

การบริหารยาเฟนิโทอินในรูปแบบการปลดปล่อยทันทีแบบวันละ 1 ครั้ง และผลต่อการควบคุมอาการชัก

ปาเลรัตน์ วัฒนกชชัย¹, ชุศักดิ์ ลิ้มททัย^{2,3}, ธิตติมา วัฒนวิจิตรกุล^{1*}

¹ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

² ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคลมชักครบวงจร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

³ หน่วยประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Once-daily Administration of Immediate-release Phenytoin and its Impact on Seizure Control

Paleerat Watthakachai¹, Chusak Limotai^{2,3}, Thitima Wattanavijitkul^{1*}

¹Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

²Chulalongkorn Comprehensive Epilepsy Center of Excellence, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society

³Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

หลักการและวัตถุประสงค์: ยาเฟนิโทอินเป็นยากันชักที่มีช่วงการรักษาแคบ รูปแบบแคปซูลที่มีจำหน่ายในไทยมีทั้งแบบปลดปล่อยยาทันที (IR phenytoin) และปลดปล่อยอย่างช้าๆ (ER phenytoin) การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ (1) ทราบจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ IR phenytoin วันละ 1 ครั้งและวันละหลายครั้ง (2) เปรียบเทียบความถี่การชักจากการใช้ IR phenytoin วันละ 1 ครั้ง และวันละหลายครั้ง กับ ER phenytoin วันละ 1 ครั้ง

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง ทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการรักษา ณ คลินิกโรคลมชัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เปรียบเทียบความถี่ชักในผู้ป่วยรายเดียวกันในช่วงเวลา 3 เดือนที่ใช้ IR phenytoin กับ ER phenytoin ขนาดเดียวกันโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงยารายการอื่น

ผลการศึกษา: จากผู้ป่วยทั้งหมด 4,475 ราย เคยได้รับ IR phenytoin 696 ราย โดย 540 ราย (ร้อยละ 77.6) ได้รับ IR phenytoin วันละ 1 ครั้ง เมื่อเปรียบเทียบความถี่ของการชักในผู้ป่วย 31 รายที่เปลี่ยนเป็น ER phenytoin ขนาดเดิมอย่างน้อย 3 เดือน โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงยารายการอื่น พบว่าการใช้ IR phenytoin วันละ 1 ครั้ง มีความถี่การชักสูงกว่าการใช้ ER phenytoin วันละ 1 ครั้ง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

Background and objectives: Phenytoin is a narrow therapeutic index antiepileptic drug. In Thailand, phenytoin capsules are available in two formulations including immediate-release (IR phenytoin) and extended-release (ER phenytoin). The objectives were (1) to report the number of patients who had been using IR phenytoin once-daily or multiple daily dosing and (2) to compare the seizure frequencies between IR phenytoin once-daily or multiple daily and ER phenytoin once-daily.

Methods: This was a retrospective study conducted at the Epilepsy Clinic of the King Chulalongkorn Memorial hospital. Medical charts of all patients were reviewed. The seizure frequencies were compared within the same patient between using IR phenytoin and being switched to use ER phenytoin at the same daily dose without changing any other concomitant drugs for 3 months.

Results: Out of a total of 4,475 patients, 696 patients received IR phenytoin. Most of them (77.6%) were found to take IR phenytoin once-daily. Among these patients, 31 patients underwent switching of phenytoin from once daily IR phenytoin to once daily ER formulation at the same daily dose without changing any other concomitant drugs for 3 months. Seizure frequencies were significantly

*Corresponding author: ธิตติมา วัฒนวิจิตรกุล ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สรุป : พบการบริหาร IR phenytoin วันละ 1 ครั้งซึ่งไม่ถูกต้องในอัตราสูง ความถี่ของการบริหารยาต้องเหมาะสมกับรูปแบบยา เพื่อการรักษาที่มีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ: เฟนิโตอิน รูปแบบปลดปล่อยทันที รูปแบบปลดปล่อยช้า ความถี่

lower when the patients were switched to ER phenytoin ($p < 0.05$).

Conclusion: The proportion of incorrect using IR phenytoin prescribing once daily was high. Our findings highlighted that care must be taken in IR phenytoin prescribing. Frequency of administration should be proper for the chosen dosage formulation to achieve the best outcomes.

Keywords: phenytoin, immediate-release, extended-release, seizure frequencies

ศรีนครินทร์เวชสาร 2558; 30 (4): 364-368. ♦ Srinagarind Med J 2015; 30 (4): 364-368.

