



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การศึกษาความสัมพันธ์ของภาวะพหุสัญญาณ *UGT1A4* และ
UGT2B7 ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาโลโมทรินโดยวิธีทาง
เภสัชจลนศาสตร์ประชากร

โดย อาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.บราลี ปัญญาธโร

1 มิถุนายน 2556

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การศึกษาความสัมพันธ์ของภาวะพหุสัญญาณ
UGT1A4 และ *UGT2B7* ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา
ลาโมทริจีนโดยวิธีทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร

อาจารย์ เกษัชรหญิง ดร.บราลี ปัญญาวุธโร
ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย
สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG5480122

ชื่อโครงการ: การศึกษาความสัมพันธ์ของภาวะพหุสัณฐาน *UGT1A4* และ *UGT2B7* ต่อเภสัช

จลนศาสตร์ของยาลาโมทรีจิ้นโดยวิธีทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร

ชื่อนักวิจัย: อาจารย์ เกษักรหญิง ดร.บราลี ปัญญาวุธ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail address: Baralee.P@chula.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 15 มิถุนายน 2554 – 14 มิถุนายน 2556

วัตถุประสงค์: ลาโมทรีจิ้นเป็นยาที่มีความผันแปรของเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคลสูง โดยตัวยาจะถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอ็นไซม์ *UGT1A4* และ *UGT2B7* เป็นหลัก ซึ่งในปัจจุบันพบความผันแปรทางพันธุกรรมของยีนเหล่านี้ ดังนั้นความผันแปรทางพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมของยาและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมอาจมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาลาโมทรีจิ้น ในการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาลาโมทรีจิ้นและศึกษาผลของความผันแปรทางพันธุกรรมของยีน *UGT1A4* และ *UGT2B7* รวมถึงปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาลาโมทรีจิ้น

วิธีทดลอง: ในการศึกษานี้ทำการศึกษาภาวะพหุสัณฐานของยีน *UGT1A4* 142 T>G, *UGT1A4* 70C>T, *UGT2B7* 372A>G, *UGT2B7* -161C>T โดยวิธี TaqMan Allelic Discrimination Assay วิเคราะห์ข้อมูลระดับยาในเลือดเพื่อสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรโดยใช้โปรแกรม NONMEM และทดสอบแบบจำลองโดยวิธี bootstrapping และ predictive check

ผลการทดลอง: มีผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยทั้งสิ้น 75 ราย โดยมีระดับยาในเลือดที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากร 116 ค่า จากการศึกษาพบว่าการใช้ยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำการเมแทบอลิซึมของยาลาโมทรีจิน การใช้ยา valproic acid ร่วมด้วย และ การมีภาวะพหุสัณฐานของ *UGT2B7* -161C>T เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการขจัดยาลาโมทรีจิน โดยพบว่าผู้ป่วยที่มียีน *UGT2B7* -161CT หรือ *UGT2B7* -161TT จะมีค่าการขจัดยาต่ำกว่าผู้ป่วยที่มียีน *UGT2B7* -161CC 18%

สรุปผลพิจารณาผลการทดลอง: จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าทั้งความผันแปรทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาลาโมทรีจิน ดังนั้นจึงควรมีการพิจารณาปัจจัยต่างๆเหล่านี้ในการปรับขนาดยาลาโมทรีจินในผู้ป่วยและสมการที่ได้จากการศึกษานี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการปรับขนาดยาลาโมทรีจินได้

ข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยในอนาคต: เนื่องจากการวิจัยนี้มีจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยน้อย จึงอาจไม่สามารถเห็นผลของภาวะพหุสัณฐานของ *UGT1A4* ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาลาโมทรีจิน ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาในประชากรจำนวนมากต่อไป

คำหลัก: ลาโมทรีจิน, ความผันแปรทางพันธุกรรมของ *UGT1A4*, ความผันแปรทางพันธุกรรมของ *UGT2B7*, เภสัชจลนศาสตร์ประชากร

Abstract

Project code: MRG5480122

Project title: Association of *UGT1A4* and *UGT2B7* Polymorphisms and Lamotrigine

Pharmacokinetics: The Population Approach Analysis

Investigator: Baralee Punyawudho, Ph.D., Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

E-mail address: Baralee.P@chula.ac.th

Project period: 15 June 2011 – 14 June 2013

Objectives: A high inter-individual variability in the pharmacokinetics of lamotrigine has been observed.

Lamotrigine is primarily metabolized by *UGT1A4* and *UGT2B7*, both of which show genetic polymorphisms. Both genetic and non-genetic factors may influence the pharmacokinetics of lamotrigine. The aim of this study were to determine the pharmacokinetic parameters of lamotrigine and to investigate the effect of genetic variants of *UGT1A4* and *UGT2B7* and various non-genetic factors on its pharmacokinetics.

Methods: Four single nucleotide polymorphisms (SNPs; *UGT1A4* 142 T>G, *UGT1A4* 70C>T, *UGT2B7* 372A>G, *UGT2B7* -161C>T) were identified using the TaqMan Allelic Discrimination Assay. Data were analyzed using NONMEM. Model evaluation was performed using the bootstrap approach and predictive check.

Results: A total of 116 samples were obtained from 75 patients and included in the population analysis. The use of enzyme inducers, valproic acid, and the UGT2B7-161C>T SNP were found to significantly influence lamotrigine apparent clearance (CL/F). Lamotrigine CL/F in patients carrying the UGT2B7 -161 CT or TT was 18% lower than that in patients carrying the UGT2B7 -161 CC.

Discussion and conclusion: Both genetic and non-genetic factors were found to influence lamotrigine pharmacokinetics. These factors should be considered when determining lamotrigine dosing. The model presented here could be useful for lamotrigine dose adjustment in clinical practice.

Suggestion for future study: Due to a small number of patients enrolled in this study, the influence of UGT1A4 polymorphisms on the pharmacokinetics of lamotrigine cannot be determined. Therefore, the influence of UGT1A4 polymorphisms on lamotrigine pharmacokinetics should be further investigated in a larger study.

Keywords: lamotrigine, *UGT1A4* polymorphisms, *UGT2B7* polymorphisms, population pharmacokinetics

Executive summary

โครงการวิจัย: การศึกษาความสัมพันธ์ของภาวะพหุสัญญาณ *UGT1A4* และ *UGT2B7* ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine โดยวิธีทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร

วัตถุประสงค์

1. สร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา lamotrigine ในผู้ป่วยไทยโรคลมชัก
2. ศึกษาผลของความผันแปรทางพันธุกรรมของยีน *UGT1A4 142T>G*, *UGT1A4 70C>T*, *UGT2B7 372A>G* และ

UGT2B7 -161C>T รวมถึงปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกันกับพันธุกรรมต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine

3. ศึกษาข้อมูลความถี่ของภาวะพหุสัญญาณของยีน *UGT1A4 142T>G*, *UGT1A4 70C>T*, *UGT2B7 372A>G* และ *UGT2B7 -161C>T* ในประชากรไทย

การดำเนินงานวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยไทยโรคลมชักและจิตเวชที่มีอายุมากกว่า 18 ปี ซึ่งเข้ารับการรักษานาน 2 ปีที่สถานพยาบาล โรงพยาบาลกรุงเทพและได้รับยา lamotrigine ติดต่อกันเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาระดับยา lamotrigine และภาวะพหุสัญญาณของยีน

UGT1A4 142T>G, *UGT1A4 70C>T*, *UGT2B7 372A>G* และ *UGT2B7 -161C>T* รวมถึงเก็บข้อมูลปัจจัย

อื่นๆของผู้ป่วยเช่น อายุ เพศ น้ำหนัก ค่าการทำงานของตับและไต โดยข้อมูลที่ได้จะนำมาวิเคราะห์สร้าง

แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและศึกษาผลของความผันแปรทางพันธุกรรมรวมถึงปัจจัยที่ไม่

เกี่ยวข้องกันกับพันธุกรรมต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine โดยวิธีการ nonlinear-mixed effects model

โดยโปรแกรม NONMEM

ผลการวิจัย

การศึกษานี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมในการวิจัยทั้งสิ้น 75 ราย โดยมีจำนวนระดับยาในเลือดที่วัดทั้งสิ้น 116 จุด โดยผลจากการตรวจภาวะพหุสัณฐานของยีนไม่พบผู้ป่วยไทยที่มีความผันแปรทางพันธุกรรมของยีน *UGT1A4 70C>T* ซึ่งแตกต่างจากประชากรผิวขาว นอกจากนี้จากการศึกษาผลของความผันแปรทางพันธุกรรมของยีน *UGT1A4 142T>G*, *UGT1A4 70C>T*, *UGT2B7 372A>G* และ *UGT2B7 -161C>T* รวมถึงปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine โดยวิธีการ nonlinear mixed effects model พบว่าการใช้ยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ (enzyme inducers) การใช้ยา valproic acid และความผันแปรทางพันธุกรรมของยีน *UGT2B7 -161C>T* เป็นปัจจัยที่ผลต่อการขจัดยา (clearance) ของยา lamotrigine

บทนำ

Lamotrigine เป็นยาต้านชักรุ่นใหม่ (new generation antiepileptic drug) ที่ใช้ในการรักษาโรคลมชักเฉพาะที่ (partial seizures) และโรคลมชักทั้งตัว (generalized seizures) โดยสามารถใช้ทั้งในรูปยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาต้านชักตัวอื่น ยาต้านชักรุ่นใหม่รวมถึง lamotrigine มีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ไม่ซับซ้อนเท่ากับยาต้านชักรุ่นเก่า เช่น phenytoin, carbamazepine, valproic acid แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่า lamotrigine เป็นยาที่มีความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคล (interindividual pharmacokinetic variability) สูง ทำให้ยากต่อการพิจารณาปรับขนาดยาให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยแต่ละรายในทางปฏิบัติ จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของ lamotrigine พบว่าเชื้อชาติอาจเป็นปัจจัยที่สำคัญปัจจัยหนึ่งซึ่งมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา โดยชาวเอเชียมีค่าการขจัดยา (clearance) ที่ต่ำกว่าประชากรเชื้อสายคอเคเซียน (Caucasian) แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาเหล่านี้เป็นการศึกษาในประชากรเชื้อสายคอเคเซียนเป็นหลัก และมีจำนวนของประชากรชาวเอเชียน้อย จึงไม่สามารถนำผลการวิจัยที่ได้มาประยุกต์ใช้ในประชากรชาวเอเชีย ความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ในแต่ละประชากรสามารถอธิบายได้ด้วยปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม คือ ความผันแปรทางพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา และปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม คือ คุณลักษณะของผู้ป่วย เช่น อายุ เพศ น้ำหนัก สภาวะโรค การทำงานของตับ/ไตและการใช้ยา ที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ lamotrigine แม้จะมีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในกลุ่มผู้ป่วยเชื้อสายคอเคเซียนอย่างแพร่หลาย แต่ยังไม่พบการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยชาวเอเชียนรวมถึงผู้ป่วยชาวไทยเลย เนื่องจากไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยาในประชากรไทย การพิจารณาขนาดยา lamotrigine สำหรับผู้ป่วยไทยในปัจจุบันจึงอาศัยขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยเชื้อชาติอื่นเป็นขนาดยาอ้างอิง ซึ่งอาจไม่เหมาะสมเนื่องจากความแตกต่างของเภสัชจลนศาสตร์ของยาในแต่ละเชื้อชาติ

