บทฟื้นฟูวิชาการ

ยารักษาโรคลมชัก -- "วาลโพรอิค แอซิด"

นพมาศ ว่องวิทย์เดชา*

Wongwitdecha N. Valproic acid Chula Med J 1982 Jul ; 26 (4) : 281-292

Valproic acid is a relatively new anticonvulsant drug with broad spectrum of antiepileptic action. It has proved most effective in typical absence (petit mal) and tonic-clonic seizures. Structurally it is a simple compound : a branched-chain carboxylic acid, which is unrelated to conventional anticonvulsant drugs. The exact mechanism of its antiepileptic action is uncertain ; however, some evidence suggests an effect on the metabolism of γ-aminobutyric acid.

Valproic acid is rapidly absorbed after oral administration, and rapidly distributed, reaching the brain in a few minutes. Elimination is also rapid, principally in the urine with minor amounts in the feces and expired air. When taken with other anticonvulsant drugs, it may influence their metabolism. It's tendency to lower total phenytoin plasma levels and especially to elevate phenobarbital plasma concentration is now well known.

Side effects are generally mild and include gastrointestinal symptoms, temporary hair loss, tremor and fatigue. Both increased and decreased appetite may occur. Mild thrombocytopenia and hepatotoxicity have also been reported. Platelet counts and liver function monitoring should be done during valproic acid therapy. This drug may be teratogenic in animals but so far, no human anomalies have been reported.

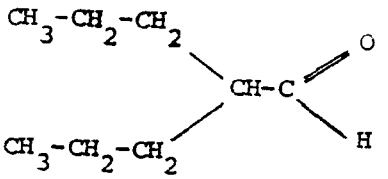
* ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

วาลโพรอิค แอซิด (Valproic acid, Depakene^{R}) เป็นยารักษาโรคลมชักชนิดใหม่ที่เพิ่งผ่านการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อปี ค.ศ. 1978 สำหรับใช้รักษา absence seizures[1,2] ยานี้ถูกนำไปใช้รักษาโรคลมชักอย่างแพร่หลายในประเทศต่าง ๆ ภาคพื้นยุโรปเป็นเวลาประมาณ 20 ปีแล้ว[3] มีรายงานตีพิมพ์ออกมาเป็นจำนวนมากเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและประสิทธิภาพในการรักษาของวาลโพรอิค แอซิด ซึ่งบัจจุบันวงการแพทย์ทั่วโลกได้ยอมรับแล้วว่ายานี้มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาโรคลมชักแบบ petit mal (absence seizures) ทั้งชนิดธรรมดาและชนิดผสม grand mal (generalized tonic-clonic) และ photosensitive seizures[3,4] โดยเฉพาะอย่างยิ่งใช้ได้ผลดีต่อ myoclonic seizures[5,6,7] นอกจากนี้อาจใช้รักษาอาการชักอื่น ๆ เกือบทุกชนิด[1,3,4,8]

สูตรโครงสร้างและคุณสมบัติทางเคมี

Valproic acid (2-propylpentonoic, 2-propylvaleric acid di-n-propylacetic acid) ได้ถูกสังเคราะห์เมื่อ ค.ศ. 1881 (Burton, 1881) หลังจากนั้น 82 ปี Meunier และคณะ (1963)[9] จึงได้ค้นพบคุณสมบัติในการระงับอาการชักของสารเหล่านี้ โดยตระหนักว่าเมื่อเติม dipropylacetic acid ลงไปเป็น solvent ของสารประกอบที่มีสูตรโครงสร้างเป็น disparate จะทำให้สารเหล่านี้มีประสิทธิภาพในการระงับอาการชักในสัตว์ต่าง ๆ หลายชนิด



รูปที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างของ Valproic acid

วาลโพรอิค แอซิด (valproic acid)เป็นยาที่มีสูตรโครงสร้างง่าย ๆ โดยเป็น branched chain carboxylic acid ซึ่งแตกต่างจากสูตรโครงสร้างของยารักษาโรคลมชักขนานอื่น ๆ คือ สูตรโครงสร้างของยานี้ไม่เป็นวงแหวน และไม่มี nitrogen ยานี้เป็น fatty acid มีค่า pKa 4.95 น้ำหนักโมเลกุล 144 และเป็นของเหลวที่ไม่มีสี สามารถละลายในน้ำและ organic solvents ได้ดี โดยปกติจะอยู่ในสภาพที่เป็นกรดยานี้มักนิยมเตรียมในรูปของเกลือโซเดียม

