ปัจจัยที่มีผลต่อระดับของยาฟีนัยโทอินในเลือดของเด็กที่เป็นลมชัก: การศึกษาแบบย้อนหลัง

Factors Affecting the Blood Level of Phenytoin in Thai Children with Epilepsy: A retrospective study

กรกช กังวาลทัศน์, ตวงรัตน์ โพธะ, ปวลี เนียมถาวร*

Korakoch Kangwantas, Tuangrat Phodha, Pawalee Niamtaworn*

(Received: October 2, 2023; Revised: December 26, 2023; Accepted: January 5, 2024)

บทคัดย่อ

ยา phenytoin เป็นยากันชักที่มีช่วงการรักษาค่อนข้างแคบและในผู้ป่วยเด็กระดับยามักไม่อยู่ในช่วงการรักษาส่งผลต่อการรักษาโรคลมชักจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการศึกษาปัจจัยที่อาจส่งผลต่อระดับยาในเลือด งานวิจัยนี้จึงทำขึ้นเพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อระดับยาฟีนัยโทอินในเลือดของผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคลมชักอายุ 1 เดือน ถึง 18 ปี ที่ได้รับการเข้ารักษาในที่โรงพยาบาลระดับตติยภูมิแห่งหนึ่งระหว่างปี พ.ศ. 2557 - 2561 เป็นการศึกษาแบบ cross-sectional study โดยเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปรด้วย Multivariate logistic regression ผลการศึกษามีผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งหมด 275 คน พบว่าผู้ป่วย 59 คนที่ได้รับการตรวจวัดระดับยานับเป็นจำนวนการตรวจวัดระดับยา 107 ครั้ง และพบว่า เพศ กลุ่มอายุ การมีโรคร่วม และการใช้ยาที่มีค่าการจับโปรตีนสูงร่วมมีความสัมพันธ์กับระดับยาในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยเพศชาย (OR = 1.65) ผู้ป่วยกลุ่มทารก (OR = 2.34) มีโรคร่วม (OR = 144.40) และการใช้ยาที่มีค่าการจับโปรตีนสูงร่วม (OR = 1.28) เป็นปัจจัยที่อาจส่งผลให้ระดับยาไม่อยู่ในช่วงการรักษา อย่างไรก็ตามผู้ป่วยในกลุ่มเด็กเล็กเป็นกลุ่มที่มีระดับยาอยู่ในช่วงการรักษาได้ดี เมื่อเทียบกับกลุ่มวัยรุ่น สรุปได้ว่าปัจจัยที่พึงคำนึงถึงเมื่อสั่งใช้ยาphenytoin ได้แก่ เพศ กลุ่มอายุ โรคร่วม และการใช้ยาที่มีค่าการจับโปรตีนสูงร่วม เพื่อให้การใช้ยา phenytoin ในผู้ป่วยเด็กมีประสิทธิภาพและความปลอดภัย

คำสำคัญ: ระดับยาฟีนัยโทอิน, เด็ก, ฟีนัยโทอิน, โรคลมชัก

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

Faculty of Pharmacy, Thammasat University

*Corresponding author: pawalee.n@gmail.com

Abstract

Phenytoin is a medication for epilepsy with a narrow therapeutic index. There is not nearly as much at the therapeutic level in children. Therefore, it is very crucial to study the factors affecting the blood level of phenytoin. This study aimed to study factors affecting the blood level of phenytoin in Thai children with epilepsy, aged 1 month to 18 years, who were hospitalized to tertiary hospitals between 2014 and 2018. The cross-sectional study was used to gather electronic data. Data analysis utilized in this study was Multivariate logistic regression. The results found that phenytoin was administered to 275 subjects. A blood level of phenytoin test was administered 107 times to the 59 subjects. The blood level of phenytoin was statistically substantially correlated with gender, age group, comorbidities, and highly protein bound drugs ($p<0.05$). Phenytoin levels in the blood were associated with male gender, infant group, comorbidities, and highly protein bound drugs. In contrast to the teenage group, the toddler group had a factor associated with the blood level of phenytoin. In conclusion, age group, comorbidities, and highly protein bound drugs should be taken into consideration when administrating phenytoin. These factors affect the blood level of phenytoin, which can become ineffective in controlling epileptic symptoms and medicine safety.

