรรณกรรม พบการศึกษาของ Mohammadpoor และคณะ [28] ได้รายงานว่าอัตราการกำจัดยา carbamazepine (carbamazepine clearance; CL_{CBZ}) ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว แตกต่างจากในผู้ป่วยโรคลมชัก โดยพบว่า อัตราการกำจัดยา carbamazepine ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว มีค่าสูงกว่าในผู้ป่วยโรคลมชัก (0.128 ลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม และ 0.112 ลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ทำในกลุ่มผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วจำนวน 41 รายเท่านั้น และยังไม่มีการศึกษาอื่นที่ยืนยันผลของศึกษานี้ ประกอบกับ จากเหตุผลที่กล่าวมาข้างต้นถึงช่องว่างของงานวิจัย (research gap) ด้านเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine ทำให้ผู้วิจัยต้องการพัฒนาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine และศึกษาถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วชาวไทย

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. เพื่อรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine จากการศึกษาก่อนหน้านี้ สำหรับใช้ประกอบการพัฒนาแบบจำลองในผู้ป่วยชาวไทย
2. เพื่อสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วชาวไทย
3. เพื่อศึกษาถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วชาวไทยโดยใช้แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากร

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ข้อมูลเกี่ยวกับจุดแข็ง จุดด้อย รวมถึงรูปแบบเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine จากการศึกษาก่อนหน้านี้
2. สามารถนำแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine ไปใช้ในการปรับขนาดยา carbamazepine ให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยอาศัยข้อมูลลักษณะประชากรของผู้ป่วย



การทบทวนวรรณกรรม

การทบทวนวรรณกรรมแบ่งเป็น 3 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 โรคอารมณ์สองขั้ว

ส่วนที่ 2 ข้อมูลของยา carbamazepine

ส่วนที่ 3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine

ส่วนที่ 1 โรคอารมณ์สองขั้ว

โรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) เป็นภาวะความผิดปกติทางอารมณ์ที่ผู้ป่วยจะมีอารมณ์ที่สลับไปมา ระหว่างอารมณ์คึกคัก (mania) หรือ อารมณ์คึกคักระดับต่ำ (hypomania) ที่มากกว่าคนปกติ กับ อารมณ์ซึมเศร้า (major depression) ในผู้ป่วยบางราย อาจแสดงอารมณ์ทั้งสองอย่างร่วมกัน หรือที่เรียกว่า mixed episode โรคอารมณ์สองขั้ว สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด [29] ดังนี้

1. โรคอารมณ์สองขั้วชนิดที่ 1 (bipolar I) ผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วชนิดนี้จะมีภาวะคึกคัก หรืออาจมีอาการแบบผสม คือ มีภาวะคึกคัก สลับกับภาวะซึมเศร้า
2. โรคอารมณ์สองขั้วชนิดที่ 2 (bipolar II) ผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วชนิดนี้จะมีภาวะซึมเศร้า หรือ มีอารมณ์คึกคักระดับต่ำ แต่จะไม่แสดงอารมณ์คึกคัก หรือ แสดงอารมณ์ทั้งสองอย่างร่วมกัน

การรักษาโรคอารมณ์สองขั้ว

1. การรักษาอาการคึกคัก หรือ อาการคึกคักระดับน้อย

ยาหลักที่ใช้ในการรักษาอาการนี้ คือ กลุ่มยาปรับอารมณ์ (mood stabilizing agents) ได้แก่ lithium, valproic acid และยารักษาโรคจิตเวชกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotic agents) ได้แก่ clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีการใช้ยากลุ่ม benzodiazepine ในระยะแรกของการรักษาช่วงสั้น ๆ เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยนอนหลับ และลดอาการกระวนกระวาย [29]

2. การรักษาอาการซึมเศร้า

ยาหลักที่ใช้ในการรักษาอาการซึมเศร้า ได้แก่ lithium หรือ lamotrigine ในผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้องใช้ยาสองชนิดร่วมกัน หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาเพียงชนิดเดียว ยาอื่น ๆ ที่สามารถใช้ในการ

รักษาอาการซึมเศร้า ได้แก่ ยาต้านซึมเศร้ากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) เช่น fluoxetine, citalopram, sertraline, paroxetine เป็นต้น หรือยาต้านซึมเศร้ากลุ่ม serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SNRI) เช่น venlafaxine , duloxetine เป็นต้น [29]

ส่วนที่ 2 ข้อมูลยา carbamazepine

1 ข้อมูลทั่วไป (general information)

ยา carbamazepine ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ให้ใช้สำหรับรักษาโรคลมชักในปี พ.ศ. 2511 ซึ่งต่อมาได้มีการรับรองให้ใช้ในการรักษาโรคปวดเส้นประสาทใบหน้า และโรคอารมณ์สองขั้ว ในปี พ.ศ. 2540 และ 2547 ตามลำดับ

กลไกการออกฤทธิ์ของยา carbamazepine ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคอารมณ์สองขั้วคาดว่าเกี่ยวข้องกับการยับยั้ง cAMP-dependent protein kinase (protein kinase A) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของ activator protein 2 (AP-2) ส่งผลให้มีการสร้าง calcium dependent cytosolic PLA₂ (cPLA₂) mRNA และโปรตีน ลดลง ซึ่งส่งผลให้ตัวรับ dopaminergic D₂ และ glutamatergic NMDA ส่งสัญญาณประสาทลดลง [30]

2 ข้อบ่งใช้ของยา carbamazepine (indication)

ยา carbamazepine ได้รับการรับรองให้ใช้สำหรับรักษาโรคลมชักหลายชนิดด้วยกัน [28] ได้แก่

1. โรคลมชักที่มีผลต่อส่วนใดส่วนหนึ่งของสมอง (partial seizure) โดยพบว่าผู้ป่วยโรคลมชักชนิดนี้มีการตอบสนองต่อยา carbamazepine ดีกว่าผู้ป่วยโรคลมชักชนิดอื่น ๆ
2. อาการชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัว (generalized tonic-clonic seizure)
3. อาการชักแบบผสม (mixed seizure) และอาการชักแบบเหม่อลอย (absence seizure)

นอกจากนี้ยา carbamazepine ยังได้รับการรับรองให้ใช้รักษาโรคปวดเส้นประสาทบนใบหน้า รวมถึงใช้รักษาโรคอารมณ์สองขั้วชนิดที่ 1 (bipolar I) ด้วย [28]

3 ช่วงการรักษา (therapeutic range) และเวลาในการเก็บตัวอย่าง (sampling time)

ยา carbamazepine เปียยาที่มีช่วงระดับยาที่ให้ผลการรักษาที่ต้องการค่อนข้างแคบ โดยทั่วไปมีค่าอยู่ในช่วง 4-12 มิลลิกรัมต่อลิตร [8] อย่างไรก็ตาม ช่วงระดับยานี้เป็นช่วงระดับยาที่ได้รับการประเมินประสิทธิภาพในการรักษาโรคลมชักเท่านั้น แต่ก็ยังเป็นช่วงระดับยาที่แนะนำให้ใช้สำหรับการรักษาอาการอื่น ๆ

ด้วย แม้ว่าจะไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของระดับยาในช่วงนี้ต่อการรักษาอาการอื่น ๆ [31] การปรับยา carbamazepine ควรคำนึงถึงการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยร่วมด้วย ในผู้ป่วยบางราย แม้ว่าระดับยา carbamazepine จะอยู่ในช่วงของการรักษา แต่การตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยอาจยังไม่ดีพอ นอกจากนี้ ผู้ป่วยบางราย อาจมีการตอบสนองทางคลินิกเป็นที่น่าพอใจ แม้ว่าระดับยา carbamazepine จะต่ำกว่าช่วงการรักษา

เวลาในการเก็บตัวอย่างยา carbamazepine ขึ้นกับระยะเวลาของการรักษา และขึ้นกับวัตถุประสงค์ของแพทย์ว่าต้องการประเมินประสิทธิภาพหรือผลข้างเคียงจากการใช้ยา โดยปกติจะไม่ทำการตรวจวัดระดับยา carbamazepine ภายหลังจากให้ยาครั้งแรก ยกเว้นกรณีให้ยาขนาดสูงครั้งแรก (loading dose) ในการรักษาแบบเร่งด่วน และแพทย์ต้องการติดตามว่าระดับยา carbamazepine อยู่ในช่วงของการรักษาที่ต้องการหรือไม่ หากมีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาจะต้องคำนึงถึงการเกิด autoinduction เสมอ โดยปกติจะทำการเก็บตัวอย่างเลือดที่ระดับยาต่ำสุด (trough concentration) ก่อนการให้ยามื้อถัดไป ซึ่งมักเป็นตอนเช้าก่อนการให้ยาเพื่อเป็นการประเมินประสิทธิภาพของยา สาเหตุที่ไม่เก็บตัวอย่างในช่วงระดับยาสูงสุดในเลือด (peak concentration) เนื่องจากมีความแปรผันในกระบวนการดูดซึมยา carbamazepine ค่อนข้างสูง อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยบางรายที่มีอาการแสดงของผลข้างเคียงจากการใช้ยา อาจจำเป็นต้องเก็บตัวอย่างเลือดทันที โดยไม่จำเป็นต้องเป็นระดับยาต่ำสุดในเลือด [31]

4 เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)

การดูดซึมยา (absorption)

รูปแบบยา carbamazepine ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมีทั้งรูปแบบออกฤทธิ์ทันที (immediate release tablet) รูปแบบยาเม็ดออกฤทธิ์เนิ่น (control release tablet) และรูปแบบยาน้ำเชื่อม (syrup) [8] รูปแบบยาที่แตกต่างกันนี้สามารถส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine ได้ โดยเฉพาะกระบวนการดูดซึมยา ยา carbamazepine เป็นยาที่ละลายในไขมันได้ดี ด้วยจะค่อย ๆ ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารอย่างช้า ๆ เมื่อให้โดยวิธีรับประทาน โดยพบว่าระยะเวลาที่ระดับยาสูงสุดในกระแสเลือด (time to maximum concentration; T_{max}) ภายหลังจากรับประทานยารูปแบบปลดปล่อยทันที (immediate-release) อยู่ที่ประมาณ 6 ชั่วโมง (พิสัยเท่ากับ 2-24 ชั่วโมง) การรับประทานยา carbamazepine พร้อมอาหารที่มีไขมันสูงจะช่วยเพิ่มอัตราเร็วในการดูดซึมยา (rate of absorption) แต่ไม่ส่งผลต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึม (extent of absorption) เมื่อวัดจากพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาต่อเวลา (area under

the curve; AUC) เนื่องจากยา carbamazepine ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดอย่างช้า ๆ ดังนั้นปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อ gastrointestinal transit time จะส่งผลต่อชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ของยา carbamazepine [8] ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ (absolute bioavailability) ของยา carbamazepine แต่มีการศึกษาพบว่า สำหรับยา carbamazepine รูปแบบสารละลายสำหรับรับประทาน (oral solution) มีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ร้อยละ 100 [32] ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยา carbamazepine รูปแบบต่าง ๆ แสดงดังตารางที่ 1 ในบางรายที่รับประทานยา carbamazepine อาจพบระดับยาสูงสุด (maximum concentration; C_{max}) ในเลือด 2 ค่า ซึ่งเป็นผลมาจากอัตราการดูดซึมที่ช้า ประกอบกับยา carbamazepine ถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กส่วนต้นและส่วนปลาย [31] สำหรับยารูปแบบปลดปล่อยทันทีพบว่า มีค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของกระบวนการดูดซึมยาที่สูง นอกจากนี้ยังพบว่า กระบวนการดูดซึมยา carbamazepine มีการเปลี่ยนแปลงในช่วงเวลาที่ต่างกัน (circadian variation) [31]

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือด และขนาดยาที่รับประทาน พบว่ามีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง (linear relationship) ในช่วงขนาดยา 600-1,400 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างไรก็ตาม พบว่าที่ขนาดยาสูง ๆ การเพิ่มขึ้นของระดับยาที่สภาวะคงที่จะน้อยกว่าสัดส่วนโดยตรง ซึ่งแสดงถึงการอิ่มตัวของกระบวนการดูดซึมยา โดยขนาดยารูปแบบปลดปล่อยทันทีที่สูงกว่า 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม จะมีการดูดซึมที่ลดลง [31] การศึกษาส่วนมากพบว่ายา carbamazepine มีอัตราเร็วในการดูดซึมยาแบบอันดับที่หนึ่ง อย่างไรก็ตาม พบการศึกษาที่รายงานอัตราเร็วในการดูดซึมยาทั้งอันดับที่หนึ่ง ร่วมกับอันดับศูนย์ โดยร้อยละ 35 ของขนาดยาที่รับประทานถูกดูดซึมด้วยอัตราเร็วอันดับศูนย์ [33]

การกระจายยา (distribution)

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ยา carbamazepine กระจายตัวอย่างรวดเร็วไปยังหลายอวัยวะ โดยจะพบระดับยา carbamazepine ที่สูงในอวัยวะที่มีอัตราการไหลเวียนเลือดสูง เช่น ตับ ไต และสมอง โดยมีรายงานการตรวจพบระดับยา carbamazepine ในน้ำไขสันหลัง น้ำดี และน้ำลาย [6] นอกจากนี้ยังมีการตรวจพบระดับ carbamazepine 10,11 epoxide ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ของยาในน้ำไขสันหลังด้วย ยา carbamazepine สามารถผ่านรกและสะสมในตัวอ่อนได้ [31] ปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution; V_d) ของยา carbamazepine ในมนุษย์มีค่าประมาณ 1.4 ลิตรต่อกิโลกรัม อย่างไรก็ตามค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา carbamazepine มีความผันแปรในแต่ละช่วงอายุ ยาสามารถจับกับพลาสมาโปรตีนได้สูงถึงร้อยละ 75 โดยจับได้ทั้งกับ albumin และ alpha 1-acid glycoprotein (AAG) เนื่องจาก

AAG จะมีความผันแปรไปตามการเกิดการอักเสบหรือการติดเชื้อ ดังนั้นทำให้ความเข้มข้นของยา carbamazepine ในรูปอิสระระหว่างบุคคลมีความแตกต่างกันค่อนข้างสูง [7, 8] การจับกับพลาสมาโปรตีนของยา carbamazepine ในทารกมีค่าต่ำกว่าในเด็ก และในผู้ใหญ่ นอกจากนี้ยังพบว่า ยา carbamazepine สามารถจับกับ nonglycated-albumin ซึ่งจะมีปริมาณลดลงในผู้สูงอายุ ทำให้ผู้สูงอายุมีระดับยา carbamazepine รูปอิสระ (free carbamazepine concentration) ที่สูงกว่าในผู้ใหญ่ และมีการตอบสนองต่อยา carbamazepine ที่มากกว่า [34] ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา carbamazepine และการจับกับพลาสมาโปรตีนในแต่ละช่วงอายุแสดงดังตารางที่ 2

ในปัจจุบันยังไม่ขอแนะนำให้มีการตรวจติดตามระดับยา carbamazepine รูปอิสระ ประกอบกับยังไม่มีการกำหนดช่วงระดับยา carbamazepine รูปอิสระที่ให้ผลในการรักษา อย่างไรก็ตาม อาจมีการตรวจวัดระดับยา carbamazepine รูปอิสระในผู้ป่วยที่พบว่า การตอบสนองทางคลินิก ไม่สอดคล้องกับระดับยา carbamazepine มีรายงานระดับยา carbamazepine รูปอิสระในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่สูงขึ้น ซึ่งคาดว่าเป็ผลมาจากระดับ nonglycosylated albumin ที่ลดลง ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจจำเป็นต้องติดตามระดับยา carbamazepine รูปอิสระ [35]

การกำจัดยา (elimination)

ยา carbamazepine ถูกเมตาบอไลซ์ที่ตับสูงถึงร้อยละ 99 โดยน้อยกว่าร้อยละ 2 ของขนาดยาที่ได้รับจะถูกขับออกทางไตในรูปไม่เปลี่ยนแปลง (unchanged form) กระบวนการเมตาบอไลซ์ยา carbamazepine ที่ตับเกิดผ่านกระบวนการที่สำคัญ ดังนี้ oxidation, hydroxylation, และ conjugation กับ glucuronic acid และ sulfur โดยกระบวนการ oxidation เป็นกระบวนการหลักที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยา carbamazepine (ร้อยละ 65) โดยเอนไซม์หลักที่ใช้ในนี้คือ cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) เมตาบอไลต์หลักที่ได้จากกระบวนการ oxidation นี้ คือ carbamazepine 10, 11 epoxide ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (active metabolite) โดยเมตาบอไลต์นี้จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ epoxide hydrolase ได้เป็น carbamazepine 10, 11 epoxide-diol เอนไซม์อื่น ๆ ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยา carbamazepine ได้แก่ CYP1A2, CYP2C9 และ uridine diphospho-glucuronosyltransferase (UGT) ซึ่งเปลี่ยนแปลงยา carbamazepine ได้เป็นเมตาบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (inactive metabolite) ยา carbamazepine ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง (ร้อยละ 1-3) และเมตาบอไลต์ของยา carbamazepine จะถูกขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 72 และทางอุจจาระร้อยละ 28

ยา carbamazepine สามารถเหนี่ยวนำเอนไซม์ที่ใช้ในการเมตาบอลิซึมตัวเอง (auto-induction) ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วง 2-4 สัปดาห์แรกของการได้รับยา ซึ่งส่งผลให้อัตราการกำจัดยา carbamazepine สูงขึ้น การได้รับยาอื่นที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำ หรือยับยั้งกลุ่มเอนไซม์ CYP450 จะส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงยา carbamazepine และส่งผลต่อระดับยา carbamazepine ในเลือด อัตราการกำจัดยา carbamazepine แตกต่างกันในแต่ละช่วงอายุ แสดงดังตารางที่ 3 โดยพบว่าในเด็กอายุ 2-15 ปี จะมีอัตราการกำจัดยา carbamazepine ลดลงเมื่ออายุ และน้ำหนักเพิ่มขึ้น [31]

ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา carbamazepine มีค่า 24-60 ชั่วโมง และ 12-17 ชั่วโมง สำหรับการได้รับยาครั้งแรก และการได้รับยาต่อเนื่องตามลำดับ [7, 8, 31] ในผู้ที่ได้รับยา carbamazepine ร่วมกับยากันชักที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำ CYP450 พบว่าค่าครึ่งชีวิตของยาจะลดลงเหลือประมาณ 5-14 ชั่วโมง สำหรับ carbamazepine 10, 11 epoxide มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 25-43 ชั่วโมง ระยะเวลาที่ระดับยา carbamazepine เข้าสู่สภาวะคงที่ขึ้นกับระยะเวลาในการเหนี่ยวนำเอนไซม์ที่ใช้ในการเมตาบอลิซึมตัวเอง

ตารางที่ 1 ชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยา carbamazepine รูปแบบต่าง ๆ [31]

รูปแบบยา	ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์
Intravenous	ไม่มีรายงาน
Immediate-release tablets	0.85-0.9
Extended-release capsules and tablets	0.85-0.9
Chewable tablets	0.85-0.9
Oral suspension	1

ตารางที่ 2 ปริมาณการกระจายตัวและการจับกับพลาสมาโปรตีนของยา carbamazepine [31]

ช่วงอายุ	ปริมาณการกระจายตัว (ลิตรต่อกิโลกรัม)	การจับกับพลาสมาโปรตีน (ร้อยละ)
ทารก (neonates)	1.5	65-70
เด็ก (children)	1.91	75
ผู้ใหญ่ (adults)	0.6-2	75

ตารางที่ 3 อัตราการกำจัดยา carbamazepine ภายหลังจากได้รับยาครั้งแรก (initial dosing) และการได้รับยาหลายครั้ง (chronic dosing) ในแต่ละช่วงอายุ [31]

อายุ (ปี)	อัตราการกำจัดยา carbamazepine (ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม)
Initial dosing	
0-3	0.32
4-9	0.19
10-15	0.12
> 15	0.01-0.03
Chronic dosing	
≤ 15	0.05-0.4
> 15	0.05-0.1

5 อาการไม่พึงประสงค์ (adverse drug reactions)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา carbamazepine มีหลายแบบด้วยกัน โดยมีรายงานว่าหากระดับยา carbamazepine สูงกว่า 15 มิลลิกรัมต่อลิตร ผู้ป่วยอาจแสดงอาการต่าง ๆ ดังนี้ dizziness, ataxia, drowsiness, nausea, vomiting, tremor, agitation, nystagmus, blurred vision, diplopia, coma, seizures เป็นต้น โดยทั่วไปจะพบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา carbamazepine ในผู้ป่วยที่

ได้รับยาเพียงชนิดเดียวต่ำกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลายชนิดรวมกัน ในทางปฏิบัติ ซึ่งสามารถลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ได้ โดยค่อย ๆ ปรับขนาดยาช้า ๆ และเริ่มให้ยาในขนาดต่ำ หรืออาจเลือกใช้ยารูปแบบปลดปล่อยช้า (sustained-release, controlled-release) การค่อย ๆ ปรับขนาดยานี้จะทำให้ผู้ป่วยทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ของยาได้ดี [31]

อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่เกิดจากการใช้ยา carbamazepine ได้แก่ hyponatremia, syndrome of in appropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), osteomalacia ยังไม่พบการรายงานเกี่ยวกับระดับยาที่แน่นอนที่ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ แต่พบว่าอาการเหล่านี้สัมพันธ์กับขนาดยา carbamazepine ที่สูงและการใช้ยาเป็นระยะเวลานาน นอกจากนี้ยา carbamazepine ยังอาจก่อให้เกิดผื่นผิวหนังที่รุนแรงที่เรียกว่า Steven-Johnson reaction ซึ่งเป็นอาการที่ไม่สัมพันธ์กับขนาดยา อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่ไม่สัมพันธ์กับขนาดยา ได้แก่ hearing loss, alopecia, bone marrow suppression, aplastic anemia, agranulocytosis, leukopenia เป็นต้น [31]

6 อันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction)

ยา carbamazepine ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP450 โดยเฉพาะชนิด CYP3A4 ดังนั้นการได้รับยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์นี้ ก็จะส่งผลต่อการกำจัดยา carbamazepine ได้ นอกจากนี้ยา carbamazepine เองยังสามารถเหนี่ยวนำเอนไซม์ได้ จึงส่งผลต่อระดับยาอื่น ตัวอย่างยาที่ส่งผลต่อระดับยา carbamazepine ได้แสดงไว้ในตารางที่ 4 ผลของยา carbamazepine ต่อยาอื่นแสดงดังตารางที่ 5

ตารางที่ 4 ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา carbamazepine [31]

ยา	ผลต่อยา carbamazepine
Fluoxetine	เพิ่มระดับยา
Macrolide เช่น erythromycin, clarithromycin	เพิ่มระดับยา
Protease inhibitor	เพิ่มระดับยา
Valproic acid	เพิ่มระดับยา

ยา	ผลต่อยา carbamazepine
Phenobarbital	ลดระดับยา
Phenytoin	ลดระดับยา
Primidone	ลดระดับยา

ตารางที่ 5 ผลของยา carbamazepine ต่อยาอื่น

Carbamazepine เพิ่มระดับยาอื่น	Carbamazepine ลดระดับยาอื่น
Primidone	Benzodiazepine
Selegiline	Anticoagulants (warfarin)
Phenytoin	Antifungal (fluconazole, itraconazole)
	Antipsychotics (clozapine, haloperidol, olanzapine, risperidone)
	Immunosuppressants (cyclosporine, tacrolimus)
	Protease inhibitors
	Antidepressants (sertraline, citalopram)

ส่วนที่ 3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine

แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากร [36]

วิธีการที่ใช้ในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากรมีหลายวิธี ได้แก่

1. Naïve pooled data analysis เป็นวิธีที่ใช้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรโดยอาศัยการรวมข้อมูลของแต่ละบุคคลเข้าด้วยกันเสมือนว่าข้อมูลทั้งหมดมาจากบุคคลเดียว วิธีนี้จึงสามารถประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรได้ แต่ไม่สามารถระบุความสัมพันธ์

ระหว่างปัจจัยที่ส่งผลต่อความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ในแต่ละบุคคล กับค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้

2. Two-stage approach เป็นวิธีที่อาศัย 2 ขั้นตอน

- ขั้นตอนที่ 1: ประเมินค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของแต่ละบุคคล
- ขั้นตอนที่ 2: หาความสัมพันธ์ระหว่างพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และปัจจัยที่ส่งผลต่อความผันแปรของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เหล่านั้น

3. Nonlinear mixed-effects modelling เป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุด เนื่องจากสามารถประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากร และระบุความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ส่งผลต่อความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ในแต่ละบุคคล กับค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้พร้อมกัน นอกจากนี้ยังเป็นวิธีที่แม่นยำกว่าวิธีอื่น ๆ

จากวิธีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากรทั้ง 3 วิธี พบว่าวิธี nonlinear mixed-effects modelling สามารถประเมินค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้แม่นยำที่สุด และยังสามารถระบุความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ส่งผลต่อความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ในแต่ละบุคคล กับค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้ โดยมีความอคติต่ำเมื่อเทียบกับวิธีอื่น ๆ

เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine

ตัวอย่างของแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine ที่ถูกพัฒนาขึ้นโดยวิธี nonlinear mixed-effect ได้แก่

1. แบบจำลองของ Graves และคณะ [37] เป็นแบบจำลองที่พัฒนาจากผู้ป่วยโรคลมชักชาวอเมริกัน ช่วงอายุ 17-89 ปี โดยเป็นการเก็บข้อมูลระดับยาในเลือดแบบย้อนหลัง

$$CL/F (L/hr) = (0.0134 * TBW + 3.58) * 1.42 (PHT \text{ only}) * 1.17 (PB \text{ or } FEL) * 1.62 (PHT+PB \text{ or } FEL) * 0.749 (age \geq 70)$$

เมื่อ TBW = total body weight

PHT = 1 ถ้าได้รับยา phenytoin หรือ 0 ถ้าไม่ได้รับยา phenytoin

PB = 1 ถ้าได้รับยา phenobarbital หรือ 0 ถ้าไม่ได้รับยา phenobarbital

FEL = 1 ถ้าได้รับยา felbamate หรือ 0 ถ้าไม่ได้รับยา felbamate

PHT+PB or FEL = 1 กรณีที่ได้รับยา phenytoin ร่วมกับ phenobarbital หรือ felbamate

จากแบบจำลองนี้พบว่าปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อการกำจัดยา carbamazepine ได้แก่ น้ำหนัก ยกเว้นชักรอื่นที่ได้รับร่วม ได้แก่ phenytoin, phenobarbital และ felbamate และอายุที่มากกว่า 70 ปี อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีการแบ่งอายุเป็น 2 ช่วงเท่านั้น คือ น้อยกว่า 70 ปี และ มากกว่า 70 ปี ดังนั้นอาจไม่สามารถอธิบายถึงความแตกต่างของการกำจัดยา carbamazepine ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ได้

2. แบบจำลองของ Jiao และคณะ [18] เป็นแบบจำลองที่ได้จากข้อมูลระดับยา carbamazepine ในผู้ป่วยโรคลมชักชาวจีน ที่มีอายุระหว่าง 1.2-85.1 ปี โดยแบบจำลองที่ได้เป็นแบบจำลองชนิด 1 ห้อง ที่อธิบายอัตราการดูดซึมและอัตราการกำจัดยา carbamazepine โดยอาศัยปฏิกิริยาอันดับที่ 1 (first order) โดยมีสมการดังนี้

$$\begin{aligned} \text{CL/F (L/h)} &= 0.0722 * \text{dose (mg/kg/d)}^{0.403} * \text{TBW (kg)}^{0.697} * 1.45^{\text{PHT}} * 1.17^{\text{PB}*} \\ &\quad 1.21^{\text{VPA}} * 0.854^{\text{E}} \\ \text{Vd/F (L)} &= 1.91 * \text{TBW (kg)} \end{aligned}$$

เมื่อ TBW = total body weight

PHT = 1 ถ้าได้รับยา phenytoin หรือ 0 ถ้าไม่ได้รับยา phenytoin

PB = 1 ถ้าได้รับยา phenobarbital หรือ 0 ถ้าไม่ได้รับยา phenobarbital

VPA = 1 ถ้าได้รับยา valproic acid หรือ 0 ถ้าไม่ได้รับยา valproic acid

E = 1 กรณีที่ผู้ป่วยมีอายุน้อยกว่า 65 ปี

จากแบบจำลองนี้พบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการกำจัดยา carbamazepine ได้แก่ ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ น้ำหนัก ยาอื่นที่รับร่วมกับยา carbamazepine และอายุที่มากกว่า 65 ปี แบบจำลองนี้มีข้อจำกัดเช่นเดียวกับแบบจำลองของ Grave และคณะที่มีการแบ่งช่วงอายุเป็น 2 ช่วงเท่านั้น ทำให้ไม่สามารถอธิบายถึงความแตกต่างของการกำจัดยา carbamazepine ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ได้

3. แบบจำลองของ Chan และคณะ [11] สร้างขึ้นจากผู้ป่วยโรคลมชักชาวสิงคโปร์จำนวน 302 คน โดยแบบจำลองที่ได้เป็นแบบจำลองชนิด 1 ห้อง ที่อธิบายอัตราการดูดซึมและอัตราการกำจัดยา carbamazepine โดยอาศัยปฏิกิริยาอันดับที่ 1 (first order) โดยมีสมการ ดังนี้

$$CL_{pop} \text{ (L/day/kg)} = 40.7 * A^{0.494} * W^{1.17} * 1.44^{PB}$$

เมื่อ CL: clearance

A: Age

W: Weight

PB: phenobarbital

จากแบบจำลองที่ได้พบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการกำจัดยา carbamazepine ได้แก่ อายุ น้ำหนัก และการได้รับยา phenobarbital แม้แบบจำลองนี้ได้้นำปัจจัยด้านอายุของผู้ป่วยมาใช้ในการทำนายการกำจัดยา carbamazepine แต่กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ในการพัฒนาแบบจำลองนี้มีอายุอยู่ในช่วง 0.3-47 ปี ดังนั้นจึงไม่อาจใช้ในการทำนายเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุได้

4. แบบจำลองของ Reith และคณะ [25] สร้างขึ้นจากผู้ป่วยโรคลมชักในเด็กช่วงอายุระหว่าง 0.7-37 ปี จำนวน 91 คน โดยมีสมการ ดังนี้

$$\text{Clearance (L/hr)} = ((2.24 \times \text{Surface area (m}^2)) + (0.047 \times \text{Dose (mg.kg}^{-1}))$$

$$\text{Volume of distribution (L)} = 0.37 \times \text{weight (kg)}$$

$$\text{Absorption rate constant} = 0.013 \text{ (hr}^{-1})$$

จากแบบจำลองนี้พบว่าปัจจัยต่างๆที่ส่งผลต่อการกำจัดยา carbamazepine ได้แก่ พื้นที่ผิวของร่างกาย และ ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ อย่างไรก็ตามแบบจำลองที่พัฒนาขึ้นโดย Reith นี้ไม่ได้อธิบายถึงปัจจัยด้านยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับ ซึ่งอาจส่งผลต่อการกำจัดยา carbamazepine รวมถึงปัจจัยด้านอายุของผู้ป่วยก็อาจส่งผลต่อการ

กำจัดยาเช่นกัน แต่กลุ่มประชากรที่ใช้ในการพัฒนาแบบจำลองนี้มีช่วงอายุค่อนข้างแคบ (0.7-37 ปี) ทำให้มีข้อจำกัดในการนำไปใช้กับกลุ่มประชากรอื่น

5. แบบจำลองของ Jiao และคณะ [17] ถูกพัฒนาโดยปรับเปลี่ยนจากแบบจำลองเดิมที่ถูกพัฒนาขึ้นเมื่อปี ค.ศ. 2004 โดยแบบจำลองนี้ถูกพัฒนาขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับยา carbamazepine จำนวน 131 คน นอกจากนี้ยังมีการเก็บข้อมูลเพิ่มเติมอีกจำนวน 40 คน เพื่อใช้ทดสอบแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่พัฒนาขึ้น โดยมีสมการ ดังนี้

$$CL/F (L/hr) = 0.165 \times \text{dose (mg/d)}^{0.41} \times \text{TBW (kg)}^{0.11} \times 1.25^{\text{VPA}} \times 1.18^{\text{PHT}} \times 1.27^{\text{PB}}$$

เมื่อ CL: clearance
VPA: valproic acid
PHT: phenytoin
PB: phenobarbital
TBW: total body weight

ปัจจุบันยังไม่พบแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine ในผู้ป่วยโรค อารมณ์สองขั้วชาวไทยซึ่งยาอื่นที่ได้รับร่วมกับยา carbamazepine ก็จะมีลักษณะแตกต่างไปจากยากันชัก ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการพัฒนาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine ในผู้ป่วย โรคอารมณ์สองขั้วชาวไทย ซึ่งข้อมูลนี้จะเป็นประโยชน์ต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วในเชิงปฏิบัติ ทางคลินิกเนื่องจากจะช่วยให้การปรับขนาดยาให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยพิจารณาจากปัจจัยทาง พยาธิสภาพ, กายภาพและพฤติกรรมของผู้ป่วยที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine

ขอบเขตของการวิจัย

งานวิจัยนี้ทำการศึกษาโดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง จากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ และฐานข้อมูลเวชระเบียน ณ สถาบันจิตเวชศาสตร์ สมเด็จพระเจ้าพระยา กรุงเทพมหานคร โดยทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังไม่เกิน 10 ปี จากผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาด้วยสเตรตย carbamazepine งานวิจัยนี้ไม่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยนอก เนื่องจากมีปัจจัยกวนมาก เช่น ขาดข้อมูลเกี่ยวกับเวลารับประทานยาที่แน่นอน ข้อมูลความร่วมมือในการใช้ยา ข้อมูลยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วยจากสถานพยาบาลอื่น เป็นต้น เนื่องจากงานวิจัยนี้เป็น การเก็บข้อมูลย้อนหลัง อาจมีการบันทึกข้อมูลไม่ครบถ้วนในเวชระเบียน อาจไม่สามารถติดตามข้อมูลที่ ต้องการได้



ระเบียบวิธีวิจัย

รูปแบบการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยเก็บและรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ และฐานข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยใน ณ สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา กรุงเทพมหานคร

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ณ สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา กรุงเทพมหานคร

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา carbamazepine ที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษา ดังนี้

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา

1. ผู้ป่วยในทั้งหมด ที่ได้รับการรักษาด้วยยา carbamazepine โดยรวมผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว และรับประทานยาอื่นร่วมด้วย
2. ผู้ป่วยที่มีค่าระดับยา carbamazepine ในเลือดที่สภาวะคงที่อย่างน้อย 1 ค่า โดยเป็นค่าระดับยาต่ำสุดก่อนได้รับยาครั้งถัดไป (trough concentration) และหากผู้ป่วยมีระดับยามากกว่า 1 ค่า โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาที่ได้รับ จะใช้ข้อมูลระดับยาที่เป็นปัจจุบันมากที่สุด แต่หากผู้ป่วยมีระดับยามากกว่า 1 ค่าโดยมีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาที่ได้รับจะใช้ข้อมูลระดับยาทั้งหมดของผู้ป่วย

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่เพียงพอในการวิเคราะห์ผล เช่น ไม่มีข้อมูลลักษณะประชากร หรือ ขนาดยาที่รับประทาน เป็นต้น

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา (descriptive) เพื่อเปรียบเทียบค่าอคติ และความแม่นยำของสมการเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในการทำนายระดับยา carbamazepine ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่สถาบันจิตเวชศาสตร์ โดยจากการศึกษาของ Aarons และ Ogungbenro [38] มีรายงานว่าขนาด

กลุ่มตัวอย่างที่ต้องการ เพื่อให้ประมาณค่าช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval) ของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์โดยวิธี Nonlinear Mixed Effect Modeling (NONMEM) โดยมี precision ที่ร้อยละ 20 และ power ที่ร้อยละ 80 มีจำนวนตัวอย่างต่างกัน คือ 20 ตัวอย่างและ 50 ตัวอย่างตามลำดับ ดังนั้นในการศึกษานี้ผู้วิจัยจึงกำหนดขนาดตัวอย่างขั้นต่ำที่ 50 คน หากมีจำนวนตัวอย่างที่เข้าเกณฑ์การศึกษา มากกว่านี้ในช่วงเวลาทำการเก็บข้อมูล ผู้วิจัยจะรวมตัวอย่างทั้งหมด เข้าร่วมการวิเคราะห์

เครื่องมือวิจัย

1. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย
2. โปรแกรม NONMEM version 7.3 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD)
3. โปรแกรม PDx-Pop 5 (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD)
4. โปรแกรม R version 3.3.1 (Free Software Foundation, Boston, MA)

วิธีการดำเนินการวิจัย

1. วิธีการดำเนินการวิจัยด้านการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine

ทบทวนเอกสาร และงานวิจัยที่เกี่ยวข้องเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine ปัจจุบันที่ส่งผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine เพื่อสร้างแบบเก็บข้อมูล โดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบมีขั้นตอน ดังนี้

1. สืบค้นในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ PubMed, Google Scholar และ ScienceDirect

โดยใช้คำสำคัญสำหรับสืบค้นงานวิจัยตามหลักการของ PICO (population, intervention, comparison group และ outcome of interest) ดังนี้

“Carbamazepine” AND “population Pharmacokinetic* OR NONMEM OR Nonlinear mixed effect OR “pharmacokinetic model*”

2. สืบค้นงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในประเทศไทยจากฐานข้อมูล ThaiJO
3. สืบค้นจากเอกสารอ้างอิงของเอกสารที่สืบค้นได้จากฐานข้อมูลต่าง ๆ
3. คัดเลือกงานวิจัยเภสัชจลนศาสตร์ประชากรตามเกณฑ์ ดังนี้

เกณฑ์การคัดงานวิจัยเข้า

1. งานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine
2. การศึกษาโดยวิธี Nonlinear Mixed Effect
3. เป็นงานวิจัยที่ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา carbamazepine ในทุกรูปแบบ

เกณฑ์การคัดงานวิจัยออก

1. งานวิจัยที่ไม่ใช่ภาษาอังกฤษหรือไทย
2. งานวิจัยที่ไม่ใช่งานวิจัยต้นฉบับ เช่น กรณีศึกษา การทบทวนวรรณกรรม
3. งานวิจัยที่ไม่สามารถค้นหารูปแบบเต็มได้
4. สกัดข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก โดยข้อมูลที่ต้องการ ได้แก่
 - ข้อมูลลักษณะประชากร เช่น เพศ อายุ น้ำหนัก เชื้อชาติ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ โรคร่วม ขนาดตัวอย่าง รูปแบบการศึกษา (การศึกษาย้อนหลัง หรือการศึกษาแบบไปข้างหน้า)
 - ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ เช่น ขนาดยา carbamazepine วิธีการบริหารยา รูปแบบยา การเก็บตัวอย่าง วิธีการวิเคราะห์ระดับยา carbamazepine ความเข้มข้นของยา carbamazepine จำนวนระดับยาในเลือดต่อตัวอย่าง 1 ราย วิธีการเก็บตัวอย่าง (จำนวนมาก หรือจำนวนน้อย) เวลาในการเก็บตัวอย่าง ยาอื่นที่ได้รับร่วม เป็นต้น
 - ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร เช่น ชนิดของแบบจำลองเชิงโครงสร้างและแบบจำลองเชิงสถิติ (structural and statistical model) แบบจำลองที่มีอิทธิพลต่อตัวแปรร่วม (covariate model) ตัวแปรร่วมที่ทำการทดสอบ (tested covariate) ตัวแปรร่วมที่ส่งผลต่อพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (significant covariate) เกณฑ์ในการทดสอบนัยสำคัญทางสถิติของตัวแปรร่วม (statistical criteria) รูปแบบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรร่วมและพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (relationship between pharmacokinetic parameters and covariates) การประเมินประสิทธิภาพของแบบจำลอง (model evaluation)

2. วิธีการดำเนินการวิจัยด้านการพัฒนาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากร และการศึกษาถึงปัจจัยที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine

การดำเนินงานวิจัย แบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอน แสดงดังรูปที่ 1

ขั้นตอนที่ 1 การเก็บข้อมูลผู้ป่วย

ตรวจสอบข้อมูลผู้ป่วย คัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน และฐานข้อมูลของโรงพยาบาล บันทึกข้อมูลผู้ป่วยรวมทั้งปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ลงในแบบบันทึก (ภาคผนวก ก)

ขั้นตอนที่ 2 การสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากร

1) การพัฒนาแบบจำลองเชิงโครงสร้าง (structural model development)

นำข้อมูลระดับความเข้มข้นของยา carbamazepine ในเลือด มาพัฒนาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากร โดยวิธี Nonlinear mixed Effects Model โดยใช้ซอฟต์แวร์ NONMEM ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine ที่ศึกษามีดังนี้

- อัตราการดูดซึมยา (absorption rate)
- อัตราการกำจัดยา (clearance)
- ปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution)

นอกจากนี้ยังศึกษาความผันแปรต่าง ๆ ที่ส่งผลค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ ยา carbamazepine ได้แก่

- ความผันแปรระหว่างบุคคล (inter-individual variability)
- ความผันแปรอื่น ๆ (residual variability)

วิธีที่ใช้ในการประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ first-order, first-order conditional, first-order conditional with interaction เป็นต้น โดยการพิจารณาคัดเลือกแบบจำลองพื้นฐาน (base model) ที่เหมาะสม จะใช้เกณฑ์พิจารณาคัดเลือกจากแบบจำลองที่ให้ค่าฟังก์ชันเป้าหมาย (objective function value) น้อยที่สุด นอกจากนี้ ค่าร้อยละความแม่นยำของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ประมาณได้จากแบบจำลอง (relative standard error : RSE) ควรมีค่าน้อย ผลการประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ระหว่างค่าที่ทำนายได้จากแบบจำลองและค่าที่วัดได้จริง ควรมีค่าสูง โดยพิจารณาจากการสังเกตกราฟระหว่างค่าที่ทำนายได้จากแบบจำลอง (population predicted concentration) กับค่าที่วัดได้จริง (observed concentration) ว่ามีความสอดคล้องสัมพันธ์กัน

2) การพัฒนาแบบจำลองที่มีอิทธิพลของตัวแปรร่วม (covariate model building)

การพัฒนาแบบจำลองของตัวแปรร่วม เริ่มจากการคัดเลือกปัจจัยที่อาจมีอิทธิพลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine เช่น เพศ, อายุ, น้ำหนัก, เชื้อชาติ, ค่าการทำงานของตับ, ยาอื่นที่ได้รับร่วม มาใส่เข้าในแบบจำลองพื้นฐาน โดยใช้วิธี stepwise forward addition และ stepwise backward elimination