Lamotrigine ถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 เป็นหลัก ในขณะที่ UGT2B7 อาจมีส่วนในกระบวนการเมแทบอลิซึม lamotrigine ด้วยเช่นกันแต่ในสัดส่วนที่น้อยกว่า ความผันแปรทางพันธุกรรมที่แตกต่างกันของเอนไซม์เหล่านี้มีผลทำให้เกิดความแตกต่างของเภสัชจลนศาสตร์ของยา

lamotrigine ในแต่ละบุคคล แม้จะมีการศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างความผันแปรทางพันธุกรรมของ UGT1A4 และ UGT2B7 ต่อการเปลี่ยนแปลงการเมแทบอลิซึมของยาหลายชนิด แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาผลของ UGT1A4 และ UGT2B7 ต่อการเมแทบอลิซึมของยา lamotrigine

ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความต้องการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา lamotrigine และผลของความผันแปรทางพันธุกรรมของยีน *UGT1A4* และ *UGT2B7* รวมถึงปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine ในผู้ป่วยไทยโรคลมชัก ผลการศึกษาที่ได้จะสามารถอธิบายความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine ในผู้ป่วยชาวไทยและสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิก เพื่อช่วยในการปรับขนาดยาในผู้ป่วยไทยโรคลมชักให้เป็นไปอย่างเหมาะสมมากยิ่งขึ้น นอกจากนี้งานวิจัยนี้จะเป็นงานวิจัยแรกที่ได้มีการศึกษาผลของความผันแปรทางพันธุกรรมของยีน *UGT1A4* และ *UGT2B7* ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine

วัตถุประสงค์ของโครงการ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ

1. ศึกษาสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา lamotrigine ในผู้ป่วยไทยโรคลมชัก
2. ศึกษาผลของความผันแปรทางพันธุกรรมของยีน *UGT1A4* 142T>G, *UGT1A4* 70C>T, *UGT2B7* 327A>G และ *UGT2B7* -161C>T รวมถึงปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine
3. ศึกษาข้อมูลความถี่ของภาวะพหุสัณฐานของยีน *UGT1A4* 142T>G, *UGT1A4* 70C>T, *UGT2B7* 327A>G และ *UGT2B7* -161C>T ในประชากรไทย

ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Lamotrigine เป็นยาต้านชักที่มีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบเป็นเส้นตรง โดยสามารถอธิบายลักษณะเภสัชจลนศาสตร์ได้ด้วยแบบจำลองแบ่งหนึ่งส่วน (one-compartment model) โดยมีกระบวนการดูดซึมและ

กำจัดยาเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง (first-order absorption and elimination) (1, 2) ระดับยาในเลือดในช่วงของการรักษาโดยทั่วไปคือ 1-4 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ยาถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร โดยพบระดับยาสูงสุดในเลือดที่เวลา 1-3 ชั่วโมง หลังการรับประทานยา และมีค่าชีวประโยชน์ (bioavailability) ร้อยละ 98 (2, 3) lamotrigine มีปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution) ประมาณ 1.2 ลิตรต่อกิโลกรัม และยาสามารถจับกับโปรตีนได้ประมาณร้อยละ 55 (1) ยาถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ UDP-glucuronosyltransferase (UGT) โดยUGT1A4 เป็นเอนไซม์หลักในการเมแทบอลิซึม (4, 5) นอกจากนี้ UGT1A3 และ UGT2B7 อาจมีส่วนในการเมแทบอลิซึมด้วยเช่นกันแต่ในสัดส่วนที่น้อยกว่า (6, 7) จากการศึกษาพบว่า lamotrigine เป็นยาที่มีความแปรผันของเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคล (interindividual pharmacokinetic variability) สูง (8) นอกจากนี้ยังพบว่ามีปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา เช่น การตั้งครรภ์ เพศ น้ำหนัก การใช้ยาอื่นที่เกิดอันตรกิริยากับ lamotrigine รวมถึงเชื้อชาติ (9-11) ปัจจัยเหล่านี้ทำให้ยากต่อการพิจารณาปรับขนาดยาให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยแต่ละรายในทางปฏิบัติ ปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine คือเชื้อชาติ จากการศึกษาพบความแตกต่างของเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine ในผู้ป่วยแต่ละเชื้อชาติ (9, 10) การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรโดย Hussien และ Posner พบว่าผู้ป่วยชาวเอเชียมีค่าการขจัดยา lamotrigine ต่ำกว่าผู้ป่วยเชื้อสายคอเคเซียน (Caucasian) ถึง 28.7% (10) เช่นเดียวกับการศึกษาโดย Grasela และคณะ ซึ่งพบการขจัดยา lamotrigine ในผู้ป่วยผิวขาว (White) มีค่าสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผู้ป่วยผิวขาว (Non-White) ถึง 25% [9] แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษาเหล่านี้เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยผิวขาวเชื้อสายคอเคเซียนเป็นหลักซึ่งมีประชากรชาวเอเชียหรือประชากรที่ไม่ใช่ประชากรผิวขาวค่อนข้างน้อย ดังนั้นผลที่ได้จากการศึกษาเหล่านี้อาจไม่ได้แสดงถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine ในประชากรชาวเอเชียรวมถึงประชากรไทย และแม้จะพบความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine ในแต่ละเชื้อชาติ ยังไม่พบการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา lamotrigine ในผู้ป่วยชาวเอเชียรวมถึงผู้ป่วยชาวไทยมาก่อน

ความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine ในแต่ละเชื้อชาตินั้น ส่วนหนึ่งเกิดจากปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม เช่น อายุ เพศ น้ำหนัก และส่วนหนึ่งเกิดจากความผันแปรทางพันธุกรรมของยีนที่

เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมยา ยา lamotrigine ถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 เป็นหลัก (4, 5) ขณะที่ UGT1A3 และ UGT2B7 อาจมีส่วนในกระบวนการเมแทบอลิซึม lamotrigine ด้วยเช่นกันแต่ในสัดส่วนที่น้อยกว่า (6, 7) ในปัจจุบันพบความผันแปรทางพันธุกรรมของ UGT1A4 และ UGT2B7 ในแต่ละเชื้อชาติ โดยมีรายงานพบ single nucleotide polymorphisms (SNPs) ของ ยีน *UGT1A4* ทั้งหมด 19 SNPs ในประชากรญี่ปุ่น (12, 13) โดย SNPs ที่ตรวจพบได้บ่อยได้แก่ *UGT1A4* 142 T>G และ *UGT1A4* 70C>T โดยยีน *UGT1A4* 142T>G มีการเปลี่ยนแปลงเบส DNA จาก T เป็น G ใน exon 1 ตำแหน่ง 142 ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนจาก leucine เป็น valine ที่ codon 48 ของเอนไซม์ (L48V) ในขณะที่ยีน *UGT1A4* 70C>T มีการเปลี่ยนแปลงเบส DNA จาก C เป็น T ที่ตำแหน่ง 70 ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนจาก proline เป็น threonine (P24T) จากการศึกษาพบว่า SNPs ที่ตรวจพบในประชากรญี่ปุ่นมีความแตกต่างกับ SNPs ที่ตรวจพบในประชากรชาวเยอรมัน โดยตรวจพบ SNPs *UGT1A4* 70C>A ในประชากรชาวเยอรมัน แต่ไม่พบ SNPs นี้ในประชากรญี่ปุ่น (12, 14) ทั้งนี้ *UGT1A4* 142 T>G เป็น SNPs ที่ตรวจพบมากที่สุดทั้งสองประชากร โดยพบความถี่ของ *UGT1A4* 142 T>G ในประชากรชาวเอเชีย (ญี่ปุ่น) 13-16.5% (พบความถี่ของผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพันธุกรรมแบบ wild type=77%, heterozygous=20%, homozygous=3%) (12, 13) ในขณะที่พบประมาณ 9% ในประชากรผิวขาว (14) มีการศึกษาพบว่าการทำงานของเอนไซม์ glucuronidation ในประชากรที่มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของยีน *UGT1A4* ขึ้นอยู่กับ substrate จากการศึกษาโดย Mori และคณะ (12) พบการทำงานเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ glucuronidation ในการเมแทบอลิซึม trans-androsterone, imipramine และ cyproheptadine ในขณะที่การทำงานของเอนไซม์จะลดลงสำหรับการเมแทบอลิซึม tigogenin (plant steroid) ดังนั้นผลของ *UGT1A4* 142T>G ต่อการเมแทบอลิซึม lamotrigine จึงไม่สามารถคาดเดาได้จากการศึกษาที่ใช้ substrate อื่น และในปัจจุบันยังไม่พบงานวิจัยที่ศึกษาผลของ *UGT1A4* 142T>G และ *UGT1A4* 70C>A ต่อการเมแทบอลิซึม lamotrigine

นอกจาก *UGT1A4* แล้ว *UGT2B7* เป็นยีนที่อาจมีความสัมพันธ์กับการเมแทบอลิซึมของ lamotrigine มีการศึกษาพบว่า *UGT2B7* -161C>T เป็น SNPs ที่มีผลต่อการเมแทบอลิซึมยา lamotrigine การศึกษาโดย

Blanca Sanchez และคณะ (15) ซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่าง *UGT2B7* -161C>T และ *UGT2B7* 372A>G กับระดับยาในเลือดของ lamotrigine จากการศึกษาที่พบความถี่ของผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพันธุกรรมของ *UGT2B7* -161C>T แบบ wild type=32.1%, heterozygous=45.3%, และ homozygous=22.6% และพบความสัมพันธ์ระหว่าง *UGT2B7* -161C>T และ lamotrigine concentration-to-dose ratio (LTG-CDR) โดยในผู้ป่วยที่มีลักษณะยีน *UGT2B7* -161TT จะมี LTG-CDR สูงกว่าผู้ป่วยที่มีลักษณะยีน *UGT2B7* -161CC หรือ *UGT2B7* -161CT แสดงถึงการทำงานของเอนไซม์ที่ลดลงในผู้ป่วยที่มียีน *UGT2B7* -161TT เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มียีน *UGT2B7* -161CC หรือ *UGT2B7* -161CT นอกจากนี้จากการศึกษาในอดีตยังพบความแตกต่างของความผันแปรทางพันธุกรรมของยีน *UGT2B7* ในแต่ละเชื้อชาติและยังส่งผลต่อความแตกต่างของการทำงานของเอนไซม์ glucuronidation (16) อย่างไรก็ตามเอนไซม์ *UGT2B7* ไม่ใช่เอนไซม์หลักในการเมแทบอลิซึม lamotrigine การทราบความสัมพันธ์ระหว่างความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *UGT2B7* และการเมแทบอลิซึม lamotrigine จึงไม่สามารถอธิบายความแตกต่างของการเมแทบอลิซึมยาในแต่ละบุคคลได้ชัดเจน เมื่อเทียบกับ *UGT1A4* ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในการเมแทบอลิซึม lamotrigine ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงต้องการศึกษาผลของความผันแปรทางพันธุกรรมของทั้ง *UGT1A4* (142T>G, 70C>T) และ *UGT2B7* (327A>G, *UGT2B7* -161C>T) รวมถึงปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine

