

Topiramate-induced Nephrolithiasis

เดียนา กรีบี¹, วิกรม วรวิญญูวงศ์²

¹เภสัชกร พยาบาลเภสัชกร โรงพยาบาลศิริราช, ²อายุรแพทย์ประสาทวิทยา โรงพยาบาลศิริราชพยาบาลราชภัฏการุญญ

บทคัดย่อ

Topiramate ถูกใช้ในหลายข้อบ่งชี้ทางประสาทวิทยา อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยได้แก่ ความรู้สึกสั่นผัดผื่น (paresthesias) เมื่อยล้า (fatigue) อาการครึ่งหลับครึ่งตื่น (drowsiness) อาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นลักษณะที่จำเพาะของ topiramate คือ นิ่วในทางเดินปัสสาวะ (nephrolithiasis) ซึ่งพบประมาณร้อยละ 1.5 แม้มีอุบัติการณ์การเกิดน้อย แต่หาก

ไม่ได้ตระหนักถึงภาวะดังกล่าว อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนและนำไปสู่ภาวะโรคไตเรื้อรัง บทความนี้ประสงค์นำเสนอข้อมูลยา อุบัติการณ์การเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ กลไกการเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ การวินิจฉัย และการจัดการเมื่อเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ เพื่อให้บุคลากรในทุกภาคส่วนที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา topiramate ได้เข้าใจและเฝ้าระวังภาวะดังกล่าว

บทนำ^{1,2}

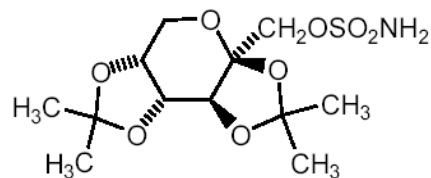
Topiramate เริ่มใช้ครั้งแรกในสหรัฐอเมริกา ค.ศ. 1995 เป็นยาเสริม (adjunctive treatment) ในการรักษาโรคลมชักชนิดชักเฉพาะที่ (partial seizure) หรือ ลมชักที่มีผลต่อทุกส่วนของสมอง (generalized seizure) และเมื่อ ค.ศ. 2004 ได้รับการยอมรับเป็นยาป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนยานี้มีภาวะไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ อาการทางระบบประสาท เช่น เวียนศีรษะ (dizziness) คิดช้า (slow thinking) ง่วงนอน (somnolence) เดินเซ (ataxia) เมื่อยล้า (fatigue) สับสน (confusion) น้ำหนักลด (weight loss) ขาดสมาธิ (impaired concentration) และ

ความรู้สึกสั่นผัดผื่นไป (paresthesias) เป็นต้น อย่างไรก็ตามพบว่าร้อยละ 1.2-1.5 ของผู้ที่ได้รับ topiramate เกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ (nephrolithiasis)

ชื่อสามัญทางยา : **Topiramate**

ชื่อการค้า : **Topamax[®]**

สูตรโครงสร้าง



รูปที่ 1 โครงสร้างยา topiramate³

ส่งต้นฉบับ 14 ตุลาคม 2562, แก้ไขต้นฉบับ 14 มีนาคม 2563, ตอรับตีพิมพ์ 17 มีนาคม 2563

รูปแบบยา ยาเม็ด (tablet) มี 3 ขนาด คือ 25 mg, 50 mg และ 100 mg

แคปซูล (sprinkle capsule) มี 2 ขนาด คือ 25 mg และ 50 mg

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา^{3, 4}

Topiramate ออกฤทธิ์ผ่านหลายกลไก คือ ยับยั้งการทำงานของ voltage-dependent sodium channels, เพิ่มปริมาณ aminobutylic acid (GABA) ซึ่งเป็น inhibitory neurotransmitter ผ่านทาง GABA_A receptor ยับยั้งการทำงานของ neuronal excitatory pathways โดยผ่านทาง α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) และ kinate subtypes of glutamate receptors

Topiramate ยังออกฤทธิ์เป็น negative modulatory effect บน L-type calcium channels ทำให้ลดการหลั่ง neurotransmitter และ ยับยั้ง calcium dependent second-messenger systems