ขั้นตอนการวิเคราะห์โดยวิธี stepwise forward addition เริ่มจากการเพิ่มปัจจัยครั้งละ 1 ปัจจัย เข้าแบบจำลองพื้นฐาน แล้วพิจารณาจากการลดลงของค่าฟังก์ชันเป้าหมายเมื่อมีตัวแปรพร้อมนั้น เทียบกับค่าฟังก์ชันเป้าหมายของแบบจำลองพื้นฐาน หากค่าฟังก์ชันเป้าหมายลดลงอย่างน้อย 3.84 (ซึ่งสอดคล้องกับ $p < 0.05$) ถือว่าตัวแปรพร้อมนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติและจะถูกรวมไว้ในแบบจำลอง จากนั้นจึงทดสอบตัวแปรพร้อมอื่น ๆ ต่อไป จนไม่พบตัวแปรพร้อมที่มีนัยสำคัญทางสถิติ แบบจำลองที่มีอิทธิพลของตัวแปรพร้อมที่มีนัยสำคัญทางสถิติทั้งหมดนี้เรียกว่าแบบจำลองเต็มรูป (full model)

เมื่อได้แบบจำลองเต็มรูปแล้วจึงทำการวิเคราะห์โดยวิธี stepwise backward elimination ต่อ โดยการกำจัดตัวแปรออกจากแบบจำลองเต็มรูปทีละ 1 ตัวแปร และพิจารณาค่าฟังก์ชันเป้าหมาย โดยหากค่าฟังก์ชันเป้าหมายเพิ่มขึ้นมากกว่า 6.64 (ซึ่งสอดคล้องกับ $p < 0.01$) ถือว่าตัวแปรพร้อมนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ และให้คงอยู่ในแบบจำลอง แต่หากค่าฟังก์ชันเป้าหมายเพิ่มขึ้นน้อยกว่า 6.64 หรือลดลง ให้ตัดตัวแปรพร้อมนั้นออกจากแบบจำลองเต็มรูป โดยทำการทดสอบต่อไปเรื่อย ๆ จนครบทุกตัวแปรพร้อม แบบจำลองของตัวแปรพร้อมที่เหลือนี้ เรียกว่าแบบจำลองสุดท้าย (final model)

ขั้นตอนที่ 3 การตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง

หลังจากได้แบบจำลองสุดท้ายที่เหมาะสมแล้ว จะมีการประเมินประสิทธิภาพของแบบจำลอง ก่อนการนำไปใช้ทำนายสิ่งที่สนใจ (simulation) โดยการประเมินประสิทธิภาพของแบบจำลองแบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ การประเมินประสิทธิภาพภายใน (internal validation) และการประเมินประสิทธิภาพภายนอก (external validation)

1. การประเมินประสิทธิภาพภายใน (internal validation) ที่ใช้ในการศึกษานี้มี 3 วิธี ได้แก่

1.1 การประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit plot ; GOF) ระหว่างค่าที่ทำนายได้จากแบบจำลอง และค่าที่วัดได้จริง โดยพิจารณาจากกราฟระหว่างค่าระดับยาในเลือดที่ทำนายได้จากแบบจำลอง (population predicted concentration) กับค่าระดับยาในเลือดของผู้ป่วยที่วัดได้จริง (observed concentration) ว่ามีความสอดคล้องสัมพันธ์กันหรือไม่ ซึ่งประเมินโดยการสังเกต

1.2 การตรวจสอบความสามารถในการทำนายของแบบจำลองโดยการสังเกต (visual predictive check; VPC) มีขั้นตอน ดังนี้

- ใช้แบบจำลองสุดท้ายในการทำนายระดับยา carbamazepine 1,000 ค่าในแต่ละช่วงการเจาะวัดระดับยา
- นำค่าระดับยา carbamazepine ในเลือดของผู้ป่วยที่วัดได้จริง มาพล็อตระหว่างเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 5 และ 95 (ช่วงการทำนายที่ร้อยละ 90) ของระดับยาที่ทำนายได้โดยแบบจำลองสุดท้าย
- คำนวณหาร้อยละของระดับยา carbamazepine ที่อยู่นอกช่วงนี้
- หากระดับยา carbamazepine ที่อยู่นอกช่วงนี้ ไม่เกินร้อยละ 10 แสดงว่าแบบจำลองสุดท้ายมีประสิทธิภาพในการทำนายระดับยา carbamazepine

1.3 การวิเคราะห์โดยวิธีบูทสเตรป (bootstrap analysis) มีขั้นตอน ดังนี้

- สุ่มตัวอย่าง (ระดับยา carbamazepine) จากกลุ่มตัวอย่างเดิมจำนวน 1,000 ชุดข้อมูล กลุ่มตัวอย่างที่สุ่มได้เรียกว่ากลุ่มตัวอย่างบูทสเตรป
- ใช้แบบจำลองสุดท้ายประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของแต่ละกลุ่มตัวอย่างบูทสเตรป
- คำนวณหาค่าเฉลี่ย (mean) และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine จากกลุ่มตัวอย่างบูทสเตรป 1000 ชุด
- นำค่าเฉลี่ย และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ที่ได้จากกลุ่มตัวอย่างบูทสเตรป มาเปรียบเทียบกับค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากแบบจำลองสุดท้าย โดยไม่ควรแตกต่างกันเกินร้อยละ 10

2. การประเมินความถูกต้องภายนอก (external validation)

นำข้อมูลผู้ป่วยที่ใช้ยา carbamazepine จากสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยา กรุงเทพมหานคร อีกกลุ่มหนึ่ง โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องไม่ถูกใช้ในการพัฒนาแบบจำลอง ค่าสถิติที่ใช้ในการประเมินความถูกต้องภายนอก มี 3 ค่าดังนี้

2.1 Root Mean Square Error (RMSE) เป็นการวัดค่าความแตกต่างระหว่างค่าที่วัดได้จริง และค่าที่ได้จากแบบจำลอง โดยมีสมการคำนวณ ดังนี้

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (C_{pred,j} - C_{obs,j})^2}{N}}$$

เมื่อ $C_{pred,j}$ และ $C_{obs,j}$ คือค่าระดับยาที่ทำนายได้จากแบบจำลอง และค่าระดับยาที่วัดได้จริงตามลำดับ
 N คือ จำนวนระดับยาทั้งหมด

ค่า RMSE ที่คำนวณได้ควรมีค่าน้อย ซึ่งแสดงว่าแบบจำลองมีประสิทธิภาพในการทำนายที่สูง จึงสามารถทำนายค่าได้ใกล้เคียงกับค่าที่วัดได้จริง

2.2 Mean Prediction Error [39] เป็นการหาค่าเฉลี่ยของความคลาดเคลื่อนในการทำนาย โดยมีสูตรในการคำนวณ ดังนี้

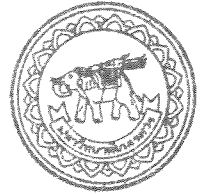
$$MPE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (C_{pred,j} - C_{obs,j})$$

เมื่อ $C_{pred,j}$ และ $C_{obs,j}$ คือค่าระดับยาที่ทำนายได้จากแบบจำลอง และค่าระดับยาที่วัดได้จริงตามลำดับ
 N คือ จำนวนระดับยาทั้งหมด

หากค่า MPE มีค่าน้อย แสดงว่าแบบจำลองมีประสิทธิภาพในการทำนายที่สูง

2.3 Mean Absolute Error (MAE) เป็นการหาค่าเฉลี่ยของค่าสัมบูรณ์ของความแตกต่างระหว่างค่าที่ได้จากแบบจำลอง และค่าที่วัดได้จริง มีสูตรในการคำนวณดังนี้

ว RC
463
ร.ศ. ๒๕๖
๑๒๕๙-๖
๑.๕๖๑



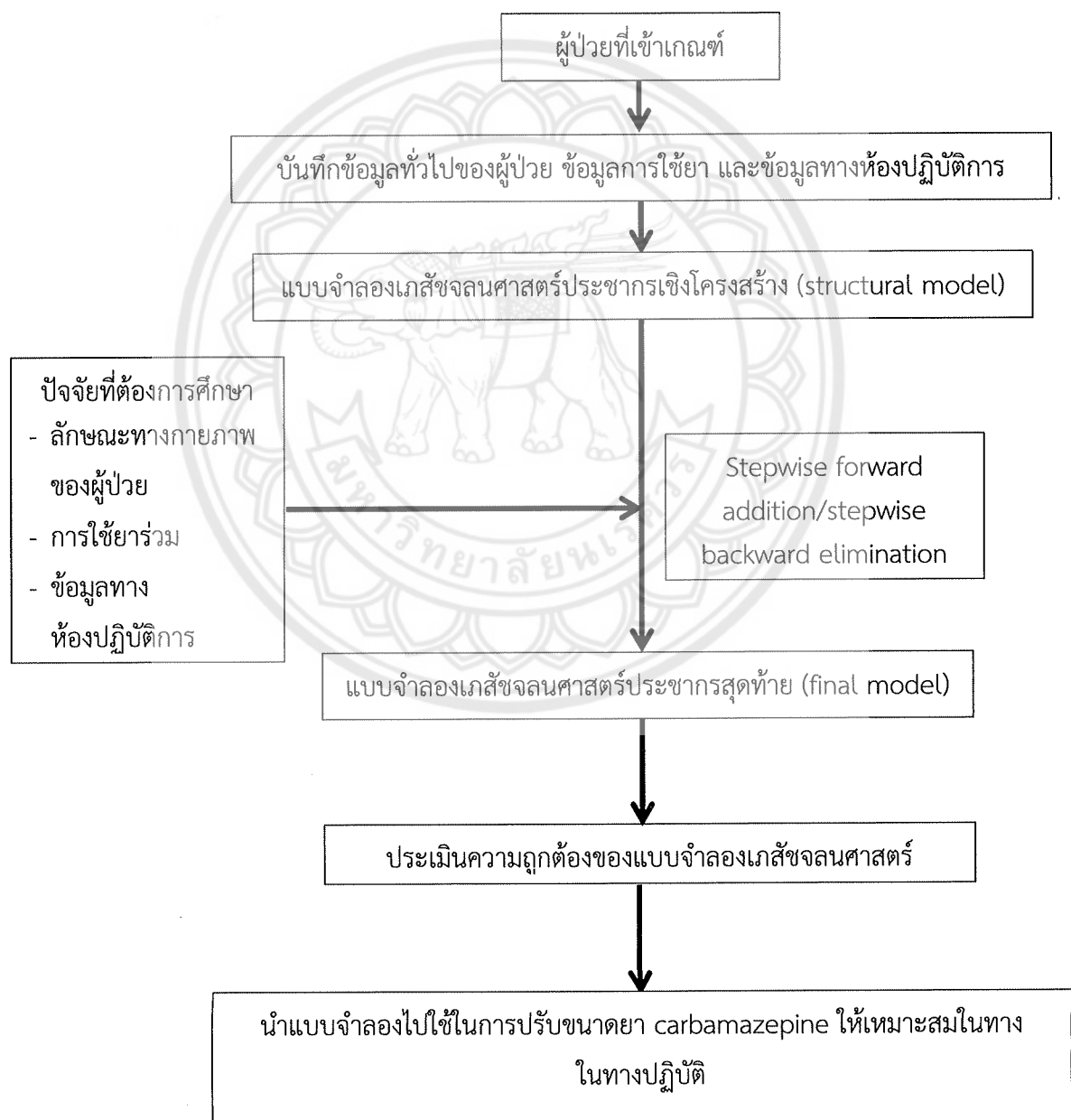
สำนักหอสมุด

- 4 ก.พ. 2565

$$MAPE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left(\frac{|C_{pred,j} - C_{obs,j}|}{C_{obs,j}} \right) \times 100$$

เมื่อ $C_{pred,j}$ และ $C_{obs,j}$ คือค่าระดับยาที่ทำนายได้จากแบบจำลอง และค่าระดับยาที่วัดได้จริงตามลำดับ
N คือ จำนวนระดับยาทั้งหมด

หากค่า MAPE มีค่าน้อย แสดงว่าแบบจำลองมีประสิทธิภาพในการทำนายที่สูง



รูปที่ 1 กระบวนการพัฒนาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine

ผลการวิจัย

ผลการวิจัยแบ่งออกเป็น 2 ส่วน

- ส่วนที่ 1 ผลการวิจัยด้านการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine
- ส่วนที่ 2 ผลการวิจัยด้านการพัฒนาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine ในกลุ่มผู้ป่วยชาวไทย

ผลการวิจัยส่วนที่ 1: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine

1. ผลการคัดเลือกการศึกษาสำหรับการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

ผลการสืบค้นการศึกษาโดยใช้คำสืบค้นที่ตั้งไว้ พบจำนวนการศึกษาทั้งสิ้น 117 และ 226 การศึกษาจากฐานข้อมูล PubMed และ Scopus ตามลำดับ หลังจากตัดการศึกษาที่ซ้ำกันออกแล้ว เหลือจำนวนการศึกษาทั้งสิ้น 257 การศึกษา เมื่อทำการคัดเลือกการศึกษาจากชื่อเรื่อง (title screening) และจากบทคัดย่อ (abstract screening) พบว่าสามารถตัดการศึกษาที่ไม่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine ได้จำนวน 106 และ 110 การศึกษา ตามลำดับ เหลือการศึกษาที่ต้องอาศัยการประเมินจากบทความฉบับเต็ม (full-text screening) ทั้งหมด 41 การศึกษา โดยจากการประเมินบทความฉบับเต็ม มีการศึกษาที่ถูกคัดออกตามเกณฑ์การคัดออกจำนวน 18 การศึกษา เหลือจำนวนการศึกษาที่เข้าร่วมการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบทั้งสิ้น 23 การศึกษา ขั้นตอนการคัดเลือกการศึกษาสำหรับการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ แสดงดังรูปที่ 2

2. รูปแบบงานวิจัย และวัตถุประสงค์ของแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ถูกพัฒนาขึ้น

2.1 รูปแบบงานวิจัย

จากการศึกษาทั้ง 23 การศึกษาที่ถูกคัดเลือกเข้าในการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบว่ามี 2 การศึกษาที่ใช้การจำลองชุดข้อมูล (simulation dataset) ในการพัฒนาแบบจำลองจากการจำลอง และมีการศึกษาที่ทำการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง (retrospective study) และเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า (prospective study) จำนวน 10 และ 11 การศึกษา ตามลำดับ โดยมี 13 การศึกษาที่ทำการ

เก็บข้อมูลจากสถานที่วิจัย (study site) เพียงที่เดียว และ 7 การศึกษาที่เก็บข้อมูลจากสถานที่วิจัยหลายแห่ง (multicenter)

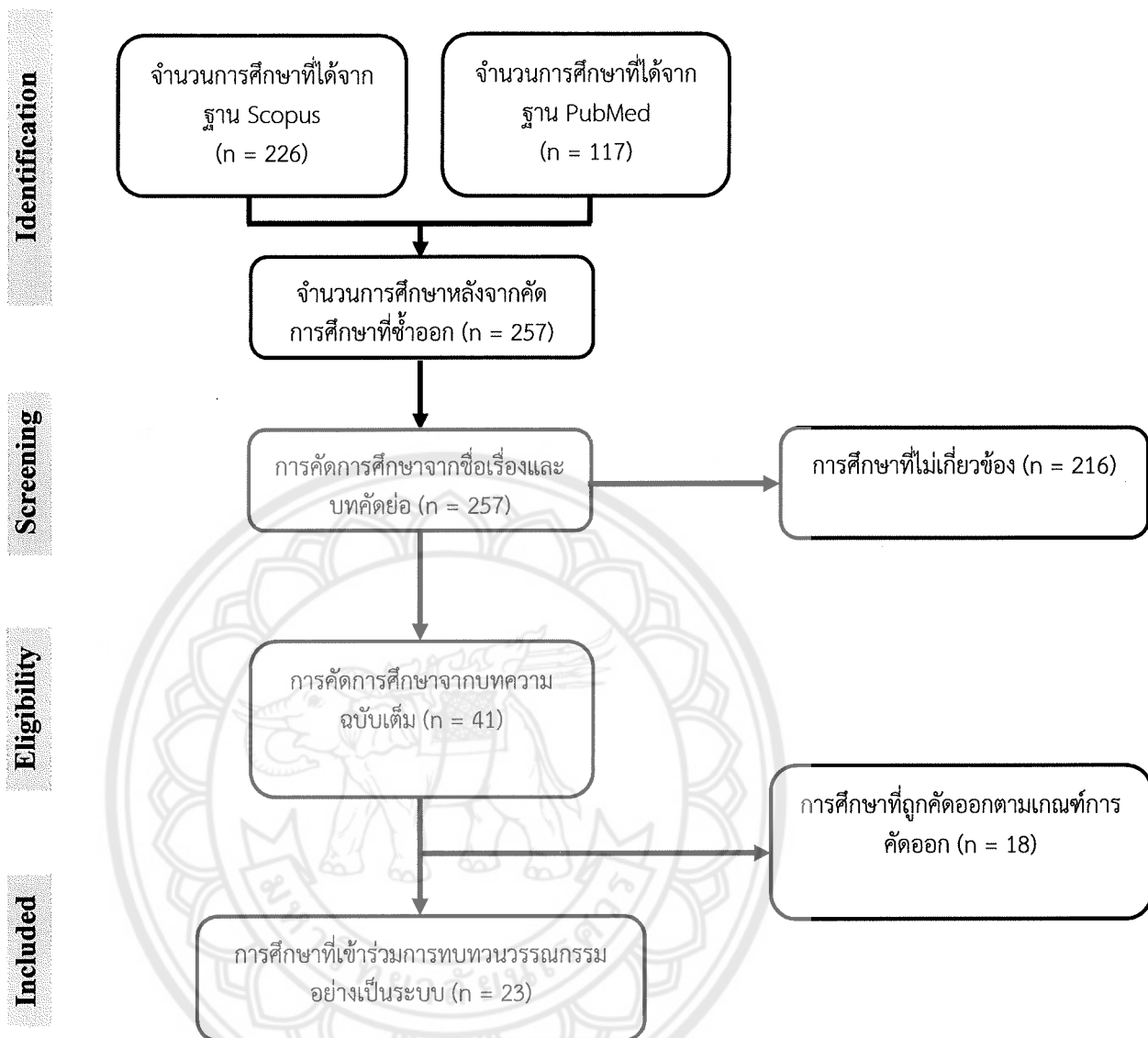
2.2 ขนาดตัวอย่าง

ขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการพัฒนาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรอยู่ในช่วง 13-585 คน โดยประชากรส่วนใหญ่คือผู้ป่วยโรคลมชัก แต่มี 1 การศึกษาที่กลุ่มประชากรประกอบด้วยอาสาสมัครสุขภาพดี ผู้ป่วยโรคลมชัก และผู้ป่วยจิตเวช

2.3 วัตถุประสงค์ของแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ถูกพัฒนาขึ้น

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine ส่วนใหญ่มีวัตถุประสงค์เพื่อระบุปัจจัยที่ส่งผลต่อความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine และระบุขนาดของความผันแปรนั้น ๆ มีเพียง 1 การศึกษาที่เปรียบเทียบพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของกระบวนการดูดซึมยา carbamazepine ระหว่างยาเม็ดรูปแบบปลดปล่อยทันที (immediate-release tablet) และยาเม็ดรูปแบบควบคุมการปลดปล่อย (controlled-release tablet) นอกจากนี้ยังพบว่ามี 1 การศึกษาที่อาศัยข้อมูลระดับยา carbamazepine จากหยดเลือดแห้ง (dried blood spot) [19] และมี 2 การศึกษาที่ใช้ข้อมูลระดับยา carbamazepine ในรูปอิสระ (free carbamazepine concentration) [9, 12] นอกจากนี้ยังพบว่ามี 1 การศึกษาที่มีวัตถุประสงค์เพื่อระบุปัจจัยที่ส่งผลต่อ carbamazepine epoxide ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์หลักของยา carbamazepine และมี 1 การศึกษาที่ประมาณค่าระยะเวลาที่สิ้นสุดฤทธิ์ของการเหนี่ยวนำเอนไซม์ของยา carbamazepine (carbamazepine deinduction)

สำหรับการศึกษาที่ใช้การจำลองชุดข้อมูลในการพัฒนาแบบจำลอง พบว่ามี 1 การศึกษาที่มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลของความไม่ร่วมมือในการใช้ยา carbamazepine ต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine และ carbamazepine epoxide โดยอีก 1 การศึกษามีวัตถุประสงค์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา carbamazepine ที่ผู้ป่วยได้รับ และอัตราการกำจัดยา carbamazepine ข้อมูลลักษณะประชากรของการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine ที่ถูกรวมในการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบนี้แสดงดังตารางที่ 6



รูปที่ 2 ขั้นตอนการคัดเลือกการศึกษาสำหรับการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

3. แบบแผนการให้ยา การเก็บตัวอย่างเลือด และวิธีการวิเคราะห์ระดับยา carbamazepine

การศึกษาส่วนมากอาศัยข้อมูลระดับยา carbamazepine จากการบริหารยาโดยวิธีรับประทาน มีเพียง 2 การศึกษาที่อาศัยข้อมูลจากการบริหารยาโดยวิธีหยดเข้าหลอดเลือดดำ [9, 23] และมี 2 การศึกษาที่อาศัยข้อมูลจากทั้งการบริหารยารูปแบบรับประทานและรูปแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ [21, 40]

สำหรับรูปแบบการเก็บตัวอย่างเลือดพบว่ามีการศึกษาจำนวน 19 การศึกษาที่อาศัยข้อมูลจากการเก็บตัวอย่างเลือดแบบห่าง ๆ (sparse sampling) [10-12, 14-19, 21, 22, 24, 26, 27, 40-44] มี 3 การศึกษา

ที่อาศัยข้อมูลจากการเก็บตัวอย่างเลือดแบบถี่ (extensive sampling) [9, 20, 23] และมี 1 การศึกษาที่อาศัยข้อมูลแบบผสมระหว่างการเก็บตัวอย่างเลือดแบบห่าง ๆ และการเก็บตัวอย่างเลือดแบบถี่ [25]

การศึกษาส่วนมากวิเคราะห์ระดับยา carbamazepine โดยวิธี liquid chromatography โดยมี 6 การศึกษาที่ใช้ High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) [17, 20-22, 40, 43] และมี 2 การศึกษาที่ใช้ Liquid Chromatography-Mass Spectrometer (LCMS) [9, 23] อย่างไรก็ตาม มี 9 การศึกษาที่วิเคราะห์ระดับยา carbamazepine โดยวิธี immunoassays [12, 14-16, 18, 26, 27, 41, 42] และมี 2 การศึกษาที่ใช้วิธีวิเคราะห์ทั้ง 2 ชนิด [19, 25] ข้อมูลเกี่ยวกับแบบแผนการให้ยา การเก็บตัวอย่างเลือด และวิธีการวิเคราะห์ระดับยา carbamazepine แสดงดังตารางที่ 7

4. แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine

4.1 แบบจำลองเชิงโครงสร้าง (structural/base model)

จากการศึกษาทั้งหมดจำนวน 23 การศึกษา พบว่ามี 9 การศึกษาที่ไม่ได้รวมกระบวนการดูดซึมยา carbamazepine ไว้ในแบบจำลอง [9, 11, 21-23, 27, 40, 43, 44] การศึกษาที่เหลืออธิบายกระบวนการดูดซึมยา carbamazepine โดยอาศัยอัตราเร็วในการดูดซึมยาแบบอันดับที่หนึ่ง (first-order) [9, 10, 12, 14, 16-20, 24-26, 41, 42]

สำหรับกระบวนการกระจายตัวของยา carbamazepine พบว่าการศึกษาส่วนมากอธิบายกระบวนการกระจายตัวของยา carbamazepine โดยอาศัยแบบจำลองแบบห้อง (one-compartment model) [10, 12, 14-26, 40-43] โดยมีค่าเฉลี่ยของปริมาตรการกระจายตัวของยา carbamazepine สำหรับผู้ป่วยน้ำหนัก 70 กิโลกรัมอยู่ในช่วง 25.9-138 ลิตร นอกจากนี้ยังพบว่ามีหนึ่งการศึกษาที่อาศัยแบบจำลองแบบสองห้อง (two-compartment model) [9] และมี 2 การศึกษาที่ใช้แบบจำลองแบบสถานะคงที่ (steady-state model) [11, 27] นอกจากนี้ยังพบว่ามี 1 การศึกษาที่ใช้แบบจำลองแบบผสม (mixture model) ในการอธิบายอัตราการกำจัดยา carbamazepine ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดยาต่ำ [15].

