

REVIEWS

Considerations Before Prescribing Phenytoin

Chaichan Sangdee

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Cheingmai University

Abstract

Although phenytoin has been used to treat epilepsies for several decades, it is still among the drug of choice in the treatment of generalized tonic-clonic, simple partial and complex partial seizures, since it is highly efficacious and not expensive. However, phenytoin is a drug with complex pharmacokinetic properties such as its absorption and metabolism may be saturated at the conventional doses and at the upper therapeutic concentrations and high plasma protein binding (approximately 90%). These characteristics can cause serious drug interactions and has great impact on plasma phenytoin concentration. In addition, preparations of phenytoin from different manufacturers may differ significantly in bioavailability and hence are not bioequivalent and thus cannot be used interchangeably. All these can lead to problems in clinical setting if physicians and pharmacists are not aware of these special pharmacokinetic characteristics of phenytoin. There are immediate release oral phenytoin preparations such as Ditoin® and modified release preparations such as Dilantin Kapseals®. Immediate release phenytoin preparations have several advantages over those modified release preparations, they are absorbed more rapidly and the extents of absorption are greater and less fluctuation of plasma levels of phenytoin. However, immediate release phenytoin preparations need more frequent dosing, 2-3 times a day while the modified release preparation can be giving once daily. Immediate release preparations may be more suitable when loading dose is deemed necessary for the rapid control of frequent seizures.

Key words: phenytoin, bioavailability

ข้อพิจารณาก่อนจ่ายยา phenytoin

รศ. ดร. ชัยชาญ แสงดี

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

แม้ phenytoin จะเป็นยาที่ใช้ในการระงับอาการโรคลมชักมานานแล้ว แต่ยังเป็นยาที่เลือกใช้ลำดับแรกในการระงับอาการของโรคลมชักชนิด generalized tonic-clonic, simple partial และ complex partial เนื่องจากมีประสิทธิภาพค่อนข้างสูง ราคาถูก แต่ phenytoin เป็นยาที่มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่พิเศษซับซ้อน เช่น การดูดซึมและการกำจัดยา มีการอิ่มตัว (saturation of absorption and elimination) มีการจับกับโปรตีนในพลาสมาค่อนข้างสูง (ประมาณ 90%) คุณสมบัติทั้งสองประการนี้ส่งผลให้เกิดปัญหาด้านปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา (drug interactions) ที่เมื่อเกิดขึ้นจะส่งผลกระทบต่อระดับยาในเลือดได้ค่อนข้างรุนแรง นอกจากนี้ ยาเตรียม phenytoin ของแต่ละบริษัทอาจมี bioavailability ไม่เท่ากันและไม่มีชีวสมมูลกัน และอาจไม่สามารถใช้ทดแทนกันได้ ซึ่งทำให้เกิดปัญหาในทางคลินิกถ้าแพทย์และเภสัชกรไม่ตระหนักถึงคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่พิเศษเหล่านี้ ยาเตรียมของ phenytoin ในรูปแบบของการรับประทานมีทั้งแบบที่มีการปลดปล่อยตัวยานอกจากยาเตรียมได้เร็ว (immediate release) เช่น Ditoine[®] และแบบที่มีการปรับเปลี่ยนให้ปลดปล่อยตัวยานอกจากยาเตรียมช้าลง (modified release) เช่น Dilantin Kapseals[®] ยาเตรียม phenytoin แบบ immediate release มีข้อดีคือมีการดูดซึมเร็วและมากกว่า และมีการแกว่งตัวของระดับ phenytoin ในพลาสมาน้อยกว่ายาเตรียม phenytoin แบบ modified release สามารถให้ยาวันละครั้งได้ ยาเตรียม phenytoin แบบ modified release อาจมีความเหมาะสมกว่า เมื่อจำเป็นต้องให้ยาแบบ loading dose แบบรับประทานเพื่อควบคุมการชักอย่างรวดเร็ว

บทนำ

แม้ phenytoin จะเป็นยาที่ใช้ในการระงับอาการโรคลมชักมานานแล้ว แต่ยังเป็นยาที่เลือกใช้ลำดับแรกในการระงับอาการของโรคลมชักชนิด generalized tonic-clonic, simple partial และ complex partial เนื่องจากมีประสิทธิภาพค่อนข้างสูง ราคาถูก แต่ phenytoin เป็นยาที่มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่พิเศษซับซ้อน เช่น การดูดซึมและการกำจัดยาที่มีการอิ่มตัว (saturation of absorption and elimination) มีการจับกับโปรตีนในพลาสมาค่อนข้างสูง (ประมาณ 90%) คุณสมบัติทั้งสองประการนี้ส่งผลให้เกิดปัญหาด้านปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา (drug interactions) ที่เมื่อเกิดขึ้นจะส่งผลกระทบต่อระดับยาในเลือดได้ค่อนข้างรุนแรง นอกจากนี้ ยาเตรียม phenytoin ของแต่ละบริษัทอาจมี bioavailability ไม่เท่ากัน และไม่มีชีวสมมูลกัน และอาจไม่สามารถใช้ทดแทนกันได้ ซึ่งทำให้เกิดปัญหาในทางคลินิกถ้าแพทย์และเภสัชกรไม่ตระหนักถึงคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่พิเศษเหล่านี้

แม้ว่าเมื่อ phenytoin จากต่างบริษัทถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดแล้ว วิถีทางเภสัชจลนศาสตร์ของ phenytoin จากต่างบริษัทในร่างกายของผู้ที่ได้รับยานี้จะเหมือนกันก็ตาม แต่ปัจจัยสำคัญที่สุดคืออัตราเร็วและปริมาณการดูดซึมของยาจากยาเตรียมที่ส่งผลกระทบต่อระดับยาในเลือดและการรักษาได้

การวัดระดับของ Phenytoin ในพลาสมา

Phenytoin เป็นยาที่มีข้อบ่งชี้ว่าควรวัดระดับยาในพลาสมาอย่างสม่ำเสมอเนื่องจากระดับยาในพลาสมาของยานี้จะสัมพันธ์โดยตรงกับผลการรักษาและผลข้างเคียงหรือพิษของยา โดยที่ระดับยาในพลาสมาที่ได้ผลในการรักษาโรคลมชักในผู้ป่วยส่วนใหญ่จะอยู่ในช่วง 10 มก/ลิตร อาจมีผู้ป่วยส่วนน้อยที่การควบคุมอาการชักอยู่ในช่วงที่ต่ำกว่านี้ แต่ถักระดับยาดำกว่า 7 มก/ลิตรมักจะไม่ได้ผลในการรักษา นอกจากนี้ การวัดระดับยา