ตัวยา topiramate ยับยั้ง carbonic anhydrase isoenzymes โดย topiramate เป็น weak inhibitor ของ type II (CAII) และ type IV (CAIV) เมื่อเปรียบเทียบกับ carbonic anhydrase inhibitor พบว่า topiramate มีความแรงน้อยกว่า acetazolamide ถึง 10-100 เท่า

เภสัชจลนศาสตร์^{5, 6}

Topiramate บริหารผ่านการกิน ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว และส่วนใหญ่ถูกขับออกทาง

ปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 70 ส่วนที่เหลือ อยู่ในรูปแบบที่ผ่านการเมแทบอลิซึมที่ตับ โดยกระบวนการ hydroxylation, hydrolysis และ glucuronidation, topiramate มีคุณสมบัติเป็น mild inducer of CYP3A4 และ mild inhibitor of CYP 2C19 และมีค่าครึ่งชีวิต 19-25 ชั่วโมง จึงสามารถให้ยาร้อยละ 1-2 ครั้งเท่านั้น

ข้อบ่งใช้ทางคลินิก^{2, 5}

Topiramate เป็นยาที่ใช้รักษา partial หรือ generalized seizures และใช้การป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรน และนำมาใช้ off-label มากขึ้นในการรักษาภาวะไบโพลาร์ (bipolar disorder), โรคพิษสุราเรื้อรัง (alcoholism) ภาวะเลิกบุหรี่ (smoking cessation) โรคอ้วน (obesity and binge eating) เบาหวานประเภทที่ 2 (type 2 diabetes), bulimia nervosa ภาวะสะเทือนขวัญหลังเหตุการณ์รุนแรง (post-traumatic stress disorder) โรคลมชักประเภทชักผวา (infantile spasms) อาการปวดเหตุประสาท (neuropathic pain) โรคปวดศีรษะแบบชุด (cluster headache) และภาวะพึ่งพาโคเคน (cocaine dependence)

ขนาดยาและวิธีการบริหารยา⁵

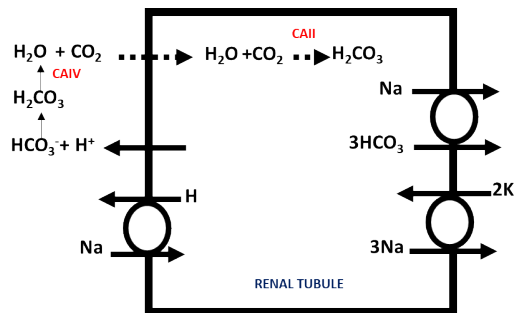
สำหรับผู้ใหญ่ ขนาดยาเริ่มต้น topiramate คือ 25 mg ต่อวัน จากนั้นปรับเพิ่มขนาดยาครั้งละ 25 mg ทุก 1 สัปดาห์ จนถึง 100 mg ต่อวัน การเพิ่มขนาดยาจาก 25 mg จนถึง 50 mg ทุกสัปดาห์ สามารถเพิ่มขนาดยาได้จนถึง 400 mg ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง

อุบัติการณ์การเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ (nephrolithiasis)^{2, 7-9}

โรคนี้ในระบบทางเดินปัสสาวะเป็นปัญหาสำคัญทั่วโลก และอุบัติการณ์การเกิดมีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ และส่งผลทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนชนิดอื่น เช่น การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ การทำงานของไตเสื่อมลง และภาวะไตวายเรื้อรัง โดยทั่วไปนิ่วในทางเดินปัสสาวะพบในประชากรร้อยละ 2-3 มีโอกาสเกิดในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง มักพบในผู้ใหญ่มากกว่าผู้สูงอายุและพบในผู้สูงอายุมากกว่าเด็ก พบในคนผิวขาวมากกว่าคนเอเชียและคนผิวดำ นอกจากนี้ผู้ป่วยนิ่วที่เคยเป็นนิ่วในทางเดินปัสสาวะ (urinary calculi) มีโอกาสเกิดนิ่วซ้ำ (recurrent stones) สูงมากถึงร้อยละ 50 ภายใน 10 ปี หากไม่มีการดูแลรักษาที่เหมาะสม ในกรณีของนิ่วในทางเดินปัสสาวะที่สัมพันธ์กับยา topiramate แตกต่างกันขึ้นกับระเบียบวิธีวิจัย มีการศึกษา long-term safety โดย Shorvon SD ในผู้ป่วยที่ได้รับยากันชัก topiramate 5.3 ปี ขนาดยา 200 - 600 mg พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดนิ่วในไต (nephrolithiasis) ที่ไม่ต้องได้รับการผ่าตัด ร้อยละ 1.5 โดยไม่สัมพันธ์กับขนาดยา topiramate และระยะเวลาการได้รับยา topiramate ในขณะการศึกษาโดย Maalouf NM และคณะ ในเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในการวินิจฉัยนิ่วในทางเดินปัสสาวะ พบว่าร้อยละ 10.7 มีอาการจากนิ่ว และร้อยละ 20 ตรวจพบจากรังสีวิทยาโดยไม่มีอาการ

กลไกการเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ (nephrolithiasis) จากยา topiramate¹⁰⁻¹⁸

ผลึกนิ่วที่พบในประชากรช่วยใหญ่คือผลึกแคลเซียม เชื่อว่ากลไกเกิดจากความไม่สมดุลของสารก่อนิ่วและสารยับยั้งนิ่วบริเวณ renal tubular fluid หรือ renal interstitial fluid ทำให้เกิดภาวะ hypocitraturia, hyperuricosuria ร่วมกับ hypercalciuria, hyperoxaluria ทำให้เกิดภาวะเกินจุดอิ่มตัว (supersaturation) ของแคลเซียมทำให้เกิดผลึกแคลเซียมขึ้น โดยผลึกที่พบบ่อยที่สุดคือ แคลเซียมออกซาเลต (calcium oxalate) แต่ในกรณีนี้ที่เกิดจาก topiramate มีกลไกที่จำเพาะเจาะจงต่างจากนิ่วโดยทั่วไป ทำให้เกิดการตกตะกอนของทั้งแคลเซียมออกซาเลต (calcium oxalate) และ แคลเซียมฟอสเฟต (calcium phosphate)



รูปที่ 2 กลไกการทำงานของ carbonic anhydrase type II(CAII) และ type IV(CAIV)

เนื่องจาก topiramate ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ carbonic anhydrase type II (CAII) และ type IV (CAIV) ที่ proximal และ distal renal tubules (รูปที่ 2) ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็น

กรดจากหลอดไตฝอยชนิดที่ 3 (renal tubular acidosis type 3) ซึ่งเกิดที่ตำแหน่ง proximal และ distal renal tubules มีผลลดการดูดกลับ HCO_3^- จาก proximal tubule ส่งผลทำให้ขับ HCO_3^- มากขึ้นในทางเดินปัสสาวะ เกิดภาวะเลือดเป็นกรดชนิด hyperchloremic metabolic acidosis และเกิดภาวะปัสสาวะเป็นด่าง ซึ่งความสามารถในการละลายของเกลือ Ca^{2+} จะลดลงในภาวะที่ปัสสาวะเป็นด่าง ลดการขับ citrate ในปัสสาวะ (hypocitraturia) ปริมาณ phosphate ในปัสสาวะมากขึ้น (hyperphosphaturia) จากปัจจัยดังกล่าวทำให้เกิดการเกินจุดอิ่มตัวของผลึกแคลเซียมฟอสเฟต (calcium phosphate) ขึ้น

ถึงแม้ภาวะแทรกซ้อนจาก topiramate โดยส่วนใหญ่จะสัมพันธ์กับปริมาณยาที่ใช้ (dose dependent) แต่ในกรณีของนิ่วในทางเดินปัสสาวะมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันมาก การศึกษาของ Kaplon DM และคณะพบว่าขนาดยาและระยะเวลาการได้รับยา topiramate มีความสัมพันธ์กับระดับ urinary citrate เมื่อมีระดับ urinary citrate ลดลง จึงเพิ่มความเสี่ยงการเกิดนิ่วมากขึ้น เช่นเดียวกับการศึกษาของ Marmura MJ พบว่าระดับ bicarbonate ในเลือด ลดลงตามระดับยา topiramate ที่เพิ่มขึ้น ในขณะที่ systematic review ของ Dell'Orto's พบว่าผู้ใช้ topiramate สัมพันธ์กับ heperchloraemic metabolic acidosis และ นิ่วในทางเดินปัสสาวะจริง แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับขนาดยา

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ (nephrolithiasis)^{19, 20}

- มีประวัติเคยเป็นนิ่วมาก่อน
- มีประวัติในครอบครัวเป็นนิ่ว
- มีโรคประจำตัว เช่น โรคอ้วน ความดันโลหิตสูง ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ เกาต์ ภาวะเลือดเป็นกรดเรื้อรัง และความผิดปกติทางกายวิภาคในระบบทางเดินปัสสาวะ

- ภาวะขาดน้ำ (dehydration)
- การได้รับยาหลายชนิด เช่น การทานยา zonisamide ร่วมกับยา topiramate หรือ acetazolamide พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วในไตเพิ่มขึ้น เนื่องจากพบว่าสามารถยับยั้งการทำงานของ carbonic anhydrase ได้เช่นกัน

- ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ
- ketogenic diet คือรูปแบบการทานอาหารที่เน้นอาหารประเภทที่มีไขมันสูง โปรตีนเพียงพอ และคาร์โบไฮเดรตต่ำ เพื่อให้ร่างกายสลายไขมันเพื่อให้ได้สารคีโตน (ketone) ซึ่งเป็นรูปแบบการควบคุมอาหารที่ใช้รักษาโรคลมชักชนิดควบคุมยาก (difficult-to-control epilepsy) ซึ่งการรับประทานอาหารแบบ ketogenic diet ทำให้เกิดภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ (hypercalciuria), ภาวะปัสสาวะเป็นกรด (urine acidification) และ การขับ citrate ในปัสสาวะลดลง (hypocitraturia) ซึ่งภาวะดังกล่าวคล้ายคลึงกับการยับยั้งการทำงานของ carbonic anhydrase แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลอาจยังไม่ชัดเจน เนื่องจากมีการศึกษาของ Kossoff และคณะ พบว่าอุบัติการณ์การเกิดนิ่วใน

ไตในผู้ป่วยที่รับประทานอาหารแบบ ketogenic diet ร่วมกับยาในกลุ่ม carbonic anhydrase inhibitor ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่รับประทานอาหารแบบ ketogenic diet อย่างเดียว ($P = 0.82$)

อาการ อาการแสดงและการวินิจฉัย นิ่วในทางเดินปัสสาวะ^{8, 21}

ส่วนหนึ่งของผู้ที่มีนิ่วในทางเดินปัสสาวะมัก จะไม่มีอาการ อาจตรวจพบได้ด้วยความบังเอิญ จากการตรวจทางรังสีวินิจฉัย อาการแรกที่มีมักพบ คือ อาการปวดชนิด renal colic ที่บริเวณซี่ข้าง (flank area) หากนิ่วดังกล่าวมีขนาดใหญ่และอยู่ บริเวณกรวยไต (renal pelvis) อาจแสดงด้วย อาการปัสสาวะเป็นเลือด (hematuria) ได้

การวินิจฉัยนิ่วในทางเดินปัสสาวะเริ่มที่ ประวัติของผู้ป่วย การตรวจทางภาพวินิจฉัย ทั้ง อัลตราซาวด์ (ultrasound), X-ray รวมถึงการ ตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ตรวจปัสสาวะ (urinalysis) urine pH และตรวจสอบ องค์ประกอบของผลึก (crystal analysis)

การจัดการเมื่อเกิดนิ่วในทางเดิน ปัสสาวะ (nephrolithiasis) จากยา topiramate^{7, 22, 23}

ในกรณีที่พบนิ่วในทางเดินปัสสาวะ การ รักษาขึ้นอยู่กับข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ ในกรณีที่ ทำได้การตรวจส่วนประกอบของนิ่ว (crystal analysis) จะทำให้ทราบส่วนประกอบทางเคมีของ นิ่ว ทำให้วางแผนการรักษาได้อย่างเหมาะสม กรณี