โดยสำหรับการศึกษาที่อธิบายการกระจายตัวของยา carbamazepine แบบสองห้องพบว่าปริมาตรการกระจายตัวของยา carbamazepine ในห้องที่ 1 และห้องที่ 2 มีค่า 142 ลิตร และ 175 ลิตร ตามลำดับ สำหรับกระบวนการกำจัดยา พบว่าทุกการศึกษ้อธิบายเภสัชจลนศาสตร์ของกระบวนการกำจัดยา carbamazepine โดยใช้อัตราเร็วการกำจัดยาแบบอันดับที่หนึ่ง

4.2 แบบจำลองเชิงสถิติ (statistical model)

สำหรับความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability) พบว่าแบบจำลองส่วนมากอธิบายความผันแปรระหว่างบุคคลโดยใช้ความสัมพันธ์แบบ exponential (ร้อยละ 52.2), ลำดับถัดมาคือความสัมพันธ์แบบ proportional (ร้อยละ 30.4) และความสัมพันธ์แบบ additive (ร้อยละ 17.4) โดยขนาดของความผันแปรระหว่างบุคคลอยู่ในช่วงร้อยละ 1.5-44.5

สำหรับความผันแปรที่เหลือ (residual variability) พบว่าแบบจำลองส่วนมากอธิบายความผันแปรที่เหลือโดยใช้ความสัมพันธ์แบบ additive model (ร้อยละ 34.8) ลำดับถัดมาคือ ความสัมพันธ์แบบ exponential (ร้อยละ 21.7) และความสัมพันธ์แบบผสมระหว่าง proportional และ additive (ร้อยละ 8.7) อย่างไรก็ตามพบว่ามี 2 การศึกษาที่ไม่รายงานรูปแบบความสัมพันธ์ของความผันแปรที่เหลือ

4.3 แบบจำลองที่มีอิทธิพลของตัวแปรร่วม (covariate model)

การศึกษาส่วนมาก (มากกว่าร้อยละ 50) ทดสอบอิทธิพลของขนาดตัว (body size) (เช่น น้ำตัวทั้งหมด (total body weight), น้ำหนักตัวที่ไม่รวมไขมัน (lean body weight), น้ำหนักในอุดมคติ (ideal body weight) และพื้นที่ผิวร่างกาย (body surface area)) อายุ เพศ ขนาดยา carbamazepine และยาอื่นที่ได้รับร่วมต่ออัตราการกำจัดยา นอกจากนี้ยังพบว่ามี 5 การศึกษาที่ทดสอบอิทธิพลของเชื้อชาติ และการสูบบุหรี่ต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine [9, 11, 19, 24, 41]

อิทธิพลของตัวแปรร่วมชนิดอื่น ๆ ที่ถูกทดสอบ ได้แก่ การดื่มแอลกอฮอล์ [9, 15, 24, 41] รูปแบบยา carbamazepine [11, 17, 18, 20, 26] และค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ เช่น amino alanine transferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), serum creatinine (SCr), total protein concentrations [9, 19, 24] เป็นต้น โดยมีเพียง 2 การศึกษาที่ประเมินอิทธิพลของจีโนไทป์ของเอนไซม์ CYP450 (CYP1A2 and CYP2C8) ต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine [21, 40] ตัวแปรร่วมที่ถูกทดสอบและตัวแปรร่วมที่มีนัยสำคัญทางสถิติในแบบจำลองแสดงดังตารางที่ 8

จากการทดสอบนัยสำคัญทางสถิติพบว่า อิทธิพลของขนาดตัว [9, 11, 15-22, 25-27, 40-42] และขนาดยา carbamazepine [10, 17-19, 21, 22, 25-27, 40, 42] เป็นตัวแปรร่วมที่มีอิทธิพลต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษาส่วนมาก ตัวแปรร่วมที่มีอิทธิพลต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในลำดับถัดมา ได้แก่ การได้รับยาอื่นร่วม เช่น

valproic acid, phenobarbital, phenytoin, และ felbamate [11, 15-18, 22, 24, 26, 27, 42, 43] และ ปัจจัยด้านอายุ [11, 15, 18, 22, 42, 43]

นอกจากนี้ยังพบว่ามี 3 การศึกษารายงานอิทธิพลของเพศ [19, 21, 40] และ 1 การศึกษารายงานอิทธิพลของเชื้อชาติ [9] และอิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานของเอนไซม์ CYP1A2 (CYP1A2 polymorphism) ต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine [40] สำหรับปริมาณการกระจายตัวของยา carbamazepine พบว่ามีเพียงปัจจัยด้านน้ำหนักที่มีอิทธิพลต่อปริมาณการกระจายตัวของยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [9, 18, 24, 25] ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรร่วมและพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine ขนาดของความผันแปรระหว่างบุคคลและความผันแปรที่เหลือ และค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ประมาณได้จากแบบจำลองแสดงดังตารางที่ 9

4.4 การประเมินประสิทธิภาพของแบบจำลอง (model evaluation)

จากการศึกษาทั้งสิ้น 23 การศึกษาพบว่ามีการศึกษาร้อยละ 73.9 (17 การศึกษา) ที่มีการประเมินประสิทธิภาพของแบบจำลองที่พัฒนาขึ้น โดยในการศึกษาเหล่านี้ มี 10 การศึกษาที่ประเมินประสิทธิภาพของแบบจำลองโดยวิธีภายนอก (external validation) ซึ่งอาศัยชุดข้อมูลอีกชุดหนึ่งที่ไม่ได้ใช้ในการพัฒนาแบบจำลอง ขนาดตัวอย่างของชุดข้อมูลภายนอกนี้อยู่ในช่วง 13-74 คน ส่วนอีก 7 การศึกษาประเมินประสิทธิภาพของแบบจำลองโดยวิธีภายในขั้นสูง (advanced internal validation) เช่น การวิเคราะห์บูตสเตรป และ visual predictive check

ตารางที่ 6 ลักษณะประชากรของแต่ละการศึกษา

No	Study	Study design	Country	Center	Sample Size	Male	Female	Mean age (years) [range]	Mean weight (kg) [range]	Patient characteristics	Compliance assessment	Smoking (%)	Alcohol use (%)	Co-medication causing drug interaction
1	Martin ES et al. [41]	Retrospective	USA	Single	45	71	29	40 [19-69]	73 [46-99]	Epilepsy, psychiatry	NR	Yes (73.3%)	Yes (33.3%)	Antipsychotic, PB, PMD, PHT, VPA
2	Miller R ete al. [20]	Prospective, open, crossover trial	South Africa	Single	13	61.5	38.5	25.4 [18-40]	72.9 [54-91]	Epilepsy	NR	No	No	(monotherapy)
3	Yukawa E et al. [27]	Retrospective	Japan	Single	466	49	51	15 ± 9.2 [0.3-72.9]	41.3 ± 17.7 [4.5-90]	Epilepsy	Yes	NR	NR	VPA, PB, PMD, CZP
4	Iribanegara y D et al. [42]	Retrospective	Spain	Single	201	51.2	48.8	9.5 [1-14]	35 [9 - 78]	Epilepsy	NR	NR	NR	PB, VPA
5	Gray AL et al. [16]	Prospective	South Africa	Single	72	67	33	8.7 ± 3.8 [2.3-16.3]	29.5±13.7 [9-30]	Epilepsy	Yes	NR	NR	VPA (26%), PB (8%), PHT (10%), PB+PHT (1%)
6	Graves NM et al. [15]	Retrospective	USA	Multi	829	49	51	35 [17-89] (age ≥ 70 years = 1.7%)	75 [28-159]	Epilepsy	NR	Yes (28%)	Yes (22%)	PHT (26%), VPA (19%), PB (15%), FBM (6%)
7	Reith DM et al. [25]	Retrospective (2 datasets: bioequivalence (BE) study and TDM study)	Australia	Multi	91 BE: 18 TDM: 73	82.7	17.3	18.1 [0.7-37.2] BE study: 23.3 [18-35] TDM data: 10.9 [2-37]	63.6 [9.8-106]	Healthy volunteers, Epilepsy	NR	NR	NR	VPA (10%), LTG (2.7%), PHT (1.2%), PB (1.4%)
8	Chan E et al. [11]	Retrospective	Singapore	Multi	193	52.6	47.4	12.5 ± 10.1 [0.3-51]	34.9 ± 20.5 [4.8-84.5]	Epilepsy	NR	NR	NR	Monotherapy (52.3%),

No	Study	Study design	Country	Center	Sample Size	Male	Female	Mean age (years) [range]	Mean weight (kg) [range]	Patient characteristics	Compliance assessment	Smoking (%)	Alcohol use (%)	Co-medication causing drug interaction
9	Deleu D et al. [12]	Prospective	Oman	Single	48	43.7	56.3	27.8 ± 13.0 [18-72]	60.8 ± 14.4 [35-120]	Epilepsy	Yes	NR	NR	PHT (12.2%), PB (26.5%), PHT+PB (2.3%)
10	Jiao Z et al. [18]	Prospective	China	Multi	585	63.4	36.6	23.3 [1.2-85.1] (Age > 65 = 15)	53 [5-115]	Epilepsy	Yes	NR	NR	No (monotherapy) VPA, PHT, PB, VPA+PB, VPA+PHT, PHT+PB
11	Jiao Z et al. [17]	Prospective	China	Multi	408	60.0	40.0	22.6 ± 14.9 [1.3-85.1]	52.4 ± 18.1 [5.0-101.0]	Epilepsy	Yes	NR	NR	VPA, PHT, PB, VPA+PB
12	Ahn JE et al. [10]	Simulation dataset	USA	NR	100 (2 datasets : pre TDM and post TDM)	NR	NR	NR	Simulated from a log normal with a mean of 70 kg and CV of 20%	NR	NR (simulated conc)	NR (simulated conc)	NR	NR
13	Vucicevic K et al. [26]	Retrospective	Serbia	Single	265	51	49	37 ± 16	71 ± 16	Epilepsy	Yes	Yes (20%)	NR	PB, VPA, LTG, BZD
14	Jankovic SM et al. [43]	Retrospective	Serbia	Single	97	45.4	54.6	14.7 ± 11.4 [2-67]	45.6 ± 20.9 [13-115]	Epilepsy	Yes	NR	NR	Monotherapy or polytherapy with VPA
15	Punyawudho B et al. [23]	Prospective	USA	Multi	15	60	40	39	78	Epilepsy	NR (patients were administered CBZ at study center)	NR	NR	No (monotherapy)

No	Study	Study design	Country	Center	Sample Size	Male	Female	Mean age (years) [range]	Mean weight (kg) [range]	Patient characteristics	Compliance assessment	Smoking (%)	Alcohol use (%)	Co-medication causing drug interaction
16	Milovanović JR et al. [22]	Prospective	Serbia	single	Ped: 98 Adult: 53	Ped: 67.4 Adult: 43.4	Ped: 32.6 Adult: 56.6	Ped: 8 ± 3 [1-14] Adult: 32 ± 15 [15-65]	Ped: 31 ± 18 [8-95] Adult: 67 ± 13 [37-98]	Epilepsy	Yes	NR	NR	VPA, LTG, TPM, PB
17	Punyawudho B et al. [24]	Prospective	USA	Single	121	97.5	2.5	70.5 [60-96]	81.4 [50-129]	Epilepsy	Yes	Yes (25.6%)	Yes (29.8%)	PHT (16.5%), PB (0.8%), VPA (1.7%)
18	EL Desoky ES et al. [14]	Retrospective	Egypt	Single	302 (Pediatric: 118, adult: 184)	55.6	44.4	22.1 ± 12.4	55.3 ± 19.7	Epilepsy	Yes	NR	NR	PHT, VPA, LTG, CZP
19	Ding J et al. [44]	Simulation dataset	Chinese	NR (simulation)	5,000 virtual patients	NR	NR	NR	60	Epilepsy (assumed scenario)	NR	NR	NR	Monotherapy
20	Kong ST et al. [19]	Retrospective cohort (cross-sectional)	Singapore	Single	71	46.5	53.5	42.7 ± 11.2 [22.3-77.8]	65.7 ± 19.0 [39.5-107.4]	Epilepsy	Yes	NR	NR	VPA, PB, CLO, LEV
21	Ahmed GF et al. [9]	Prospective	USA	Multi	113	53.1	46.9	46.1 ± 14.9 [19-87]	80.6 ± 19.4	Epilepsy	No (prospective with IV infusion at center)	Yes (22/47/44 (smoker/nonsmoker/missing))	Yes (24/42/47 (consumer/non-consumer/missing))	Monotherapy or taking non-interacting medications
22	Djordjević N et al. [40]	Prospective	Serbia	Single	40	60	40	Median = 11 [4-16]	Median = 39 [17-65]	Epilepsy	Yes	NR	NR	Monotherapy (90%), VPA (10%)

No	Study	Study design	Country	Center	Sample Size	Male	Female	Mean age (years) [range]	Mean weight (kg) [range]	Patient characteristics	Compliance assessment	Smoking (%)	Alcohol use (%)	Co-medication causing drug interaction
23	Milovanovic DD et al. [21]	Prospective	Serbia	Single	40	60	40	Median = 11 [4-16]	median = 39 [17-65]	Epilepsy	Yes	NR	NR	Monotherapy (90%), VPA (10%)

BE: bioequivalence, BZD: benzodiazepine, CLO: clobazam, CZP: clonazepam, FBM: felbamate, IV: intravenous, LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigine, NR: not report,

PB: phenobarbital, PHT: phenytoin, PMD: primidone, TDM: therapeutic drug monitoring, TPM: topiramate, VPA: valproic acid

ตารางที่ 7 แบบแผนการศึกษา การเก็บตัวอย่างเลือด และวิธีการวิเคราะห์ระดับยา carbamazepine

No	Study	Formulation	Route	Mean CBZ Concentration [range]	CBZ dose/day [range]	Frequency	Sampling strategy	Sampling time	Samples/patient	Total samples	Assay	%CV	LLOQ
1	Martin ES et al. [41]	IR	Oral	7.7 mg/L [2.6-14.5 mg/L]	1000 mg/d (300-1800 mg/d)	NR	Sparse	Trough concentration	1-11 (mean 35)	159	Enzyme mediated immunoassay.	NR	NR
2	Miller R et al. [20]	IR and CR (crossover study)	Oral	C _{min} : IR: 6.2 mg/L [4.5-9.0 mg/L] CR: 6.7 mg/L [5.1-8.4 mg/L] C _{max} : IR: 8.9 mg/L [6.7-11.4 mg/L] CR: 8.7 mg/L [6.3-10.9 mg/L]	707.7 mg/d (400-1000 mg/d)	IR: 3 times/day CR: 2 times/day	Extensive	0,1,2,3,3,5,4,4,5,5,5,6,6,5,7,7,5,8,8,5,9,10,11, and 12 h post dose	19 (for each dosage form)	494	HPLC	< 10%	NR
3	Yukawa E et al. [27]	IR (tablet or granules)	Oral	C _{ss} : 6.1 ± 1.9 mg/L [1.6-14.2 mg/L]	9.1 ± 3.6 mg/kg/d (1.5-26.5 mg/kg/d)	2-3 times/day	Sparse	2-6 hours after morning dose	2.17 (calculated)	1010	FPIA	<10%	NR
4	Iribanegaray D et al. [42]	IR	Oral	6.3 mg/L [1.6-12.8 mg/L]	14.4 mg/kg/d (2.4-35.3 mg/kg/d)	NR	Sparse	Trough concentration	1.9 (range 1-11)	387	FPIA	<10%	NR
5	Gray AL et al. [16]	Suspension (7%), IR tablet (90%), CR tablet (3%)	Oral	NR	NR	NR	Sparse	within 6 h of dosing (56%), the rest were collected between 7-23 h after dosing	1 (51 patients), 2-7 (21 patients)	118	EMIT or FPIA	NR	NR

No	Study	Formulation	Route	Mean CBZ Concentration [range]	CBZ dose/day [range]	Frequency	Sampling strategy	Sampling time	Samples/patient	Total samples	Assay	%CV	LLOQ
6	Graves NM et al. [15]	NR	Oral	7.2 mg/L [1-17.4 mg/L]	964 mg/d (100-3200 mg/d)	1-4 times/day	Sparse	NR	2.2 (calculated)	1854	FPIA, EMIT	NR	NR
7	Reith DM et al. [25]	NR	Oral	6.6 mg/L [1.1-16 mg/L]	12.8 mg/kg (2.63-63.4 mg/kg)	NR	Combined (sparse from TDM study, extensive from BE study)	TDM: < 2 h, 2-4 h, 4-6 h, 6-8 h, ≥ 8 h post dose BE: rich data	4 (1-40)	946 BE: 591 TDM: 355	FPIA (TDM study), HPLC (BE study)	<10%	0.1 mg/L
8	Chan E et al. [11]	Syrup (62.3%), IR tablet (37.7%)	Oral	7.8 mg/L [1-20.5 mg/L]	16.7 mg/kg/d (4.2-66.7 mg/kg/d)	2-4 times/day	Sparse	Trough concentration	1.6 (calculated)	302	NR	NR	NR
9	Deleu D et al. [12]	IR tablet	Oral	Free conc.: 1.6 ± 0.4 mg/L [0.7-2.8 mg/L]	9.7 ± 4.4 mg/kg/d (3.1-25.0 mg/kg/d)	NR	Sparse	Trough concentration, 1-6 h following morning dose	2-5	NR	FPIA	<5%	0.047 mg/L
10	Jiao Z et al. [18]	IR tablet	Oral	5.40 mg/L [1.1-14.6 mg/L]	9.9 mg/kg/d (1.2-80 mg/kg/d)	2-4 times/day	Sparse	Trough concentration	1.2 (calculated)	687	FPIA	<10%	1 mg/L
11	Jiao Z et al. [17]	IR tablet	Oral	5.2±1.9 mg/L [1.0-12.5 mg/L]	9.7 ± 5.7 mg/kg/d (1.7-38.1 mg/kg/d)	NR	Sparse	Trough concentration	1.1 (calculated)	459	HPLC	<8%	NR
12	Ahn JE et al. [10]	NA	Oral	NR	1000 mg/d	3 times/day	Sparse	Post dose interval (10-12 pm, 12-14 pm, 14-16 pm)	3 simulated conc.	300	NA (simulated conc.)	NA (simulated conc.)	NA (simulate d conc.)
13	Vucitevic K et al. [26]	IR and CR	Oral	6.4 ± 3.4 mg/L	842 ± 415 mg/d	2-4 times/day	Sparse	Trough concentration and 5 h after morning dose	1-2	423	Homogenous enzyme immunoassay	< 10%	0.5 mg/L (conc. below LLOQ was replaced with LOQ/2)
14	Jankovic SM et al. [43]	IR tablet or syrup	Oral	5.4 ± 1.7 mg/L [0.54-10.10 mg/L]	556.0 ± 238.4 mg/d (100-1200 mg/d)	2-3 times/day	Sparse	Trough concentration or peak concentration	1.1 (calculated)	107	HPLC	< 5%	NR