เภสัชจลนศาสตร์ประชากรเป็นศาสตร์ที่ประยุกต์ความรู้ด้านเภสัชจลนศาสตร์และสถิติ เพื่ออธิบายความผันแปรของระดับยาในเลือดในกลุ่มประชากรผู้ช้ยา (17) การใช้วิธีการทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์มีข้อดีคือ สามารถใช้ข้อมูลระดับในเลือดจากผู้ป่วยแต่ละรายในจำนวนไม่มาก (sparse data) มาใช้ในการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรได้ ซึ่งโดยปกติจะไม่เพียงพอในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาแบบเดิม ด้วยเหตุนี้การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรจึงมีประโยชน์อย่างมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มประชากรที่ไม่สามารถเจาะเลือดจำนวนหลายจุดได้ เช่น ผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยวิกฤต ค่าพารามิเตอร์ที่ประมาณได้จากแบบจำลอง

เภสัชจลนศาสตร์ประชากร ได้แก่ ค่าเฉลี่ยของเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากร (population mean pharmacokinetic parameters) และค่าความผันแปรของเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคล (interindividual variability) นอกจากนี้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรยังสามารถแสดงถึงผลของปัจจัยต่างๆที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้อีกด้วย (18) ดังนั้นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรจึงสามารถให้ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยาอย่างครบถ้วน ซึ่งข้อมูลเหล่านี้มีความสำคัญในการนำไปใช้เพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยแต่ละรายได้

เนื่องจากข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine ในผู้ป่วยชาวเอเชียรวมถึงไทยยังมีน้อย นอกจากนี้ยังไม่พบการศึกษาใดที่ศึกษาผลของความผันแปรทางพันธุกรรมของยีนทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึม lamotrigine การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาแรกที่ทำการศึกษาผลของ *UGT1A4* 142T>G และ *UGT2B7* - 161C>T ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยนอกที่ได้รับยา lamotrigine ซึ่งเข้ารับการรักษาน ณ คลินิกโรคลมชัก และคลินิกจิตเวช สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2554 ถึงวันที่ 31 ตุลาคม 2554 โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้าร่วมในงานวิจัยดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยโรคลมชักหรือโรคจิตเวชที่ได้รับการรักษาด้วยยา lamotrigine ในรูปยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาด้านชักอื่น
2. ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป
3. ผู้ป่วยที่ได้รับยา lamotrigine ในขนาดเดิมเป็นเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนการตรวจวัดระดับยาในเลือด

เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากงานวิจัย

1. ผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์หรือหญิงให้นมบุตร
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับ/ไตบกพร่อง ได้แก่ผู้ป่วยที่มีค่า aspartate

aminotransferase (AST) หรือ alanine aminotransferase (ALT) มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ, ผู้ป่วยที่มีค่าการชำระครีเอตินีนน้อยกว่า 60 มิลลิกรัม/นาที่

3. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลของการรับประทานยา/ขนาดยา/แผนการใช้ยา หรือประวัติการเจาะวัดระดับยาในเลือดที่ไม่ถูกต้องหรือไม่ครบถ้วน
4. ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา
5. ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย

การเจาะเลือดและตรวจวัดระดับยา lamotrigine ในเลือด

ผู้วิจัยจะทำการเจาะเลือดผู้ป่วยทุกครั้งก่อนที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ โดยจะเจาะเลือดผู้ป่วยก่อนการรับประทานยาในมือถัดไป (trough concentration) วิเคราะห์ระดับยาในเลือดโดยใช้ High Performance Liquid Chromatography (HPLC) ตามวิธีที่พัฒนาโดย Fraser และคณะ (Reference: Fraser, A.D., MacNeil, W., Isner, A.F., et al., *Lamotrigine analysis in serum by high-performance liquid chromatography*. Ther Drug Monit, 1995. 17(2): p. 174-8.)

การตรวจภาวะพหุสัณฐานของยีน UGT1A4 142T>G, UGT1A4 70C>T, UGT2B7 327A>G และ UGT2B7 -161C>T

คัดแยก DNA จากเลือดโดยใช้ DNA purification kit ตามวิธีการมาตรฐานที่แนะนำโดยบริษัทผู้ผลิตและตรวจภาวะพหุสัณฐานของ UGT1A4 142T>G, UGT1A4 70C>T, UGT2B7 327A>G และ UGT2B7 -161C>T โดยวิธี Taqman[®] Allelic Discrimination Assays ตามวิธีการมาตรฐานที่แนะนำโดยบริษัทผู้ผลิต

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ เช่น serum creatinine, AST, ALT, ภาวะพหุสัณฐานของ UGT1A4 142T>G, UGT1A4 70C>T, UGT2B7 327A>G และ

UGT2B7 -161C>T, รวมถึงยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วย วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ได้แก่ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ร้อยละ

2. การตรวจสอบการกระจายของของภาวะพหุสัณฐานของ UGT1A4 142T>G, UGT1A4 70C>T, UGT2B7 327A>G และUGT2B7 -161C>T ตาม Hardy-Weinburg equilibrium ทดสอบโดย Chi-square test

3. การสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากร: ข้อมูลระดับยา lamotrigine ในเลือดเพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร วิเคราะห์โดยใช้วิธีการ nonlinear mixed-effects modeling ด้วยโปรแกรม NONMEM[®] เพื่อสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากร โดยมีขั้นตอนในการสร้างแบบจำลองดังต่อไปนี้

2.1 การสร้างแบบจำลองพื้นฐานทางเภสัชจลนศาสตร์ (base pharmacokinetic model): ข้อมูลที่ได้จะถูกนำมาสร้างแบบจำลองพื้นฐานทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยทดสอบกับแบบจำลองแบบหนึ่งห้องที่มีการดูดซึมและขจัดยาแบบอันดับหนึ่ง (one compartment model with first order absorption and elimination)

2.2 การสร้างแบบจำลองทางสถิติ (statistical model): แบบจำลองที่นำมาทดสอบ สำหรับ interindividual variability (IIV) และ residual unexplained variability (RUV) ได้แก่

- additive error model ซึ่งสามารถแสดงได้ดังสมการ

$$Y = f(\theta; X) + \varepsilon$$

- proportional error model ซึ่งสามารถแสดงได้ดังสมการ

$$Y = f(\theta; X) * (1 + \varepsilon)$$

- exponential error model ซึ่งสามารถแสดงได้ดังสมการ

$$Y = f(\theta; X) * \exp(\varepsilon)$$

- combined additive and proportional error model ซึ่งสามารถแสดงได้ดังสมการ

$$Y = f(\theta; X) * (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$$

โดยใช้เกณฑ์ในการเลือกแบบจำลองที่เหมาะสมได้แก่

- ค่าความต่างของ objective function value (OFV): ค่าความต่างของ OFV ที่มากกว่า 3.84 (df=1, χ^2 , $p \leq 0.05$)

- diagnostic plots ได้แก่ กราฟของ population predicted concentrations (PRED) และ observed concentrations (DV), individual predicted concentrations (IPRED) และ observed concentrations (DV), conditional weighted residuals (CWRES) และ population predicted concentrations (PRED) ซึ่งได้จากโปรแกรม R (version 2.8.0, R Development Core Team, www.r-project.org) และ Xpose (19)

- ค่า %relative standard error (%RSE) ของพารามิเตอร์ที่ประมาณค่าได้จากสมการ

2.3 การสร้าง covariate model

เมื่อได้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์และแบบจำลองทางสถิติที่เหมาะสมแล้ว จะทำการสร้าง covariate model เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และคุณลักษณะของผู้ป่วย โดยคุณลักษณะของผู้ป่วยที่นำมาศึกษาได้แก่ อายุ, เพศ, น้ำหนัก, serum creatinine, AST, ALT, การใช้ยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำการเมแทบอลิซึมของยา lamotrigine (ได้แก่ phenytoin, carbamazepine, ยาคูมก้านิด), การใช้ยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งการเมแทบอลิซึมของยา lamotrigine (ได้แก่ valproic acid; VPA), ภาวะพหุสัณฐานของ *UGT1A4* 142T>G, *UGT1A4* 70C>T, *UGT2B7* 327A>G และ *UGT2B7* -161C>T โดยการคัดเลือกคุณลักษณะของผู้ป่วยที่มีความสัมพันธ์กับพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ใช้วิธี stepwise forward inclusion and backward deletion โดยเริ่มแรกปัจจัยคุณลักษณะของผู้ป่วยจะถูกเติมในสมการทีละปัจจัย ปัจจัยที่มีลักษณะเป็นตัวแปรต่อเนื่อง (continuous covariates) จะทดสอบโดยให้มีความสัมพันธ์กับพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ทั้งแบบเป็นเส้นตรงและไม่เป็นเส้นตรง ดังสมการ

$$TVCL = \theta_1 + \theta_2 * X \quad \text{ความสัมพันธ์แบบเป็นเส้นตรง}$$

$$TVCL = \theta_1 * X^{\theta_2} \quad \text{ความสัมพันธ์แบบไม่เป็นเส้นตรง (ยกกำลัง)}$$