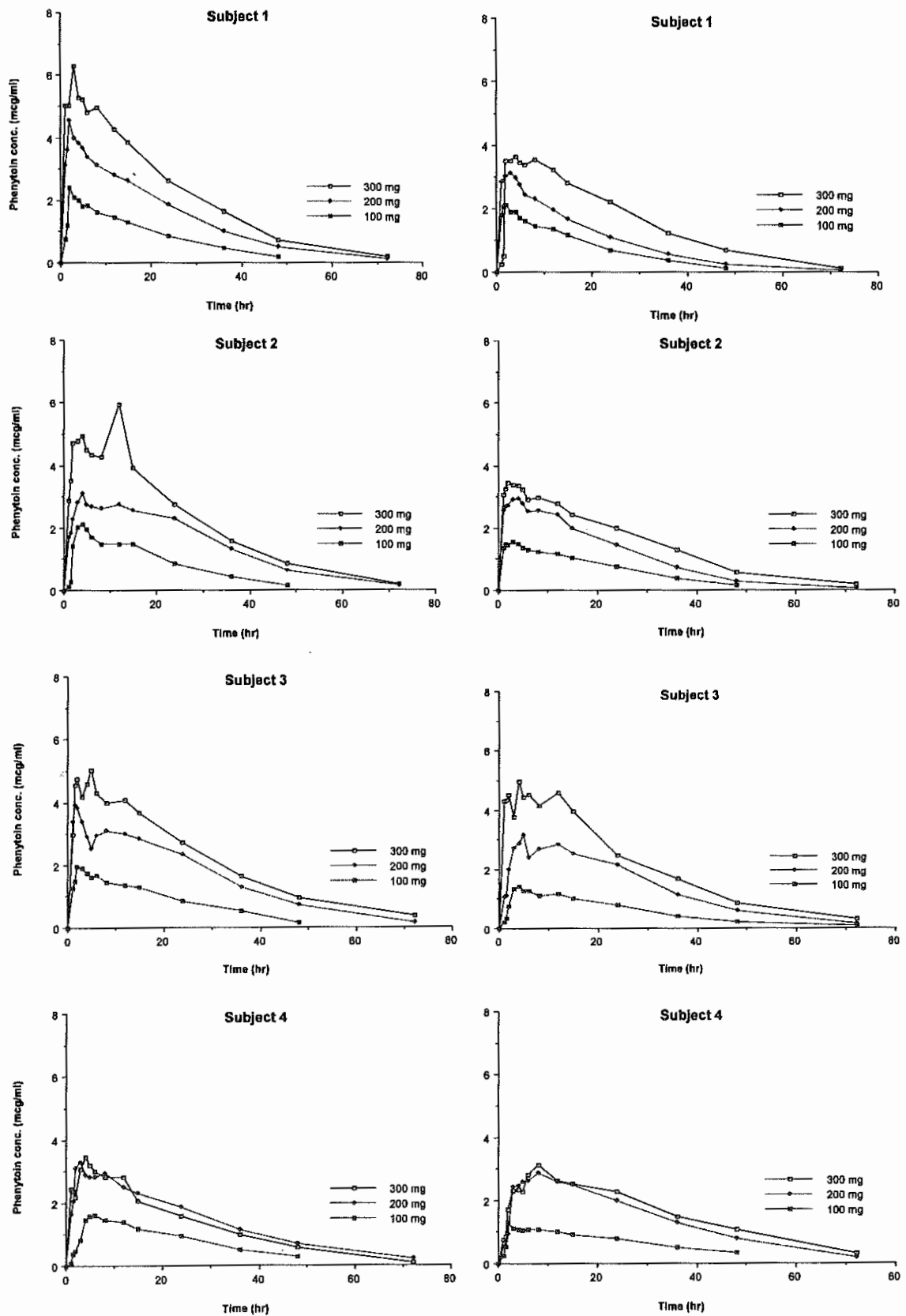
phenytoin เมื่อเริ่มต้นการรักษาโรคลมชักอาจช่วยในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งส่งผลให้ประสิทธิภาพของการรักษาสูงขึ้น และลดผลข้างเคียงหรือพิษของยา การวัดระดับยา phenytoin เมื่อสงสัยว่าเกิด drug interactions ยังช่วยในการปรับขนาดของยาให้เหมาะสมกับภาวะในขณะนั้นอีกด้วย

คุณลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของ phenytoin

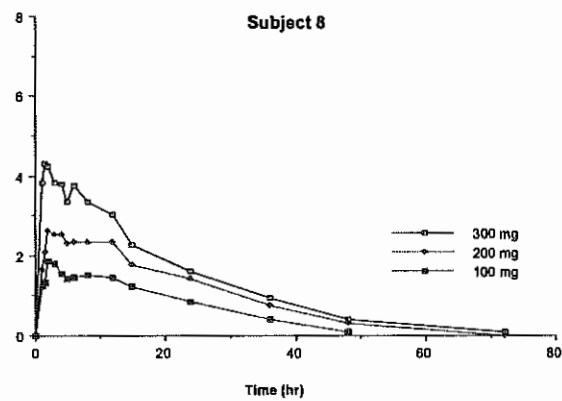
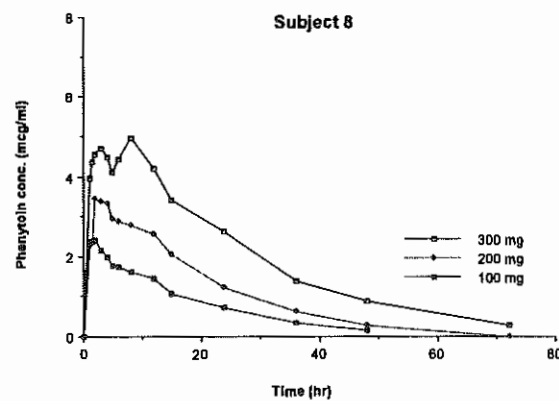
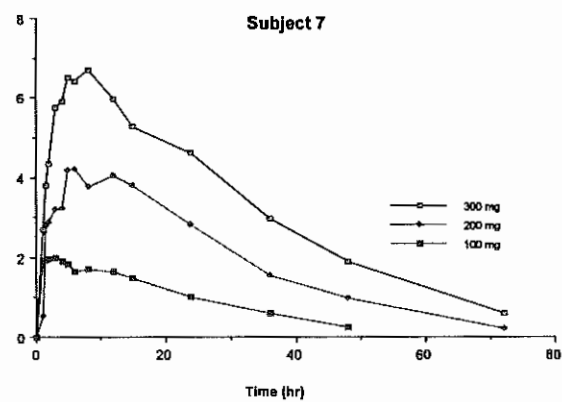
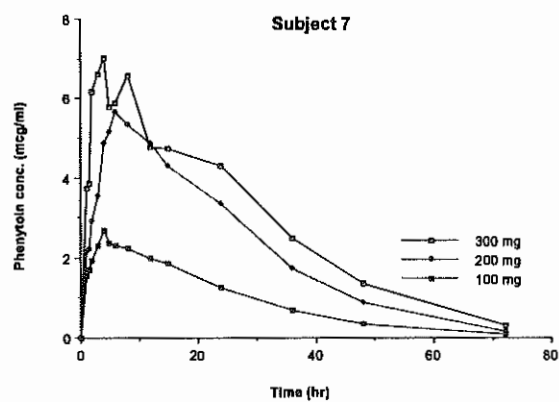
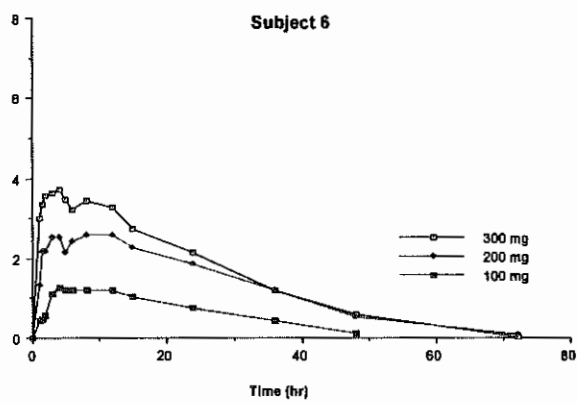
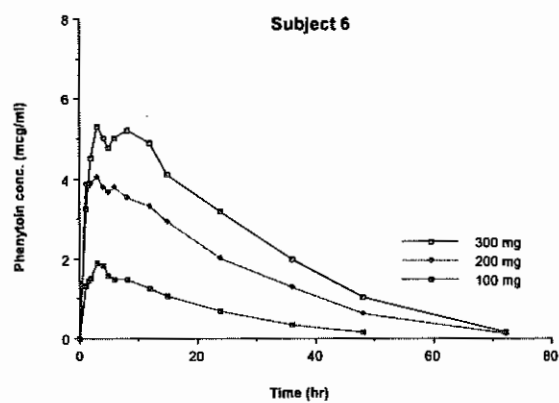
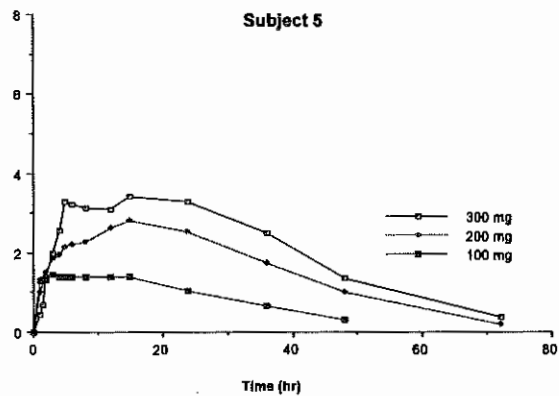
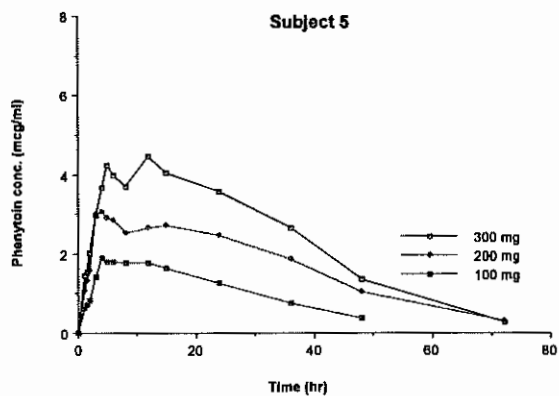
ดังที่ได้กล่าวนำมาข้างต้นว่า phenytoin มีคุณลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ค่อนข้างพิเศษและซับซ้อน และส่งผลต่อการรักษาได้ จึงควรเข้าใจเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้อย่างละเอียดลึกซึ้ง