บทนำ

โรคลมชัก (epilepsy) เป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของเซลล์สมอง ซึ่งผู้ป่วยจะมีการชักซ้ำมากกว่า 1 ครั้งที่ไม่ได้เกิดช่วงเวลาเดียวกันโดยไม่มีปัจจัยกระตุ้น หากไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้องอย่างจริงจังต่อเนื่อง อาจก่อให้เกิดผลเสียทั้งทางกายและจิตใจของผู้ป่วย มีผลต่อการดำรงชีวิต ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อครอบครัว สังคม และประเทศชาติ ทั้งทางด้านเศรษฐกิจและทรัพยากรมนุษย์ ในปี พ.ศ. 2555 องค์การอนามัยโลก (World Health Organization) รายงานว่าทั่วโลกพบผู้ป่วยโรคลมชักประมาณ 50 ล้านคน โดยในประเทศไทยกำลังพัฒนาพบสูงถึง 6-10 ราย ต่อประชากร 1,000 ราย และมีผู้ป่วยรายใหม่ ประมาณ 40-70 รายต่อปีต่อแสนประชากร¹ และในปีเดียวกัน สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย รายงานว่ามีผู้ป่วยโรคลมชักที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในของสถานบริการสาธารณสุขของกระทรวงสาธารณสุข จำนวน 62,833 ราย คิดเป็นอัตรา 107.24 รายต่อแสนประชากร²

การรักษาโรคลมชักมีได้หลายวิธี ได้แก่ การรักษาด้วยยากันชัก การผ่าตัด และการใช้อาหารบางชนิด ปัจจุบันการรักษาด้วยยากันชักยังถือเป็นการรักษาหลัก³ ยาเฟนิโตอิน (phenytoin) เป็นยากันชักรุ่นแรก ซึ่งมีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) และมีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เป็นเส้นตรง (non-linear pharmacokinetics)^{4,5} จึงต้องระมัดระวังการเลือกขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยเฉพาะราย รูปแบบยาเฟนิโตอินที่มีจำหน่ายในประเทศไทยที่เป็นยาแคปซูล สำหรับรับประทานมีทั้งรูปแบบการปลดปล่อยยาทันที (immediate-release phenytoin capsule) และรูปแบบการปลดปล่อยยาอย่างช้า ๆ (extended-release phenytoin capsule) การใช้ยาในรูปแบบการปลดปล่อยยาทันทีจำเป็นต้องแบ่งให้ยามากกว่าวันละ 1 ครั้ง⁶ เพื่อให้ระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงการรักษา

(therapeutic range) อย่างต่อเนื่อง^{7, 8} อย่างไรก็ตามผู้ป่วยอาจไม่สะดวกในการใช้ยาวันละหลายครั้ง และอาจส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยา สำหรับยาในรูปแบบปลดปล่อยอย่างช้า ๆ สามารถใช้ยาวันละ 1 หรือ 2 ครั้งได้ เนื่องจากมีระดับยาระหว่างมื้อค่อนข้างสม่ำเสมอ

คลินิกโรคลมชัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ก่อตั้งขึ้นตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543 เป็นคลินิกผู้ป่วยนอกให้บริการโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญแบบครบวงจรแก่ผู้ป่วยโรคลมชักที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป เนื่องจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นโรงเรียนแพทย์และเป็นโรงพยาบาลตติยภูมิ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงมักจะมี ความซับซ้อนทั้งทางด้านการวินิจฉัยและการดูแลรักษา และมักได้รับการรักษาจากสถานพยาบาลอื่นมาก่อนแล้ว จากการทบทวนประวัติผู้ป่วยที่ถูกส่งมารับการรักษาต่อ พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่เคยได้รับยาเม็ดแคปซูลเฟนิโตอินสำหรับรับประทานรูปแบบการปลดปล่อยยาทันที (IR phenytoin) แต่ได้รับยาเพียงวันละ 1 ครั้ง เช่น IR phenytoin 100 มิลลิกรัม ครั้งละ 3 เม็ด วันละ 1 ครั้ง เป็นต้น ซึ่งอาจเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้ไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ดี อย่างไรก็ตามที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มียาแคปซูลเฟนิโตอิน รูปแบบการปลดปล่อยยาอย่างช้า ๆ (ER phenytoin) เท่านั้น ดังนั้นผู้ป่วยทุกรายที่เคยได้รับ IR phenytoin จึงจำเป็นต้องเปลี่ยนเป็น ER phenytoin ผู้วิจัยจึงสนใจการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง เพื่อทราบจำนวนของผู้ป่วยที่ใช้ IR phenytoin แบบวันละ 1 ครั้งและแบบวันละหลายครั้ง ตลอดจนศึกษาถึงผลการควบคุมอาการชักเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาจากการใช้ IR phenytoin กับเมื่อเปลี่ยนมาใช้ ER phenytoin ซึ่งจะดูผลลัพธ์ IR phenytoin ทั้งแบบบริหารยา วันละ 1 ครั้งและแบบวันละหลายครั้ง ส่วน ER phenytoin บริหารแบบวันละ 1 ครั้ง โดยดูจากบันทึกความถี่ของการชัก เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นที่จะกระตุ้นให้แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ทั่วทั้งประเทศมีการตระหนักถึงความ