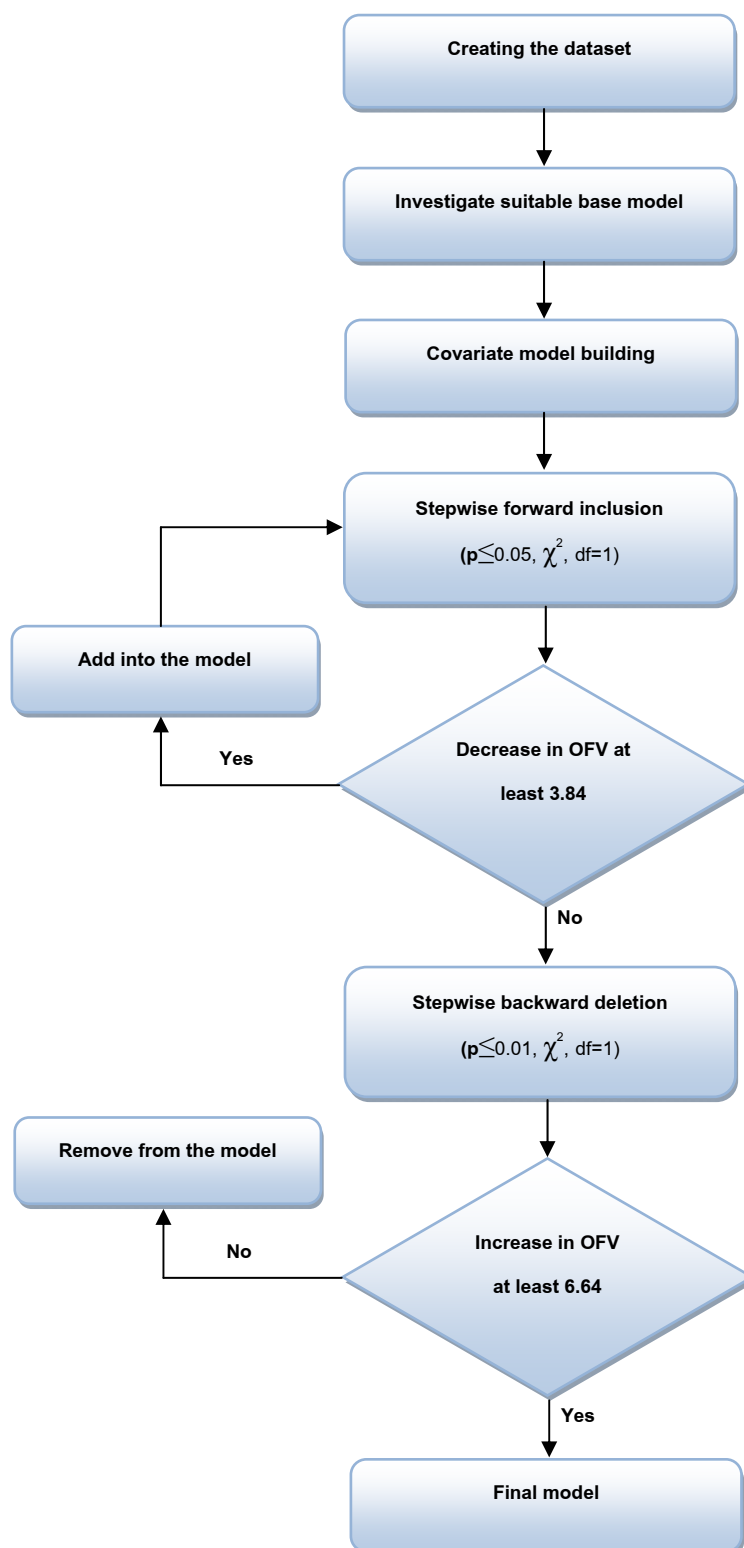
X คือปัจจัยคุณลักษณะของผู้ป่วยที่มีลักษณะเป็นตัวแปรต่อเนื่อง

ส่วนปัจจัยที่มีลักษณะเป็นตัวแปรแบ่งเป็นสองกลุ่ม (dichotomous covariates) จะทดสอบโดยใช้ fractional model ดังแสดงในสมการ

$$TVCL = \theta_1 * (1 + \theta_2 * X)$$

X คือปัจจัยคุณลักษณะของผู้ป่วยที่เป็นตัวแปรแบบแบ่งเป็นสองกลุ่ม (มีค่า 0 หรือ 1)

เมื่อเติมปัจจัยคุณลักษณะของผู้ป่วยในสมการและค่า OFV ลดลงมากกว่า 3.84 ($p \leq 0.05$, χ^2 , $df=1$) ปัจจัยนั้นจะถูกนำมาใส่ในสมการ และทำขั้นตอนเหล่านี้ซ้ำสำหรับปัจจัยอื่นๆทั้งหมดจนได้ full model จากนั้นในขั้นตอน backward deletion จะนำปัจจัยออกจาก full model ทีละปัจจัย ถ้าค่า OFV เพิ่มขึ้นมากกว่า 6.64 ($p \leq 0.01$, χ^2 , $df=1$) ปัจจัยนั้นจะคงอยู่ในสมการและทำซ้ำสำหรับปัจจัยอื่นๆจนไม่มีปัจจัยใดที่ถูกคัดออกและได้แบบจำลองสุดท้าย (final model) ขั้นตอนการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรสามารถแสดงดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงการสร้าง covariate model

4. การทดสอบแบบจำลอง (model validation)

แบบจำลองสุดท้าย (final model) ที่ได้ จะนำมาทดสอบโดยวิธีการ bootstrapping และ visual predictive check (VPC)

4.1 วิธี bootstrapping เป็นกระบวนการที่ใช้ในการทดสอบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และ 95% confidence interval (CI) ที่ได้จาก NONMEM โดยการสร้างชุดข้อมูล bootstrap จากการสุ่มตัวอย่างแบบทดแทนจากข้อมูลที่ใช้ในการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์จำนวน 1000 ชุด จากนั้นนำสมการสุดท้ายที่ได้มาใช้กับชุดข้อมูล bootstrap แต่ละชุดเพื่อประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนั้นจะได้ค่าประมาณพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จาก bootstrap จำนวน 1000 ค่า และนำมาใช้เพื่อหาค่า bootstrap 95% CI จากค่าที่ 2.5 และ 97.5 เปอร์เซนต์ไทล์

4.2 วิธี predictive check เป็นการทดสอบความสามารถของสมการในการทำนายระดับยา โดยการจำลองสถานการณ์ (simulation) ในการศึกษานี้จะทำการจำลองข้อมูลระดับยาในเลือดจำนวน 200 ชุดจากแบบจำลองสุดท้าย ข้อมูลที่จำลองทั้งหมดได้จะถูกนำมาสรุปโดยการหาค่าการกระจายของระดับยาในเลือดในแต่ละ quantiles (10-90% quantiles) จากนั้นจะนำมาเปรียบเทียบกับระดับยาในเลือดในแต่ละ quantiles จากระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงโดยโปรแกรม S-plus (version 8, Insightful Corp., Seattle, CA)

ขั้นตอนการวิจัย

1. เสนอโครงร่างการวิจัยผ่านคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันประสาทวิทยา
2. จัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย เช่น แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยและการเจาะระดับยาในเลือด การเตรียมและจัดหาวัสดุอุปกรณ์เพื่อใช้ในการตรวจวัดระดับยาในเลือดและตรวจภาวะพหุสัญญาณของยีน *UGT1A4* 142T>G, *UGT1A4* 70C>T, *UGT2B7* 327A>G และ *UGT2B7* -161C>T
3. คัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนดเพื่อเข้าร่วมการวิจัย
4. ผู้วิจัยชี้แจงวัตถุประสงค์ของการวิจัยให้กับผู้ป่วยเพื่อให้ผู้ป่วยพิจารณาเข้าร่วมโครงการด้วยความ

สมัครใจและลงนามยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

ประสานงานกับพยาบาลเพื่อเจาะเลือดผู้ป่วยและนำไปตรวจวัดระดับยาในเลือดและภาวะพหุสัญญาณของยีน

UGT1A4 142T>G, *UGT1A4* 70C>T, *UGT2B7* 327A>G และ *UGT2B7* -161C>T

5. รวบรวมข้อมูลที่เป็นในการวิจัยจากเวชระเบียนผู้ป่วยหรือจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโดยตรง

6. วิเคราะห์ข้อมูล

ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักและผู้ป่วยจิตเวชที่ใช้ยา lamotrigine และเข้ารับการรักษา ณ

สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากร

ของยา lamotrigine ในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย และศึกษาผลของภาวะพหุสัญญาณของยีน *UGT1A4*

142T>G, *UGT1A4* 70C>T, *UGT2B7* 327A>G และ *UGT2B7* -161C>T รวมถึงผลของปัจจัยอื่นที่ไม่

เกี่ยวข้องกัับพันธุกรรมต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine โดยวิธี nonlinear-mixed effects modeling

สถานที่ในการทำวิจัย

1. สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร

2. ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนการดำเนินงานตลอดโครงการ

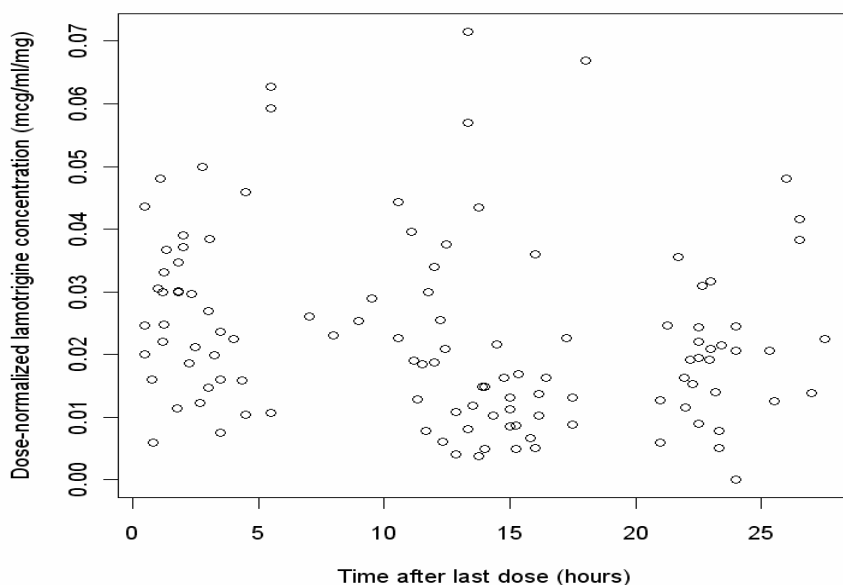
ระยะเวลาในการทำวิจัย 2 ปี

การดำเนินงาน	เดือน							
	1-3	4-6	7-9	10-12	13-15	16-18	19-21	22-24
1. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	←							→
2. การเตรียมการวิจัย								
- เสนอโครงการวิจัยผ่านคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันประสาทวิทยา	↔							

- เตรียมเครื่องมือในการวิจัย								
3.คัดเลือกผู้ป่วยและเจาะเลือดรวมถึงรวบรวมข้อมูลที่เป็น จากเวชระเบียน		←			→			
4.วิเคราะห์ระดับยาในเลือดและตรวจภาวะพิษฐานของยีน		←			→			
5.วิเคราะห์ข้อมูล						←	→	
6.สรุปผล นำเสนอและตีพิมพ์								↔

ผลการวิจัย

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยทั้งสิ้น 75 ราย โดยมีระดับยา lamotrigine ที่นำมาใช้ในการวิเคราะห์ 116 ค่า รูปที่ 1 แสดงกราฟระดับยาในเลือดต่อขนาดยา (mcg/ml/mg) และเวลาหลังการได้รับยาครั้งสุดท้ายก่อนการตรวจระดับยาในเลือด (hours)



รูปที่ 1 ระดับยาในเลือดต่อขนาดยา (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร/มิลลิกรัม) และเวลาหลังการได้รับยาครั้งสุดท้ายก่อนการตรวจระดับยาในเลือด (ชั่วโมง)

คุณลักษณะของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการวิจัยแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คุณลักษณะผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย

คุณลักษณะของผู้ป่วย	ค่าเฉลี่ย (ช่วง)
อายุ (ปี)	48 (18-82)
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	63 (36-98)
Aspartate aminotransferase (U/L)	24.3 (12-51)
Alanine aminotransferase (U/L)	21.4 (5-69)
Serum creatinine (mg/dL)	0.88 (0.4-1.9)
ขนาดยา lamotrigine (mg/day)	106.7 (25-400)
	ความถี่, (%)
เพศ	
ชาย	43 (57.3)
หญิง	32 (42.7)
ยาที่ใช้ร่วม	
Clonazepam	24 (32)
Valproic acid	20 (25.7)
Carbamazepine	16 (21.3)
Topiramate	10 (13.3)
Phenytoin	4 (5.3)
ยากุมกำเนิด	2 (2.7)