(sodium valproate) แต่บางครั้งก็อาจเตรียมในรูปเกลือแมกนีเซียม[1,3,7]

ผลทางเภสัชวิทยา

Valproic acid ออกฤทธิ์ส่วนใหญ่ต่อระบบประสาทส่วนกลาง ยานี้แทบจะไม่มีผลใด ๆ ต่อระบบประสาทอัตโนมัติ ระบบหายใจ ระบบไหลเวียนโลหิต ระบบขับถ่าย และต่ออุณหภูมิของร่างกาย[3] valproic acid มีฤทธิ์ยับยั้งอาการชักได้หลายชนิด โดยอาจทำให้ผู้ใช้ยาบางคนเซื่องซึมหรือมีอาการข้างเคียงทางระบบประสาทส่วนกลางเพียงเล็กน้อย[10] ยานี้สามารถยับยั้งอาการชักต่าง ๆ ทั้งที่เกิดขึ้นเนื่องจากสารเคมี และที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าในสัตว์ต่าง ๆ หลายชนิด เช่น หนู แมว สุนัข และกระต่าย ฯลฯ ความแรงในการออกฤทธิ์ของ valproic acid อยู่ในช่วงใกล้เคียงกับยารักษาโรคลมชักขนานอื่น ๆ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงผลในการระงับอาการชักของยารักษาโรคลมชักบางขนานที่ทดลองในหนู (mice) โดยเรียงตามลำดับของความแรงในการออกฤทธิ์จากมากไปน้อย

Maximal electroshock	Pentylenetetrazole seizures	Low-frequency minimal electroshock
Oxazepam	Clonazepam	Diazepam
Diazepam	Nitrazepam	Phenobarbitone
Primidone	Diazepam	Chlordiazepoxide
Phenytoin	Oxazepam	Oxazepam
Phenobarbitone	Chlordiazepoxide	Nitrazepam
Nitrazepam	Phenobarbitone	Phenytoin
Chlordiazepoxide	Phenacemide	Valproic acid
Methsuximide	Valproic acid	Trimethadione
Phenacemide	Trimethadione	
Valproic acid	Ethosuximide	
Trimethadione		

การทดลองในแมวพบว่า valproic acid ไม่ได้ลด focal discharges ใน cortex แต่จะยับยั้งรัศมีของลมชักไม่ให้แผ่กระจายออกจากตำแหน่งที่ทำให้เกิดการชักในสมอง[11] การทดลองโดย low-frequency minimal electroshock หรือโดย maximal electroshock test ในหนู (mice) ซึ่งเป็นโมเดลที่ศึกษา temporal lobe และ psychomotor seizures ผลการทดลอง (ตารางที่ 1) พบว่า valproic acid มีฤทธิ์ยับยั้งอาการชักได้น้อยกว่ายาพวก benzodiazepines, succinimides, primidone และ phenytoin ส่วนการชักที่เกิดจาก maximal electroshock seizures ในสัตว์ทดลองซึ่งเป็นโมเดลในการศึกษาลมชักแบบ grand mal ผลการทดลองพบว่า valproic acid มีฤทธิ์ระงับการชักแต่ความแรงในการออกฤทธิ์น้อยกว่า benzodiazepines, primidone, phenytoin และ phenobarbital สำหรับการชักในหนูที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยยา pentyleneterazole ซึ่งเป็นโมเดลศึกษา petit mal (absence seizures) ในคน ผลปรากฏว่า valproic acid มีฤทธิ์ระงับอาการชักได้ดีกว่า ethosuximide แต่น้อยกว่า phenobarbital การศึกษาอาการชักแบบ petit mal ในสัตว์ทดลองนอกจากวิธีใช้ยากระตุ้นแล้วยังอาจใช้แสงกระตุ้นซึ่งมักทดลองกับลิง baboon หรืออาจใช้ความถี่ของเสียงเหนี่ยวนำการชักในหนู (mice) หรือมิฉะนั้นอาจค่อย ๆ ลดปริมาณ CO_2 ในอากาศที่ใช้หายใจ valproic acid สามารถยับยั้งอาการชักที่เกิดจากการเหนี่ยวนำโดยวิธีต่าง ๆ เหล่านี้[12] ผลการทดลองทั้งหมดนี้แสดงให้เห็นว่า valproic acid สามารถยับยั้งอาการชักแบบ petit mal ได้ดีกว่าแบบ grand mal[3,7]