สำคัญของการใช้ยาอย่างถูกต้อง สอดคล้องกับรูปแบบยา เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับผลการรักษาที่ดีลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน หรืออาการ ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้ได้รับการพิจารณาจริยธรรมจากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เลขที่ 474/57 โดยเป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง ทำการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยทุกรายที่มีประวัติการรักษาที่คลินิกโรคลมชัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2543 ถึง เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2557 รวมระยะเวลาทั้งสิ้น 14 ปี 2 เดือน

ผู้วิจัยได้คัดเลือกเวชระเบียนของผู้ป่วยที่เคยได้รับ IR phenytoin ที่มีการบันทึกข้อมูลขนาดและวิธีการใช้ยาครบถ้วน เพื่อศึกษาจำนวนของผู้ป่วยที่ใช้ IR phenytoin แบบวันละ 1 ครั้งและแบบวันละหลายครั้ง จากนั้นจึงคัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับ IR phenytoin ที่มีการเปลี่ยนเป็น ER phenytoin ในขนาดยาต่อวันเท่าเดิมและบริหารยาแบบวันละ 1 ครั้ง เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาจากการใช้ยาทั้งสองรูปแบบ โดยมีเกณฑ์คัดเลือก ได้แก่ เป็นผู้ป่วยที่ได้รับ IR phenytoin ขนาดเดิมต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือน โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงยารายการอื่นทั้งในแง่ขนาดยา และวิธีใช้ และมีการเปลี่ยนเป็น ER phenytoin ในขนาดเดิมต่อเนื่องโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงยารายการอื่น ใช้ยาต่อเนื่องอีกอย่างน้อย 3 เดือน คัดผู้ป่วยออกจากข้อมูลที่บันทึกไม่ครบถ้วน สำหรับการบันทึกข้อมูลความถี่ของการชักจะบันทึก ทั้งหมดที่เกิดขึ้นในช่วงเวลา 3 เดือน โดยไม่มีการจำแนกประเภทและความรุนแรง แพทย์ผู้รักษาจะบันทึกข้อมูลจากสมุดบันทึกชักของผู้ป่วย (seizure calendar) ร่วมกับการซักประวัติ และแพทย์มีการจดบันทึกอย่างเป็นระบบ ทำให้ข้อมูลที่ได้น่าเชื่อถือ

เนื่องจากไม่มีข้อมูลรายงานการศึกษาเปรียบเทียบความถี่ชักเฉลี่ยที่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการศึกษานี้จึงใช้การคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับกลุ่มเดียว (one-sample) โดยกำหนดค่าอำนาจการทดสอบ (power) ร้อยละ 80 ระดับนัยสำคัญ 0.05 ทดสอบสองทางเพื่อหาความแตกต่างของความถี่การชักจำนวน 2 ครั้ง ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 3 ครั้ง จะได้จำนวนตัวอย่าง คือ 18 ราย สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูล หากเป็นข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและข้อมูลการใช้ยา IR phenytoin แบบวันละ 1 ครั้งและแบบวันละหลายครั้ง แสดงผลในรูปสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานและพิสัยส่วนการเปรียบเทียบความแตกต่างของความถี่การชักเฉลี่ยในช่วง 3 เดือนที่ใช้ IR phenytoin ก่อนที่จะเปลี่ยนเป็น ER phenytoin กับช่วง 3 เดือนหลังการเปลี่ยนมาใช้ ER phenytoin หาก