ในการศึกษานี้ มีผู้ป่วยที่ได้รับยาที่อาจเกิดอันตรกริยากับยา lamotrigine ทั้งหมด 37 ราย โดยผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาที่สามารถเหนี่ยวนำการเมแทบอลิซึมของยา lamotrigine เช่น phenytoin carbamazepine

หรือยาคุมกำเนิดจะได้รับยาเพียงอย่างเดียวอย่างหนึ่ง และมีผู้ป่วย 5 รายที่ได้รับยา carbamazepine และ valproic acid ร่วมกับ lamotrigine

จากการตรวจภาวะพหุสัณฐานของ *UGT1A4* 142T>G, *UGT1A4* 70C>T, *UGT2B7* 327A>G และ *UGT2B7* -161C>T พบว่าในผู้ป่วยชาวไทยมี allele frequency ของ *UGT1A4* 142T>G, *UGT1A4* 70C>T, *UGT2B7* 327A>G และ *UGT2B7* -161C>T เท่ากับ 28%, 0%, 18% และ 25.3% ตามลำดับ ความถี่ของภาวะพหุสัณฐานที่ตรวจพบในการศึกษานี้แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงความถี่ของภาวะพหุสัณฐานของ *UGT1A4* 142T>G, *UGT1A4* 70C>T, *UGT2B7* 327A>G และ *UGT2B7* -161C>T

Polymorphisms	Genotype	Frequency	%
<i>UGT1A4</i> 142T>G	TT	39	52
	TG	30	40
	GG	6	8
<i>UGT1A4</i> 70C>T	CC	75	100
	CT	0	0
	TT	0	0
<i>UGT2B7</i> 327A>G	AA	50	66.7
	AG	23	30.7
	GG	2	2.7
<i>UGT2B7</i> -161C>T	CC	41	54.7
	CT	30	40
	TT	4	5.3

แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา lamotrigine

จากการสร้างแบบจำลองพื้นฐานทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine พบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine สามารถอธิบายได้ด้วยแบบจำลองแบบหนึ่งห้องที่มีการดูดซึมและขจัดยาแบบอันดับหนึ่ง ดังนั้นพารามิเตอร์ที่สามารถประมาณค่าได้จากแบบจำลองได้แก่ ค่าการขจัดยา (apparent clearance, CL/F) ปริมาตรการกระจายยา (apparent volume of distribution, Vd/F) การคงที่ของอัตราการดูดซึมยา (absorption rate constant, Ka) แบบจำลองทางสถิติที่เหมาะสมสำหรับอธิบาย interindividual variability (IIV) และ residual variability (RUV) ได้แก่ exponential error และ combined proportional and additive error model ตามลำดับ แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากข้อมูลระดับยาในเลือดเป็นข้อมูลในลักษณะ sparse data คือผู้ป่วยแต่ละรายมีระดับยาในเลือดที่เจาะเพียง 1-3 จุด ทำให้ไม่สามารถประมาณค่าพารามิเตอร์ที่ต้องการได้ทั้งหมด ดังนั้นในการศึกษานี้จึง fix ค่า Ka ตามค่าที่เคยประมาณได้จากการศึกษาอื่นที่ 1.3 ชั่วโมง⁻¹ (9) และนอกจากนี้ยังไม่สามารถประมาณค่า IIV สำหรับ Ka และ Vc/F ดังนั้นจึงประมาณค่า IIV สำหรับ CL/F เท่านั้น

จากการสร้าง covariate model พบว่าน้ำหนัก, การใช้ยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำการเมแทบอลิซึมของยา lamotrigine, การใช้ยา valproic acid, serum creatinine, *UGT1A4* 142T>G, และ *UGT2B7* -161C>T เป็นปัจจัยที่พบว่ามีผลต่อ CL/F ของ lamotrigine หลังจาก forward inclusion ดังนั้นปัจจัยเหล่านี้จึงถูกเติมลงในสมการ แต่จาก backward deletion พบว่าเมื่อนำ serum creatinine และ *UGT1A4* 142T>G ออกจากสมการทำให้ค่า OFV เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 6.64 ดังนั้นปัจจัยทั้งสองนี้จึงถูกนำออกจากสมการ ดังนั้นปัจจัยที่จะคงอยู่ในสมการสุดท้ายได้แก่ น้ำหนัก, การใช้ยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำการเมแทบอลิซึมของยา lamotrigine, การใช้ยา valproic acid, และ *UGT2B7* -161C>T แต่อย่างไรก็ตามเมื่อนำปัจจัยทั้งหมดนี้เติมในสมการทำให้ค่า % relative standard error (%RSE) ของค่า IIV ของ CL/F สูงถึง 148.7% แสดงถึงการไม่สามารถประมาณค่า IIV ของ CL/F ได้อย่างแม่นยำ เนื่องจากน้ำหนักเป็นปัจจัยที่ทำให้ค่า OFV เพิ่มขึ้นน้อยที่สุด (ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ CL/F อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติน้อยที่สุด) เมื่อนำน้ำหนักออกจากสมการพบว่าค่า %RSE ของ IIV ของ CL/F ลดลงเหลือ 58.8% และ %RSE ของ

พารามิเตอร์อื่น ๆ มีค่าน้อยกว่า 50% ดังนั้นน้ำหนักจึงถูกนำออกจากสมการ สมการสุดท้ายจึงมีปัจจัยที่เหลืออยู่ในสมการ 3 ปัจจัย ได้แก่ การใช้ยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำการเมแทบอลิซึมของยา

lamotrigine, การใช้ยา valproic acid, และ *UGT2B7* -161C>T ตารางที่ 3 แสดงผลของการสร้าง covariate model โดย backward deletion และจากการศึกษาไม่พบปัจจัยใดที่มีความสัมพันธ์กับ V/F ดังนั้นสมการสุดท้ายที่ได้จากการศึกษาได้แก่

$$CL/F (L/hr) = \theta_1 \times (1 - \theta_2 \times IDC) \times (1 + \theta_3 \times VPA) \times (1 + \theta_4 \times UGT - 161C > T)$$

โดย IDC มีค่าเท่ากับ 1 ในผู้ป่วยที่ใช้ยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำการเมแทบอลิซึมของยา lamotrigine ร่วมด้วยและมีค่าเท่ากับ 0 ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำการเมแทบอลิซึมของยา

lamotrigine ร่วมด้วย

VPA มีค่าเท่ากับ 1 ในผู้ป่วยที่ใช้ยา valproic acid ร่วมด้วยและมีค่าเท่ากับ 0 ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยา valproic acid ร่วมด้วย

UGT -161C>T มีค่าเท่ากับ 1 ในผู้ป่วยที่ยีน UGT -161CC และมีค่าเท่ากับ 0 ในผู้ป่วยที่มียีน UGT -161CT หรือ UGT -161TT

ตารางที่ 3 สรุปผลของการสร้าง covariate model โดย backward deletion

แบบจำลอง	ความสัมพันธ์ของค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์และ covariate	Covariate ที่ถูกนำ	เทียบกับ	dOFV	P
		ออกจากสมการ	แบบจำลอง		
1	$CL = (\theta_1 + \theta_2 * WT + \theta_3 * Scr) * (1 + \theta_4 * UGT1A4 \ 142T > G) * (1 + \theta_5 * IDC) * (1 + \theta_6 * VPA) * (1 + \theta_7 * UGT2B7 - 161C > T)$	-	-		
2	$CL = (\theta_1 + \theta_2 * Scr) * (1 + \theta_3 * UGT1A4 \ 142T > G) * (1 + \theta_4 * IDC) * (1 + \theta_5 * VPA) * (1 + \theta_6 * UGT2B7 - 161C > T)$	WT	1	11.48	<0.001
3	$CL = (\theta_1 + \theta_2 * WT) * (1 + \theta_3 * UGT1A4 \ 142T > G) * (1 + \theta_4 * IDC) * (1 + \theta_5 * VPA) * (1 + \theta_6 * UGT2B7 - 161C > T)$	Scr	1	4.63	0.031
4	$CL = (\theta_1 + \theta_2 * WT + \theta_3 * Scr) * (1 + \theta_4 * IDC) * (1 + \theta_5 * VPA) * (1 + \theta_6 * UGT2B7 - 161C > T)$	UGT1A4 142T>G	1	3.9	0.048
5	$CL = (\theta_1 + \theta_2 * WT + \theta_3 * Scr) * (1 + \theta_4 * UGT1A4 \ 142T > G) * (1 + \theta_5 * VPA) * (1 + \theta_6 * UGT2B7 - 161C > T)$	IDC	1	60.31	<0.001
6	$CL = (\theta_1 + \theta_2 * WT + \theta_3 * Scr) * (1 + \theta_4 * UGT1A4 \ 142T > G) * (1 + \theta_5 * IDC) * (1 + \theta_6 * UGT2B7 - 161C > T)$	VPA	1	43.67	<0.001
7	$CL = (\theta_1 + \theta_2 * WT + \theta_3 * Scr) * (1 + \theta_4 * UGT1A4 \ 142T > G) * (1 + \theta_5 * IDC) * (1 + \theta_6 * VPA)$	UGT2B7 -161C>T	1	18.06	<0.001
8	$CL = (\theta_1 + \theta_2 * Scr) * (1 + \theta_3 * IDC) * (1 + \theta_4 * VPA) * (1 + \theta_5 * UGT2B7 - 161C > T)$	WT	4	11.57	<0.001
9	$CL = (\theta_1 + \theta_2 * WT) * (1 + \theta_3 * IDC) * (1 + \theta_4 * VPA) * (1 + \theta_5 * UGT2B7 - 161C > T)$	Scr	4	4.57	0.0325
10	$CL = (\theta_1 + \theta_2 * WT + \theta_3 * SCR) * (1 + \theta_4 * VPA) * (1 + \theta_5 * UGT2B7 - 161C > T)$	IDC	4	56.71	<0.001
11	$CL = (\theta_1 + \theta_2 * WT + \theta_3 * SCR) * (1 + \theta_4 * IDC) * (1 + \theta_5 * UGT2B7 - 161C > T)$	VPA	4	40.77	<0.001
12	$CL = (\theta_1 + \theta_2 * WT + \theta_3 * SCR) * (1 + \theta_4 * IDC) * (1 + \theta_5 * VPA)$	UGT2B7 -161C>T	4	15.56	<0.001
13	$CL = \theta_1 * (1 + \theta_2 * IDC) * (1 + \theta_3 * VPA) * (1 + \theta_4 * UGT2B7 - 161C > T)$	WT	9	11.46	<0.001
15	$CL = (\theta_1 + \theta_2 * WT) * (1 + \theta_3 * VPA) * (1 + \theta_4 * UGT2B7 - 161C > T)$	IDC	9	57.42	<0.001
16	$CL = (\theta_1 + \theta_2 * WT) * (1 + \theta_3 * IDC) * (1 + \theta_4 * UGT2B7 - 161C > T)$	VPA	9	38.6	<0.001