ที่ผู้ที่เป็นนิ่วในทางเดินปัสสาวะมาก่อน ถึงแม้ไม่ เป็นข้อห้ามในการใช้ยา topiramate แต่คนกลุ่มนี้ ก็มีความเสี่ยงที่จะเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะมาก ขึ้นอยู่แล้ว การใช้ยาในกลุ่มอื่นอาจเป็นตัวเลือกที่ สำคัญก่อน สำหรับผู้ที่ไม่ได้ประวัตินิ่วในทางเดิน ปัสสาวะมาก่อน แต่พบนิ่วในทางเดินปัสสาวะหลัง จากใช้ยา topiramate การตรวจทางห้องปฏิบัติ การและการรักษาป้องกันไม่ต่างจากนิ่วในกรณี ที่ทั่วไป แต่การเปลี่ยนยา topiramate เป็นยาอื่น หรือไม่ ขึ้นอยู่กับการอภิปรายข้อดีข้อเสียของการ ใช้ยาในกลุ่มต่างๆ โอกาสในการเกิดนิ่วซ้ำในกลุ่ม คนที่ใช้ topiramate ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจน

สรุป

การใช้ topiramate สัมพันธ์กับนิ่วในทาง เดินปัสสาวะจริง ผ่านทางกลไกการยับยั้งเอนไซม์ carbonic anhydrase ส่วนหนึ่งอาจไม่มีอาการ มีความสำคัญที่ผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์ มีความสำคัญที่ผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหาร topiramate และ เผื่อระวังภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว

เอกสารอ้างอิง

1. Ahamada Safna Mariyam M, Sen S, Vijayan K. Topiramate: Safety in migraine patients. *J Young Pharm* 2013;5:30-1.
2. Maalouf NM, Langston JP, Van Ness PC, Moe OW, Sakhaee K. Nephrolithiasis in topiramate users. *Urol Res* 2011; 39:303-7.

3. Mula M, Cavanna AE, Monaco F. Psychopharmacology of topiramate: from epilepsy to bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006;2:475-88.
4. Patsalos P. The mechanism of action of topiramate. 1999;10:147-53.
5. Abou-Khalil BW. Update on antiepileptic drugs 2019. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2019;25:508-36.
6. Topiramate: Drug information: UpToDate; [cited 2019 21 May]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
7. Jion YI, Raff A, Grosberg BM, Evans RW. The risk and management of kidney stones from the use of topiramate and zonisamide in migraine and idiopathic intracranial hypertension. *Headache* 2015;55:161-6.
8. Portis AJ, Sundaram CP. Diagnosis and initial management of kidney stones. *American Family Physician* 2001;63:1329-38.
9. Shorvon SD. Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia* 1996;37 Suppl 2:S18-s22.
10. Soleimani M, Rastegar A. Pathophysiology of renal tubular acidosis: core curriculum 2016. *American Journal of Kidney Diseases* 2016;68:488-98.
11. Welch BJ, Graybeal D, Moe OW, Maalouf NM, Sakhaee K. Biochemical and stone-risk profiles with topiramate treatment. *American Journal of Kidney Diseases* 2006;48:555-63.
12. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, Worcester E. Insights on the pathology of kidney stone formation. *Urol Res* 2005;33:383-9.
13. Evan AP, Worcester EM, Coe FL, Williams JJr, Lingeman JE. Mechanisms of human kidney stone formation. *Urolithiasis* 2015;43 Suppl 1:19-32.
14. Ratkalkar VN, Kleinman JG. Mechanisms of stone formation. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2011;9:187-97.
15. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Archives of Neurology* 2004;61:490-5.
16. Kaplon DM, Penniston KL, Nakada SY. Patients with and without prior urolithiasis have hypocitraturia and incident kidney stones while on topiramate. *Urology* 2011;77:295-8.
17. Marmura MJ. Safety of topiramate for treating migraines. *Expert Opinion on Drug Safety* 2014;13:1241-7.

18. Dell'Orto VG, Belotti EA, Goeggel-Simonetti B, Simonetti GD, Ramelli GP, Bianchetti MG, et al. Metabolic disturbances and renal stone promotion on treatment with topiramate: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2014;77:958-64.
19. Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, Hladky HD, Freeman JM, Vining EP. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2002;43:1168-71.
20. Wroe S. Zonisamide and renal calculi in patients with epilepsy: how big an issue? *Current Medical Research and Opinion* 2007;23:1765-73.
21. Worcester EM, Coe FL. Nephrolithiasis. *Prim Care* 2008;35:369-vii.
22. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. Increased propensity for calcium phosphate kidney stones with topiramate use. *Expert Opinion on Drug Safety* 2007;6:547-57.
23. Richards KC, Smith MC, Verma A. Continued use of zonisamide following development of renal calculi. *Neurology* 2005;64:763-4.