การดูดซึม

Phenytoin เป็นยาที่ละลายในน้ำได้น้อยมาก การละลายของยาในทางเดินอาหารจึงเกิดขึ้นอย่างช้าๆ อัตราเร็วของการดูดซึม phenytoin จากทางเดินอาหารไม่เป็นเส้นตรงหรือมีการอิ่มตัว (saturation) และสัมพันธ์กับขนาดของยาที่ได้รับในแต่ละครั้ง¹ เมื่อขนาดของยาสูงขึ้น อัตราเร็วของการดูดซึมจะช้าลง โดยพบว่าเวลาที่ใช้ในการดูดซึมเพื่อให้ระดับยาสูงสุดในพลาสมา (time to reach maximal plasma concentration หรือ T_{max}) จะเป็น 8.4 ชั่วโมงเมื่อใช้ขนาดยา 400 มก และ T_{max} และเพิ่มขึ้นเป็น 13.2 และ 31.5 ชั่วโมงเมื่อผู้ป่วยได้รับยาในขนาด 800 และ 1600 มก ตามลำดับ² การที่ T_{max} ยืงนานขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดของ phenytoin นั้นเนื่องจากการดูดซึมของ phenytoin มีการอิ่มตัว³ ดังแสดงในรูปที่ 1 ที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและความเข้มข้นของ phenytoin ในพลาสมาของยา 2 ตำรับ⁴ จากผลการศึกษาดังนี้ชี้ว่าการดูดซึม phenytoin ขนาด 300 มก จากตำรับ Ditoine[®] (immediate release preparation) ถึงจุดอิ่มตัวในอาสาสมัครรายที่ 4 และ 7 และจากตำรับ Dilantin Kapseals[®] (modified release preparation) ในอาสาสมัครรายที่ 2



รูปที่ 1 ความเข้มข้นของ Phenytoin ในพลาสมาหลังได้รับ Ditoine[®] (ซ้าย) และ Dilantin Kapseals[®] (ขวา)
ขนาด 100, 200 และ 300 มก ครั้งเดียว



Ditoin[®]

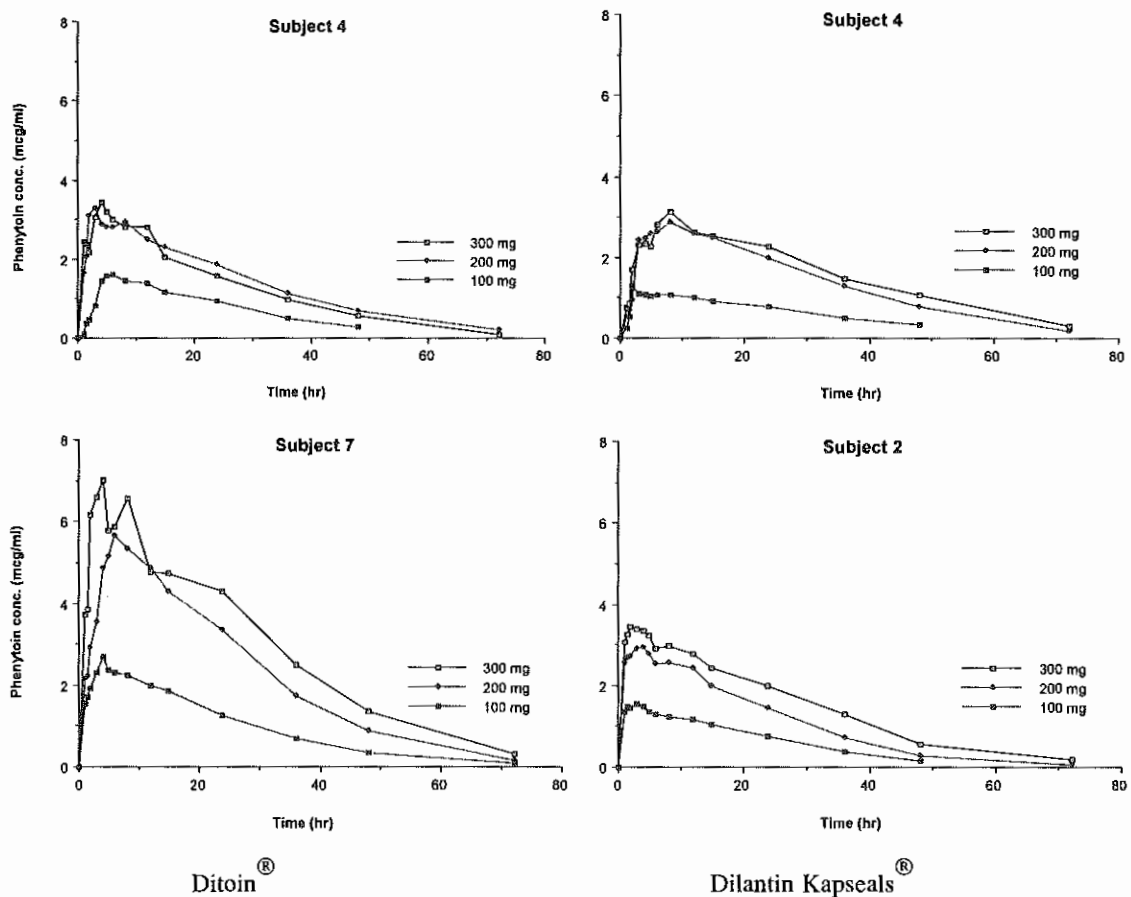
รูปที่ 1 (ต่อ)