Keywords: Drug level, Children, Phenytoin, epilepsy

บทนำ

Phenytoin เป็นยารักษาและป้องกันโรคลมชัก ซึ่งจัดเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) ดังนั้นขนาดยาที่ใช้ในการรักษานั้นจะต้องเหมาะสมเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจส่งผลรุนแรงต่อตัวผู้ป่วยได้ ปัจจุบันในผู้ป่วยเด็กนั้นการศึกษาและวิจัยทางคลินิกยังมีจำนวนน้อย เนื่องจากมีข้อจำกัดต่าง ๆ ทั้งในเรื่องของจริยธรรมการวิจัยในการทำการศึกษาในเด็ก (McDaniel et al., 2019; Stiles-Shields, Plevinsky, Psihogios, & Holmbeck, 2020) ทำให้การรักษาโรคลมชักของเด็กจะต้องอ้างอิงจากการศึกษาในผู้ใหญ่ อย่างไรก็ตามเภสัชจลนศาสตร์ของเด็กนั้นแตกต่างจากของผู้ใหญ่ โดยเฉพาะการดูดซึมยาผ่านทางเดินอาหารค่อนข้างมีความแตกต่างกัน ทั้งในด้านสภาพความเป็นกรด - ด่างในทางเดินอาหาร และการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหาร รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงยา (metabolism) ของ phenytoin นั้นเป็นรูปแบบ non-linear pharmacokinetics การได้รับยาสูงขึ้นในระดับหนึ่งทำให้เอนไซม์ที่มีหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาอิ่มตัว จึงส่งผลให้ระดับยาในเลือดไม่แปรผันเป็นสัดส่วนเดียวกับขนาดยาที่ได้รับ หากได้รับยาขนาดสูงขึ้นเพียงเล็กน้อยอาจส่งผลให้ระดับยาในเลือดสูง

มากเกินกว่าที่คาดการณ์ (Garofalo, 2007; Verrotti et al., 2019) ดังนั้นการอ้างอิงผลการศึกษาในผู้ป่วยลมชักที่เป็นผู้ใหญ่อาจไม่เหมาะสมทั้งในแง่ของประสิทธิภาพในการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยานี้ และมีรายงานการใช้ phenytoin ในเด็กที่พบว่ามีผู้ป่วยเด็กไม่ถึงร้อยละ 50 ที่มีระดับยาอยู่ในช่วงการรักษา (Mir, 2019; Wisuttiwong, 2007) ซึ่งส่งผลต่อการควบคุมอาการของโรคลมชัก