กลไกในการออกฤทธิ์ยับยั้งอาการชัก

กลไกการออกฤทธิ์ valproic acid ยังไม่ทราบแน่ชัด จากการทดลองพบว่าการชักอาจเกิดขึ้นโดยสารที่ต่อต้าน inhibitory synaptic action ของ GABA หรือยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ GABA[13,14] มีผู้รายงานว่าการเพิ่มระดับของGABA ในสมองของสัตว์หลายชนิดที่ได้รับ valproic acid อาจมีส่วนสัมพันธ์การออกฤทธิ์ในการระงับอาการชักของยานี้ และมีหลักฐานหลายอย่างที่แสดงว่าการเพิ่มระดับของ GABA ในสมองอาจเนื่องจากยานี้ยับยั้งการทำงานเอ็นไซม์ที่ทำลาย GABA ซึ่งได้แก่ GABA transaminase (GABA-T) และ succinic semialdehyde dehydrogenase (SSA-DH)หรืออาจเกิดจากการกระตุ้นเอ็นไซม์ที่สังเคราะห์ GABA (glutamic acid dehydrogenase) หรือมิฉะนั้นทั้งสองอย่าง[3,4,7,15] อย่างไรก็ตาม ในระยะต่อมาได้มีรายงานต่างๆ ที่บ่งว่าขนาดยาของ valproic acid ที่เพิ่มระดับ

ของ GABA ในสมองของสัตว์ไม่สัมพันธ์กับขนาดยาที่สามารถยับยั้งอาการชัก ดังนั้นอาจมีองค์ประกอบอื่น ๆ มาเกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของ valproic acid หรือมิฉะนั้นยานี้ระงับอาการชักได้โดยอาจอาศัยกลไกในการออกฤทธิ์อื่น ๆ อีกหลาย ๆ แบบ[1,3,7] เช่น

1. โดยเพิ่มระดับของ GABA เฉพาะในบางส่วนของสมองหรือบางส่วนของเซลล์ประสาท (เช่นปลายเส้นประสาทของ GABA ergic neurone) โดยไม่เพิ่มระดับของ GABA ทั้งหมดในสมอง[1]

2. โดยการเสริม postsynaptic inhibition ของ GABA[1,16,17]

3. โดยยับยั้งการซึมกลับของ GABA เข้าสู่เซลล์ประสาทในสมองเพราะ valproic acid มีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึงกับ GABA[18]

4. โดยการลดระดับของ aspartate ที่มีอยู่ในสมอง[1]

5. โดยลดระดับ cyclic guanine monophosphate ในสมอง[1,7]

6. ทำให้เกิด hyperpolarization ของเซลล์ประสาทโดยการเพิ่ม potassium conductance[19]

การดูดซึม การกระจาย การเปลี่ยนแปลงและการขับถ่าย

เมื่อให้ยาโดยการรับประทาน valproic acid จะซึมผ่านกระเพาะลำไส้ได้ดีและรวดเร็ว[20] ระดับของยาในพลาสม่าจะขึ้นสูงสุดภายใน 1–4 ชั่วโมง การดูดซึมยานี้จะลดน้อยลงถ้าให้ยาหลังอาหาร[21] แต่ถ้าให้ตอนกระเพาะว่างจะระคายเคืองกระเพาะเนื่องจากมันถูกเปลี่ยนเป็น free acid ดังนั้นจึงต้องเตรียมยาในรูป enteric coated ซึ่งทำให้การดูดซึมช้าลงประมาณ 1–2 ชั่วโมง[22] ในสัตว์ทดลองพบว่า valproic acid กระจายทั่วสมองอย่างรวดเร็ว และมีความเข้มข้นมากบริเวณส่วนสมองที่มี GABA transminase activity สูง[23] ความเข้มข้นของยาในน้ำไขสันหลังมีค่าประมาณ 10% ของความเข้มข้นของยาในเลือด ยานี้จับกับพลาสม่าโปรตีนได้ประมาณ 80–90% ซึ่งจะมีค่าลดน้อยลงในผู้ที่ไตหรือตับพิการ[24,25,26] ยานี้มีค่าครึ่งชีวิต ($t_{\frac{1}{2}}$) ในเลือดประมาณ 10–16 ชั่วโมง[23] และอาจลดลงเหลือประมาณ 6–8 ชั่วโมง ถ้าใช้ยานี้ร่วมกับยารักษาโรคลมชักขนานอื่น ๆ เช่น primidone, phenytoin, phenobarbital หรือ carbamazepine ฯลฯ ทั้งนี้เนื่องจากยาเหล่านี้กระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ในตับ[27,28,29,30] สำหรับทารกอายุต่ำกว่า 2 เดือน $t_{\frac{1}{2}}$ อาจมีค่าถึง 60 ชั่วโมง[23] ในหญิงมีครรภ์ valproic acid สามารถซึมผ่านรกได้ด้วย[10,23]