Dilantin Kapseals[®]

และ 4 (รูปที่ 2) นอกจากนั้น มีการศึกษาที่แสดงว่าเมื่อได้รับ phenytoin ขนาด 400, 800 และ 1600 มก ครั้งเดียว ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา (maximal plasma concentration หรือ C_{max}) ของ phenytoin มีค่า 3.9, 5.7 และ 10.7 มก/ลิตร ซึ่งการเพิ่มขึ้นของ C_{max} ไม่เป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่เพิ่มขึ้น แต่เมื่อแบ่งขนาดของ phenytoin 1600 มก โดยให้แต่ละครั้งให้น้อยลง แต่ให้บ่อยขึ้น C_{max} จะมีค่า 15.3 มก/ลิตร² ซึ่งการเพิ่มขึ้น C_{max} ของการได้รับยาโดยแบ่งให้ยาครั้งหลังนี้จะเป็นส่วนกับขนาดของยาเมื่อเทียบกับขนาด 400 มก ที่ให้ครั้งเดียว ซึ่งเป็นหลักฐานเสริมที่แสดงว่าการดูดซึมของ phenytoin มีการอิ่มตัวเมื่อได้รับ phenytoin ในขนาดสูงครั้งเดียว

การกระจายตัวของ Phenytoin ในร่างกาย

หลังการดูดซึม phenytoin กระจายไปยังเนื้อเยื่อต่างๆรวมทั้งสมองได้ค่อนข้างเร็ว ประมาณ 90% ของ phenytoin ในพลาสมาจะจับกับโปรตีนอัลบูมิน ดังนั้น จึงควรใชยาน้อยอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีอัลบูมินในพลาสมาต่ำกว่าปกติไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใด รวมทั้งการใช้ phenytoin ร่วมกับยาที่จับกับอัลบูมินในพลาสมาได้สูง เนื่องจากจะเกิดการแย่งจับกับอัลบูมิน ทำให้ความเข้มข้นของ phenytoin ในรูปอิสระในพลาสมาสูงขึ้นจนทำให้เกิดผลข้างเคียงหรือพิษขึ้นได้แม้ความเข้มข้นรวมของ phenytoin ในพลาสมาอาจมีค่าอยู่ในช่วงได้ผลในการรักษาก็ตาม^{5,6} ค่าปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution) ของ phenytoin ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติและมีระดับอัลบูมินในเลือดปกติคือ 0.6-0.8 ลิตร/กก¹



รูปที่ 2 หลักฐานแสดงว่าการดูดซึมของ phenytoin มีการอิ่มตัวเมื่อได้รับครั้งเดียวในขนาดสูง (300 มก)

การแปรสภาพยาและการกำจัดยา

Phenytoin ส่วนใหญ่ในร่างกายจะถูกแปรสภาพโดยเอนไซม์ในตับ เอนไซม์ที่มีส่วนสำคัญในการแปรสภาพ phenytoin คือ cytochrome P450 ชนิด CYP2C9/10 (90%) และ CYP2C19 (8-10%) เมแทบอลิท์ (metabolite) หลักของยานี้คืออนุพันธ์ของพาราไฮดรอกซีฟีนิล (parahydroxyphenyl derivative) ซึ่งไม่มีฤทธิ์อีกต่อไป⁶ ประเด็นสำคัญเกี่ยวกับการแปรสภาพ phenytoin คือกระบวนการนี้มีจุดอิ่มตัวที่ระดับ phenytoin อยู่ในช่วงการรักษา เมื่อระดับของ phenytoin ในพลาสมาใกล้เคียงจุดอิ่มตัว การเพิ่มขนาดของ phenytoin อาจทำให้ระดับของ phenytoin ในพลาสมาเพิ่มขึ้นอย่างมากและไม่เป็นสัดส่วนกับขนาดของยาที่เพิ่มขึ้น^{7,8} ซึ่งเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้แพทย์ผู้ซึ่งไม่ตระหนักถึงเภสัชจลนศาสตร์ของการกำจัด phenytoin ที่มีการอิ่มตัว อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงหรือพิษของยานี้ขึ้นโดยไม่ตั้งใจและไม่ทราบสาเหตุที่ทำให้เกิดผลเสียดังกล่าว เมื่อระดับของ phenytoin ในเลือดยิ่งสูง การเพิ่มขนาดของ phenytoin ยิ่งเพิ่มขึ้นได้น้อยลง⁹ การวัดระดับ phenytoin ในกรณีนี้จะช่วยบ่งชี้ว่าระดับยาในขณะนั้นสูงกว่าที่ควรจะเป็น และช่วยให้แพทย์ปรับขนาดยาได้ถูกต้องมากขึ้น กรณีเช่นนี้เป็นอีกเหตุผลหนึ่งที่ช่วยสนับสนุนถึงความสำคัญของการวัดระดับยา phenytoin เพื่อการวินิจฉัยสาเหตุของผลข้างเคียงหรือพิษของยาที่เกิดขึ้น

เมแทบอลิท์ของ phenytoin ส่วนหนึ่งจะถูกขับออกทางน้ำดี และถูกขับกลับเข้ามาในทางเดินอาหาร และมีการดูดซึมยาจากทางเดินอาหารกลับเข้าสู่กระแสโลหิตอีก (enterohepatic recycling)¹⁰ ในที่สุดเมแทบอลิท์ของยานี้จะถูกกำจัดออกจากร่างกายทางปัสสาวะ ครึ่งชีวิตของ phenytoin ในร่างกายจะมีค่าประมาณ 14-22 ชั่วโมง (พิสัย 7-42 ชั่วโมง) ขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ใช้หรือระดับของ phenytoin ในพลาสมา โดยที่ระดับของยานี้ในพลาสมาที่สูง ครึ่งชีวิตของ phenytoin ก็ยิ่งนาน