14	$CL = (\theta_1 + \theta_2 * WT) * (1 + \theta_3 * IDC) * (1 + \theta_4 * VPA)$	UGT2B7 -161C>T	model 9	11.77	<0.001
VPA, การใช้ยา valproic acid รวมด้วย					
IDC, การใช้ยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำการเมแทบอลิซึมของยา lamotrigine					
dOFV, ความแตกต่างของ OFV					
Scr, serum creatinine					

ค่าพารามิเตอร์ที่ประมาณได้จากสมการสุดท้ายแสดงในตารางที่ 4

Diagnostic plots ได้แก่ กราฟของ population predicted concentrations (PRED) และ observed concentrations (DV), individual predicted concentrations (IPRED) และ observed concentrations (DV), conditional weighted residuals (CWRES) และ population predicted concentrations (PRED) ที่ได้จากสมการสุดท้ายแสดงในรูปที่ 2

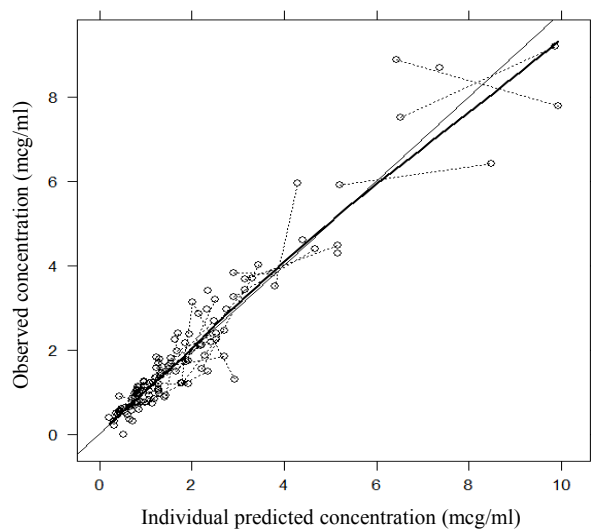
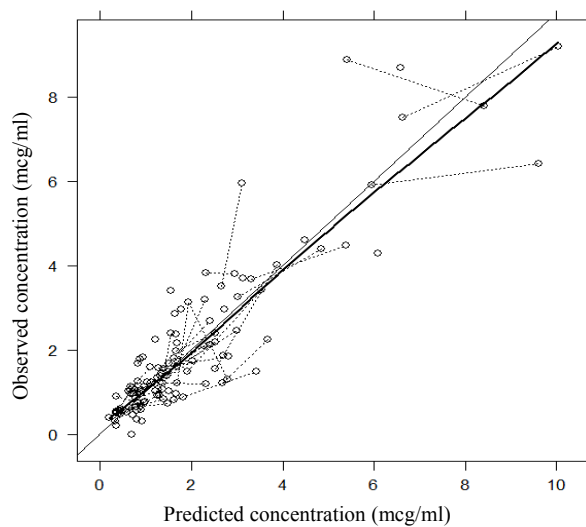
จาก diagnostic plots จะเห็นว่ากราฟไม่ได้แสดงความแตกต่างระหว่าง observed concentrations และ predicted concentrations อย่างชัดเจน รวมถึงกราฟ CWRES มีการกระจายอย่างสม่ำเสมอและไม่พบการเบี่ยงเบนจากค่าศูนย์ที่ชัดเจน แสดงว่าสมการสุดท้ายสามารถอธิบายเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของ ยา lamotrigine ได้อย่างเหมาะสม

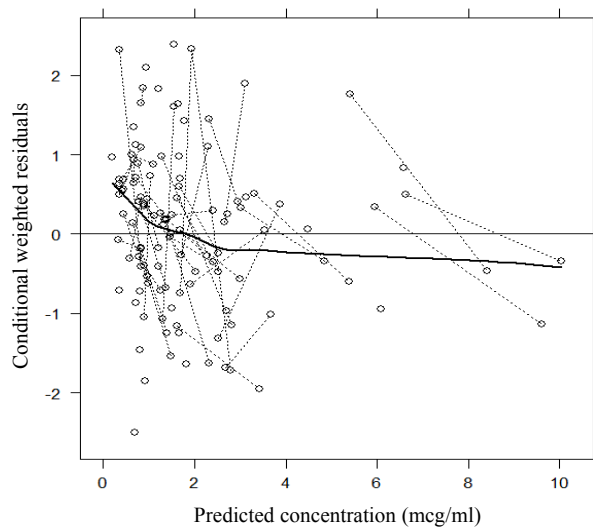
ตารางที่ 4 ค่าพารามิเตอร์ที่ประมาณได้จากสมการสุดท้าย

พารามิเตอร์	NONMEM	
	ค่าประมาณ	95%CI [#]
θ_1 (L/hr)	2.49	(2.12, 2.9)
θ_2 (L/hr)	1.04	(0.7, 1.74)
θ_3 (L/hr)	-0.41	(-0.51, -0.31)
θ_4 (L/hr)	-0.18	(-0.31, -0.05)
V/F (L)	156	(13.31, 298.68)
ω_{CLF} (%CV)	22.42	(8.7, 32.9)
$\varepsilon_{proportional}$ (%CV)	26.11	(14.07, 34.18)
$\varepsilon_{additive}$ (%CV)	0.18	(0.09, 0.28)

CV, coefficient of variation

รูปที่ 2: Diagnostic plots ได้แก่ กราฟของ population predicted concentrations (PRED) และ observed concentrations (DV), individual predicted concentrations (IPRED) และ observed concentrations (DV), conditional weighted residuals (CWRES) และ population predicted concentrations (PRED)





การทดสอบแบบจำลอง

การทดสอบแบบจำลองโดยวิธี bootstrapping

จากการทดสอบแบบจำลองสุดท้ายด้วยวิธี bootstrapping พบว่าจากการการสร้างชุดข้อมูล bootstrap

จำนวน 1000 ชุดและเมื่อนำสมการสุดท้ายที่ได้มาให้กับชุดข้อมูล bootstrap แต่ละชุดเพื่อประมาณ

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ มีจำนวน 893 ครั้งที่สามารถ minimize ได้อย่างสมบูรณ์พร้อมทั้งได้ค่า

covariance ของพารามิเตอร์ ดังนั้นจึงนำค่าพารามิเตอร์ที่ได้จำนวน 893 ค่ามาใช้เพื่อหาค่า bootstrap 95%

CI จากค่าที่ 2.5 และ 97.5 เปอร์เซนต์ไทล์ และเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับค่าที่ประมาณได้จาก NONMEM

พบว่าค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากวิธี bootstrapping ทั้งหมดมีค่าใกล้เคียงกับค่าที่ประมาณได้จาก NONMEM

ยกเว้น V/F ดังแสดงในตารางที่ 5 ดังนั้นสามารถสรุปได้ว่าค่าที่ประมาณได้จาก NONMEM มีความน่าเชื่อถือ

(20)

ตารางที่ 5 ค่าพารามิเตอร์และ 95%CI ที่ได้จากวิธี bootstrapping เทียบกับค่าที่ได้จาก NONMEM

พารามิเตอร์	NONMEM		Bootstrap analysis*	
	ค่าที่			
	ประมาณ		มัธย	
	ได้	95%CI [#]	ฐาน	95%CI [†]
θ_1 (L/hr)	2.49	(2.12, 2.9)	2.47	(2.16, 2.9)
θ_2 (L/hr)	1.04	(0.7, 1.74)	1.04	(0.71, 1.41)
θ_3 (L/hr)	-0.41	(-0.51, -0.31)	-0.41	(-0.51, -0.29)
θ_4 (L/hr)	-0.18	(-0.31, -0.05)	-0.18	(-0.30, -0.04)
V/F (L)	156	(13.31, 298.68)	154	(8.1, 987)
$\omega_{CL/F}$ (%CV)	22.42	(8.7, 32.9)	20.8	(6.9, 31.5)
$\varepsilon_{\text{proportional}}$ (%CV)	26.11	(14.07, 34.18)	25.4	(17.3, 33.9)
$\varepsilon_{\text{additive}}$ (%CV)	0.18	(0.09, 0.28)	0.17	(0.04, 0.28)

* ประมาณค่าจาก 893 ชุดข้อมูลที่ได้จากวิธี bootstrapping

[#] คำนวณจาก ค่าที่ประมาณได้ $\pm 1.96 \times$ (standard error ของค่าที่ประมาณได้)

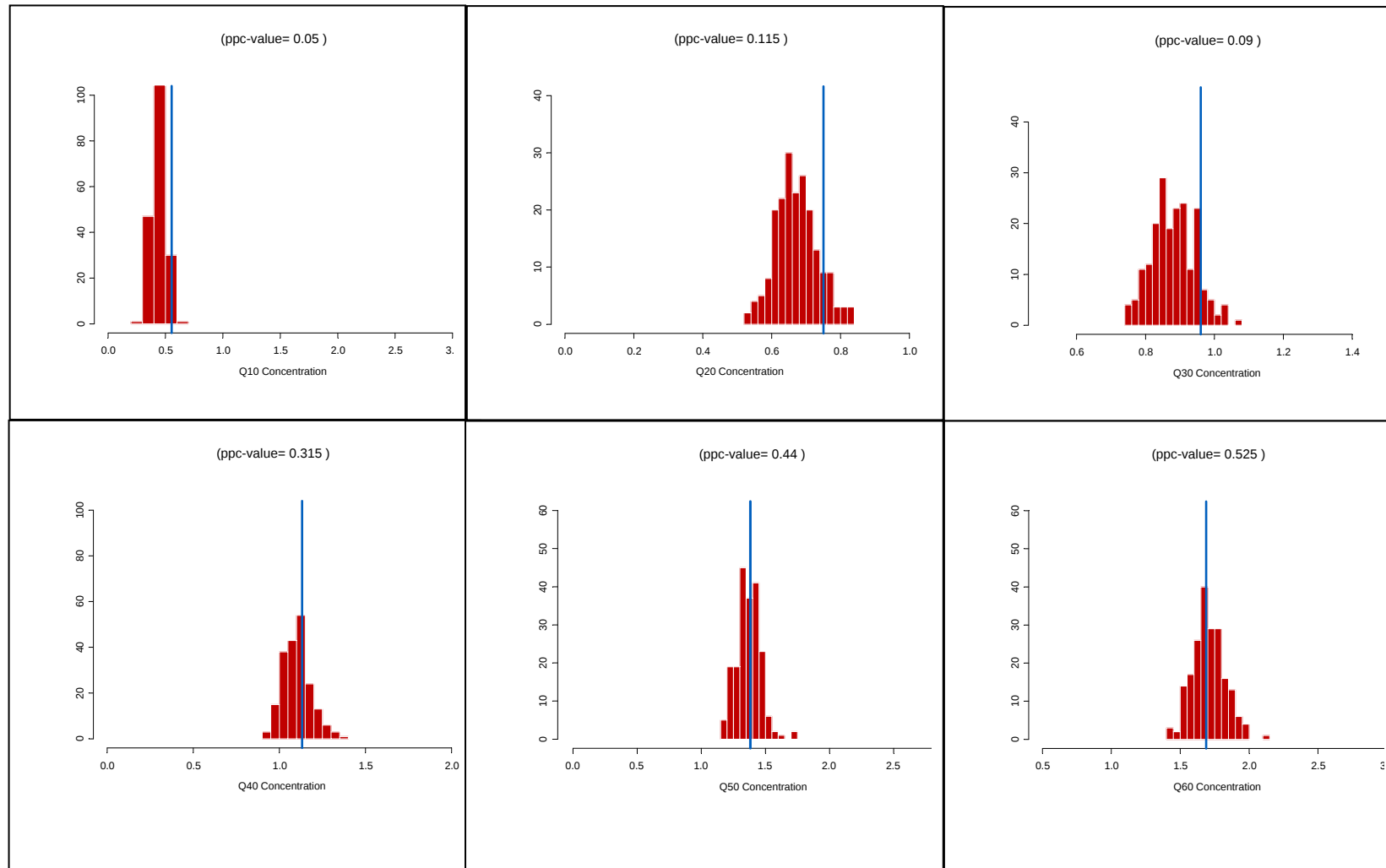
[†] ค่าที่ 2.5 และ 97.5 เปอร์เซนต์ไทล์จากวิธี bootstrapping