ทดสอบการกระจายของข้อมูลแล้วพบว่าค่าความแตกต่างของความถี่การชักเฉลี่ย มีการกระจายของข้อมูลที่ปกติ จะวิเคราะห์ความแตกต่างโดยใช้สถิติ Paired t-test แต่หากมีการกระจายของข้อมูลที่ไม่ปกติจะใช้ Wilcoxon signed-rank test ทดสอบความมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p < 0.05$ การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม IBM SPSS statistics version 22 (IBM Corp., Bangkok, Thailand)

ผลการศึกษา

จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอกที่มีประวัติการรักษาที่คลินิกโรคลมชัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2543 ถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2557 รวมเป็นระยะเวลา 14 ปี 2 เดือน พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 4,475 ราย เป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับ IR phenytoin จำนวน 711 ราย โดยมีผู้ป่วย 15 รายที่มีการบันทึกเป็นมิลลิกรัมต่อวันโดยไม่ได้รับวิธีการรับประทานยาจากผู้ป่วย 696 ราย พบว่าเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ IR phenytoin แบบวันละ 1 ครั้ง จำนวน 540 ราย (ร้อยละ 77.6) ที่เหลืออีก 156 ราย (ร้อยละ 22.4) ได้รับ IR phenytoin แบบมากกว่าวันละ 1 ครั้ง โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับวันละ 2 ครั้ง 77 ราย (ร้อยละ 11.1) วันละ 3 ครั้ง 75 ราย (ร้อยละ 10.8) และวันละ 4 ครั้ง 4 ราย (ร้อยละ 0.5)

จากผู้ป่วยที่เคยได้รับ IR phenytoin ที่มีข้อมูลวิธีการใช้ยาจำนวน 696 ราย พบว่ามีผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนเป็น ER phenytoin ด้วยขนาดยาต่อวันเท่าเดิมโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงยารายการอื่น ทั้งในแง่ขนาดยา วิธีใช้และชื่อการค้าต่อเนื่องกันอย่างน้อย 3 เดือน จำนวน 38 ราย ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (ตารางที่ 1) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 55.3) อายุ (mean $\pm$ SD) 34.5 ± 11.1 ปี น้ำหนัก 62.0 ± 11.7 กิโลกรัม ผู้ป่วยร้อยละ 81.6 มีการชักแบบ focal epilepsy เป็นโรคลมชักเฉลี่ยนาน 11.2 ± 8.9 ปี ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับ IR phenytoin เฉลี่ย 6.4 ± 5.6 ปี ขนาด phenytoin ที่ผู้ป่วยได้รับเฉลี่ยต่อวันเท่ากับ 288.1 ± 53.8 มิลลิกรัม โดยส่วนใหญ่ได้รับวันละ 300 มิลลิกรัม ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 78.9) ไม่มีประวัติครอบครัเป็นโรคลมชัก และมีผู้ป่วยเพียง 3 ราย มีภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus) นอกจากนี้พบว่ามีผู้ป่วย 5 ราย มีประวัติโรคร่วมร่วมกับโรคลมชัก คือ มีประวัติเป็นความดันโลหิตสูง 3 ราย มีประวัติไขมันในเลือดสูง 1 ราย และมีประวัติเป็นโรคกระเพาะอาหาร 1 ราย

ผู้ป่วยทั้ง 38 รายสามารถจำแนกเป็นเคยได้รับ IR phenytoin แบบวันละ 1 ครั้ง จำนวน 31 ราย (ร้อยละ 81.6) แบบวันละ 3 ครั้ง จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 15.8) และมีผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับแบบวันละ 2 ครั้ง เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาโดยพิจารณาจากความถี่การชักในผู้ป่วยรายเดียวกันที่มีการใช้ IR phenytoin เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือนและ มีการเปลี่ยนเป็น ER phenytoin

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ศึกษาเปรียบเทียบความถี่การชัก

ข้อมูล	N=38
เพศ	
-ชาย (ร้อยละ)	21 (55.3)
-หญิง (ร้อยละ)	17 (44.7)
อายุ (ปี)	
-มัธยม (พิสัย)	33 (19 – 59)
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	
-มัธยม (พิสัย)	60 (40 – 90)
กลุ่มอาการชัก	
-Focal epilepsy	31 (81.6)
-Generalized epilepsy	7 (18.4)
ขนาดยาเฟนิโทอินที่ผู้ป่วยได้รับ (มิลลิกรัมต่อวัน)	
-มัธยม (พิสัย)	300 (100 – 400)

ขนาดเดิมโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงยาอื่นที่ได้รับร่วมด้วยทั้งในขนาดยา วิธีใช้ยา และซื้อการค่า เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับ IR phenytoin โดยรับประทานวันละ 1 ครั้ง จำนวน 31 ราย มีความถี่การชักต่อเดือนเฉลี่ยมากกว่าช่วงที่ได้รับ ER phenytoin รับประทานแบบวันละ 1 ครั้ง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$, Wilcoxon signed-rank test) ส่วนผู้ป่วยที่เคยได้รับ IR phenytoin โดยรับประทานวันละ 3 ครั้ง จำนวน 6 ราย พบว่าความถี่การชักต่อเดือนเฉลี่ยไม่แตกต่างจากช่วงที่ได้รับ ER phenytoin รับประทานแบบวันละ 1 ครั้ง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$, Wilcoxon signed-rank test) (ตารางที่ 2)

วิจารณ์

จากการเก็บข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยคลินิกโรคลมชัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ย้อนหลังเป็นเวลาประมาณ 14 ปี พบว่า ผู้ป่วยที่เคยได้รับ IR phenytoin เพียงวันละ 1 ครั้ง ซึ่งเป็นการบริการที่ไม่ถูกต้องจำนวนสูงถึงร้อยละ 77.6 การได้รับยาในลักษณะนี้จะทำให้มีระดับยาในช่วงต้นค่อนข้างสูงเพราะยาถูกปลดปล่อยอย่างรวดเร็ว ซึ่งระดับยาดังกล่าวอาจสูงกว่าค่าช่วงการรักษา ทำให้ผู้ป่วยอาจเสี่ยงต่อการเกิด

ตารางที่ 2 ความถี่การชักเฉลี่ยต่อเดือนขณะที่ใช้ IR phenytoin เปรียบเทียบกับเมื่อเปลี่ยนเป็น ER phenytoin

ผู้ป่วยที่เคยได้รับ IR phenytoin	n	ความถี่การชักเฉลี่ยต่อเดือน		p-value
		IR phenytoin	ER phenytoin	
วันละ 1 ครั้ง	31	1.62 ± 2.72	0.57 ± 1.30	*0.038
วันละ 3 ครั้ง	6	1.26 ± 1.26	0.59 ± 1.19	NA
วันละ 2 ครั้ง	1	0.50	0.00	NA

อาการไม่พึงประสงค์ได้ เป็นต้น ในขณะที่ค่าระดับยาช่วงก่อนกินยามื้อถัดไป อาจมีค่าต่ำกว่าค่าช่วงการรักษา ส่งผลให้การควบคุมอาการชักไม่มีประสิทธิภาพเท่าที่ควร สำหรับการให้ IR phenytoin ด้วยขนาดยาต่อวัน เท่าเดิมแต่แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง จะมีระดับยาระหว่างวันที่สม่ำเสมอขึ้น ในทำนองเดียวกันกับการใช้ ER phenytoin ในขนาดยาเดียวกันวันละ 1 ครั้ง

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มียาแคปซูลเฟนิโทอินรูปแบบการปลดปล่อยยาอย่างช้าๆ (ER phenytoin) ซึ่งเป็นยาต้นแบบ (original) เท่านั้น ในขณะที่ยาเฟนิโทอินที่เป็นยาสามัญไม่มีรูปแบบ ER ผู้ป่วยทุกรายที่เคยได้รับยาสามัญ IR phenytoin จึงจำเป็นต้องเปลี่ยนเป็นยาต้นแบบ ER phenytoin ด้วยข้อจำกัดของรูปแบบการวิจัย จึงไม่สามารถควบคุมซื้อการค่าของ phenytoin ได้ เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาโดยพิจารณาจากความถี่การชักในผู้ป่วยรายเดียวกัน โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่มีการใช้ IR phenytoin ในขนาดเดิมเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน และมีการเปลี่ยนเป็น ER phenytoin ขนาดเดิม โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงยาอื่นที่ได้รับร่วมด้วยทั้งในขนาดยาและวิธีใช้ยา เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน พบว่า ผู้ป่วยที่เคยใช้ IR phenytoin เพียงวันละ 1 ครั้ง จำนวน 31 ราย มีความถี่การชักเฉลี่ยสูงเป็นสามเท่าของเมื่อเปลี่ยน เป็น ER phenytoin ในขนาดยาเดิม ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลดังกล่าวสนับสนุนว่าเมื่อให้ยา phenytoin ในขนาดยาต่อวันเท่ากัน การใช้ ER phenytoin วันละ 1 ครั้ง สามารถควบคุมอาการชักได้ดีกว่า IR phenytoin วันละ 1 ครั้ง