Valproic acid ถูกเปลี่ยนในตับอย่างรวดเร็วโดย 4 วิธีการคือ glucuronidation, β–oxidation และ W–oxidation (W_1 และ W_2)

สารที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงได้แก่ 2–propyl–glucaric acid, 3–keto–2–propylvaleric acid, 3–oxo–valproic acid, 4–hydroxy–valproic acid และ 5–hydroxy–valproic acid ฯลฯ จากการทดลองในหนูพบว่าสารเหล่านี้บางชนิด เช่น 3–oxo–valproic acid มีฤทธิ์แก้อาการชักได้เช่นเดียวกัน[23] ทั้ง valproic acid (3–7%) และ metabolites ส่วนใหญ่ถูกขับออกทางปัสสาวะอย่างรวดเร็ว ส่วนน้อยที่เหลือจะขับออกทางอุจจาระและลมหายใจออก[1,3,7,10] metabolites ที่ขับออกทางปัสสาวะส่วนใหญ่จะเป็นพวก glucuronide conjugate นอกจากนี้ได้แก่ 2–propyl–5 hydroxypentanic acid และ 2–propyl–glutaric acid[25] ในหญิงที่ให้นมบุตรยานี้จะถูกขับออกทางน้ำนม (<10%)[10,23]

Valproic acid ไม่มีคุณสมบัติกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ซึ่งต่างจากยารักษาโรคลมชักขนานอื่น ๆ[1,3,10]

ปฏิกริยาต่อกันของยา

เมื่อให้ phenobarbital พร้อม ๆ กับ valproic acid จะมีผลทำให้ระดับของ phenobarbital ในพลาสม่าสูงขึ้นกว่าเดิมประมาณ 30–40% จึงจำเป็นต้องลดขนาดของยา phenobarbital เพื่อมิให้เกิดอาการเซื่องซึม[1] กลไกที่ทำให้ระดับ phenobarbital เพิ่มขึ้นนั้นเชื่อว่า valproic acid ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลง phenobarbital ในตับ[27,28,29]

ปฏิกริยาต่อกันระหว่าง valproic acid และ phenytoin นั้นซับซ้อน ส่วนมากรายงานว่าระดับของ phenytoin ทั้งหมดในพลาสม่าจะลดน้อยเมื่อให้ยาร่วมกับ valproic acid ทั้งนี้เนื่องจาก valproic acid ไปแย่งที่ phenytoin ในการจับกับพลาสม่าโปรตีน นอกจากนี้ valproic acid ยังทำให้ระดับของ phenytoin ที่เป็นอิสระในพลาสม่ามีมากขึ้นโดยยับยั้งการเปลี่ยนแปลง phenytoin[30,31] ผลของ valproic acid ที่มีต่อ phenytoin ทั้งสองแบบนี้ขึ้นกับขนาดของยา คือจะเพิ่มขึ้นเมื่อขนาดของยา valproic acid เพิ่มขึ้น[1,32]

Valproic acid ทำให้ความเข้มข้นของ primidone และ carbamazepine ในพลาสม่าเพิ่มขึ้น แต่มีผลเพียงเล็กน้อยต่อ ethosuximide, clonazepam หรือยาพวก benzodiazepines ขนานอื่น ๆ[1,23] ทั้ง phenytoin, phenobarbital, primidone และ carbamazepine มีผลลดระดับของ valproic acid ในพลาสม่า ทำให้ค่าครึ่งชีวิต ($t_{\frac{1}{2}}$) ของ valproic acid ลดลง ทั้งนี้เพราะยาเหล่านี้กระตุ้นเอ็นไซม์ที่เปลี่ยนแปลง valproic acid ส่วน ethosuximide, clonazepam และยาพวก benzodiazepines