ผลข้างเคียง/พิษของ Phenytoin

ผลข้างเคียง/พิษของ phenytoin ที่เกิดกับระบบประสาทส่วนกลางส่วนใหญ่จะสัมพันธ์กับระดับของยาในพลาสมา โดยที่ระดับของ phenytoin 20-30 มก/ลิตร จะเกิดอาการกลอกตาไปด้านข้าง (nystagmus on lateral gaze) ส่วนระดับ 30-40 มก/ลิตรมักเกิดอาการเดินเซ (ataxia) และระดับสูงกว่า 40 มก/ลิตรจะทำให้มีอาการง่วงนอนและอ่อนเพลียจากฤทธิ์กดสมอง (sedation, dysarthria and lethargy) การใช้ phenytoin ระยะยาวเพื่อรักษาโรคลมชักอาจทำให้เกิดโรคกับเส้นประสาทส่วนปลายหลายเส้นพร้อม ๆ กัน (peripheral polyneuropathy) และทำให้ผู้ป่วยอายุน้อยมีเหงื่อหนาขึ้น โดยเฉพาะเด็กที่มีอนามัยช่องปากไม่ดี ผู้ป่วยบางรายอาจมีต่อมน้ำเหลืองโต ส่วนอาการผื่นขึ้นที่ผิวหนังอาจเกิดจากการแพ้ยานี้¹¹

การเกิดปฏิกิริยาต่อกันของยา

เนื่องจากกระบวนการกำจัด phenytoin ที่มีการอิ่มตัว ดังนั้น การเกิดปฏิกิริยากับยาอื่นที่ได้รับร่วมกันจะส่งผลต่อระดับยาในเลือดมากกว่ายาอื่นที่การกำจัดยาไม่มีการอิ่มตัว ยาที่สามารถเพิ่มระดับ phenytoin ในพลาสมาได้แก่ยาที่แย่ง phenytoin ในการจับกับพลาสมาอัลบูมิน เช่น phenylbutazone, valproate และยาที่ลดอัตราการแปรสภาพ phenytoin โดยยับยั้งเอนไซม์ที่มีหน้าที่กำจัด phenytoin เช่น valproate, cimetidine, phenylbutazone ส่วนยาที่สามารถลดระดับของ phenytoin ในพลาสมาเป็นยาที่เร่งการแปรสภาพ phenytoin โดยกระตุ้นเอนไซม์ที่กำจัด phenytoin เช่น carbamazepine, phenobarbital, แอลกอฮอล์ เป็นต้น สิ่งที่เราควรระวังคือยาที่มีปฏิกิริยากับ phenytoin หลายตัว เช่น valproate, phenobarbital และ carbamazepine เป็นยาที่ใช้รักษาโรคลมชักเช่นเดียวกับ phenytoin และมีโอกาสที่จะใช้ร่วมกับ phenytoin ในการรักษาโรคลมชักได้ การเกิดปฏิกิริยาของยาเหล่านี้กับ phenytoin จึงอาจเกิดขึ้นได้เสมอ^{6,12} เมื่อจำเป็นต้องใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับ

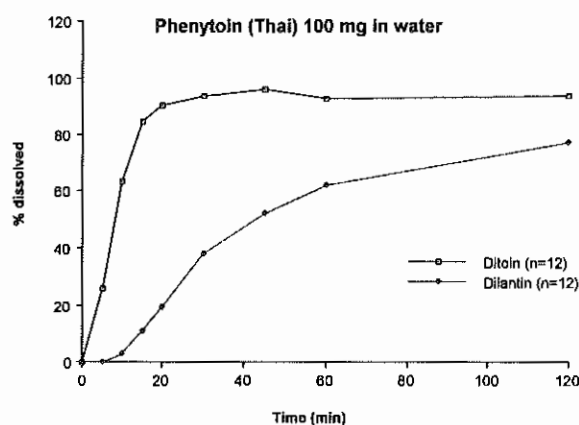
phenytoin การวัดระดับ phenytoin ในพลาสมาจึงช่วยในการปรับขนาดยาของ phenytoin ใหม่ให้เหมาะสมเพื่อหลีกเลี่ยงผลเสียต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้

ยาเตรียมของ phenytoin

ยาเตรียมของ phenytoin ในรูปแบบของการรับประทานจะมีทั้งแบบที่มีการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเตรียมได้เร็ว (immediate release) และแบบที่มีการปรับเปลี่ยนให้ปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเตรียมช้าลง (modified release) ในการทดสอบการปลดปล่อยตัวยาออกจากแคปซูลและการละลายตัวของยาเตรียม phenytoin ทั้งสองแบบนี้พบว่า Ditoine[®] มีการละลายตัวได้เร็วมาก โดยที่มีการละลายตัวได้ถึง 93.74% ที่ 30 นาที ซึ่งเข้าเกณฑ์ของการเป็นยาเตรียมแบบ immediate release ในขณะที่ Dilantin Kapseals[®] มีการละลายตัว 37.92, 61.91 และ 77.32% ที่เวลา 30, 60 และ 120 นาทีตามลำดับ⁴ ซึ่งเข้าเกณฑ์ของการเป็นยาเตรียมแบบ modified หรือ sustained release (รูปที่ 3)

เนื่องจาก Dilantin Kapseals[®] เป็นยาเตรียมแบบ modified release การละลายตัวของ

phenytoin ในของเหลวของทางเดินอาหารจึงช้า ส่งผลให้การดูดซึม phenytoin เกิดขึ้นอย่างช้าๆ และระดับยาสูงสุดในเลือดจะเกิดขึ้นในช่วง 4-12 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ส่วนการดูดซึมของ phenytoin จากยาเตรียมที่เป็น immediate release เช่น Ditoine[®] จะเกิดขึ้นค่อนข้างเร็ว โดยระดับยาสูงสุดในเลือดเกิดขึ้นที่ประมาณ 1.5-3 ชั่วโมงหลังรับประทานยา จากเหตุผลที่ยาเตรียมทั้งสองแบบนี้มีลักษณะการดูดซึมยาที่ไม่เหมือนกัน และ phenytoin มีช่วงระดับยาที่ได้ผลในการรักษาค่อนข้างแคบ การเปลี่ยนยาเตรียมรูปแบบหนึ่งไปเป็นยาเตรียมอีกรูปแบบหนึ่งโดยไม่เปลี่ยนวิธีการให้ยาอาจต้องทำอย่างระมัดระวังเพราะอาจส่งผลให้ระดับยาเปลี่ยนแปลงได้ ในกรณีที่จะเปลี่ยนยาจาก modified release มาเป็น immediate release วิธีการให้ยาจำเป็นต้องเปลี่ยนจากการให้วันละครั้งมาเป็นการให้วันละ 2-3 ครั้ง⁶ Dilantin Kapseals[®] มีข้อดีคือการดูดซึมยาจะเกิดขึ้นอย่างช้าๆและสม่ำเสมอ ทำให้สามารถให้ยาวันละครั้งได้ ซึ่งสะดวกต่อผู้ป่วยและผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรักษาดี แต่ก็มีข้อเสียคือการแกว่งตัวของระดับยาในเลือดอาจมาก⁴ (ตารางที่ 1)



เวลา (นาที)	% การละลาย Ditoine [®]	% การละลาย Dilantin Kapseals [®]
30	93.74 (≥85%)	37.92 (<40%)
60	92.94	61.91 (<55%)
120	93.56	77.32 (<70%)