ผู้ป่วยจำนวน 6 รายได้รับ IR phenytoin แบบวันละ 3 ครั้ง เมื่อเปรียบเทียบกับ ER phenytoin แบบวันละ 1 ครั้ง พบว่า การใช้ ER phenytoin มีความถี่การชักเฉลี่ยต่ำกว่า แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษามีน้อย จึงไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาในอดีตที่เปรียบเทียบการให้ยา phenytoin ในรูปแบบ IR ครั้งละ 100 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง กับรูปแบบ ER ครั้งละ 300 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง พบว่าค่าระดับยาสูงสุด ค่าระดับยาต่ำสุด ค่าครึ่งชีวิตการควบคุมการชักและอาการข้างเคียงไม่แตกต่างกัน⁹⁻¹¹

Uthman¹² ได้ทำการรวบรวมการศึกษาเกี่ยวกับยากันชักที่มีลักษณะออกฤทธิ์นาน (extended-release) ที่ศึกษาผลในแง่ความทนต่อยา ประสิทธิภาพความร่วมมือในการใช้ยาคุณภาพชีวิต และความพึงพอใจของผู้ป่วยต่อการให้ยาออกฤทธิ์นานแบบรับประทานวันละ 1 ครั้ง พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความร่วมมือในการใช้ยาแบบออกฤทธิ์นานมากกว่า อาจเป็นเพราะสามารถลดอาการไม่พึงประสงค์ เพิ่มความทนต่อยา มีความสะดวกในการรับประทานยา เพิ่มประสิทธิภาพ และเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วย

การศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นโรงเรียนแพทย์ ผู้ป่วยที่ส่งต่อจากสถานพยาบาลอื่นจึง มักจะมีความซับซ้อน อัตราการใช้ยาที่รายงานข้างต้นจึงอาจไม่ใช่อัตราที่เป็นตัวแทนภาพรวมของทั้งประเทศ นอกจากนี้แล้ว การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ประกอบกับโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ไม่มี IR phenytoin ผู้ป่วยที่เคยได้รับ IR phenytoin จึงมีประวัติการรักษาจากสถานพยาบาลอื่น ซึ่งไม่สามารถตรวจสอบยืนยันความถูกต้องได้ชัดเจน ข้อมูลการชักที่บันทึกก็มีความซับซ้อนเพราะการชักมีหลายประเภทและแต่ละประเภทมีความรุนแรงไม่เท่ากัน ผู้วิจัยไม่สามารถจำแนกความถี่การชักตามประเภทหรือความรุนแรงได้ชัดเจน จึงนำเสนอเป็นความถี่รวมของการชักทั้งหมด

การศึกษานี้ไม่สามารถเก็บข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และข้อมูลประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยในอดีตตลอดจนไม่สามารถควบคุมปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับโรคลมชักซึ่งอาจส่งผลต่อความถี่การชักได้ เช่น ระยะเวลาการเป็นโรคนอกจากนี้ปัจจัยรบกวนอีกปัจจัยหนึ่ง คือ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับตัวยา เช่น การเปลี่ยนชื่อการค้า ซึ่งอาจมีชีวประสิทธิผลต่างกันจากการศึกษาของ Rojanasthien และคณะ¹³ ทำการศึกษาในคนไทย ศึกษาผลของชีวประสิทธิผลของเฟนิโตอินในขนาด 100 200 และ 300 มิลลิกรัมของรูปแบบปลดปล่อยทันที (Ditoin®) และแบบออกฤทธิ์นาน (Dilantin®) ผลการศึกษาพบว่า Cmax ของยาแบบปลดปล่อยทันทีสูงกว่า Cmax ของรูปแบบออกฤทธิ์ นานในทุกขนาดยา สำหรับ AUC_(0-∞) ในขนาด 100 มิลลิกรัม มีชีวประสิทธิผลเท่าเทียมกัน แต่เมื่อขนาดยาสูงขึ้นพบว่า รูปแบบยาปลดปล่อยทันทีจะมีค่าชีวประสิทธิผลสูงกว่ารูปแบบออกฤทธิ์นาน จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนยา หรือเปลี่ยนบริษัทผู้ผลิตยา อาจมีผลต่อการรักษาของผู้ป่วยด้วย หากมีการศึกษารูปแบบ randomized controlled trial ที่ควบคุมปัจจัยต่างๆ เช่น ความร่วมมือในการรับประทานยา ชื่อการค้าของยาเฟนิโตอินแบบปลดปล่อยทันทีและมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ รวมถึงติดตามระดับยาในเลือดย่อมทำให้สามารถสรุปผลได้ชัดเจนยิ่งขึ้น