ขนานอื่น ๆ ไม่ค่อยมีผล[23] อนึ่งการให้ valproic acid ร่วมกับ clonazepam บางครั้งอาจเกิด absence-status epilepticus[1,33] ผู้ใช้ยาควรระวังไว้ด้วย

Valproic acid จะเสริมฤทธิ์ยาพวก monoamine oxidase inhibitors และ thymoleptics ถ้าให้ยาร่วมกันควรลดขนาดของยาเหล่านั้นลง[3]

ประโยชน์ที่ใช้ในการรักษา

Valproic acid เป็นยารักษาโรคลมชักที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในประเทศภาคพื้นยุโรปมาหลายปีแล้ว แต่เพิ่งจะผ่านการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อปี ค.ศ. 1978 โดยอาจใช้แต่เพียงขนานเดียว หรือใช้ร่วมกับยารักษาโรคลมชักขนานอื่น ๆ รักษา absence (petit mal) seizures[7] โดยทั่วไปนิยมให้ valproic acid แก่ผู้เป็นโรคลมชักที่เคยได้รับหรือเพิ่งจะหยุดใช้ยารักษาโรคลมชักขนานอื่น[1,3,8] ยานี้มีประสิทธิภาพยับยั้ง generalized epilepsy ได้ดีกว่า partial epilepsy ซึ่งลมชักแบบหลังนี้อาจต้องใช้ยาในขนาดสูง ๆ[3,5] ยานี้มีประสิทธิภาพสูงพอ ๆ กับ ethosuximide ในการระงับลมชักแบบ absence seizures[1] แต่ ethosuximide ก็ยังเป็นยาที่ถูกเลือกใช้เป็นอันดับแรกสำหรับรักษา absence seizures, ทั้งนี้เนื่องจาก valproic acid มีฤทธิ์ทำลายตับ นอกจากนี้ยังทำให้กระเพาะและลำไส้ทำงานผิดปกติ ทำให้เกิดปฏิกริยาต่อกันกับยาขนานอื่น และมีราคาแพงกว่า ethosuximide สำหรับผู้ป่วยที่เป็นลมชักชนิดผสมทั้งสองแบบคือทั้ง absence และ tonic-clonic (gland mal) seizures มักได้รับ valproic acid เป็นอันดับแรกเพราะยานี้มีประสิทธิภาพระงับอาการชักทั้งสองชนิด แต่ ethosuximide ไม่มีผล[1]

นอกจากใช้ได้ผลดีในการรักษา absence seizures แล้ว valproic acid ยังมีประสิทธิภาพในการรักษา grand mal seizures, photosensitive seizures, myoclonus และอาการชักอื่น ๆ รวมทั้งการชักที่เนื่องจากไข้สูง[1,2,3,7] โดยทั่วไปนิยมให้ยานี้ร่วมกับยารักษาโรคลมชักขนานอื่น ๆ อย่างไรก็ตามการใช้ยานี้ตามลำพังขนานเดียวก็ยับยั้งอาการชักได้ผลชงัก ดังนั้นจึงมีบางคนเลือกใช้ยานี้เป็นอันดับแรก แต่ส่วนใหญ่มักเลือกใช้เป็นอันดับรอง คือใช้ยานี้ต่อเมื่อได้ใช้ยารักษาโรคลมชักขนานอื่นแล้วไม่ได้ผล[2,3,8]

ปัจจุบันได้มีผู้ใช้ valproic acid รักษา Huntington's chorea[3,4] Parkinson's disease[1] และ tardive dyskinesia[35] แต่ผลยังไม่เป็นที่พอใจ