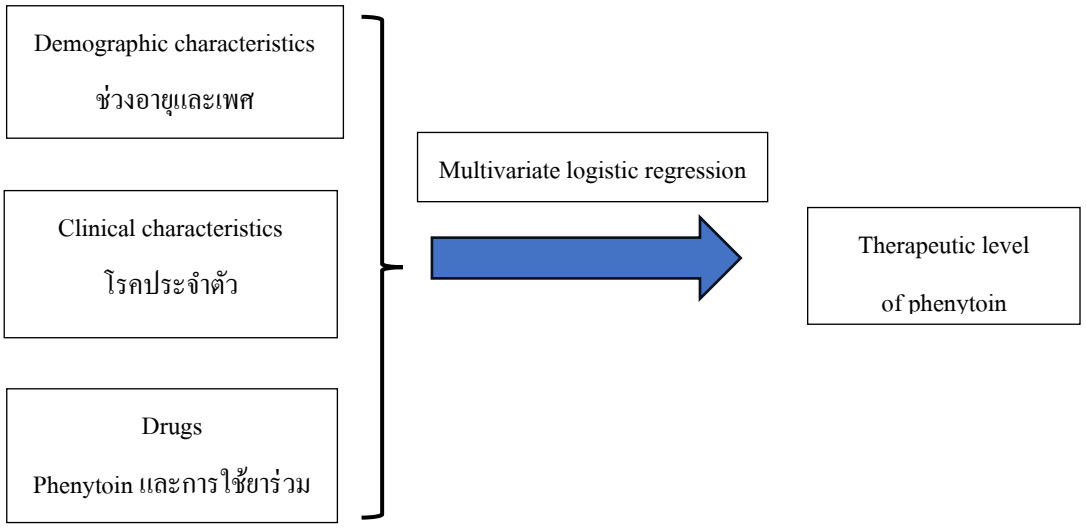
จากรายงานการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อระดับยา phenytoin หลายงานพบว่าผลการศึกษามีความขัดแย้งกันในประเด็นต่าง ๆ ดังนี้ เช่น บางการศึกษาได้ผลสรุปว่าอายุมีผลต่อระดับยา phenytoin ในเลือด ส่วนเพศไม่มีผลต่อระดับยา phenytoin ในเลือด (Houghton, Richens, & Leighton, 1975) ในทางตรงกันข้ามมีการศึกษาที่ได้ผลสรุปว่าเพศและอายุไม่มีผลต่อค่า maximum velocity (Vmax) และ Michaelis-Menten constant (Km) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับระดับยา phenytoin ในเลือด (Wisuttiwong, 2007) อีกทั้งบางการศึกษาพบว่าการใช้ยา phenytoin ร่วมกับ ยาต้านชักตัวอื่น เช่น valproic acid, phenobarbital และ zonisamide มีผลต่อระดับยา phenytoin ซึ่งอาจส่งผลให้ระดับยา phenytoin ไม่อยู่ในช่วงการรักษา (Therapeutic index) (KaraŹniewicz-Łada, Główka, Mikulska, Główka, 2021; Methaset et al., 2019; van Dijkman, Rauwe, Danhof, & Della Pasqua, 2018) จากการศึกษาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) ที่ใช้ร่วมกันกับ phenytoin ผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 ได้แก่ การยับยั้ง กระตุ้นหรือเป็น substrate ของเอนไซม์ชนิดดังกล่าวส่งผลให้ยาที่ให้ร่วมกันกับ phenytoin มีระดับยาที่ไม่คงที่ ซึ่งส่งผลต่อประสิทธิภาพของยานั้นๆ ในการรักษาโรค การใช้ phenytoin ร่วมกับยาที่มี protein binding สูง ส่งผลให้ระดับของ phenytoin ในเลือดเปลี่ยนแปลงได้ จากการศึกษาของ Marano et al. (2020) พบว่า ยากลุ่ม proton pump inhibitors เช่น omeprazole มีผลต่อระดับยา phenytoin (Marano et al., 2000) และมีงานวิจัยอื่นพบว่า proton pump inhibitors เช่น lansoprazoleไม่มีผลต่อระดับ phenytoin ในเลือด (Karol, Locke, & Cavanaugh, 1999) ทั้งยาในกลุ่ม benzodiazepines ที่มีการศึกษาว่าสามารถเพิ่มหรือลดระดับยา phenytoin ในเลือดได้ (Murphy & Wilbur, 2023) นอกจากนี้ phenytoin เป็นยาที่มี protein binding สูง ส่งผลต่อระดับยาได้ (Jun et al., 2020) โรคร่วมอาจส่งผลต่อระดับยา phenytoin ในเลือดได้เช่นกัน (Paul, Robinson, & Sadrzadeh, 2020) ซึ่งปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับยา phenytoin ที่กล่าวมานั้น ส่วนใหญ่เป็นรายงานที่ศึกษาในผู้ใหญ่ ซึ่งยังขาดข้อมูลในผู้ป่วยเด็ก ฉะนั้นการศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องของปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับยา phenytoin ในเด็กจึงเป็นสิ่งที่สำคัญที่ทำให้คณะผู้วิจัยสนใจศึกษา เพื่อให้การรักษาโรคลมชักด้วยยา phenytoin เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัยแก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อระดับยา phenytoin ในเลือดของผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคลมชักในเด็กอายุ 1 เดือน ถึง 18 ปี