รูปที่ 3 แสดงข้อมูลการละลายตัวของ Ditoine[®] และ Dilantin Kapseals[®] ซึ่งบ่งชี้ว่าลักษณะการละลายตัวของ Ditoine[®] เป็นแบบ immediate release (ละลายได้มากกว่า 85% ที่ 30 นาที) และของ Dilantin Kapseals[®] เป็นแบบ modified release (ละลายได้น้อยกว่า 40% ที่ 30 นาที น้อยกว่า 55% ที่ 60 นาที และน้อยกว่า 70% ที่ 120 นาที)

ตารางที่ 1 ข้อมูลการแกว่งตัวของความเข้มข้นของ phenytoin ในพลาสมาหลังได้รับ Ditoin 100 มก วันละ 3 ครั้ง และ Dilantin Kapseals 300 มก วันละครั้ง

ผู้ป่วย No.	C_{max} (มก/ลิตร)		C_{min} (มก/ลิตร)		การแกว่งตัวของ ของระดับยา (%)		AUC_{0-24} (มคก/ชม/มล)		C_{av} (มก/ลิตร)	
	Ditoin	DK	Ditoin	DK	Ditoin	DK	Ditoin	DK	Ditoin	DK
S9	12.88	16.05	10.25	9.64	25.67	66.50	285.40	304.52	11.89	12.69
S10	19.68	13.73	14.27	7.80	37.91	76.08	400.70	264.66	16.70	11.03
S11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S12	14.36	11.64	11.57	8.77	24.12	32.64	312.39	240.94	13.02	10.04
S13	21.62	23.43	16.06	16.46	34.63	42.33	459.59	494.57	19.15	20.61
S14	14.65	10.96	9.83	6.93	49.06	58.04	291.94	215.80	12.16	8.99
S15	10.13	13.17	8.11	8.44	24.92	56.12	218.81	269.37	9.12	11.22
S16	10.11	8.79	7.18	4.37	40.70	101.34	211.90	157.53	8.83	6.56
Mean	15.55	14.10	11.53	9.00	35.35	62.82	326.99	279.67	13.62	11.65
SD	4.31	5.20	3.21	4.08	9.42	24.60	88.81	116.21	3.70	4.84

C_{max} = ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา; C_{min} = ความเข้มข้นต่ำสุดในพลาสมา; C_{av} = ความเข้มข้นเฉลี่ยในพลาสมา;
 AUC_{0-24} = พื้นที่ใต้เส้นกราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมาตั้งแต่เวลา 0-24 ชั่วโมง

ตารางที่ 2 แสดงความแปรปรวนของความเข้มข้นของ phenytoin ในพลาสมาหลังได้รับยานี้ในขนาดวันละ 250-300 มก

ความเข้มข้นของ Phenytoin ในพลาสมา (มก/ลิตร)	จำนวนผู้ป่วย (คน)	เปอร์เซ็นต์ผู้ป่วย
0-5	26	23
>5-10	23	20
>10-20	41	36
>20-30	18	16
>30	7	6

ขนาดและวิธีการให้ยา

ขนาดปกติของ phenytoin ที่ใช้รักษาโรคลมชักจะประมาณ 300 มก/วัน แต่อาจจำเป็นต้องปรับขนาดยาให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายจะมีอัตราเร็วของการดูดซึม และปริมาณการดูดซึม phenytoin ที่แตกต่างกันมาก นอกจากนี้ยังมีความสามารถในการแปรสภาพ phenytoin ที่แตกต่างกันอย่างมากอีกด้วย

จากการตรวจวัดระดับ phenytoin ในหน่วยวัดระดับยาในเลือดของภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ให้บริการแก่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่และโรงพยาบาลในเขตภาคเหนือพบว่า จากจำนวนผู้ป่วย 115 รายที่ได้รับ phenytoin ในขนาด 250-300 มก/วัน พบว่ามีระดับ phenytoin ในพลาสมาแตกต่างกันมาก และมีผู้ป่วยเพียง 36% ที่ระดับ

phenytoin อยู่ในช่วงที่ได้ผลในการรักษา ผู้ป่วย 43% ที่มีระดับยาในพลาสมาอยู่ในช่วงที่ไม่ได้ผลในการรักษา ส่วนผู้ป่วยอีก 22% มีระดับยาในพลาสมาอยู่ในช่วงที่เกิดผลข้างเคียง/พิษดังแสดงในตารางที่ 2

ถ้าใช้ phenytoin ขนาด 300 มก/วัน ต้องรอ 7-10 วันระดับยา phenytoin ในเลือดจึงจะถึงภาวะที่เริ่มคงที่ (steady state)¹³ อย่างไรก็ตามจากการที่จลนศาสตร์ในการกำจัด phenytoin มีการอิ่มตัวได้ ดังนั้น ระยะเวลาที่ใช้เพื่อให้ระดับ phenytoin ในเลือดถึงภาวะคงที่จะขึ้นอยู่กับขนาดของ phenytoin ที่ใช้และความสามารถของตับของแต่ละบุคคลในการกำจัดยา นี้ เมื่อมีการปรับเพิ่มขนาดยาโดยขนาดยาที่ได้รับต่อวันสูงกว่า 300 มก ระยะเวลาที่ระดับยาจะถึงภาวะคงที่ครั้งใหม่อาจจะเป็น 14 วัน ยิ่งใช้ยาในขนาดสูงมากขึ้น ระยะเวลาที่ระดับยาจะถึงภาวะคงที่จะยิ่งนานขึ้นด้วย

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการชักที่ค่อนข้างถี่และแต่ละครั้งที่ชักมีอาการรุนแรง ซึ่งจำเป็นต้องหยุดการชักให้เร็วที่สุด การใช้ขนาดสูงในการให้ยาครั้งแรก (loading dose) ในผู้ป่วยเหล่านี้จึงสมเหตุผล ในอดีตนิยมฉีด phenytoin แบบ loading dose (15 มก/กก) เข้าทางหลอดเลือดดำ และในเวลาต่อมา มีการใช้ fosphenytoin ซึ่งละลายในน้ำดีกว่าและเป็น prodrug ของ phenytoin ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำแบบ loading dose ด้วย⁶ แม้ว่าการให้ phenytoin แบบ loading dose เช่นนี้จะให้ผลในการระงับการชักได้ดีและเร็ว แต่ก็มีข้อเสียมากมาย เนื่องจากมีพิษต่อระบบหัวใจและการไหลเวียนโลหิต (หัวใจเต้นช้าลง ความดันโลหิตลดต่ำลง หัวใจเต้นผิดจังหวะ และหัวใจหยุดเต้น) นอกจากนี้ยังกดสมองและการหายใจมาก และการฉีด phenytoin เข้าทางหลอดเลือดดำนั้นต้องทำอย่างช้าๆโดยแนะนำให้ฉีดในปริมาณไม่เกิน 50 มก/นาที่^{1,11} เมื่อต้องฉีดในขนาด 15 มก/กก ซึ่งในผู้ป่วยโดยเฉลี่ยต้องฉีดทั้งหมด 600-1000 มก ดังนั้นจึงต้องใช้เวลาดูดประมาณ 15-20 นาที และในระหว่างเดินยาเข้าหลอดเลือดดำจะต้องสังเกตสัญญาณชีพ (vital signs) เช่น อัตราการเต้นของ