No	Study	Formulation	Route	Mean CBZ Concentration [range]	CBZ dose/day [range]	Frequency	Sampling strategy	Sampling time	Samples/patient	Total samples	Assay	%CV	LLOQ
15	Punyawudho B et al. [23]	IV	10 minute infusion	NR	Infusion of 100 mg dose on 3 occasions (1 st : morning after last dose, 2 nd : 6-8 days after last dose, 3 rd 6-8 week after last dose)	CBZ oral dose was discontinued (this study investigated time course of CBZ deinduction)	Extensive	0, 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 h after the end of CBZ infusion	13 * 3 occasions	524	LCMS	NR	NR
16	Milovanovic JR et al. [22]	IR tablet and syrup, CR	Oral	Pediatric: 6 ± 2 [1-12] Adult: 6 ± 2 [2-10]	Pediatric: 500 ± 225 mg/d (120-1400 mg/d) Adult: 743 ± 315 mg/d (200-1400 mg/d)	1-3 times/day	Sparse	Majority was collected at trough, some was peak conc.	Pediatric: 1.16 (calculated) Adult: 1 (calculated)	Pediatric: 114 Adult: 53	HPLC	< 5%	NR
17	Punyawudho B et al. [24]	IR tablet	Oral	NR (all below 20 mg/L)	600 mg/d	NR	Sparse	Convenient sampling	4,6 (calculated)	555	NR	NR	NR
18	EL Desoky ES et al. [14]	CR tablet (93.7%), suspension (6.3%)	Oral	NR	15.0 ± 7.84 mg/kg/d (200-1400 mg/d)	NR	Sparse	Trough concentration (11±1.29 h)	1	302	FPIA	<7%	0.5 mg/L
19	Ding J et al [44]	NR	Oral	NR	300, 400, 600, 900 mg/d	2-3 times/day	Sparse	Trough concentration	NR	NR	NR	NR	NR
20	Kong ST et al. [19]	CR	Oral	8.1 ± 2.2 mg/L [2.5-13.8 mg/L]	936.1 ± 332.3 mg/d (200-1600 mg/d)	NR	Sparse	Trough concentration	1	72	<ul style="list-style-type: none"> ● Immunoassay (for plasma conc.) ● GCMS (for dried blood spot) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 8% for immunoassay ● 15% for GCMS 	NR
21	Ahmed GF et al. [9]	IV	IV infusion over	NR	NR	NR	Extensive	0, 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 10, 24, 48, 72, 96 h	NR	NR	LCMS	< 5%	0.1 mg/L

No	Study	Formulation	Route	Mean CBZ Concentration [range]	CBZ dose/day [range]	Frequency	Sampling strategy	Sampling time	Samples/patient	Total samples	Assay	%CV	LLOQ
			10-20 minutes										
22	Djordjevic N et al. [40]	IV (given additional to oral formulations: tablet, syrups)	IV, oral	Before dose adjustment: 6.4±1.6 mg/L (3.5-9.9 mg/L) After dose adjustment: 6.5±1.8 mg/L (2.7-10.6 mg/L)	Before dose adjustment: 15.3±4.4 mg/kg/d (6.9-24.2 mg/kg/d) After dose adjustment: 15.2±4.5 mg/kg/d (6.9-24.2 mg/kg/d)	1-3 times/day	Sparse	Trough concentration (8-12 h after last dose)	2 (at two occasions: at the beginning and 4 weeks after dose adjustment)	NR	HPLC	< 5%	0.5 mg/L
23	Milovanovic DD et al. [21]	IV (given additional to oral formulations: tablet, syrups)	IV, oral	For CYP2C8*3 carriers: 0.5 ± 0.2 mg/L For CYP2C8*3 non carriers: 0.4 ± 0.1 mg/L	For CYP2C8*3 carriers: 14.2 ± 5.4 mg/kg (after dose adjustment) For CYP2C8*3 non carriers: 15.5 ± 4.4 mg/kg (after dose adjustment)	1-3 times/day	Sparse	Trough concentration (8-12 h after last dose)	2 (at two occasions: at the beginning and 4 weeks after dose adjustment)	NR	HPLC	< 5%	0.5 mg/L

BE: bioequivalence, CBZ: carbamazepine, C_{min}: minimum concentration, C_{max}: maximum concentration, C_{ss}: steady-state concentration, CV: coefficient of variation, CR: control-release, EMIT: enzyme multiplied immunoassay, GCMS: gas chromatography mass spectrophotometry, FPIA: Fluorescence polarization immunoassay, HPLC: high performance liquid chromatography, IR: immediate-release, LLOQ: lower limit of quantitation, NR: not report, TDM: therapeutic drug monitoring

ตารางที่ 8 ตัวแปรร่วมที่ถูกทดสอบและตัวแปรร่วมที่มีนัยสำคัญทางสถิติในแบบจำลอง

No	Study	Tested Covariates										Retained Covariates									
		CBZ dose	Body size	Age	Gender	Race	Co-medication	Smoking	Alcohol use	Dosage forms	Genotype	Laboratory value	Other	CBZ dose	Body size	Age	Gender	Race	Co-medication	Other	
1	Martin ES et al. [41]	✓	✓ (WT, IBW, LBW)	X	✓	✓	✓ (antipsychotic, PB, PMD, PHT, VPA)	✓	✓	X	X	X	X	X	✓ (LBW)	X	X	X	X	X	X
2	Miller R et al. [20]	X	✓ (WT on CL and V _d)	X	X	X	X	X	✓ (IR, CR)	X	X	X	X	✓ (WT on CL)	X	X	X	X	X	X	X
3	Yukawa et al. [27]	✓	✓ (WT, IBW, LBW)	✓	✓	X	✓ (VPA, PB, PMD, CZP)	X	X	X	X	X	X	✓ (WT)	✓	X	X	X	✓ (VPA, PB, Poly (more than 1 AED))	X	X
4	Iribanegaray D et al. [42]	✓	✓ (WT)	✓	✓	X	✓ (VPA, PB)	X	X	X	X	X	✓ (WT)	✓	✓	X	X	X	✓ (PB)	X	X
5	Gray AL et al. [16]	X	✓ (WT)	✓	X	X	✓ (VPA, PB, PHT, PB+PHT)	X	X	X	X	X	✓ (WT)	X	X	X	X	X	✓ (VPA, PB, PHT)	X	X

No	Study	Tested Covariates										Retained Covariates								
		CBZ dose	Body size	Age	Gender	Race	Co-medication	Smoking	Alcohol use	Dosage forms	Genotype	Laboratory value	Other	CBZ dose	Body size	Age	Gender	Race	Co-medication	Other
6	Graves NM et al. [15]	X	✓	✓	✓	X	✓ (PB, VPA, PHT, VPA)	✓	X	X	X	X	X	X	✓ (WT)	✓	X	X	✓ (PHT, PB, FBM, PHT+PB or FBM)	X
7	Reith DM et al. [25]	✓	✓ (WT, HT, BSA)	✓	✓	X	✓ (VPA)	X	X	X	X	X	X	✓ (BSA on CL, WT on V _d)	✓	X	X	X	X	X
8	Chan E et al. [11]	X	✓ (WT)	✓	✓	✓	✓ (PHT, PB, PHT and PB)	X	✓	X	X	X	X	✓ (WT)	X	✓	X	X	✓ (PB)	X
9	Deleu D et al. [12]	✓	✓ (WT)	✓	✓	X	X	X	X	X	X	✓ (C _{ss})	X	X	X	X	X	X	X	✓ (C _{ss})
10	Jiao Z et al. [18]	✓	✓ (WT)	✓	✓	X	✓ (AED)	X	✓	X	X	X	✓ (WT on CL and V _d)	✓	✓ (>65 years)	X	X	✓ (PHT, PB, VPA)	X	
11	Jiao Z et al. [17]	✓ (on CBZ and CBZ-E)	✓ (WT on CBZ and CBZ-E)	✓	✓	X	✓ (AEDs on CBZ and CBZ-E)	X	✓	X	X	X	✓ (on both CBZ and CBZ-E)	✓ (WT on both CBZ and CBZ-E)	X	X	X	✓ (VPA on both CBZ and CBZ-E, PHT, PB on CBZ)	X	

No	Study	Tested Covariates										Retained Covariates								
		CBZ dose	Body size	Age	Gender	Race	Co-medication	Smoking	Alcohol use	Dosage forms	Genotype	Laboratory value	Other	CBZ dose	Body size	Age	Gender	Race	Co-medication	Other
12	Ahn JE et al. [10]	✓ (for post TDM data)	✓ (WT for both pre-TDM and post-TDM data)	X	X	X	X	X	X	X	X	X		✓ (for post TDM data)	✓ (WT for both pre-TDM and post-TDM data)	X	X	X	X	
13	Vucicevic K et al. [26]	✓	✓ (WT)	✓	✓	X	✓ (LTG, BZD, VPA, PB)	X	✓	X	X	X	Allergy	✓	✓ (WT)		X	X	✓ VPA (categorical covariate), PB (continuous covariate)	X
14	Jankovic SM et al. [43]	✓	✓ (WT)	✓	✓	X	✓ (VPA)	X	X	X	X	X		X	✓ (WT)		X	X	✓ (VPA)	X
15	Punya wucho B et al. [23]	X	✓ (WT on CL, V _d , K _{enzout})	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	✓ (WT on V _d)		X	X	X	X
16	Milovanovic	✓	✓ (WT)	✓	✓	X	✓	X	X	X	X	X		✓	X		X	X	✓	X

No	Study	Tested Covariates										Retained Covariates								
		CBZ dose	Body size	Age	Gender	Race	Co-medication	Smoking	Alcohol use	Dosage forms	Genotype	Laboratory value	Other	CBZ dose	Body size	Age	Gender	Race	Co-medication	Other
	JR et al. [22]																			
17	Punya wudho B et al. [24]	X	√ (WT, BMI, BSA, IBW, LBW)	√	X	√	√	√	X	X	√ (AST, ALT, ALB, BUN, SCR, CRCL, total protein)	Study center	X	X	X	X	X	√ (PHT)		X
18	EL Desoky ES et al. [14]	√	√ (WT)	√	√	X	X	X	X	X	X	Sampling time, CBZ conc., controlled vs uncontrolled epilepsy	X	X	X	X	X	X		X
19	Ding J et al. [44]*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
20	Kong ST et al. [19]	√	√ (WT)	√	√	√	X	X	X	X	√ (AST, ALP, GGT, ALB, TB, Hb, Hct)	age of seizure onset	√ (for plasma model)	X	X	X	X	√ (for plasma model)	X	X

No	Study	Tested Covariates										Retained Covariates								
		CBZ dose	Body size	Age	Gender	Race	Co-medication	Smoking	Alcohol use	Dosage forms	Genotype	Laboratory value	Other	CBZ dose	Body size	Age	Gender	Race	Co-medication	Other
21	Ahmed GF et al. [9]	X	✓ (WT, BSA, IBW, LBW)	✓	✓	✓	X	✓	X	X	✓ (AAG, ALB, TP)	grapefruit juice consumption, study center	X	✓ (WT on V _d)	X	X	✓ (on CL)	X		X
22	Djordjevic N et al. [40]	✓	✓ (WT)	✓	✓	X	✓ (VPA)	X	X	X	✓ (CYP1A2)	X	✓	X	X	X	X	X	X	✓ (CYP1A2)
23	Milovanovic DD et al. [21]	✓	✓ (WT)	✓	✓	X	✓ (VPA)	X	X	X	✓ (CYP2C8)	CBZ conc.	✓	X	X	X	X	X	X	X

*Simulated datasets

AAG: alpha 1 acid glycoprotein, AED: antiepileptic drugs, ALT: alanine transaminase, ALB: albumin, ALP: alkaline phosphatase, AST: aspartate transaminase, BMI: body mass index, BUN: blood urea nitrogen, BSA: body surface area, BZD: benzodiazepine, CBZ: carbamazepine, CBZ-E: carbamazepine epoxide, CL: clearance, CR: control release, CRCL: creatinine clearance, C_{ss}: steady-state concentration, CZP: clonazepam, FBM: felbamate, GGT: gamma-glutamyl transferase, HT: height, Hb, hemoglobin, Hct: hematocrit, IBW: ideal body weight, IR: immediate release, K_{enz, out}: rate constant for enzyme degradation, LBW: lean body weight, LTG: lamotrigine, PB: phenobarbital, PHT: phenytoin, PMD: primidone, SCr: serum creatinine, TPM: topiramate, TP: total protein, V_d: volume of distribution, VPA: valproic acid, WT: weight

ตารางที่ 9 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรร่วมและพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine ขนาดของความผันแปรระหว่างบุคคลและความผันแปรที่เหนือค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ประมาณได้จากแบบจำลอง

No	Authors	Model structure	Equation	Model of IIV	Variability	Model of RV	Variability	Model evaluation
1	Martin ES et al. [41]	1-CMT with first order absorption and elimination	$CL (L/h/kg) = 0.07442 * LBW$ $K_b (h^{-1}) = 0.4 (fixed)$ $V_d (L) = 1.0 L/kg (fixed)$	Additive after log transformed	%CV = 25.5	Combined additive and proportional	Proportional: %CV = 16.5 Additive: SD = 1.32 mg/L	No
2	Miller R et al. [20]	1-CMT with first order absorption and elimination	$CL (L/h/kg) = 0.0522$ $V_d = 63.7 L (fixed)$ $K_{a,tablet} (h^{-1}) = 0.312$ $K_{a,CR} (h^{-1}) = 0.149$ $f (relative\ bioavailability) = 1.01$	Additive	%CV = 53.9	Additive	SD = 0.76 mg/L	No
3	Yukawa E et al. [27]	Steady state model	$CL (mL/h) = 64.9 * WT^{0.664} * Dose (mg/kg/day)^{0.665} * 1.07^{VPA} * 1.16^{PB} * 1.27^{POLY}$ (Poly = more than 2 antiepileptic drugs)	Proportional	%CV = 16.2	Additive	SD=1.05 mg/L	No
4	Iribanegaray D et al. [42]	1-CMT with first order absorption and elimination	$CL (L/h) = (0.0122 * WT + 0.0467 * Dose (mg/kg/d)) * Age^{0.331} * (1 + 0.289 * PB)$ $K_b (h^{-1}) = 0.65 (fixed)$ $V_d/F (L/kg) = 1.79 (fixed)$	Proportional	%CV = 11.8	Additive	SD = 1.52 mg/L	external; N = 74
5	Gray AL et al. [16]	1-CMT with first order absorption and elimination	$CL (L/h/kg) = (0.70 (WT)^{0.40}) * M$ (M=1 for monotherapy or concomitant with VPA, M = 1.43 for concomitant with PB or PHT) $V_d (L) = 38.9$ $K_b (h^{-1}) = 0.34 (fixed)$	Additive	14.3%	Additive	30.7%	No
6	Graves NM et al. [15]	1-CMT with first order absorption and elimination and a mixture model for	$CL (L/h) = (0.0134 * WT + 3.58) * 1.42 (PHT) * 1.17 (PB or FBM) * 1.62 (PHT and PB or FBM) * 0.749 (age >= 70)$ $V_d/F (L) = 1.97 * WT$ $K_b (h^{-1}) = 0.441$	Proportional	%CV = 26.2	Additive	SD = 1.82 mg/L	external; N = 50
					%CV = 81.9			
					NR			

No	Authors	Model structure	Equation	Model of IIV	Variability	Model of RV	Variability	Model evaluation
		hypometabolizers)						
7	Reith DM et al. [25]	1-CMT with first order absorption and elimination	$CL/F (L/h) = (2.24 * \text{surface area (m}^2\text{)} + (0.047 * \text{Dose (mg/kg)}))$ $V_d/F (L) = 0.37 * \text{WT (kg)}$ $K_0 (h^{-1}) = 0.013$	Exponential	%CV = 23.0 %CV = 247.2 %CV = 116.6	Additive	SD Assay 1 = 1.82 mg/L SD Assay 2 = 3.04 mg/L	bootstrap 200 runs
8	Chan E et al. [11]	Steady state model	$CL (L/day/kg) = 40.7 * \text{Age}^{0.094} * \text{WT}^{1.17} * 1.44^{PB}$ (PB = 0 for CBZ monotherapy, 1 for co-medication with PB)	Exponential	%CV = 21.4	Exponential	%CV = 18.2%	external; N = 30
9	Deleu D et al. [12]	1-CMT with first order absorption and elimination	$CL (L/h) = \sqrt{\frac{(F * \text{Dose})}{\tau}} * 8.41$ $V_d (L) = 525$	Proportional	20%	NR	estimate = 0.0153	external; N = 13
10	Jiao Z et al. [18]	1-CMT with first order absorption and elimination	$CL/F (L/h) = 0.072 * \text{Dose (mg/kg/d)}^{0.403} * \text{WT}^{0.697} * 1.45^{PHT} * 1.17^{PB} * 1.21^{VPA}$ $0.851^{(Age > 6E)}$ $V_d/F (L) = 1.91 \text{ WT (kg)}$ $K_0 (h^{-1}) = 1.2 \text{ (fixed)}$	Proportional	%CV = 15.9 %CV = 10.0 NA	Additive	SD = 0.987 mg/L	external; N = 40
11	Jiao Z et al. [17]	1-CMT with first order absorption and elimination	For CBZ: $CL/F (L/h) = 0.141 * \text{Dose (mg/d)}^{0.006} * \text{WT}^{0.117} * 1.23^{VPA} * 1.44^{PHT} * 1.26^{PB}$ For CBZ: $V_d/F (L) = 72.0$ For CBZ: $K_0 (h^{-1}) = 1.2 \text{ (fixed)}$ For CBZ-E: $CL/F (L/h) = 0.686 * \text{Dose (mg/d)}^{0.311} * \text{WT}^{0.44} * 0.693$ For CBZ-E: $V_d/F (L) = 175$	Exponential	%CV = 10.3 %CV = 42.9 NA	Combined	Proportional: %CV = 14.5 Additive: SD = 0.45 mg/L	external; N = 40
12	Ahn JE et al. [10]	1-CMT with first order absorption and elimination	$K_0 (h^{-1}) = 0.441 \text{ (fixed)}$ For pre TDM: $CL (L/h) = 0.101 * \text{WT}$ For pre TDM: $V_d (L) = 1.32 * \text{WT}$ For post TDM without TDD: $CL (L/h) = 0.101 * \text{WT}$	Additive	4.75 L/h Not estimated NA %CV = 54.6 %CV = 61.4 %CV = 54.6	Proportional	29.6%	No
				Exponential	NA	Proportional	%CV = 31.8 for all circumstances (pre TDM, post TDM with and without TDD)	

No	Authors	Model structure	Equation	Model of IV	Variability	Model of RV	Variability	Model evaluation
			For post TDM with TDD: $CL (L/h) = 0.101 * WT * (TDD/1000)^{1.15}$ For post TDM without TDD: $V_d (L) = 1.35 * WT$ For post TDM with TDD: $V_d (L) = 1.33 * WT$		%CV = 44.5 %CV = 63.6 %CV = 63.9			
13	Vucicevic K et al. [26]	1-CMT with first order absorption and elimination	$CL/F (L/h) = 5.35 (Dose\ CBZ\ (mg/kg/d)/15)^{0.591} * (1+0.414(Dose\ PB)/2)^{0.564} * 1.18^{1/P^A}$ $V_d (L/kg) = 1.4$ (fixed) $K_{a,IR} (h^{-1}) = 0.244$ (fixed) $K_{s,CR} (h^{-1}) = 0.077$ (fixed)	Exponential	NA NA NA	Additive	SD = 1.18 mg/L	external; N = 72
14	Jankovic SM et al. [43]	1-CMT with first order elimination (without absorption)	$CL (L/h) = 1.73 * WT^{0.1} * Age^{0.1} + 0.874 * VPA$ $V_d (L) = 77.6$	Exponential	16.8% NR	Exponential	%CV = 31.1 NR	external; N = 16
15	Punyawudho B et al. [22]	1-CMT with hypothetical enzyme compartment	$\frac{dA_1}{dt} = k_0 - CL * C * A_2$ $\frac{dA_2}{dt} = k_{enz,in} * (1 - Factor) - k_{enz,out} * A_2$ k_0 is the infusion rate (mg/h), C is the carbamazepine plasma conc (mg/L), A_2 is the proportion of enzymes at time t relative to the total enzymes at time zero in the hypothetical enzyme compartment. $k_{enz,in}$ is the zero-order rate constant for enzyme production, $k_{enz,out}$ is the first-order rate constant for the enzyme degradation, Factor is the fractional decrease of the enzyme production rate.					
16	Milovanovic JR et al. [22]	1-CMT with first order elimination (without absorption)	Estimates of initial $CL (L/h) = 3.05$ $K_{enz,out} (h^{-1}) = 0.00805$ Factor = 0.494 Pediatric: $CL/F (L/h) = 1.01+0.0667*Age + 0.0022 * Daily\ dose$ Adult: $CL/F (L/h) = 1.15 + 0.0195 * Age + 0.0029 * Daily\ dose + 1.61 * PB$	Exponential	%CV = 31.6	Proportional	%CV = 26.9	bootstrap and VPC
				Exponential	%CV = 20.7 %CV = 11.4	Exponential	%CV = 5.1 %CV = 13.0	external; N=18 for pediatric and N=13 for adult

No	Authors	Model structure	Equation	Model of IIV	Variability	Model of RV	Variability	Model evaluation
17	Punyawudho B et al. [24]	1-CMT with first order absorption and elimination	$CL/F (L/h) = 3.59 * 1.23 (PHT)$ $V/F (L) = 102$ $K_a (h^{-1}) = 0.197$	Exponential	$\%CV = 18.1$ $\%CV = 74.7$ NA	Proportional	$\%CV = 25.1$	bootstrap
18	EL Desoky ES et al. [14]	1-CMT with first order absorption and elimination	$CL (L/h) = 3.51$ $V (L) = 71.5 (fixed)$ $K_{a,susp} (h^{-1}) = 0.65 (fixed)$ $K_{a,CR} (h^{-1}) = 0.2 (fixed)$ NA	Proportional	$\%CV = 9.7$ NR NR NR	Proportional	$\%CV = 81.4$	bootstrap
19	Ding J et al. [44]*	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
20	Kong ST et al. [19]	1-CMT with first order absorption and elimination	$CL/F (plasma) = 5.984 * (Daily\ dose / (WT * 15))^{0.5199} * 0.773^{sex}$ $Sex = 1$ for female, 0 for male $CL/F (DBS) = 0.9842 * (Daily\ dose / WT)^{0.6152}$ $K_{a,CR} (h^{-1}) = 0.47 (fixed)$ for DBS $K_{a,CR} (h^{-1}) = 0.47 (fixed)$ for plasma $V_d/F (L) = 88 (fixed)$ for DBS $V_d/F (L) = 66 (fixed)$ for plasma $Unbound\ CL (L/h) = 11.2 * 1.30^{PCE}$	Exponential	$\%CV = 0.2$ $\%CV = 1.5$ NA NA NA NA	Additive	$SD = 0.86\ mg/L$ $SD = 0.26\ mg/L$	external; N = 26
21	Ahmed GF et al. [9]	2-CMT with first order elimination (without absorption (IV administration))	$V_1 (L) = 14.2 * (WT/70)$ $V_2 (L) = 17.5 * (WT/70)$ $Q (L/h) = 444$ $F_u = 0.25$	Proportional	$\%CV = 21.5$ $\%CV = 23.5$ $\%CV = 133.0$ $\%CV = 18.9$	Proportional (for unbound conc.)	17.8% $Proportional: \%CV = 15.5$ $Additive: SD = 0.002\ mg/L$	bootstrap and VPC
22	Djordjevic N et al. [40]	1-CMT with first order elimination (without absorption)	$CL (L/h) = 0.176 + 0.0484 * SEX + 0.019 * CYP1A2 + 0.000156 * CBZ\ dose$	Exponential	$\%CV = 19.8$	Exponential	$\%CV = 15.9$	bootstrap

No	Authors	Model structure	Equation	Model of IIV	Variability	Model of RV	Variability	Model evaluation
23	Milovanovic DD et al. [21]	1-CMT with first order elimination (without absorption)	$CL (L/h) = 0.215 + 0.0696*SEX + 0.000183*CBZ \text{ dose}$	Exponential	%CV = 41.47	Exponential	%CV = 22.6	bootstrap

*This study did not perform model development. It was solely simulation-based study.