ฤทธิ์ที่ไม่พึงประสงค์หรืออาการข้างเคียง

Valproic acid จัดเป็นยาที่มีพิษค่อนข้างน้อย อาการข้างเคียงที่พบบ่อย ๆ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย (แต่บางรายท้องผูก) ฯลฯ อาการเหล่านี้มักปรากฏตอนเริ่มต้นใช้ยา และมีอาการอยู่ชั่วระยะเวลาไม่นานก็หายเป็นปกติ และเมื่อมีอาการเกิดขึ้นสามารถแก้ไขหรือบรรเทาลงได้โดยให้ยาหลังอาหารหรือมิฉะนั้นก็ลดขนาดของยาลง[1,7] ผู้ใช้ยาบางรายจะมีความรู้สึกอยากจะรับประทานอาหารเพิ่มขึ้นแต่บางรายกลับเบื่ออาหาร[1,3,4,7] อาการเซื่องซึมหรือง่วงนอนไม่ค่อยมีปรากฏในผู้ใช้ยานี้แต่เพียงขนานเดียวและในช่วงเวลาสั้น แต่ถ้าใช้เป็นระยะเวลานานพบว่าประมาณ 0–50 % ของผู้ใช้ยานี้จะมีอาการเซื่องซึม โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าใช้ร่วมกับยารักษาโรคลมชักขนานอื่น ๆ เช่น phenobarbital หรือ phenytoin ทั้งนี้เนื่องจาก valproic acid สามารถเปลี่ยนแปลงระดับของยาเหล่านี้ในพลาสม่า[1,7] อาการข้างเคียงทางระบบประสาทส่วนกลางอื่น ๆ[1,3,7,36] ได้แก่ เดินโซเซ ปวดศีรษะ หงุดหงิด ตัวสั่น มึนงง ซึมเศร้า นอนไม่หลับ ประสาทหลอน ฯลฯ ถ้าใช้ในขนาดสูง ๆ อาจมีอาการรุนแรงถึงขั้นโคม่า[1,3,7] ผู้ป่วยบางรายที่ใช้ยานี้โดยเฉพาะอย่างยิ่งเด็ก ๆ ที่ได้รับยาพวก barbiturates มาก่อนจะมีพฤติกรรมที่ก้าวร้าว ลุกลี้ลุกลน อยู่นิ่งไม่ได้มากขึ้น ซึ่งพฤติกรรมเหล่านี้จะค่อย ๆ หายไปเมื่อหยุดใช้ยาพวก barbiturates[3] อนึ่งมีรายงานว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ใช้ยานี้จะรู้สึกมีชีวิตชีวา แจ่มใส สมองตื่นตัวกว่าปกติ[1,3,7]

ประมาณ 0.5 – 4% ของผู้ใช้ยา valproic acid จะเกิดอาการผมร่วงชั่วระยะเวลาหนึ่ง ซึ่งไม่จำเป็นต้องลดขนาดของยาลง อาการผมร่วงมักเกิดกับผู้ใช้ยานี้ร่วมกับยารักษาโรคลมชักขนานอื่น ๆ โดยทั่ว ๆ ไปอาการผมร่วงจะปรากฏขึ้นหลังจากใช้ valproic acid ไปแล้วประมาณ 1–4 เดือน[1,3,36]

Valproic acid เป็นพิษต่อตับทำให้ตับพิการซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้[1,3,36] ดังนั้นในขณะที่ใช้ยาอยู่ควรตรวจวัดระดับของยานี้และระดับของเอ็นไซม์ในซีรั่มถ้าระดับของเอ็นไซม์ในซีรั่มสูงขึ้นกว่าปกติประมาณ 3 เท่า หรือมีอาการบางอย่างที่แสดงว่าตับอักเสบควรหยุดใช้ยานี้ทันที[37,38,39] อนึ่งในผู้ป่วยที่เป็น hepatic porphyrias ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้หรือมิฉะนั้นก็ต้องใช้ยาด้วยความระมัดระวังอย่างยิ่ง[39]

Valproic acid ยับยั้ง secondary phase ในการรวมตัวของเกล็ดเลือด (platelet) และทำให้เกล็ดเลือดลดลง (thrombocyto-

penia)[1,3,7] โดยเฉพาะอย่างยิ่งมักเกิดกับเด็ก ควรเตือนผู้ป่วยให้ระวังอุบัติเหตุที่อาจทำให้มีบาดแผลหรือเลือดออก และต้องเพิ่มความระมัดระวังเป็นอย่างมากถ้าใช้ยานี้ร่วมกับยาอื่นที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือด เช่น aspirin หรือ warfarin ฯลฯ[1,3] อาการข้างเคียงอื่น ๆ ได้แก่ น้ำลายไหลมาก บัสสาวะรดที่นอน ตับอ่อนอักเสบ[40] ปากอักเสบ[41] ในสัตว์ทดลองยานี้ทำให้เกิด teratogenicity ซึ่งขึ้นกับขนาดของยา[1,3,7]

การทนต่อยา (tolerance) อาจเกิดกับผู้ใช้ยาบางราย (0.01%)[1,3,7]

ข้อเสนอแนะและข้อควรระวัง

1. ผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการใช้ยา valproic acid ควรได้รับการตรวจนับเกล็ดเลือด และตรวจสภาพการทำงานของตับ