ขอบเขตการวิจัย

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อระดับของยา phenytoin ในเลือดของผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคลมชักอายุ 1 เดือน ถึง 18 ปี เฉพาะผู้ที่ได้รับการตรวจระดับยา phenytoin ในเลือดจากโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ และมีข้อมูลอยู่ในฐานข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลเท่านั้น โดยแสดงกรอบแนวคิดงานวิจัยในภาพที่ 1 อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาความแตกต่างของชนิดของยาที่มีคุณสมบัติร่วมกัน เช่น ไม่ได้ศึกษาการเกิดอันตรกิริยาของยาแต่ละชนิดในกลุ่มยาที่ผ่าน cytochrome P450 หรือยาที่มี protein binding สูง



ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดงานวิจัย

วิธีการวิจัย

รูปแบบการวิจัยเป็นการศึกษาย้อนหลังแบบภาคตัดขวาง (retrospective cross-sectional study) โดยเป็นการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิคตั้งแต่ 1 มกราคม 2557 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2561 ผู้ป่วยทุกรายที่ผ่านเกณฑ์ดังต่อไปนี้จะนำมาวิเคราะห์ข้อมูลทุกราย เกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชัก ที่มี ICD - 10 รหัส G40 ที่ได้รับยา Phenytoin มีอายุระหว่าง 1 เดือน ถึง 18 ปี และเข้ารับการรักษาโรงพยาบาลในช่วงที่กำหนด เกณฑ์การคัดออก

(exclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยที่เริ่มใช้ Phenytoin เป็นครั้งแรกผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ Phenytoin ข้อมูลผู้ป่วยในเวชระเบียนไม่สมบูรณ์ โดยขาดข้อมูลที่เป็นตัวแปรในงานวิจัยนี้ จากนั้นแบ่งกลุ่มประชากรเป็น 3 กลุ่มย่อย ได้แก่ ทารก (1 เดือน - น้อยกว่า 2 ปี) เด็กเล็ก (2-น้อยกว่า 9 ปี) และวัยรุ่น (9 - 18 ปี)

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (Case Record Form) ประกอบด้วย

1.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก และส่วนสูง

1.2 ข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ ระดับยา Phenytoin ในเลือด (Therapeutic level 10 – 20 mcg / mL) (Patsalos, Spencer, & Berry, 2018) ยาที่ใช้ร่วมกันโรคประจำตัว รหัส ICD - 10 รหัส G - 40 และระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาภายในโรงพยาบาล (Length of stay)

2. โปรแกรมคำนวณทางสถิติ STATA 15

การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

การวิจัยครั้งนี้ได้รับการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ สาขาวิทยาศาสตร์ที่ 152 / 2562 ผู้วิจัยพิทักษ์สิทธิของผู้เข้าร่วมการวิจัยเรื่องการป้องกัน ความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย

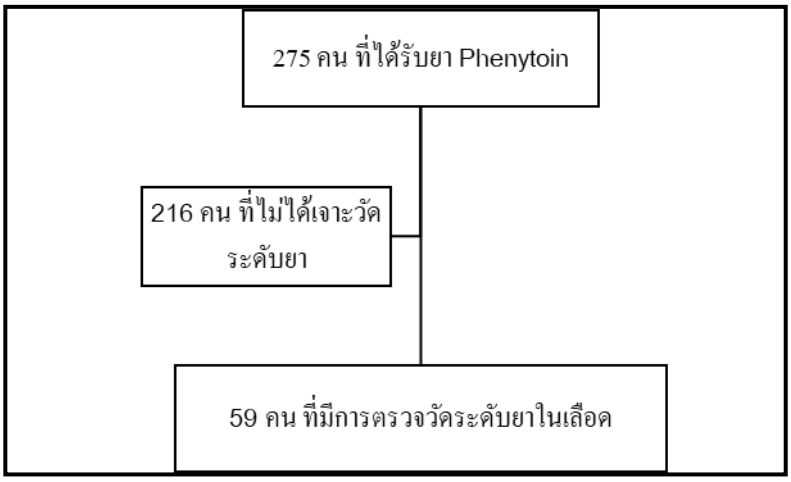
การวิเคราะห์ข้อมูล

1. การวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธีสถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) ทั้งนี้ตัวแปรทุกตัวในการวิจัยนี้เป็นตัวแปรกลุ่ม (Category variable) ได้แก่ เพศ กลุ่มอายุ การมีโรคร่วม และการใช้ยาร่วมกัน จึงวิเคราะห์เป็น จำนวน (ร้อยละ) ของการกระจายตัวของตัวแปรคุณลักษณะทางประชากรและคุณลักษณะทางคลินิก

2. การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต้น ได้แก่ เพศ อายุ การมีโรคร่วม และการใช้ยาร่วมกัน กับตัวแปรตาม โดยใช้สถิติพหุถดถอยโลจิสติก (multivariate logistic regression)

ผลการวิจัย

การศึกษานี้ได้ศึกษาผู้ป่วยเด็กที่มีช่วงอายุระหว่าง 1 เดือน ถึง 18 ปี ที่เป็นโรคลมชัก พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin มีจำนวน 275 คน และจากจำนวนคนที่ได้รับยา phenytoin มีจำนวนผู้ป่วยที่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือด 59 คน (ภาพที่ 2) ซึ่งมีจำนวนครั้งในการตรวจรวมทั้งหมด 107 ครั้ง



ภาพที่ 2 แผนภูมิการคัดคนเข้างานวิจัย

ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 64.41) กระจายอยู่ในกลุ่มอายุต่าง ๆ ใกล้เคียงกัน มีโรคร่วมร้อยละ 93.22 ได้รับยาที่มีอันตรกิริยาต่อยา phenytoin ร้อยละ 96.61 โดยเป็นการเกิดอันตรกิริยาผ่าน Cytochrome P450 มากถึงร้อยละ 96.61 โดยเป็นการเกิดอันตรกิริยาผ่าน CYP2C9 CYP2C19 และ CYP3 A4 ได้แก่ amlodipine, dexamethasone, diazepam, fentanyl, lansoprazole, midazolam, omeprazole, และ phenobarbital ส่วนการเกิดอันตรกิริยาผ่าน protein binding พบมากถึงร้อยละ 93.22 ซึ่งในการศึกษานี้ยาที่มี protein binding สูง คือ acetazolamide, amlodipine, cefazolin, dexamethasone, diazepam, fentanyl, furosemide, lansoprazole, midazolam และ omeprazole นอกจากนี้ยังพบว่าจากการตรวจวัดระดับยาทั้งหมด 107 ครั้ง ผู้ป่วยมีระดับยาในช่วงการรักษา (10 – 20 mcg / mL) เพียงร้อยละ 44.86 รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา

คุณลักษณะทางประชากรและทางคลินิก	จำนวน (%)
เพศ	
หญิง	21 (35.59)
ชาย	38 (64.41)
กลุ่มอายุ	
ทารก (1 เดือน - น้อยกว่า 2 ปี)	23 (38.98)
เด็กเล็ก (2 - น้อยกว่า 9 ปี)	20 (33.90)