สรุป

จากการศึกษาย้อนหลัง พบว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับ IR phenytoin จากสถานพยาบาลอื่นจำนวน 696 รายมีการใช้ IR phenytoin แบบให้ยาเพียงวันละ 1 ครั้ง สูงถึงร้อยละ 77.6 และเมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาพบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ IR phenytoin แบบให้ยาเพียงวันละ 1 ครั้ง มีความถี่การชักสูงกว่า ER phenytoin ซึ่งให้วันละ 1 ครั้ง ถึงสามเท่า ดังนั้นจึงควรต้องระมัดระวังการบริหารยากันชักให้เหมาะสมกับรูปแบบยา (drug formulations) เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับผลการรักษาที่ดีสามารถควบคุมอาการชักได้โดยไม่ได้รับผลข้างเคียงจากยา

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่แผนกเวชระเบียน และเจ้าหน้าที่คลินิกโรคลมชัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่อำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลการศึกษานี้ไม่ได้รับทุนสนับสนุนใด ๆ

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคลมชัก 2554 [Internet]. 2554 [cited 05.05.2015]. Available from: http://pni.go.th/cpg/14_53.pdf.
2. World Health Organization. Epilepsy factsheet (Online) [Internet]. 2012. [cited 05.05.2015]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>.
3. กระทรวงสาธารณสุข. สถิติจำนวนและอัตราผู้ป่วยในตามกลุ่มสาเหตุ (75 กลุ่มโรค) จากสถานบริการสาธารณสุขของกระทรวงสาธารณสุขต่อประชากร 100,000 คน [Internet]. 2012 [cited 15.02.2015]. Available from: http://service.nso.go.th/nso/nso_center/project/search_center/23project-th.htm.
4. Grasela TH, Sheiner LB, Rambeck B, Boenigk HE, Dunlop A, Mullen PW. Steady-state pharmacokinetics of phenytoin from routinely collected patient data. Clin Pharmacokinet 1983; 8: 355-64.
5. Deleu D, Aarons L, Ahmed IA. Estimation of population pharmacokinetic parameters of free-phenytoin in adult epileptic patients. Arch Med Res 2005; 36: 49-53.
6. The United States Pharmacopeial Convention. USP 36/NF 31. 31 ed. Baltimore: United Book Press Inc.; 2013: 4789.
7. Cloyd JC, Remmel RP. Antiepileptic drug pharmacokinetics and interactions: impact on treatment of epilepsy. Pharmacotherapy 2000; 20: 139-51.
8. Pellock JM, Smith MC, Cloyd JC, Uthman B, Wilder BJ. Extended-release formulations: simplifying strategies in the management of antiepileptic drug therapy. Epilepsy Behav 2004; 5: 301-7.
9. Haerer AF. Stability of diphenylhydantoin (DPH) blood levels in epilepsy on large single daily doses. Clin Rrs 1971; 19: 350.
10. Haerer AF, Buchanan RA. Effectiveness of single daily doses of diphenylhydantoin. Neurology 1972; 22: 1021-5.
11. Glazko AJ. Diphenylhydantoin. Pharmacology 1973; 8: 163-77.
12. Basim M, Uthman. Extended-release Antiepilepsy Drugs- Review of the Effects of Once-daily Dosing on Tolerability, Effectiveness, Adherence, Quality of Life, and Patient Preference. US Neurology 2014; 10: 30-7.
13. Rojanasthien N, Chaichana N, Teekachunhatean S, Kumsorn B, Sangdee C, S. C. Effect of doses on the bioavailability of phenytoin from a prompt-release and an extended-release preparation single dose study. J Med Assoc Thai 2007; 90(9): 1883-93.