2. ผู้ป่วยที่ใช้ยานี้อยู่ถ้าจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดใหญ่ ควรตรวจสภาพการทำงานของเกล็ดเลือดก่อนการผ่าตัด

3. ผู้ป่วยที่เกิดมีอาการเลือดออก หรือมีบาดแผลควรหยุดใช้ยา valproic acid

4. ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในหญิงมีครรภ์ หรืออาจใช้เฉพาะในกรณีที่มีอาการชักรุนแรง ซึ่งใช้ยารักษาโรคลมชักขนานอื่นแล้วไม่ได้ผล ทั้งนี้ควรใช้ดุลยพินิจเป็นราย ๆ ไป

5. การใช้ยานี้ร่วมกับยารักษาโรคลมชักขนานอื่นต้องระวัง ยานี้จะเพิ่มอาการเซื่องซึมของยาพวก barbiturates และ clonazepam ฯลฯ ถ้าใช้ร่วมกันควรลดขนาดของยาเหล่านี้ลง

อ้างอิง

1. Browne TR. Drug therapy : valproic acid. N Engl J Med 1980 Mar 20 ; 302 (12) : 661-660
2. Drugs for epilepsy Medical Letter : 1979 ; 21 (6) : 25-28
3. Pinder RM. Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Sodium valproate : a reveiw of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy. Drugs 1977 Feb ; 13 (2) : 81-123
4. Simon D, Penry JK. Sodium di-n-propylacetate (DPA) in the treatment of epilepsy : a review. Epilepsia 1975 Nov ; 16 (4) : 549-573
5. Bruni J, Wilder BJ, Bauman AW, Willmore LJ. Clinical efficacy and long-term effects of valproic acid therapy on spike-and-wave discharges. Neurology 1980 Jan ; 30 (1) : 42-46
6. Sherard ES, Steiman GS, Couri D. Treatment of chilhood epilepsy with valproic acid : Results of the first 100 patients in a 6-month trial, Neurology 1980 Jan ; 30 (1) : 31-35
7. Bruni J, Wilder BJ. Valproic acid-Review of a new anti-epileptic drug. Arch Neurol 1979 Jul ; 36 (7) : 393-398
8. Adams J, Luders H, Pippenger C. Sodium valproate in the treatment of intractable seizure disorders : A clinical and electroencephalographic study. Neurology 1978 Fed ; 28 (2) : 152-157
9. Meunier G, Carraz G, Meunier Y. Properties pharmacody-namique de l' acide n-dipropylacetique, Therapie 1963 ; 18 : 435-438
10. Gilman AG, Goodman LS, Gilman A. eds. The Pharmacological Basis of Therapeutihs 6 ed. New York : Macmillan Publishing, 1980 ; 448-474
11. Van Duijn H, Beckmann MKF. Dipropylacetic acid (Depakine) in experimental epilepsy in the alert cat. Epilepsia 1975 Jan ; 16 (1) : 83
12. Simler S, Ciesieleski L, Maitre M, Randrianarisoa H, Mandel P. Effect of sodium di n propylacetate on audiogen seizures and brain gamma-amino-butyric acid level. Biochem Pharmacol 1973 Jul 15 , 22 : 1701-1708
13. Meldrum BS. Epilepsy and γ-aminobutyric acid-mediated inhibition. Intern Rev Neurobio 1975 Jan ; 17 (1) : 1
14. Palfreyman MG, Schechter PJ, Buckett WR, Tell GP, Kach-Weser J. The pharmacology of GABA-transminase inhibitors. Biochem Pharmacol 1981 ; 30 : 817-824
15. Loscher W. Valproate induced changes in GABA metabolism at the subcellular level. Biochem Pharmacol 1981 Jun 1 ; 30 (11) : 1364-1365
16. Mac Donald RL, Bergey GK. Valproic acid augments GABA - mediated postsynaptic inhibition in cultured mammalian neurons. Ann Neuro 1978 Feb ; 4 (2) : 182

17. Baldino F, Geller HM, Sodium Valproate enhancement of γ-aminobutyric acid (GABA) inhibition. Electrophysiological evidence for anticonvulsant activity. J Pharmacol Exp Ther 1981 : 217 : 445-450

18. Harvey PKP. Some aspects of the neurochemistry of Epilim, in Legg NJ (ed) : Clinical and Pharmacological Aspects of Sodium Valproate (Epilim) in the Treatment of Epilepsy. Tunbridge Wells, England : MCS Consultants, 1976 ; 130-135