CBZ: carbamazepine, CBZ-E: carbamazepine epoxide, CL: clearance, CMT: compartment, CR: control release, CV: coefficient of variation, DBS: dried blood spot, F: bioavailability, FBM: felbamate, F_u: fraction unbound, IIV: inter-individual variability, IR: immediate release, k_a, absorption rate constant, k_e: elimination rate constant, K_{enz,out}: rate constant for enzyme degradation, LBW: lean body weight, NA: not applicable, NR: not report, PB: phenobarbital, PHT: phenytoin, Q: inter-compartmental clearance, RV: residual variability, SE: standard error, SD: standard deviation, SQRT: square root, Susp: suspension, TDD: total daily dose, TDM: therapeutic drug monitoring, V_d: volume of distribution, V_i: volume of distribution of central compartment, V₂: volume of distribution of peripheral compartment, VPA: valproic acid, VPC: visual predictive check, WT: weight

ผลการวิจัยส่วนที่ 2: การพัฒนาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine

ผลการวิจัยส่วนนี้ แบ่งออกเป็น 4 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ใช้ยา carbamazepine

ส่วนที่ 2 การพัฒนาแบบจำลองเชิงโครงสร้าง (base model) และแบบจำลองทางสถิติ (statistical model)

ส่วนที่ 3 การพัฒนาแบบจำลองของตัวแปรร่วม (covariate model)

ส่วนที่ 4 การประสิทธิภาพของแบบจำลอง (model evaluation)

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ใช้ยา carbamazepine

จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยแบบย้อนหลังจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ และเวชระเบียนผู้ป่วยใน ที่สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา กรุงเทพมหานคร มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกทั้งสิ้น 82 คน โดยผู้ป่วยทั้งหมดถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 จำนวน 60 คน ข้อมูลจากผู้ป่วยกลุ่มนี้จะถูกนำมาใช้ในการพัฒนาแบบจำลอง (model building set) และกลุ่มที่ 2 จำนวน 22 คน ข้อมูลจากผู้ป่วยกลุ่มนี้จะถูกนำมาใช้ในการประเมินประสิทธิภาพของแบบจำลอง (model validation set) ข้อมูลลักษณะประชากรของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแสดงดังตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ลักษณะของประชากรที่เข้าร่วมการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	กลุ่มที่ 1 สำหรับพัฒนาแบบจำลอง (60 คน)	กลุ่มที่ 2 สำหรับประเมิน ประสิทธิภาพของแบบจำลอง (22 คน)
	ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (พิสัย)	ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (พิสัย)
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	59.6 \pm 17.7 (42.9-127.7)	63.3 \pm 13.9 (45.0-100.0)
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	163.0 \pm 8.2 (148.0-182.0)	161.5 \pm 3.6 (157.0-166.0)
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ เมตร ²)	25.6 \pm 4.7 (18.8-36.9)	23.0 \pm 3.8 (18.3-27.2)
อายุ (ปี)	37.8 \pm 14.3 (9.0-68.0)	45.5 \pm 9.4 (27.0-64.0)
เพศ		
หญิง (คน)	24	10
ชาย (คน)	36	12
ขนาดยา carbamazepine (ม.ก./ก.ก./วัน)	11.7 \pm 6.2 (1.4-27.1)	12.5 \pm 5.1 (2.4-25.3)
ยาอื่นที่ได้รับร่วม		
Risperidone	26 (43.3%)	11 (50.0%)
Diazepam	17 (28.3%)	5 (27.7%)

ส่วนที่ 2 การพัฒนาแบบจำลองเชิงโครงสร้าง (base model) และแบบจำลองทางสถิติ (statistical model)

อาศัยข้อมูลระดับยา carbamazepine จากกลุ่มที่ใช้ในการพัฒนาแบบจำลองมาวิเคราะห์หาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงโครงสร้าง (structural model) โดยเลือกทดสอบด้วยแบบจำลองชนิดหนึ่งห้อง (one-compartment model) โดยอาศัยชุดคำสั่ง (subroutine) ADVAN2 TRANS2 และแบบจำลองชนิดสองห้อง (two-compartment model) โดยอาศัยชุดคำสั่ง ADVAN4 TRANS4 ผลการทดสอบแบบจำลองทั้งสองชนิดพบว่า แบบจำลองที่เหมาะสมต่อชุดข้อมูลที่ได้จากการเก็บตัวอย่างคือแบบจำลองชนิดหนึ่งห้องที่มีอันดับของอัตราเร็วในการดูดซึมและการกำจัดยาเป็นแบบอันดับที่หนึ่ง (one-compartment model with first-order absorption and elimination) โดยจากการวิเคราะห์ด้วยแบบจำลองแบบสองห้องพบว่า ไม่สามารถประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้อย่างแม่นยำ

นอกจากนี้ เนื่องจากระดับยา carbamazepine ส่วนใหญ่เป็นระดับยาต่ำสุดที่สภาวะคงที่ (steady-state trough concentration) จึงขาดข้อมูลในช่วงของกระบวนการดูดซึมยา (absorption phase) และกระบวนการกระจายตัวของยา (distribution phase) ผู้วิจัยจึงกำหนดให้ค่าอัตราเร็วในการดูดซึมยา (absorption rate constant; K_a) และปริมาตรการกระจายตัวปรากฏของยา (apparent volume of distribution; V/F) เท่ากับ 0.5 ต่อชั่วโมง และ 60 ลิตร ตามลำดับ

สำหรับแบบจำลองเชิงสถิติแบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ แบบจำลองของความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability) และแบบจำลองของความผันแปรที่เหลือ (residual variability) ซึ่งทดสอบด้วยแบบจำลอง 4 ชนิด คือ ความสัมพันธ์แบบ additive ความสัมพันธ์แบบ proportional ความสัมพันธ์แบบ exponential และความสัมพันธ์แบบ combined additive and proportional โดยจากการวิเคราะห์พบว่าแบบจำลองที่เหมาะสมต่อชุดข้อมูลที่ได้จากการเก็บตัวอย่างของความผันแปรระหว่างบุคคล และความผันแปรที่เหลือ คือ ความสัมพันธ์แบบ exponential และความสัมพันธ์แบบ additive ตามลำดับ

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine และขนาดของความผันแปรระหว่างบุคคลและความผันแปรที่เหลือที่ได้จากแบบจำลองเชิงโครงสร้างแสดงดังตารางที่ 11

ตารางที่ 11 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine และขนาดของความผันแปรระหว่างบุคคลและความผันแปรที่เหลือที่ได้จากแบบจำลองเชิงโครงสร้าง

Parameter	Estimates value	% RSE	95% CI
CL/F (L/hr)	3.71	4.74	3.37-4.05
Vd/F (L)	60.0 (fixed)	-	-
Ka (hr ⁻¹)	0.5 (fixed)	-	-
Interindividual variability of CL/F (%CV)	0.00717 (8.47%)	237	-0.0262-0.0405
Residual variability	13.4	22.3	7.54-19.3

หมายเหตุ % RSE: %relative standard error = (standard error/ estimate parameter)×100

95%CI: 95% confident interval = parameter estimate ± (1.96 × standard error)

%CV: % coefficient of variation = sqrt(estimate parameter) ×100

เนื่องจากค่าของช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยา carbamazepine มีค่าครอบคลุม 0 โดยสัมประสิทธิ์ของความผันแปรมีค่าร้อยละ 8.47 ซึ่งถือว่าน้อยมาก ประกอบกับค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ (relative standard error) มีค่าสูงมาก คิดเป็นร้อยละ 237 แสดงให้เห็นว่าค่าพารามิเตอร์ที่ประมาณค่าได้นี้ไม่มีความแม่นยำ ผู้วิจัยจึงกำหนดให้ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยา carbamazepine เท่ากับ 0 โดยมีค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่ได้แสดงดังตารางที่ 12

ตารางที่ 12 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine และขนาดของความผันแปรที่
 เหลือที่ได้จากแบบจำลองเชิงโครงสร้าง เมื่อกำหนดค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตราการทำลายยาไว้ที่
 ศูนย์

Parameter	Estimates value	% RSE	95% CI
CL/F (L/hr)	3.77	4.49	3.41-4.07
Vd/F (L)	60.0 (fixed)	-	-
Ka (hr ⁻¹)	0.5 (fixed)	-	-
Interindividual variability of CL/F (%CV)	0 (fixed)	-	-
Residual variability	13.4	22.3	7.54-19.3

หมายเหตุ % RSE: %relative standard error = (standard error/ estimate parameter)×100

95%CI: 95% confident interval = parameter estimate ± (1.96 × standard error)

%CV: % coefficient of variation = sqrt(estimate parameter) ×100

ส่วนที่ 3 การพัฒนาแบบจำลองของตัวแปรร่วม (covariate model)

ในเบื้องต้นได้คาดการณ์ว่าในการศึกษานี้จะทำการทดสอบอิทธิพลของตัวแปรร่วมทั้งสิ้น 6 ชนิด ได้แก่
 อายุ, เพศ, น้ำหนักตัว, ดัชนีมวลกาย, ขนาดยา carbamazepine และยาอื่นที่ได้รับร่วมมาวิเคราะห์หา
 covariate model โดยอาศัยวิธี stepwise forward addition โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$
 และ stepwise backward elimination โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.01$

1. ขั้นตอน stepwise forward addition

ทำโดยการเพิ่มตัวแปรร่วมครั้งละ 1 ชนิดเข้าไปในแบบจำลองเชิงโครงสร้างแล้วพิจารณาการ
 ลดลงของค่าฟังก์ชันเป้าหมาย (objective function value; OFV) โดยหากค่าฟังก์ชันเป้าหมายของ
 แบบจำลองที่มีตัวแปรร่วมเปรียบเทียบกับแบบจำลองเชิงโครงสร้างมีค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 แสดงว่า
 ตัวแปรร่วมนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ จากนั้นจึงทดสอบตัวแปรร่วมชนิดอื่น ๆ ต่อไปจนครบ โดยตัวแปรร่วม

เหล่านี้จะถูกทดสอบด้วยความสัมพันธ์แบบบวกเชิงเส้นตรง (linear additive) ความสัมพันธ์แบบสัดส่วน โดยตรง (linear proportional) และความสัมพันธ์แบบยกกำลัง (power)

2. ขั้นตอน stepwise backward elimination

ทำโดยการกำจัดตัวแปรพร้อมออกจากแบบจำลองเต็มรูป (full model) ทีละ 1 ตัวแปร จากนั้นพิจารณาการเพิ่มขึ้นของค่าฟังก์ชันเป้าหมายของแบบจำลองที่ถูกนำปัจจัยร่วมนั้นออก หากค่าฟังก์ชันเป้าหมายเพิ่มขึ้นมากกว่า แสดงว่าตัวแปรนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ ให้คงตัวแปรนั้นอยู่ในแบบจำลอง โดยจะทดสอบต่อไปจนไม่พบว่าการนำตัวแปรพร้อมออกมีนัยสำคัญทางสถิติอีก

เนื่องจากในการศึกษานี้ไม่ได้ทำการประมาณค่าอัตราการดูดซึม และปริมาตรการกระจายตัวของ ยา carbamazepine แต่ได้ทำการกำหนดค่าทั้งสองนี้ไว้ล่วงหน้า โดยอาศัยข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้า ซึ่งเป็นผลสืบเนื่องจากการที่ข้อมูลระดับยา carbamazepine ส่วนมากเป็นระดับยาต่ำสุดที่สภาวะคงที่ ทำให้ไม่มีข้อมูลในแต่ละกระบวนการ (กระบวนการดูดซึมยา และกระบวนการกระจายตัวของยา) ที่เพียงพอ นอกจากนี้ ยังต้องกำหนดค่าความผันแปรระหว่างบุคคลไว้เท่ากับศูนย์ เพื่อให้ประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้อย่างแม่นยำ จึงทำให้ไม่สามารถทดสอบนัยสำคัญทางสถิติของตัวแปรร่วมต่าง ๆ ได้

ส่วนที่ 4 การประเมินประสิทธิภาพของแบบจำลอง

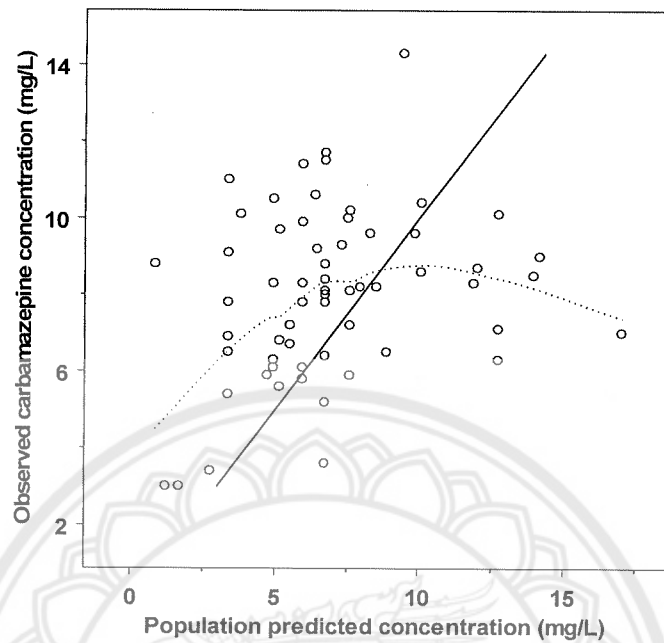
1. การประเมินความถูกต้องภายใน (internal validation)

1) การประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit plot ; GOF)

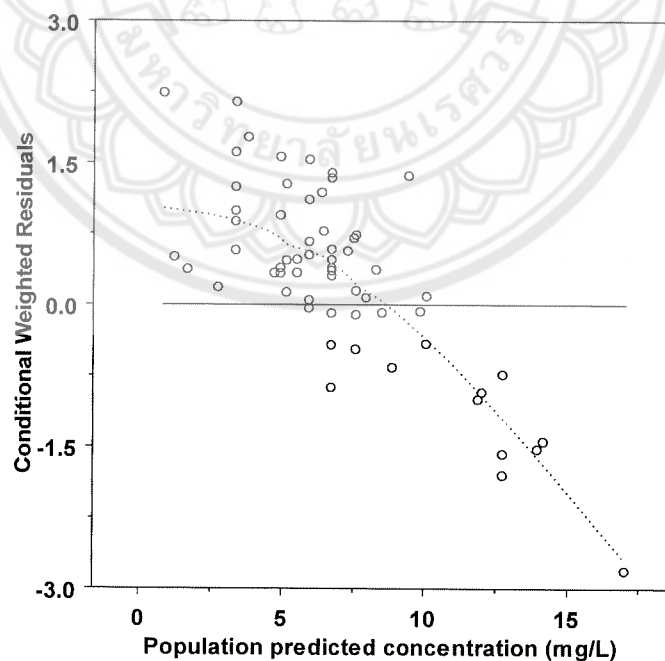
เมื่อพิจารณาถึงความสอดคล้องพอดี (goodness-of-fit) ระหว่างระดับยา carbamazepine ที่ทำนายได้โดยอาศัยพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากร (population predicted concentration; PRED) กับระดับยา carbamazepine ที่วัดได้จริง (observed concentration) (รูปที่ 3) พบว่ามีแนวโน้มเป็นไปในทิศทางเดียวกัน โดยข้อมูลมีการกระจายตัวแบบสุ่มระหว่าง identity line ซึ่งไม่สามารถสังเกตเห็นความคลาดเคลื่อนอย่างเป็นระบบได้

สำหรับความสอดคล้องพอดีระหว่างความคลาดเคลื่อนที่เหลือถ่วงน้ำหนักแบบมีเงื่อนไข (conditional weighted residual; CWRES) กับระดับยา carbamazepine ที่ทำนายได้โดยอาศัยพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากร (รูปที่ 4) และความสอดคล้องพอดีระหว่างความคลาดเคลื่อนที่เหลือ

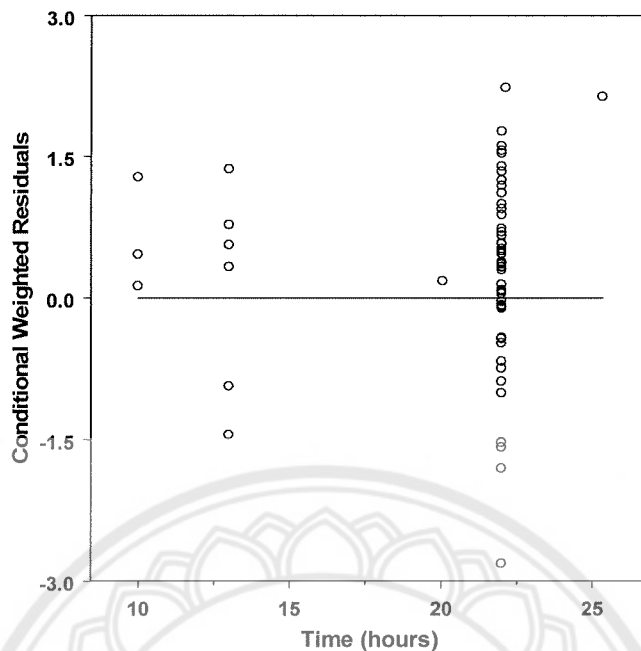
ถ่วงน้ำหนักแบบมีเงื่อนไข กับเวลา (รูปที่ 5) พบว่าการกระจายตัวของ ความคลาดเคลื่อนที่เหลือถ่วงน้ำหนัก แบบมีเงื่อนไขอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ คือ ± 3 [45]



รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration (PRED) กับ observed concentration ของ final model



รูปที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residual (CWRES) กับ population predicted concentration ของ final model



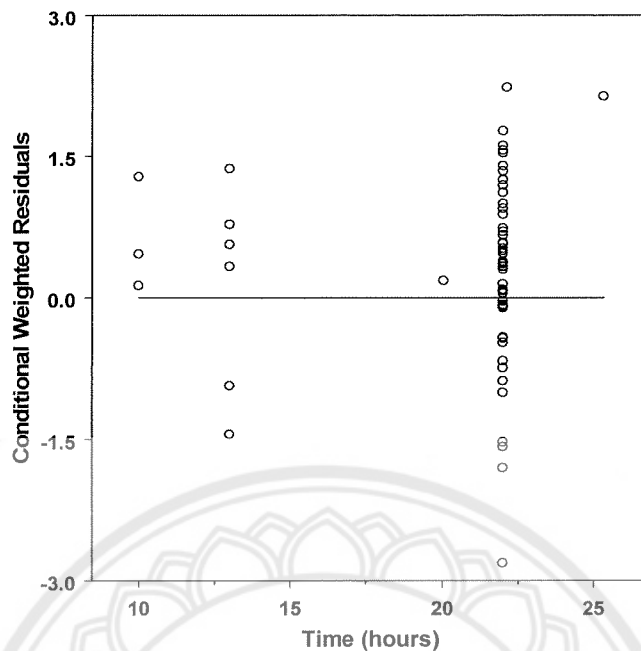
รูปที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residual (CWRES) กับ time ของ final model