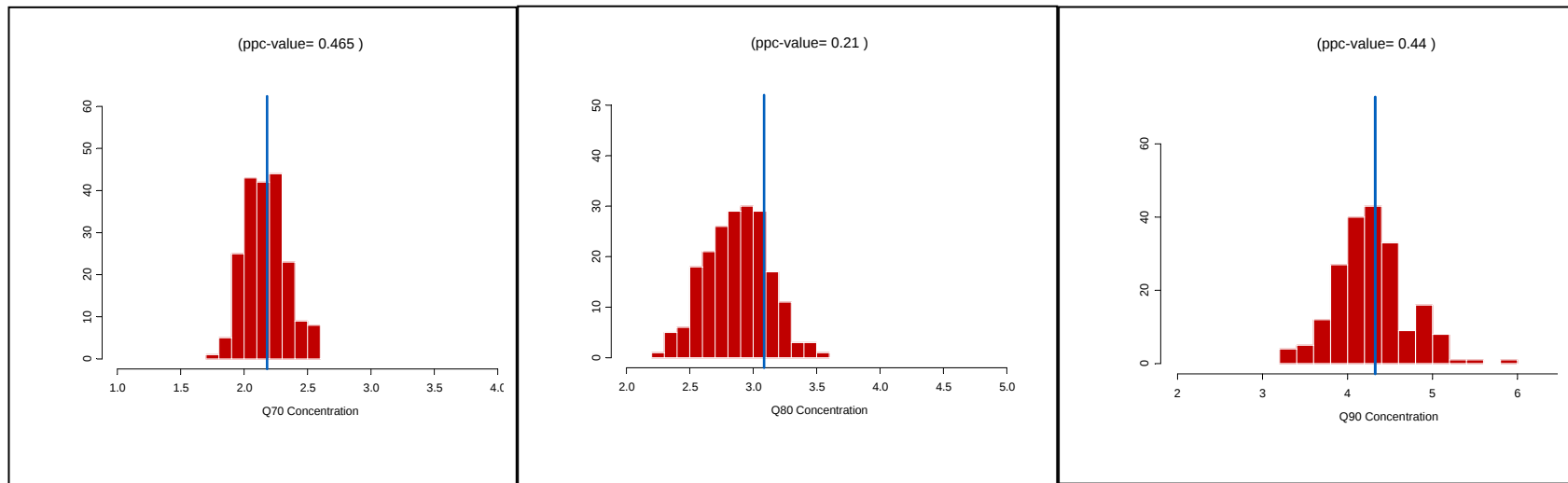
CV, coefficient of variation

การทดสอบแบบจำลองโดยวิธี predictive check

จากการทดสอบแบบจำลองโดยวิธี predictive check พบว่าเมื่อนำข้อมูลที่ได้จากการจำลองระดับยาในเลือดจำนวน 200 ชุดมาหาการกระจายของระดับยาในแต่ละ quantile เพื่อเปรียบเทียบกับระดับยาที่วัดได้จริง พบว่าระดับยาที่วัดได้จริงอยู่ในช่วงการกระจายของระดับยาที่จำลองได้ดังแสดงในรูปที่ 3 แสดงว่าแบบจำลองที่สร้างสามารถอธิบายเภสัชจลนศาสตร์ของยาทีโนโฟเวียร์ได้อย่างเหมาะสม (21)

รูปที่ 3 กราฟจากการทดสอบแบบจำลองโดยวิธี predictive check โดยกราฟแท่งแสดงถึงการกระจายของระดับยาที่จำลองได้ในแต่ละ quantile (10-90%quantiles) เส้นตรงสีน้ำเงินแสดงถึงระดับยาที่วัดได้จริงในแต่ละ quantile





อภิปรายผล

Lamotrigine เป็นยาที่มีความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคลสูงโดยมีปัจจัยต่างๆที่อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับความสัมพันธ์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา เช่น ปัจจัยด้านคุณลักษณะของผู้ป่วย (อายุ เพศ น้ำหนัก การทำงานของตับ/ไต เป็นต้น) รวมถึงความผันแปรทางพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องกับการขจัดยา lamotrigine แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลเกี่ยวกับการศึกษาผลของปัจจัยต่างๆเหล่านี้ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine ยังมีน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งข้อมูลของประชากรชาวเอเชีย การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ทำการศึกษาค่าผลของปัจจัยต่างๆ รวมถึงความผันแปรของ *UGT1A4* และ *UGT2B7* ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine จากผลการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยของ CL/F ในผู้ป่วยชาวไทยที่มียีน *UGT2B7* -161CC มีค่าเท่ากับ 2.31 ลิตร/ชั่วโมง ซึ่งค่าที่ได้ใกล้เคียงกับค่าที่เคยประมาณได้จากการศึกษาก่อนหน้านี้ในผู้ป่วยที่ใช้ยา lamotrigine ในรูปแบบยาเดี่ยว (1.98-2.64 ลิตร/ชั่วโมง) แต่อย่างไรก็ตามค่า IIV ที่ประมาณได้จากการศึกษานี้ (22.4%) มีค่าต่ำกว่าค่าที่เคยประมาณได้จากการศึกษาอื่น (24.4-34.2%) (10, 11, 22, 23) ในขณะที่ค่าเฉลี่ยของ V/F ของประชากรในการศึกษานี้มีค่าเท่ากับ 156 ลิตร ซึ่งมีค่าสูงกว่าค่าที่เคยประมาณได้จากการศึกษาอื่น (77.4-132 ลิตร) (9-11) เนื่องจากระดับยาในเลือดที่วัดได้จากผู้ป่วยเป็นระดับยาก่อนการรับประทานยามื้อถัดไป (trough concentration) และมีข้อมูลระดับยาในเลือดในช่วงของการดูดซึมและกระจายยาน้อย ดังนั้นในการศึกษานี้จึงไม่สามารถประมาณค่า K_a ได้อย่างแม่นยำ ดังนั้นจึงกำหนดค่า K_a ไว้ที่ 1.3 ชั่วโมง^{-1} ซึ่งเป็นค่าที่ประมาณได้จากการศึกษาก่อนหน้านี้ และไม่ได้ประมาณค่า IIV ของ K_a และ V/F เนื่องจาก lamotrigine ถูกเมแทบอลิซึมในตับเป็นหลัก ดังนั้นอาจเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำหรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมยา lamotrigine จากการศึกษาพบว่าการใช้ยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำการเมแทบอลิซึมของยา เช่น phenytoin, carbamazepine และยากุมกำเริด สามารถเพิ่มการเมแทบอลิซึมยา lamotrigine ได้ (24) โดยการศึกษาในอดีตพบว่าการใช้ยา lamotrigine ร่วมกับ phenytoin และ carbamazepine มีผลทำให้การขจัดยา lamotrigine เพิ่มขึ้น 1.94 และ 1.60 เท่าตามลำดับ (23) นอกจากนี้การศึกษาโดย Christensen J พบว่า

การใช้ยากุมกำเนิดมีผลลดระดับยา lamotrigine ถึง 84% เมื่อเทียบกับผู้ที่ใช้ยา lamotrigine ในรูปยาเดี่ยว (25) ในการศึกษาที่พบว่าการใช้ยา phenytoin, carbamazepine หรือยากุมกำเนิดมีผลเพิ่มการขจัดยา lamotrigine มากกว่า 100% หรือ 2 เท่าซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาที่ผ่านมา แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาผลของยาแต่ละตัวต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine เนื่องจากมีผู้ป่วยใช้ยาแต่ละตัวจำนวนน้อย (ใช้ phenytoin 4 ราย, ใช้ carbamazepine 16 ราย, ใช้ยากุมกำเนิด 2 ราย) ดังนั้นผลของยาเหล่านี้ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine จึงเป็นผลโดยรวม นอกจากนี้การศึกษาในอดีตพบว่า VPA เป็นยาที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งการเมแทบอลิซึมของเอนไซม์ UGT จากการศึกษานี้พบว่า VPA มีผลลดการขจัดยา lamotrigine 40% ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา (23, 26) ดังนั้นควรมีการพิจารณาปรับขนาดยา lamotrigine ตามผลของยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วย แต่อย่างไรก็ตามการปรับขนาดยาตามผลของการใช้ยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำหรือยับยั้งการเมแทบอลิซึมของยา lamotrigine ได้มีการพิจารณาในแนวทางการปรับขนาดยา lamotrigine แล้วในปัจจุบัน

Lamotrigine เป็นยาที่ถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ UGT1A4 เป็นหลักแต่ UGT2B7 อาจมีส่วนในกระบวนการเมแทบอลิซึมด้วยเช่นกัน ดังนั้นความผันแปรทางพันธุกรรมของยีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมอาจมีผลต่อความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine จากการศึกษาในอดีตพบว่าความผันแปรทางพันธุกรรมของ *UGT1A4*142G>T มีผลต่อระดับยา lamotrigine ในเลือด โดยผู้ป่วยที่มีความผันแปรทางพันธุกรรมของยีน *UGT1A4*142G>T จะมีระดับยา lamotrigine ในเลือดต่ำกว่าผู้ป่วยที่มียีนแบบ wild-type 52% (27) นอกจากนี้จากการศึกษาโดย Blanca Sanchez, M ยังพบความสัมพันธ์ระหว่าง *UGT2B7*-161C>T และระดับยา lamotrigine ในเลือดต่อขนาดยา (LTG-CDR) (15) ดังนั้นความผันแปรทางพันธุกรรมของทั้งสองยีนอาจมีความสัมพันธ์กับเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine ในการศึกษาที่พบว่า *UGT1A4*142G>T ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine ในขณะที่พบความสัมพันธ์ระหว่าง *UGT2B7*-161C>T กับการขจัดยา lamotrigine โดยพบว่าผู้ป่วยที่มียีน *UGT2B7*-161CT หรือ *UGT2B7*-161TT จะมีการขจัดยา lamotrigine ลดลง 18% เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มียีน *UGT2B7*-161CC ซึ่งผลที่ได้จากการศึกษานี้เป็นไปตามผลการศึกษาของ Blanca