คุณลักษณะทางประชากรและทางคลินิก	จำนวน (%)
วัยรุ่น (9 - 18 ปี)	16 (27.12)
โรคร่วม	
มีโรคร่วม	55 (93.22)
ไม่มีโรคร่วม	4 (6.78)
ยาที่มีอันตรกิริยาต่อยา Phenytoin	
ได้รับ	57 (96.61)
ไม่ได้รับ	2 (3.39)
ยาอื่นที่ผ่าน Cytochrome P450	
ได้รับ	57 (96.61)
ไม่ได้รับ	2 (3.39)
ยาอื่นที่มี Protein binding สูง	
ได้รับ	55 (93.22)
ไม่ได้รับ	4 (6.78)
ระดับยาในเลือดของ Phenytoin จากการตรวจทั้งหมด 107 ครั้ง	
อยู่ในช่วงการรักษา (10 – 20 mcg / mL)	48 (44.86)
ไม่อยู่ในช่วงการรักษา (< 10 mcg / mL หรือ >20 mcg / mL)	59 (55.14)

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการอยู่ในช่วงการรักษา (Therapeutic index) ของยา phenytoin ในเลือดของผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคลมชักในเด็กอายุ 1 เดือน ถึง 18 ปี ด้วย multivariate logistic regression พบว่า เพศ กลุ่มอายุ การมีโรคร่วม และ การใช้ยาที่มีค่า protein binding สูง ร่วมกับยา phenytoin มีความสัมพันธ์กับระดับยาในเลือดของ phenytoin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p - value < 0.05$) โดยเพศชายมีโอกาสที่ระดับยา phenytoin อยู่นอกช่วงการรักษา 1.65 เท่า เมื่อเทียบกับเพศหญิง ความแตกต่างของช่วงอายุก็มีผลต่อระดับยา phenytoin โดยผู้ป่วยกลุ่มทารก (1 เดือน - 2 ปี) มีโอกาสที่ระดับยา phenytoin อยู่นอกช่วงการรักษา 2.34 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มวัยรุ่น (9– 18 ปี) และผู้ป่วยกลุ่มเด็กเล็ก (2 - 8 ปี) มีโอกาสที่ระดับยา phenytoin จะอยู่ในช่วงการรักษาร้อยละ 39 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มวัยรุ่น (9 – 18 ปี) อีกทั้งผู้ป่วยที่มีโรคร่วมอื่นร่วมกับโรคลมชักจะมีโอกาสที่ระดับยา phenytoin อยู่นอกช่วงการรักษาประมาณ 144 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีโรคร่วม และผู้ป่วยที่มีการใช้ยาที่มีค่า protein binding สูง ร่วมกับยา phenytoin จะมีโอกาสที่ระดับยา phenytoin อยู่นอกช่วงการรักษา 1.28 เท่าเมื่อเทียบกับการไม่ได้ใช้ยาที่มี protein binding สูงร่วมกับยา phenytoin (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อระดับยาในเลือดของ Phenytoin ด้วยการวิเคราะห์ multivariate logistic regression

ตัวแปรต้น	ค่าสัมประสิทธิ์	se	95% CI	*p-value*	OR
เพศ					
ชาย	0.5004	0.0642	-0.6363 -0.3417	0.0000*	1.6493
กลุ่มอายุ					
ทารก	0.8514	0.0790	0.6965 - 1.0063	0.0000*	2.3430
เด็กเล็ก	-0.4890	0.0752	0.3745 - 0.6263	0.0000*	0.6132
โรคร่วม	4.9726	1.010	2.9933 - 6.9520	0.0000*	144.40
ยาอื่นที่มี Protein binding สูง	0.2442	0.0601	0.1264 - 0.3621	0.0000*	1.2766
Constant	-5.1343	1.0103	-7.1144 - 3.1541	0.0000*	

หมายเหตุ: se: standard error; 95 % CI: 95 % confidence interval; OR: odds ratio; *p-value** < 0.05