2) Visual predictive check (VPC)

เป็นการใช้แบบจำลองสุดท้ายในการจำลองระดับยา carbamazepine จำนวน 1000 ค่า ที่แต่ละจุดเวลาของการเก็บตัวอย่าง จากนั้นจึงนำค่าระดับยา carbamazepine ของผู้ป่วยที่วัดได้จริง มาพลอตซ้อนทับกับระดับยาที่จำลองได้จากแบบจำลองสุดท้าย จากนั้นคำนวณหาร้อยละของระดับยา carbamazepine ที่วัดได้จริงที่อยู่นอกช่วงระหว่างเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 5 และ 95 ของระดับยาที่จำลองได้โดยใช้แบบจำลองสุดท้าย (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 90 หรือ 90% prediction interval) โดยจากการศึกษาพบว่า ร้อยละของระดับยา carbamazepine ที่อยู่นอกช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 90 มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 10 แสดงให้เห็นว่าแบบจำลองมีประสิทธิภาพในการทำนาย

3) Bootstrap analysis

เป็นการประเมินประสิทธิภาพของแบบจำลองโดยจำลองชุดข้อมูลใหม่ขึ้น โดยอาศัยการสุ่มตัวอย่างจากกลุ่มตัวอย่างเดิมแบบใส่คืน (resampling with replacement) จำนวน 1,000 ชุดข้อมูล จากนั้นใช้แบบจำลองสุดท้ายในการประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของแต่ละชุดข้อมูลที่ถูกจำลองขึ้น จากนั้นคำนวณหาค่ามัธยฐาน (median) และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval) ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จาก 1000 ชุดข้อมูล แล้วนำมาเปรียบเทียบกับ



รูปที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residual (CWRES) กับ time ของ final model

2) Visual predictive check (VPC)

เป็นการใช้แบบจำลองสุดท้ายในการจำลองระดับยา carbamazepine จำนวน 1000 ค่า ที่แต่ละจุดเวลาของการเก็บตัวอย่าง จากนั้นจึงนำค่าระดับยา carbamazepine ของผู้ป่วยที่วัดได้จริง มาพลอตซ้อนทับกับระดับยาที่จำลองได้จากแบบจำลองสุดท้าย จากนั้นคำนวณหาร้อยละของระดับยา carbamazepine ที่วัดได้จริงที่อยู่นอกช่วงระหว่างเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 5 และ 95 ของระดับยาที่จำลองได้โดยใช้แบบจำลองสุดท้าย (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 90 หรือ 90% prediction interval) โดยจากการศึกษาพบว่า ร้อยละของระดับยา carbamazepine ที่อยู่นอกช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 90 มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 10 แสดงให้เห็นว่าแบบจำลองมีประสิทธิภาพในการทำนาย

3) Bootstrap analysis

เป็นการประเมินประสิทธิภาพของแบบจำลองโดยจำลองชุดข้อมูลใหม่ขึ้น โดยอาศัยการสุ่มตัวอย่างจากกลุ่มตัวอย่างเดิมแบบใส่คืน (resampling with replacement) จำนวน 1,000 ชุดข้อมูล จากนั้นใช้แบบจำลองสุดท้ายในการประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของแต่ละชุดข้อมูลที่ถูกจำลองขึ้น จากนั้นคำนวณหาค่ามัธยฐาน (median) และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval) ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จาก 1000 ชุดข้อมูล แล้วนำมาเปรียบเทียบกับ

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ประมาณได้จากแบบจำลองสุดท้าย จากการศึกษาพบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการวิเคราะห์ bootstrap กับค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากแบบจำลองสุดท้ายแตกต่างกันไม่เกิน 10% แสดงดังตารางที่ 13

ตารางที่ 13 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากแบบจำลองสุดท้ายและที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยวิธี bootstrap

Parameters	NONMEM estimate (95% CI)	Bootstrap estimate (95% CI)
Cl (L/h)	3.96 (3.41-4.07)	3.61 (3.23-3.99)
$V_d(L)$	60 (fixed)	60 (fixed)
$K_a(h^{-1})$	0.5 (fixed)	0.5 (fixed)
Estimate IIV	-	-
Estimate RV	13.4	11.3

2. การประเมินความถูกต้องภายนอก (external validation)

ทำโดยอาศัยชุดข้อมูลอีกชุดหนึ่งที่ไม่ได้ใช้ในการสร้างแบบจำลองจำนวน 22 คน มาประเมินประสิทธิภาพของแบบจำลองสุดท้าย โดยอาศัยค่าสถิติ ได้แก่ root mean square error (RMSE), mean prediction error (MPE) และ mean absolute prediction error (MAPE) โดยผลการประเมิน (ตารางที่ 14) พบว่าแบบจำลองสุดท้ายของยา carbamazepine มีค่า RMSE, MPE และ MAPE เท่ากับ 13.5, 20.6 และ 22.4 ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าแบบจำลองมีประสิทธิภาพในการทำนายระดับยา carbamazepine ในข้อมูลอีกชุดหนึ่ง

ตารางที่ 14 ตารางแสดงค่าทางสถิติที่ได้จากการประเมินความถูกต้องภายนอก

การวิเคราะห์	ค่าที่ได้
Root Mean Square Error (RMSE)	13.5
Mean Prediction Error	20.6
Mean Absolute Error (MAE)	22.4

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

ส่วนที่ 1: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine

ยา carbamazepine เป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) และมีความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ค่อนข้างสูง ดังนั้นการติดตามระดับยาในเลือด (therapeutic drug monitoring) จึงเป็นกระบวนการหนึ่งที่จะช่วยให้ได้ผลการรักษาตามต้องการ ในปัจจุบันได้มีการประยุกต์ใช้เภสัชจลนศาสตร์ประชากรร่วมกับการประมาณค่าโดยวิธีของเบย์ (Bayesian estimation) ในการกำหนดแบบแผนการให้ยาแก่ผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับยาที่มีช่วงการรักษาแคบ และมีความผันแปรระหว่างบุคคลที่สูง โดยมีการศึกษาเกี่ยวเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine เป็นจำนวนมาก วัตถุประสงค์ข้อหนึ่งของงานวิจัยนี้จึงต้องการรวบรวมข้อมูลว่ามีปัจจัยอะไร ที่ส่งผลต่อความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine

จากการศึกษาทั้งสิ้น 23 การศึกษาพบว่ามีเพียง 14 การศึกษาที่มีการอธิบายกระบวนการดูดซึมยา carbamazepine ในแบบจำลอง ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากลักษณะข้อมูลระดับยาในเลือดของการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการเก็บข้อมูลแบบห่าง ๆ ณ ระดับยาต่ำสุดก่อนการให้ยามื้อถัดไป (trough concentration) ทำให้ไม่มีข้อมูลในช่วงของกระบวนการดูดซึมยา นอกจากนี้ยังพบว่า แม้ว่ารูปแบบยา carbamazepine ในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรจะมีความหลากหลาย ได้แก่ รูปแบบปลดปล่อยทันที รูปแบบควบคุมการปลดปล่อยรูปแบบแกรนูล รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน และ รูปแบบยาน้ำเชื่อม เป็นต้น แต่พบว่ามีเพียง 4 การศึกษาที่ประมาณค่าอัตราการดูดซึมยา (absorption rate constant; K_a) carbamazepine รูปแบบปลดปล่อยทันที และรูปแบบควบคุมการปลดปล่อย โดยพบว่า อัตราการดูดซึมยารูปแบบปลดปล่อยทันทีที่มีค่าอยู่ในช่วง 0.013-0.441 ต่อชั่วโมง โดยพบว่ามี 2 การศึกษาที่ประมาณค่าอัตราการดูดซึมยาโดยอาศัยข้อมูลที่มีการเก็บตัวอย่างแบบห่าง ซึ่งอาจมีรายละเอียดของข้อมูลในช่วงของการดูดซึมยาไม่เพียงพอ ทำให้ค่าพารามิเตอร์ที่ประมาณได้ของการศึกษาหนึ่งมีช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval) ที่กว้าง [15] และอีกการศึกษาหนึ่งไม่สามารถประมาณค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตราการดูดซึมยา carbamazepine ได้ [24] และอัตราการดูดซึมยารูปแบบควบคุมการปลดปล่อยมีค่า 0.149 ต่อชั่วโมง นอกจากนี้ยังพบว่ามี 10 การศึกษาที่ต้องกำหนดค่าอัตราการดูดซึมยา carbamazepine ไว้ที่การศึกษาก่อนหน้า โดยค่าอัตราการดูด

ซิมยา carbamazepine ที่ถูกกำหนดไว้สำหรับยาแบบปลดปล่อยทันที และรูปแบบควบคุมการปลดปล่อย มีค่าอยู่ในช่วง 0.244-1.2 ต่อชั่วโมง และ 0.077-0.2 ต่อชั่วโมง ตามลำดับ

ค่าอัตราการดูดซึมยา 0.013 ต่อชั่วโมงถือว่าค่อนข้างต่ำ โดยพบว่ามีค่าต่ำกว่าค่าที่ประมาณได้จากการศึกษาโดยวิธี non-compartmental ถึง 18 เท่า ซึ่งความแตกต่างนี้ยังไม่สามารถอธิบายได้อย่างชัดเจน แต่คาดว่าอาจมีสาเหตุจากความแตกต่างของการออกแบบงานวิจัย การเก็บตัวอย่างเลือด และความแตกต่างทางลักษณะประชากร อย่างไรก็ตาม ไม่มีการศึกษาใดที่ระบุถึงปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการดูดซึมยา carbamazepine โดยยา carbamazepine มีคุณสมบัติละลายในไขมันได้สูง ดังนั้นจึงมีอัตราการดูดซึมที่ค่อนข้างช้า ระยะเวลาที่ระดับยาสูงสุดในกระแสเลือดมีค่าประมาณ 2-8 ชั่วโมง โดยปัจจัยที่อาจส่งผลต่ออัตราการดูดซึมยาได้แก่ ภาวะทุพโภชนาการ หรือยาบางชนิดที่ส่งผลต่อการเคลื่อนที่ของลำไส้ [46]

สำหรับกระบวนการกระจายตัวของยา พบว่าการศึกษาส่วนมากใช้แบบจำลองแบบหนึ่งห้อง ในการอธิบายการกระจายตัวของยา carbamazepine ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับลักษณะของข้อมูลระดับยาในเลือดที่มีการเก็บตัวอย่างแบบห่าง ทำให้ไม่มีข้อมูลในช่วงของการกระจายตัวของยาอย่างเพียงพอทำให้เห็นลักษณะการกระจายตัวของยาเป็นแบบ 1 ห้อง สำหรับค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา carbamazepine พบว่ามีการศึกษาจำนวน 13 การศึกษาที่สามารถประมาณค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาได้ ซึ่งมีค่าอยู่ในช่วง 25.9-138 ลิตร และมีค่าความผันแปรระหว่างบุคคลอยู่ในช่วงร้อยละ 10-81.9 โดยในจำนวน 13 การศึกษานี้ มี 1 การศึกษาที่รายงานลักษณะการกระจายตัวของยาเป็นแบบสองห้อง นอกจากนี้ยังพบว่ามีการศึกษาจำนวน 7 จาก 13 การศึกษาที่รายงานค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาโดยอาศัยข้อมูลการเก็บตัวอย่างเลือดแบบห่าง [12, 15-18, 24, 43] ดังนั้นจึงอาจมีข้อมูลระดับยาในช่วงการกระจายตัวของยาไม่เพียงพอที่จะประมาณค่าได้อย่างแม่นยำ ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว

เมื่อพิจารณาถึงตัวแปรที่มีอิทธิพลต่อปริมาตรการกระจายตัว พบว่าน้ำหนักตัวส่งผลต่อปริมาตรการกระจายตัวของยา carbamazepine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [9, 18, 24, 25] โดยในทุกการศึกษา รายงานความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักตัว และปริมาตรการกระจายตัวของยาเป็นความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง โดยอิทธิพลของน้ำหนักต่อปริมาตรการกระจายตัวของยา carbamazepine นี้ สามารถอธิบายได้ด้วยหลักการทางสรีรวิทยา โดยพบว่าน้ำหนักตัวที่เปลี่ยนแปลงอาจส่งผลต่อปริมาณน้ำในร่างกาย (total body water) น้ำหนักที่ปราศจากไขมัน (lean body mass) และปริมาณไขมันในร่างกาย ซึ่งการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ส่งผลต่อปริมาตรการกระจายตัวของยา [46] ยา carbamazepine เป็นยาที่ละลายในไขมันได้สูง ซึ่งจะส่งผล

ผู้ป่วยที่มีไขมันสูงมีปริมาณการกระจายของยาที่สูง นอกจากนี้ปัจจัยทางสรีรวิทยายังพบว่า การได้รับยาอื่นร่วมด้วยก็ส่งผลต่อการกระจายตัวของยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่จับกับพลาสมาโปรตีนสูง อย่างไรก็ตาม ประเด็นเรื่องการจับกับพลาสมาโปรตีนนี้ไม่ส่งผลต่อการกระจายตัวของยา carbamazepine

ปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine คือสิ่งที่สำคัญที่สุดสำหรับการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบนี้ เนื่องจาก อัตราการกำจัดยา carbamazepine เป็นค่าพารามิเตอร์ที่ใช้ในการกำหนดขนาด maintenance dose ของยา โดยพบว่ามี 14 การศึกษาที่รายงานอิทธิพลของขนาดตัวต่ออัตราการกำจัดยา [10, 11, 15-20, 25-27, 41-43] โดยน้ำหนักตัวทั้งหมด (total body weight) เป็นตัวแปรที่พบรายงานมากที่สุด ซึ่งอิทธิพลของน้ำหนักตัวต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine ยังมีความขัดแย้งกัน โดยการศึกษาส่วนมากรายงานว่า อัตราการกำจัดยา carbamazepine เพิ่มขึ้นเมื่อน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ในทางตรงข้าม ผลการศึกษาของ Yukawa และคณะ [27] และ Chan และคณะ [11] รายงานว่าอัตราการกำจัดยา carbamazepine ลดลงอย่างไม่เป็นเส้นตรงเมื่อน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ซึ่งผู้วิจัยให้เหตุผลว่า อาจมีสาเหตุมาจากการเจริญเติบโตเต็มที่ของอวัยวะที่ใช้ในการกำจัดยา (organ maturation) ซึ่งโดยทั่วไปจะสมบูรณ์ที่อายุ 14-16 ปี ดังนั้น เมื่อเทียบสัดส่วนระหว่างน้ำหนักของอวัยวะที่ใช้ในการกำจัดยาและน้ำตัวพบว่า สัดส่วนในผู้ใหญ่จะมีค่าต่ำกว่าในเด็ก ดังนั้นผู้ใหญ่จึงอาจมีอัตราการกำจัดยา carbamazepine ต่ำกว่าในเด็ก มี 1 การศึกษาที่รายงานอิทธิพลของพื้นที่ผิวร่างกายต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine โดยพบว่า อัตราการกำจัดยา carbamazepine เพิ่มขึ้นเมื่อพื้นที่ผิวของร่างกายเพิ่มขึ้น [25]

นอกจากนี้ยังพบว่ามี 6 การศึกษาที่รายงานอิทธิพลของอายุต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine [11, 15, 18, 22, 42, 43] และมี 5 การศึกษาที่รายงานอิทธิพลของทั้งน้ำหนัก และอายุ ในแบบจำลองเดียวกัน [11, 15, 18, 42, 43] โดยในการศึกษาส่วนมากพบว่าอัตราการกำจัดยา carbamazepine เพิ่มสูงขึ้นเมื่ออายุเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม อายุจะมีอิทธิพลต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine ในเด็ก มากกว่าในผู้ใหญ่ (ประมาณ 3.4 เท่า) ซึ่งอาจเป็นผลจากการเจริญเติบโตของอวัยวะที่ใช้ในการกำจัดยา ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว

ปัจจัยอีกชนิดหนึ่งที่ส่งผลต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine คือ การได้รับยาอื่นร่วมด้วย โดยพบว่ายาที่ส่งผลต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine ได้แก่ valproic acid (6 การศึกษา), phenobarbital (7 การศึกษา), phenytoin (5 การศึกษา) และ felbamate (1 การศึกษา) โดยมี 2 การศึกษาที่รายงานอิทธิพลของการได้รับยาหลายตัวร่วมกันต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์แบบดั้งเดิมพบว่าอิทธิพลของ valproic acid ต่อยา carbamazepine มีความขัดแย้งกัน โดย

พบว่า valproic acid อาจส่งผลเพิ่ม [47, 48] ลด [48, 49] หรือไม่ส่งผล [50] ต่อระดับยา carbamazepine ซึ่งผลการศึกษาที่ขัดแย้งกันนี้ก็สามารถพบได้จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรเช่นกัน โดย Gray และคณะรายงานว่า valproic acid ไม่ส่งผลต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine [16] ในทางตรงข้าม มีบางการศึกษา ที่รายงานว่า valproic acid ส่งผลเพิ่มอัตราการกำจัดยา carbamazepine ถึงร้อยละ 7-21 [17, 18, 27, 43] ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการจับกับพลาสมาโปรตีนของยา valproic acid ซึ่งมีความสามารถมากกว่ายา carbamazepine จึงไปแทนที่ carbamazepine ที่จับกับพลาสมาโปรตีน ส่งผลให้มีระดับยา carbamazepine รูปอิสระเพิ่มสูงขึ้น และถูกกำจัดออกมากขึ้น สำหรับยา phenytoin และยา phenobarbital ทั้งสองชนิดมีคุณสมบัติเหนี่ยวนาเอนไซม์ CYP3A4 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยา carbamazepine ให้เป็น carbamazepine epoxide ดังนั้นจึงส่งผลเพิ่มอัตราการกำจัดยา carbamazepine โดยพบว่ามีค่าอยู่ในช่วงร้อยละ 16-45 ส่วนยา felbamate พบว่าสามารถเพิ่มอัตราการกำจัดยา carbamazepine ได้ประมาณร้อยละ 17 ซึ่งยา felbamate แสดงคุณสมบัติทั้งยับยั้งและเหนี่ยวนาเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการออกซิเดชัน แต่จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์แบบดั้งเดิมพบว่ายา felbamate สามารถเพิ่มอัตราการกำจัดยา carbamazepine ได้ร้อยละ 10-42 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร โดยหากได้รับยา carbamazepine ร่วมกับทั้ง phenytoin และ felbamate หรือ phenytoin และ phenobarbital จะพบว่าส่งผลเพิ่มอัตราการกำจัดยา carbamazepine ถึงร้อยละ 62 อย่างไรก็ตาม อันตรกิริยาที่เกิดขึ้นนี้ไม่น่ามีนัยสำคัญทางคลินิก เนื่องจากระดับยาที่ลดลงจะถูกทดแทนด้วยประสิทธิภาพของยาใหม่ que เพิ่มเข้ามา [51]

ขนาดยา carbamazepine ที่ผู้ป่วยได้รับเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine ซึ่งพบรายงานใน 10 การศึกษา [17-19, 21, 22, 25-27, 40, 42] โดยพบว่าเมื่อขนาดยา carbamazepine เพิ่มขึ้น อัตราการกำจัดยาจะเพิ่มขึ้นด้วย อย่างไรก็ตาม อิทธิพลของขนาดยา carbamazepine นี้ อาจเป็นผลมาจาก อิทธิพลของกระบวนการติดตามระดับยาในเลือด (therapeutic drug monitoring; TDM effect) มากกว่าผลของการที่ขนาดยา carbamazepine เพิ่มความสามารถของอัตราการกำจัดยาโดยตรง โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดยาที่สูง จะได้รับยา carbamazepine ในขนาดสูงด้วย ซึ่ง อิทธิพลของกระบวนการติดตามระดับยาในเลือดได้รับการพิสูจน์โดยการศึกษาของ Ahn และคณะ ที่อาศัย ข้อมูลจำลอง [10]

มี 2 การศึกษาที่รายงานอิทธิพลของพหุสัณฐานของเอนไซม์ CYP ต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine โดยการศึกษาหนึ่งพบว่า CYP2C8*3 ไม่ส่งผลต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [21] ขณะที่อีกการศึกษาหนึ่งรายงานว่า CYP1A2-163A/A genotype ส่งผลต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine อย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่าผู้ป่วยที่มี CYP1A2-163A/A genotype จะมีอัตราการกำจัดยา carbamazepine สูงกว่าผู้ป่วยที่มี CYP1A2-163C/C และ C/A genotype ประมาณ 0.019 ลิตรต่อชั่วโมง [40] อย่างไรก็ตาม อิทธิพลของ พหุสัณฐานของเอนไซม์ CYP1A2 นี้ ค่อนข้างต่ำ จึงไม่จำเป็นต้องตรวจพหุสัณฐานของเอนไซม์ CYP1A2 ก่อนได้รับยา carbamazepine แต่หากมีข้อมูลเหล่านี้อยู่แล้วควรนำมาประกอบการปรับขนาดยา carbamazepine ให้เหมาะสม