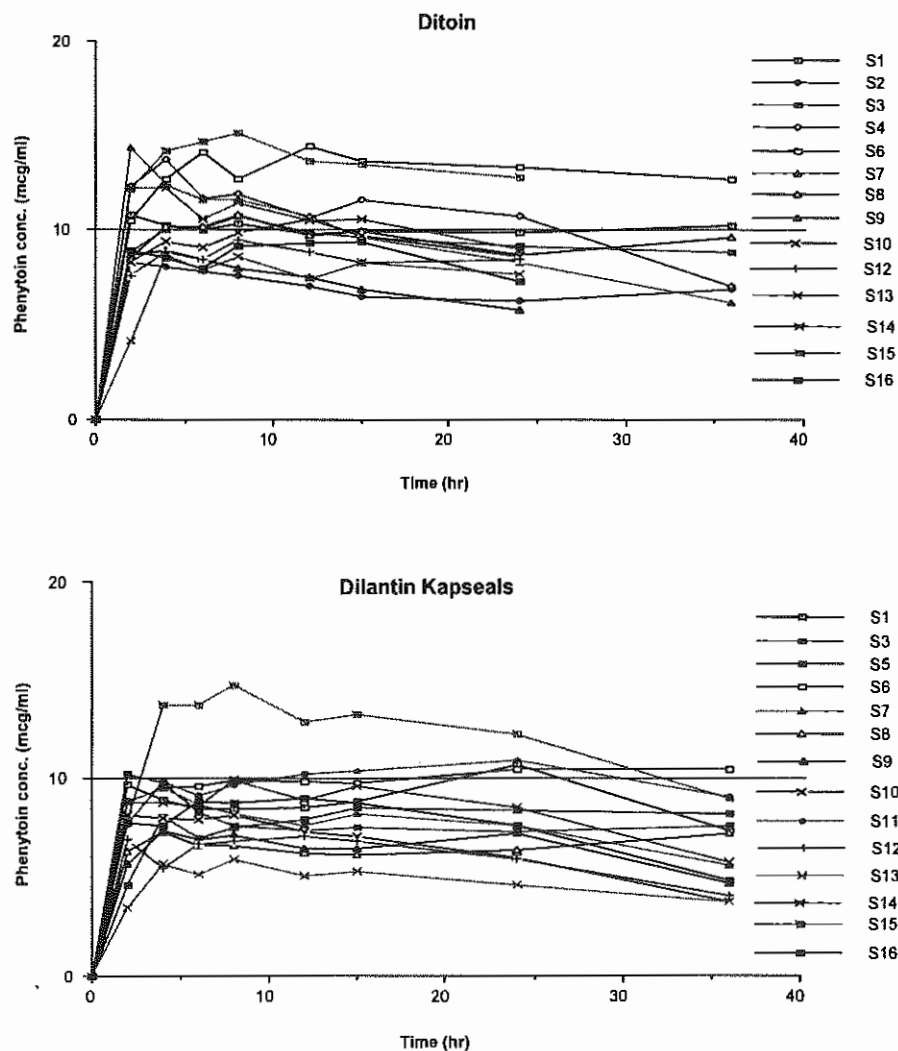
หัวใจ จังหวะการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต อัตราการหายใจตลอดเวลา มิฉะนั้นผู้ป่วยอาจเสียชีวิตจาก phenytoin ขนาดสูงที่ให้ทางหลอดเลือดดำเช่นนี้ได้ การให้ loading dose ของ phenytoin ทางหลอดเลือดดำจึงมักสงวนไว้สำหรับผู้ป่วย status epilepticus ในปัจจุบันจึงเปลี่ยนมาให้ phenytoin แบบ loading dose โดยการรับประทาน โดยแบ่งทยอยให้ phenytoin ให้หมดภายใน 4 ชั่วโมง เช่นถ้าต้องให้ขนาด 1000 มก จะให้ครั้งแรก 400 มก และ 2 ชั่วโมงถัดมาจะให้อีก 300 มก และให้อีก 300 มก ในชั่วโมงที่ 4¹⁴ เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงและพิษของยา เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน ฤทธิ์กดหัวใจที่ทำให้หัวใจเต้นช้าลงหรือเต้นผิดจังหวะ เป็นต้น

ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้นแล้วว่า Dilantin Kapseals[®] เป็นยาเตรียมในรูป modified release ที่มีการดูดซึมค่อนข้างช้า การให้ phenytoin แบบ loading dose โดยการรับประทานนั้น ระดับยาในเลือดจะสูงขึ้นอย่างช้าๆ ทำให้ประสิทธิภาพในการระงับการชักเกิดขึ้นช้าด้วย จึงอาจไม่ทันการณ์ในกรณีที่ต้องการให้ผู้ป่วยหยุดชักอย่างรวดเร็ว การให้ loading dose ด้วยยาเตรียมในรูป immediate release เช่น Ditoine[®] ซึ่งการดูดซึมยาเร็วกว่าและให้ระดับยาในเลือดเร็วกว่า สูงกว่า ระดับยาเข้าสู่ช่วงที่ได้ผลการรักษามากกว่าแบบ modified release ดังแสดงในรูปที่ 4⁴