Sanchez, M ที่พบว่าผู้ป่วยที่มี *UGT2B7*-161CT หรือ *UGT2B7*-161TT มี LTG-CDR ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มี *UGT2B7*-161CC (15) เนื่องจากในการศึกษานี้พบผู้ป่วยที่มี *UGT2B7*-161CT หรือ *UGT2B7*-161TT สูงถึง 45.3% ดังนั้นการปรับขนาดยา lamotrigine ตามลักษณะทางพันธุกรรมอาจมีความจำเป็นในผู้ป่วยไทย โดยผู้ป่วยที่มียีน *UGT2B7*-161CT หรือ *UGT2B7*-161TT อาจต้องได้รับยา lamotrigine ในขนาดที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มียีน *UGT2B7*-161CC

จากการสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine ค่า IIV ของ CL/F ของแบบจำลองสุดท้ายมีค่าเท่ากับ 22.4 ซึ่งลดลงจาก 51.67% ของแบบจำลองฐาน แสดงว่าการเพิ่มปัจจัยต่างๆ ที่สำคัญในสมการสุดท้ายสามารถอธิบายความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้เป็นอย่างดี นอกจากนี้ค่า IIV ที่ประมาณได้จากแบบจำลองสุดท้ายในการศึกษานี้มีค่าต่ำกว่าค่าที่เคยประมาณได้จากการศึกษาก่อนๆ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากในการศึกษานี้พิจารณาปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมด้วย

ผลการทดสอบแบบจำลองโดยวิธี bootstrapping พบว่าค่าพารามิเตอร์ที่ประมาณได้จากแบบจำลองสุดท้ายด้วยโปรแกรม NONMEM มีค่าที่น่าเชื่อถือ โดยค่ามัธยฐานและ 95%CI ที่ได้จาก bootstrap data มีค่าใกล้เคียงกับค่าที่ประมาณได้จาก NONMEM ยกเว้นค่า 95%CI ของ V/F โดยค่า 95%CI ของ V/F ที่ได้จากวิธี bootstrapping มีช่วงที่กว้างกว่าค่าที่ได้จาก NONMEM ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากจำนวนข้อมูลระดับยาในเลือดที่อยู่ในช่วงการกระจายยามีน้อย ดังนั้นจึงไม่สามารถประมาณค่า V/F ได้อย่างแม่นยำจาก NONMEM สำหรับผลการทดสอบแบบจำลองโดยวิธี predictive check แสดงให้เห็นว่าแบบจำลองสุดท้ายสามารถอธิบายข้อมูลระดับยาในเลือดและเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine ได้อย่างเหมาะสม เนื่องจากข้อมูลที่จำลองได้มีความใกล้เคียงกับข้อมูลระดับยาในเลือดที่วัดได้จริง การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่

1. เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการวิจัยมีจำนวนน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีภาวะพิษฐานของ *UGT1A4* ซึ่งอาจเป็นผลให้ไม่พบความสัมพันธ์ของ *UGT1A4* และเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine ดังนั้นการศึกษาผลของ *UGT1A4* ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine ควรมีการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากต่อไป

2. ในการศึกษาที่ไม่สามารถประมาณค่า K_a , IIV ของ V/F และ IIV ของ K_a ได้ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก ระดับยาในเลือดที่วัดได้ส่วนใหญ่เป็นระดับยาในเลือดที่วัดก่อนการรับประทานยามื้อถัดไป

3. เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาที่ใช้ยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำหรือยับยั้งการเมแทบอลิซึมของยา lamotrigine แต่ละชนิดมีจำนวนน้อย ดังนั้นจึงไม่ได้แยกศึกษาผลของยาแต่ละชนิดต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine

แต่อย่างไรผลที่ได้จากการศึกษานี้ยืนยันความสัมพันธ์ระหว่างยีน *UGT2B7*-161C>T ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา lamotrigine ซึ่งสามารถนำไปใช้ในการปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยผู้ป่วยที่มียีน *UGT2B7*-161CT หรือ *UGT2B7*-161TT อาจต้องการขนาดยา lamotrigine ที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มียีน *UGT2B7*-161CC เพื่อให้ได้ระดับยาในเลือดที่เท่ากันและสมการที่ได้จากแบบจำลองสุดท้ายสามารถนำไปใช้ในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายได้

เอกสารอ้างอิง

1. Cohen AF, Land GS, Breimer DD, Yuen WC, Winton C, Peck AW. Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. Clin Pharmacol Ther. 1987 Nov;42(5):535-41.
2. Rambeck B, Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 1993 Dec;25(6):433-43.
3. Johannessen SI, Battino D, Berry DJ, Bialer M, Kramer G, Tomson T, et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. Ther Drug Monit. 2003 Jun;25(3):347-63.
4. Cloyd JC, Remmel RP. Antiepileptic drug pharmacokinetics and interactions: impact on treatment of epilepsy. Pharmacotherapy. 2000 Aug;20(8 Pt 2):139S-51S.
5. Magdalou J, Herber R, Bidault R, Siest G. In vitro N-glucuronidation of a novel antiepileptic drug, lamotrigine, by human liver microsomes. J Pharmacol Exp Ther. 1992 Mar;260(3):1166-73.
6. Argikar UA, Remmel RP. Variation in glucuronidation of lamotrigine in human liver microsomes. Xenobiotica. 2009 May;39(5):355-63.
7. Rowland A, Elliot DJ, Williams JA, Mackenzie PI, Dickinson RG, Miners JO. In vitro characterization of lamotrigine N2-glucuronidation and the lamotrigine-valproic acid interaction. Drug Metab Dispos. 2006 Jun;34(6):1055-62.
8. Johannessen SI, Tomson T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed? Clin Pharmacokinet. 2006;45(11):1061-75.
9. Grasela TH, Fiedler-Kelly J, Cox E, Womble GP, Risner ME, Chen C. Population pharmacokinetics of lamotrigine adjunctive therapy in adults with epilepsy. J Clin Pharmacol. 1999 Apr;39(4):373-84.
10. Hussein Z, Posner J. Population pharmacokinetics of lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy: retrospective analysis of routine monitoring data. Br J Clin Pharmacol. 1997 May;43(5):457-65.

11. Punyawudho B, Ramsay RE, Macias FM, Rowan AJ, Collins JF, Brundage RC, et al. Population pharmacokinetics of lamotrigine in elderly patients. *J Clin Pharmacol.* 2008 Apr;48(4):455-63.
12. Mori A, Maruo Y, Iwai M, Sato H, Takeuchi Y. UDP-glucuronosyltransferase 1A4 polymorphisms in a Japanese population and kinetics of clozapine glucuronidation. *Drug Metab Dispos.* 2005 May;33(5):672-5.
13. Saeki M, Saito Y, Jinno H, Sai K, Hachisuka A, Kaniwa N, et al. Genetic variations and haplotypes of UGT1A4 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2005 Apr;20(2):144-51.
14. Ehmer U, Vogel A, Schutte JK, Krone B, Manns MP, Strassburg CP. Variation of hepatic glucuronidation: Novel functional polymorphisms of the UDP-glucuronosyltransferase UGT1A4. *Hepatology.* 2004 Apr;39(4):970-7.
15. Blanca Sanchez M, Herranz JL, Leno C, Arteaga R, Oterino A, Valdizan EM, et al. UGT2B7_-161C>T polymorphism is associated with lamotrigine concentration-to-dose ratio in a multivariate study. *Ther Drug Monit.* Apr;32(2):177-84.
16. Bhasker CR, McKinnon W, Stone A, Lo AC, Kubota T, Ishizaki T, et al. Genetic polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) at amino acid 268: ethnic diversity of alleles and potential clinical significance. *Pharmacogenetics.* 2000 Nov;10(8):679-85.
17. Administration FaD. Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics. 1999.
18. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1977 Oct;5(5):445-79.
19. Jonsson EN, Karlsson MO. Xpose--an S-PLUS based population pharmacokinetic/pharmacodynamic model building aid for NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed.* 1999 Jan;58(1):51-64.

20. Ette EI, Williams PJ, Lane JR. Population pharmacokinetics III: design, analysis, and application of population pharmacokinetic Studies. *Ann Pharmacother*. 2004 Dec;38(12):2136-44.
21. Yano Y, Beal SL, Sheiner LB. Evaluating pharmacokinetic/pharmacodynamic models using the posterior predictive check. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2001 Apr;28(2):171-92.
22. Chan V, Morris RG, Ilett KF, Tett SE. Population pharmacokinetics of lamotrigine. *Ther Drug Monit*. 2001 Dec;23(6):630-5.
23. Rivas N, Buelga DS, Elger CE, Santos-Borbujo J, Otero MJ, Dominguez-Gil A, et al. Population pharmacokinetics of lamotrigine with data from therapeutic drug monitoring in German and Spanish patients with epilepsy. *Ther Drug Monit*. 2008 Aug;30(4):483-9.
24. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia*. 2002 Apr;43(4):365-85.
25. Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, Sidenius P, Ohman I, Tomson T, et al. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2007 Mar;48(3):484-9.
26. Lalic M, Cvejic J, Popovic J, Bozic K, Golocorbin-Kon S, Al-Salami H, et al. Lamotrigine and valproate pharmacokinetics interactions in epileptic patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2009 Apr-Jun;34(2):93-9.
27. Gulcebi MI, Ozkaynakci A, Goren MZ, Aker RG, Ozkara C, Onat FY. The relationship between UGT1A4 polymorphism and serum concentration of lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. Jun;95(1-2):1-8.

Output ที่ได้จากโครงการ

ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ

1. นพเกตน์ สิงห์คำ, สมชาย ไตวณะบุตร, สุรางค์ เลิศคชาธาร, บราลี ปัญญาวุธโช. Prevalence of UGT1A4 and UGT2B7 polymorphisms in Thai patients. Chula Med J. 2013 Jan-Feb; 57(1): 49-60
2. Singkham N, Towanabut S, Lertkachatarn S, Punyawudho B. Influence of the UGT2B7 -161C>T polymorphism on the population pharmacokinetics of lamotrigine in Thai patients. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Jun;69(6):1285-91.

การนำเสนอผลงานในการประชุมวิชาการระดับนานาชาติ

นำเสนอผลงานในรูปแบบโปสเตอร์ในการประชุม World Conference on Pharmacometrics ณ กรุงโซล ประเทศเกาหลี ระหว่างวันที่ 4-6 กันยายน 2555

Output ที่ได้จากโครงการ

ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ

1. นพเกตน์ สิงห์คำ, สมชาย ไตวณะบุตร, สุรางค์ เลิศคชาธาร, บราลี ปัญญาวุธโช. Prevalence of UGT1A4 and UGT2B7 polymorphisms in Thai patients. Chula Med J. 2013 Jan-Feb; 57(1): 49-60
2. Singkham N, Towanabut S, Lertkachatarn S, Punyawudho B. Influence of the UGT2B7 -161C>T polymorphism on the population pharmacokinetics of lamotrigine in Thai patients. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Jun;69(6):1285-91.

การนำเสนอผลงานในการประชุมวิชาการระดับนานาชาติ

นำเสนอผลงานในรูปแบบโปสเตอร์ ในการประชุม World Conference on Pharmacometrics ณ กรุงโซล ประเทศเกาหลี ระหว่างวันที่ 4-6 กันยายน 2555