Jiao และคณะ ได้พัฒนาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine และเมตาบอไลต์ที่สำคัญคือ carbamazepine epoxide โดยพบว่า ปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการกำจัด carbamazepine epoxide เหมือนกับปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine ได้แก่ ขนาดยา carbamazepine น้ำหนักตัว และการได้รับยา valproic acid ร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม ผลของยา valproic acid ต่ออัตราการกำจัด carbamazepine epoxide จะตรงข้ามกับผลต่อยา carbamazepine โดยพบว่า valproic acid ส่งผลลดอัตราการกำจัด carbamazepine epoxide ลงถึงร้อยละ 69.3 [17]

นอกจากนี้ยังพบว่ามีการศึกษาหนึ่งที่รายงานอิทธิพลของเชื้อชาติ ต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine รูปอิสระ [9] โดยพบว่าชาว Caucasian มีอัตราการกำจัดยา carbamazepine รูปอิสระสูงกว่าชาว African American ถึงร้อยละ 30 ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการที่ชาว African American มีอุบัติการณ์ของพหุสัณฐานของ CYP3A4*1B สูงกว่าชาว Caucasian ซึ่งเป็นพหุสัณฐานที่มีประสิทธิภาพในการกำจัดยาต่ำกว่า ดังนั้นผู้ป่วยชาว Caucasian อาจต้องใช้ขนาดยา carbamazepine สูงกว่าชาว African American [52]

สำหรับการศึกษาที่พัฒนาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine โดยอาศัยข้อมูลจากหยดเลือดแห้ง พบว่า ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ขนาดยา carbamazepine ต่อวันที่ได้รับ ขณะที่ปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine ที่พัฒนาจากข้อมูลระดับยาในพลาสมา คือ ขนาดยา carbamazepine ที่ได้รับต่อวัน และเพศ เมื่อพิจารณาถึงอัตราการกำจัดยาที่ประมาณได้จากตัวอย่างทั้งสองชนิด พบว่ามีค่าไม่แตกต่างกัน จากผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า สามารถใช้ข้อมูลจากตัวอย่างทั้งสองชนิดทดแทนกันได้ในกระบวนการติดตามตรวจวัดระดับยา

มีหนึ่งการศึกษาที่ประเมินระยะเวลาที่ยา carbamazepine สิ้นสุดกระบวนการเหนี่ยวนำเอนไซม์ โดยใช้แบบจำลองชนิดการหมุนเวียนเอนไซม์ (enzyme turnover model) [23] โดยทั่วไป กลไกที่กระบวนการเหนี่ยวนำเอนไซม์สิ้นสุดเกิดผ่าน 2 กลไก ได้แก่ การลดลงของอัตราการสร้างเอนไซม์ และการเพิ่มอัตราการทำลายเอนไซม์ โดยจากการศึกษาของ Punyawudho และคณะ พบว่าการสิ้นสุดกระบวนการเหนี่ยวนำเอนไซม์เกิดจากการลดลงของอัตราการสร้างเอนไซม์ โดยพบว่าค่าคงที่ของอัตราการทำลายเอนไซม์ มีค่าเท่ากับ 0.00805 ต่อชั่วโมง ซึ่งผลลัพธ์ที่ได้จากการศึกษานี้สามารถช่วยในการปรับขนาดยา carbamazepine ในผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ร่วมกับยาอื่นที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP3A4 ได้

มีหลายการศึกษาที่ประเมินผลของการสูบบุหรี่ และการดื่มแอลกอฮอล์ต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine อย่างไรก็ตาม ไม่พบว่าปัจจัยทั้งสองมีอิทธิพลต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [9, 15, 24, 26, 41] สาร polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) ที่อยู่ในบุหรี่สามารถเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP450 ได้หลายชนิด เช่น CYP1A1, CYP1A2, และ CYP2E1 [53] โดยเอนไซม์ CYP1A2 เป็นเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการ aromatic hydroxylation ของยา carbamazepine อย่างไรก็ตาม วิธีนี้ไม่ใช่วิธีหลักในการเปลี่ยนแปลงยา carbamazepine โดยมีหลายการศึกษาพบว่า การสูบบุหรี่ไม่ส่งผลต่ออัตราการเปลี่ยนแปลงยา carbamazepine และระดับยา carbamazepine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สำหรับการดื่มแอลกอฮอล์ พบว่าเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงแอลกอฮอล์ คือ เอนไซม์ CYP2E1 โดยเอนไซม์นี้สามารถถูกเหนี่ยวนำจากการดื่มแอลกอฮอล์เป็นระยะเวลานานได้ [54] Sternbring และคณะ รายงานว่าการดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณ 25 กรัม ไม่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine ในอาสาสมัครสุขภาพดี อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่จำนวนตัวอย่างค่อนข้างต่ำ (8 ราย) [55] ซึ่งเป็นข้อจำกัดในการนำไปอ้างอิงในกลุ่มประชากร โดยการศึกษา ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรได้ยืนยันผล การศึกษานี้ว่าการดื่มแอลกอฮอล์ไม่ส่งผลต่ออัตราการกำจัดยา carbamazepine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรนี้พบว่า ยังขาดการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine และเภสัชพลศาสตร์ของยา ดังนั้นการนำผลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ไปใช้ในการทำนายผลการรักษาจึงอาจทำได้จำกัด การศึกษาในอนาคตควรมีการเชื่อมโยงการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร เข้ากับการศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ เพื่อประโยชน์ในการประยุกต์ใช้ทางคลินิก

ส่วนที่ 2: การพัฒนาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine

ผลการพัฒนาแบบจำลอง carbamazepine ในกลุ่มผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วชาวไทย พบว่าแบบจำลองที่เหมาะสมที่สุดคือแบบจำลองแบบหนึ่งห้อง (one-compartment model) โดยมีอัตราเร็วในการดูดซึมยาและอัตราเร็วในการกำจัดยาแบบอันดับที่ 1 (first-order absorption and elimination) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา [20, 41] โดยอัตราการกำจัดยา carbamazepine ที่ประมาณได้จากแบบจำลองในการศึกษานี้มีค่า 3.71 ลิตรต่อชั่วโมง ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านมาที่ระบุว่าอัตราการกำจัดยา carbamazepine ในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยาอย่างต่อเนื่อง (chronic use) มีค่าอยู่ในช่วง 3-6 ลิตรต่อชั่วโมง [31]

การศึกษานี้ไม่สามารถประมาณค่าอัตราเร็วในการดูดซึมยา carbamazepine และปริมาตรการกระจายตัวของยา carbamazepine ได้ เนื่องจากข้อมูลส่วนใหญ่เป็นข้อมูลระดับยาในเลือดต่ำสุดที่สภาวะคงที่ (steady-state trough concentration) นอกจากนี้ยังไม่สามารถประเมินอิทธิพลของตัวแปรร่วมที่ส่งผลต่อค่าความผันแปรของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine ได้ เนื่องจากขนาดของความผันแปรระหว่างบุคคลในการศึกษานี้มีค่าน้อยมาก ซึ่งอาจเนื่องมาจากลักษณะของกลุ่มประชากรที่มีความคล้ายคลึงกัน (homogenous characteristics) ดังนั้นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine ในอนาคตจึงควรมีการเก็บตัวอย่างเลือดให้ครอบคลุมทุกช่วงของกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ กระบวนการดูดซึมยา กระบวนการกระจายตัวของยา และกระบวนการกำจัดยา รวมถึงควรคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่มีลักษณะประชากรที่หลากหลายมากกว่านี้ (heterogenous characteristics) เพื่อที่จะสามารถระบุอิทธิพลของตัวแปรร่วมที่ส่งผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง อิทธิพลของยาอื่นที่ได้รับร่วมกับยา carbamazepine (concomitant medication) ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว เนื่องจากอาจมีความแตกต่างจากยาอื่นที่ได้รับร่วมในกลุ่มผู้ป่วยโรคซึมเศร้า

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine ในกลุ่มผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วชาวไทย ซึ่งผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าอัตราการกำจัดยา carbamazepine ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว และในผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีค่าใกล้เคียงกัน ดังนั้นจึงอาจนำแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา carbamazepine ที่ถูกพัฒนาขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยโรคซึมเศร้า มาใช้ในการปรับขนาดยา carbamazepine ในกลุ่มผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วได้ แต่ควรมีการประเมินประสิทธิภาพของแบบจำลองที่จะเลือกมาใช้ในกลุ่มประชากรเป้าหมายก่อนที่นำมาใช้จริง

ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective) จากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ และเวชระเบียนผู้ป่วยใน โดยข้อมูลระดับยา carbamazepine ส่วนมากเป็นข้อมูลระดับยาในเลือดต่ำสุดตอนเช้าก่อนได้รับยาครั้งถัดไป (morning trough concentration) จึงมีข้อมูลเกี่ยวกับกระบวนการดูดซึม และกระบวนการกระจายตัวของยาไม่เพียงพอต่อการประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ในการศึกษาจึงต้องกำหนดค่าพารามิเตอร์เหล่านี้โดยอาศัยข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้า ดังนั้นการศึกษาต่อไปควรออกแบบการศึกษาให้มีการเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า (prospective study) และควรมีการเก็บตัวอย่างเลือดแบบถี่ (intensive sampling) เพื่อให้สามารถประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine ในกลุ่มประชากรได้ทุกพารามิเตอร์ นอกจากนี้ยังควรมีการตรวจความหลากหลายทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยา carbamazepine และรวมปัจจัยนี้เข้าในการวิเคราะห์ตัวแปรร่วมด้วย



ภาคผนวก ก
แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ใช้ยา carbamazepine

Subject no.....วันที่จำหน่าย.....
เพศ.....หญิง.....ชาย อายุ.....ปี น้ำหนัก.....กิโลกรัม สูง.....เซนติเมตร
การวินิจฉัยโรค.....
Carbamazepine level.....ALT..... AST.....
ขนาดยาที่ใช้.....รูปแบบยาที่ได้รับ.....ได้รับยาขนาดนี้มา.....วัน
วันที่รับประทานยาครั้งสุดท้าย.....เวลา.....น. วันที่เจาะเลือด.....เวลา.....น.
ยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วย
.....
.....
.....
อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
.....
.....
.....

Subject no.....วันที่จำหน่าย.....
เพศ.....หญิง.....ชาย อายุ.....ปี น้ำหนัก.....กิโลกรัม สูง.....เซนติเมตร
การวินิจฉัยโรค.....
Carbamazepine level.....ALT..... AST.....
ขนาดยาที่ใช้.....รูปแบบยาที่ได้รับ.....ได้รับยาขนาดนี้มา.....วัน
วันที่รับประทานยาครั้งสุดท้าย.....เวลา.....น. วันที่เจาะเลือด.....เวลา.....น.
ยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วย
.....
.....
.....
อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
.....
.....
.....

บรรณานุกรม

1. Belmaker R. Bipolar disorder. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(5):476-86.
2. Organization WH. *The World Health Report Mental Health: New Understanding, New Hope*. Geneva; 2001.
3. Rangaswamy S. *World Health Report: Mental Health: New understanding New Hope*. Geneva, Switzerland: The World Health Organization. 2001.
4. Bowden CL. Anticonvulsants in bipolar disorders: current research and practice and future directions. *Bipolar Disorders*. 2009;11:20-33.
5. Chen C-H, Lin S-K. Carbamazepine treatment of bipolar disorder: a retrospective evaluation of naturalistic long-term outcomes. *BMC Psychiatry*. 2012;12:47-.
6. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Tegretol (carbamazepine) [package insert]. U.S. Food and Drug Administration website https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/016608s101_slp.In_insert_P_editor.
7. Burton ME. *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
8. Winter ME. *Basic Clinical Pharmacokinetics*: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
9. Ahmed GFB, R. C.: Marino, S. E.: Cloyd, J. C.: Leppik, I. E.: Pennell, P. B.: Ramsay, R. E.: Birnbaum, A. K. Population pharmacokinetics of unbound and total drug concentrations following intravenously administered carbamazepine in elderly and younger adult patients with epilepsy. *Journal of clinical pharmacology*. 2013;53(3):276-84.
10. Ahn JEB, A. K.: Brundage, R. C. Inherent correlation between dose and clearance in therapeutic drug monitoring settings: possible misinterpretation in population pharmacokinetic analyses. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2005;32(5-6):703-18.

11. Chan EL, H. S.: Hue, S. S. Population pharmacokinetics of carbamazepine in Singapore epileptic patients. *British journal of clinical pharmacology*. 2001;51(6):567-76.
12. Deleu DA, L.: Ahmed, I. A. Population pharmacokinetics of free carbamazepine in adult Omani epileptic patients. *European journal of clinical pharmacology*. 2001;57(3):243-8.
13. Ding J, Wang Y, Lin W, Wang C, Zhao L, Li X, et al. A population pharmacokinetic model of valproic acid in pediatric patients with epilepsy: a non-linear pharmacokinetic model based on protein-binding saturation. *Clinical pharmacokinetics*. 2015;54(3):305-17.
14. El Desoky ESS, S. N.: Hamdi, M. M.: Bewernitz, M.: Derendorf, H. Population pharmacokinetics of steady-state carbamazepine in Egyptian epilepsy patients. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2012;37(3):352-5.
15. Graves NMB, R. C.: Wen, Y.: Cascino, G.: So, E.: Ahman, P.: Rarick, J.: Krause, S.: Leppik, I. E. Population pharmacokinetics of carbamazepine in adults with epilepsy. *Pharmacotherapy*. 1998;18(2):273-81.
16. Gray ALB, J. H.: Miller, R. A model for the determination of carbamazepine clearance in children on mono- and polytherapy. *European journal of clinical pharmacology*. 1998;54(4):359-62.
17. Jiao ZS, X. J.: Zhao, Z. G.: Zhong, M. K. Population pharmacokinetics modeling of oxcarbazepine to characterize drug interactions in Chinese children with epilepsy. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2004;29(3):247-56.
18. Jiao ZZ, M. K.: Shi, X. J.: Hu, M.: Zhang, J. H. Population pharmacokinetics of carbamazepine in Chinese epilepsy patients. *Therapeutic drug monitoring*. 2003;25(3):279-86.
19. Kong STL, S. H.: Chan, E.: Ho, P. C. Estimation and comparison of carbamazepine population pharmacokinetics using dried blood spot and plasma concentrations from people with epilepsy: the clinical implication. *Journal of clinical pharmacology*. 2014;54(2):225-33.

20. Miller RL, T. M. Bioavailability of controlled release carbamazepine estimated by mixed effect modelling. *European journal of clinical pharmacology*. 1993;44(3):231-5.
21. Milovanovic DDM, J. R.: Radovanovic, M.: Radosavljevic, I.: Obradovic, S.: Jankovic, S.: Milovanovic, D.: Djordjevic, N. The influence of CYP2C8*3 on carbamazepine serum concentration in epileptic pediatric patients. *Balkan journal of medical genetics : BJMG*. 2016;19(1):21-8.
22. Milovanovic JRJ, S. M. Factors influencing carbamazepine pharmacokinetics in children and adults: population pharmacokinetic analysis. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2011;49(7):428-36.
23. Punyawudho BC, J. C.: Leppik, I. E.: Ramsay, R. E.: Marino, S. E.: Pennell, P. B.: White, J. R.: Birnbaum, A. K. Characterization of the time course of carbamazepine deinduction by an enzyme turnover model. *Clinical pharmacokinetics*. 2009;48(5):313-20.
24. Punyawudho BR, E. R.: Brundage, R. C.: Macias, F. M.: Collins, J. F.: Birnbaum, A. K. Population pharmacokinetics of carbamazepine in elderly patients. *Therapeutic drug monitoring*. 2012;34(2):176-81.
25. Reith DMH, W. D.: Parke, J.: Charles, B. Population pharmacokinetic modeling of steady state carbamazepine clearance in children, adolescents, and adults. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2001;28(1):79-92.
26. Vucicevic KM, B.: Velickovic, R.: Pokrajac, M.: Mrhar, A.: Grabnar, I. Population pharmacokinetic model of carbamazepine derived from routine therapeutic drug monitoring data. *Therapeutic drug monitoring*. 2007;29(6):781-8.
27. Yukawa EA, T. Detection of carbamazepine drug interaction by multiple peak approach screening using routine clinical pharmacokinetic data. *Journal of clinical pharmacology*. 1996;36(8):752-9.

28. Mohammadpour A, Ghaeli P, SADRAEI S, NOUROUZIAN M, FOROUGHPOUR M, REZAEI S. Comparison of carbamazepine clearance between epileptic patients and patients with acute mania. 2004.
29. Koda-Kimble MA. Handbook of applied therapeutics: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
30. Rapoport SI, Basselin M, Kim H-W, Rao JS. BIPOLAR DISORDER AND MECHANISMS OF ACTION OF MOOD STABILIZERS. Brain research reviews. 2009;61(2):185-209.
31. Murphy JE. Clinical Pharmacokinetics: ASHP; 2011.
32. Gerardin A, Dubois J, Moppert J, Geller L. Absolute bioavailability of carbamazepine after oral administration of a 2% syrup. Epilepsia. 1990;31(3):334-8.
33. Riad LE, Chan KK, Wagner Jr WE, Sawchuk RJ. Simultaneous first-and zero-order absorption of carbamazepine tablets in humans. Journal of pharmaceutical sciences. 1986;75(9):897-900.
34. KOYAMA H, SUGIOKA N, UNO A, MORI S, NAKAJIMA K. Age-related alteration of carbamazepine-serum protein binding in man. Journal of pharmacy and pharmacology. 1999;51(9):1009-14.
35. Koyama H, Sugioka N, Uno A, Mori S, Nakajima K. Effect of glycosylation on carbamazepine-serum protein binding in humans. The Journal of Clinical Pharmacology. 1997;37(11):1048-55.
36. Sherwin CM, Kiang TK, Spigarelli MG, Ensom MH. Fundamentals of population pharmacokinetic modelling. Clinical pharmacokinetics. 2012;51(9):573-90.
37. Graves NM, Brundage RC, Wen Y, Cascino G, So E, Ahman P, et al. Population pharmacokinetics of carbamazepine in adults with epilepsy. Pharmacotherapy. 1998;18(2):273-81.

38. Aarons L, Ogungbenro K. Optimal design of pharmacokinetic studies. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2010;106(3):250-5.
39. Joerger M, Huitema AD, Richel DJ, Dittrich C, Pavlidis N, Briasoulis E, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin and cyclophosphamide in breast cancer patients: a study by the EORTC-PAMM-NDDG. *Clinical pharmacokinetics*. 2007;46(12):1051-68.
40. Djordjevic NM, D. D.: Radovanovic, M.: Radosavljevic, I.: Obradovic, S.: Jakovljevic, M.: Milovanovic, D.: Milovanovic, J. R.: Jankovic, S. CYP1A2 genotype affects carbamazepine pharmacokinetics in children with epilepsy. *European journal of clinical pharmacology*. 2016;72(4):439-45.
41. Martin ES, 3rd: Crismon, M. L.: Godley, P. J. Postinduction carbamazepine clearance in an adult psychiatric population. *Pharmacotherapy*. 1991;11(4):296-302.
42. Delgado Iribarnegaray MFSB, D.: Garcia Sanchez, M. J.: Otero, M. J.: Falcao, A. C.: Dominguez-Gil, A. Carbamazepine population pharmacokinetics in children: mixed-effect models. *Therapeutic drug monitoring*. 1997;19(2):132-9.
43. Jankovic SMJ, D.: Milovanovic, J. R. Pharmacokinetic modeling of carbamazepine based on clinical data from Serbian epileptic patients. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*. 2008;30(9):707-13.
44. Ding JJZ, Y. J.: Jiao, Z.: Wang, Y. The effect of poor compliance on the pharmacokinetics of carbamazepine and its epoxide metabolite using Monte Carlo simulation. *Acta pharmacologica Sinica*. 2012;33(11):1431-40.
45. Boeckmann AJ, Sheiner LB, Beal SL. *NONMEM Users Guide - Part V*. San Francisco: NONMEM Project Group, University of California at San Francisco; 2011.
46. Chillistone S, Hardman J. Factors affecting drug absorption and distribution. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2008;9(4):167-71.

47. Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, Van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia*. 2002;43(4):365-85.
48. Baciewicz AM. Carbamazepine drug interactions. *Therapeutic drug monitoring*. 1986;8(3):305-17.
49. Levy R, Moreland T, Morselli P, Guyot M, Brachet-Liermain A, Loiseau P. Carbamazepine/valproic acid interaction in man and rhesus monkey. *Epilepsia*. 1984;25(3):338-45.
50. Liu H, Delgado M. Serum and intrinsic clearance of carbamazepine in pediatric epilepsy patients and the influence of comedication. *Epilepsia*. 1993;34(suppl 6):S115.
51. Spina E, Pisani F, Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. *Clinical pharmacokinetics*. 1996;31(3):198-214.
52. Lee JS, Cheong HS, Kim LH, Kim JO, Seo DW, Kim YH, et al. Screening of Genetic Polymorphisms of CYP3A4 and CYP3A5 Genes. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2013;17(6):479-84.
53. Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications. *CNS drugs*. 2001;15(6):469-94.
54. Chan L-N, Anderson GD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol). *Clinical pharmacokinetics*. 2014;53(12):1115-36.
55. Sternebring B, Liden A, Andersson K, Melander A. Carbamazepine kinetics and adverse effects during and after ethanol exposure in alcoholics and in healthy volunteers. *European journal of clinical pharmacology*. 1992;43(4):393-7.