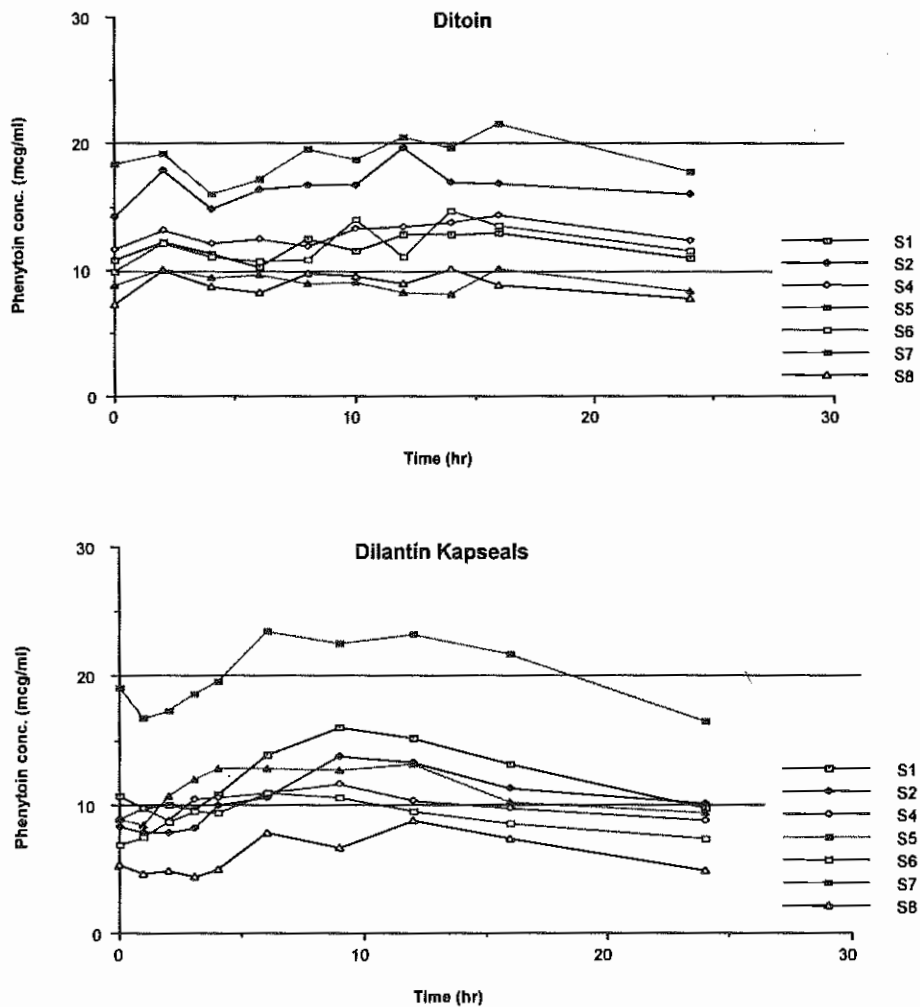
การเปรียบเทียบการให้ phenytoin ขนาด 300 มก/วัน โดยการรับประทาน Dilantin Kapseals[®] 300 มก วันละครั้งตามหลังการให้ loading dose ด้วย Dilantin Kapseals[®] 15 มก/กก และ Ditoine[®] 100 มก วันละ 3 ครั้งตามหลังการให้ loading dose ด้วย Ditoine[®] 15 มก/กก พบว่าการรับประทาน Ditoine[®] 100 มก วันละ 3 ครั้งทำให้จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับของ phenytoin ในเลือดอยู่ในช่วงการรักษามากกว่าการรับประทาน Dilantin Kapseals[®] 300 มก วันละครั้ง (รูปที่ 5)⁴ สาเหตุที่เป็นเช่นนี้เพราะว่าการรับประทาน phenytoin แม้ในขนาด 300 มก ครั้ง

เดี่ยวอาจทำให้กระบวนการดูดซึมมีการอิ่มตัวขึ้น ดังที่ได้กล่าวถึงและแสดงไว้ในรูปที่ 2 ก่อนหน้านี้ แล้ว จึงเป็นผลให้ระดับของ phenytoin ในเลือดต่ำกว่าการรับประทาน Ditoine[®] 300 มก ที่แบ่งให้วันละ 3 ครั้งซึ่งจะลดโอกาสที่กระบวนการดูดซึม phenytoin จะมีการอิ่มตัว ปริมาณ phenytoin ที่ถูกดูดซึมจากการรับประทาน Ditoine[®] 100 มก วัน

ละ 3 ครั้งจึงมากกว่าการรับประทาน Dilantin Kapseals[®] 300 มก วันละครั้ง นอกจากนั้น การรับประทาน Dilantin Kapseals[®] 300 มก วันละครั้ง ระดับ phenytoin ในเลือดมีการแกว่งตัวมากกว่าการรับประทาน Ditoine[®] 100 มก วันละ 3 ครั้ง (ตารางที่ 2)⁴



รูปที่ 4 ความเข้มข้นของ phenytoin ในพลาสมาหลังได้รับ loading dose (15 มก/กก) ของ Ditoine[®] และ Dilantin Kapseals[®]



รูปที่ 5 ความเข้มข้นของ phenytoin ในพลาสมาหลังได้รับ Ditoine[®] 100 มก วันละ 3 ครั้ง (ที่ 0, 6 และ 12 ชั่วโมง) และ Dilantin Kapseals[®] 300 มก วันละครั้งตามหลังการได้รับ loading ของยาแต่ละตำรับตามลำดับ

โดยสรุปมีหลักการที่สำคัญในการใช้ยา Phenytoin เพื่อรักษาโรคลมชักซึ่งได้แก่

1. พิจารณาเลือกใช้ยาเตรียมของ phenytoin และวิธีการให้ยา (immediate release หรือ modified release) ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย
2. สิ่งและปรับขนาดของ phenytoin ให้เหมาะกับผู้ป่วยแต่ละราย
3. พึงระลึกอยู่เสมอว่าเภสัชจลนศาสตร์ของ phenytoin มีความซับซ้อนมากและแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย โดยเฉพาะการดูดซึม และการกำจัด phenytoin มีการอิ่มตัวได้แม้ในขนาด/ระดับ phenytoin ที่ได้ผลในการรักษา
4. ควรวัดระดับ phenytoin ในเลือดในช่วงเวลาที่เหมาะสมหรือเมื่อสงสัยว่าเกิดปฏิกิริยากับยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมอยู่ในขณะนั้น
5. ระวังการเกิดปฏิกิริยากับยาอื่น ผลข้างเคียง และพิษของ phenytoin ที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วย
6. แนะนำวิธีการดูแลตนเองให้แก่ผู้ป่วย เช่น หลีกเลี่ยงการขับขี่ยานหรือทำงานกับเครื่องกับเครื่องจักรกล การว่ายน้ำคนเดียว รับประทานยาตามที่สั่งอย่างเคร่งครัด

เอกสารอ้างอิง

1. Bruni J. Phenytoin. In: Taylor W, Diers Caviness MH, editors. A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring; 1986. P. 253-68.
2. Jung D, Powell JR, Walson P, Perrier D. Effect of dose on phenytoin absorption. Clin Pharmacol Ther 1980; 28(4):479-485.
3. McCauley DL, Tozer TN, Winter ME. Time for phenytoin concentration to peak: consequences of first-order and zero-order absorption. Ther Drug Monit 1989; 11 (5):540-542.
4. Chaichana N. The comparative single- and multiple-dose pharmacokinetic studies of immediate- and modified-release phenytoin capsule. [dissertation]. Chiang Mai (Thailand): Chiang Mai Univ.; 2004.
5. Hooper WD, Bochner F, Eadie MJ, et al. Plasma protein binding of diphenhydantoin. Effects of sex hormones, renal, and hepatic disease. Clin Pharmacol Ther 1973; 15: 276-82.
6. McNamara JO. Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. P. 521-48.
7. Winter ME. Basic clinical pharmacokinetics. 3rd ed. Vancouver, Washington: Applied Therapeutics Inc.; 1994.
8. Wilkinson GR. Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (editors). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p 3-29.
9. Jabbari B. Management of epileptic seizures in Adults. Am Fam Physician 1985; 162-72.
10. Booker HE. Clinical use and interpretation of serum phenytoin levels. In: Pipenger CE, Penry JK, Kutt H, editors. Antiepileptic drugs: Quantitative analysis and interpretation. New York: Raven Press; 1978. p. 253-60.
11. Rall TW, Schleifer LS. Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In: Gilman AG, Rall TW, Neis AS, Taylor P, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon Press; 1991. p. 436-62.
12. Patsalos PN, Perucca E. Clinical important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. Lancet Neurol 2003; 2 (8): 473-81.
13. Sifton DW. Physicians' desk reference. Montvale, New Jersey: Medical Economics, 2001, p 2425-2430.
14. Wilder BJ, Serrano EE, Ramsay RE. Plasma diphenylhydantoin levels after loading and maintenance doses. Clin Pharmacol Ther 1973; 14: 798-801.