19. Slater GE, Johnston D. Sodium valproate increases potassium conductance in Aplysia neurons. Epilepsia 1978 Aug ; 19 (4) : 379-384

20. Redenbaugh JE, Sato S, Penry JK, Dreifuss FE, Kupferberg HJ. Sodium Valproate : pharmacokinetics and effectiveness in treating intractable seizures. Neurology 1980 Jan ; 30 (1) : 1-6

21. Meinardi H Van der Kleijn E, Meijer JWA, Van Rees H. Absorption and distribution of antiepileptic drugs. Epilepsia 1975 Jun ; 16 (2) : 353-365

22. Gugler R, Schell A, Eichlbaum M, Froscher W, Schulz HU. Disposition of valproic acid in man. Europ J Clin Pharmacol 1977 Oct 14 ; 12 (2) : 125-132

23. Gugler R, Unruth GE. Clincal pharmacokinetics of valproic acid. Clin Pharmacok 1980 ; 5 (1) : 67-83

24. Gugler R, Muller G. Plasma protein binding of valproic acid in health subjects and in patients with renal disease. Br J Clin Pharmaco 1978 May ; 5 (5) : 441-446

25. Ferrandez B, Eymard P. Metabolism of valproate sodium in rabbit, rat, dog and man. Epilepsia 1977 Jun ; 18 (2) : 163-182

26. Bruni J, Wang LH, Marbury TC, Lee CS, wilder BJ. Protein binding of valproic acid in uremic patients. Neurology 1980 Apr ; 30 (4) : 447-560

27. Bruni J, Wilder BJ, Perchalski RJ, Hammond EJ, Villarreal HJ, Valproic acid and plasma levels of phenobarbital. Neurology 1980 Jan ; 30 (1) : 94-97

28. Patel IH, Levy RH, Cutler RE, Phenobarbital-valproic acid interaction. Clin Pharmacol Ther 1980 Apr ; 29 (4) : 515-521

29. Kapetanovic IM, Kupferberg HJ, Porter RJ, Theodore W, Schulman E, Penty JK. Mechanism of valproate-phenobarbital interaction in epileptic patients Clin Pharmacol Ther 1981 Apr ; 29 (4) : 480-486

30. Perucca E, Hebdige S, Frigo GM, Gatti G, Lecchini S, Crema A. Interaction between phenytoin and valproic acid : Plasma protein binding and metabolic effects. Clin Pharmacol Ther 1980 Dec ; 29 (6) : 779-789

31. Perucca E, Richens A. Drug interactions with phenytoin. Drugs 1981 Feb ; 21 (2) : 120-137

32. Mattson RH, Cramer JA, Williamson PD, Novelly RA. Valproic acid in epilepsy : Clinical and pharmacological effects. Annals of Neurology 1978 Jan , 3 (1) : 20-25
33. Browne TR. Interaction between colnazepam and sodium valproate. N Engl J Med 1979 Mar 22 ; 300 (12) : 678-9
34. Symington GR, Leonard DP, Shannon PJ: Vajda FJE. Sodium valproate in Huntington's disease. Am J Psychia 1978 Mar ; 135 (3) : 352-354
35. Linnoila M, Viukari M, Hietala O. Effect of sodium valproate on tardive dyskinesia. Br J Psychiat 1976 Jul ; 129 (1) : 114-119
36. Ruuskanen I, Kilpelainen HO, Riekkinen PJ. Side effects of sodium valproate during long-term treatment in epilepsy. Acta Neurol Scandinav 1979 ; 60 : 125-128
37. Donat JE, Bocchini JA, Gonzalez E. Valproic acid and fatal hepatitis. Neurology (Minneap) 1979 Mar ; 29 (3) : 273-274
38. Sussman NM, McLain LW, Jr. A direct hepatotoxic effect of valproic acid. JAMA 1979 Sep 14 ; 242 (11) : 1173-1174
39. Reynolds NC. Miska RM. Safety of anticonvulsants in hepatic porphyrias. Neurology (NY) 1981 May ; 31 (5) : 480-484
40. Batalden PB, VanDyke BJ, Cloyd J. Pancreatitis associated with valproic acid therapy, Pediatrics 1979 Oct ; 64 (4) : 520-522
41. Russo LS Valproate-induced stomatitis. Neurology (Ny) 1981 Mar ; 31 (3) : 329-331