อภิปรายผล

การศึกษาของผู้วิจัยเป็นการวิจัยภาคตัดขวางแบบย้อนหลัง (retrospective cross-sectional study) เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อระดับยา phenytoin ในเลือดของผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคลมชักในเด็กอายุ 1 เดือน ถึง 18 ปี ด้วยการวิเคราะห์พหุถดถอยทางโลจิสติก (multivariate logistic regression) จากระดับยาที่ตรวจวัดทั้งหมด 107 ครั้ง พบว่าระดับยาอยู่ในช่วงการรักษาเพียงร้อยละ 48 จึงมีความจำเป็นต้องศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อระดับยา อันประกอบไปด้วยปัจจัยด้านเพศ ช่วงอายุ การมีโรคร่วม และการใช้ยาตัวอื่นร่วมกับ phenytoin ผลการศึกษาพบว่าปัจจัยที่ทำให้โอกาสที่ระดับยา phenytoin จะอยู่ในช่วงการรักษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุอยู่ในกลุ่มเด็กเล็ก (2 - 8 ปี) และปัจจัยที่ทำให้มีโอกาสที่ระดับยา phenytoin จะอยู่นอกช่วงการรักษาคือ เพศชาย ผู้ป่วยมีอายุอยู่ในกลุ่มทารก (1 เดือน - 2 ปี) การมีโรคร่วม และ การใช้ยาที่มีค่า protein binding สูง ร่วมกับการใช้ยา phenytoin

การติดตามระดับยา phenytoin จากการศึกษาของ Suzuki, Mimaki, Cox, Koepke, & Hayes, (1994) พบว่าระดับยา phenytoin ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กนั้นมีระดับยาอยู่ในช่วงการรักษาประมาณร้อยละ 50 ส่วนการศึกษาของ Srivastava, Bhartiya, Gavli, Patil and Rajadhyaksha, (2020) นั้นพบว่า มีระดับยาอยู่นอกช่วงการรักษาถึงร้อยละ 80 ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยที่ผู้วิจัยศึกษา ส่วนการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อระดับยา จากการศึกษาในประเทศไทยของ Wisuttiwong (2007); Wisuttiwong,

2007; Mekloy and Treyapsert (2022) รายงานว่าเพศและอายุไม่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทาง pharmacokinetic ของยา phenytoin โดยไม่มีผลทั้งค่า Vmax และ Km ต่างกับการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา phenytoin ในประเทศมาเลเซีย Ismail, Rahman, and Chand (1994) กล่าวว่า ค่า Vmax ของเพศชายและเพศหญิงมีค่าที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจส่งผลต่อระดับยาได้ และอีกการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ระหว่างเพศกับระดับยา (Mir, 2019) ซึ่งสอดคล้องกับผลงานการศึกษาของผู้วิจัยที่เพศและอายุมีผลต่อระดับยา นอกจากนี้มีหลายรายงานการศึกษา (Houghton et al., 1975; Mir, 2019; Rane & Wilson, 1976; Suzuki et al., 1994) พบว่าอายุมีผลต่อระดับยา phenytoin โดยผู้ป่วยกลุ่มทารกมีโอกาสที่ระดับยา phenytoin อยู่นอกช่วงการรักษามากกว่าผู้ป่วยกลุ่มวัยรุ่น และผู้ป่วยกลุ่มเด็กเล็ก มีโอกาสที่ระดับยา phenytoin อยู่ในช่วงการรักษามากกว่าผู้ป่วยกลุ่มวัยรุ่น เนื่องจากอายุเกี่ยวข้องกับความสามารถในการกำจัดยา phenytoin ทำให้ผู้ป่วยในแต่ละช่วงอายุมีอัตราการกำจัดยาที่แตกต่างกัน

การใช้ยาร่วมกันกับยา phenytoin นั้นมีรายงานว่ายาบางตัวส่งผลต่อระดับยา phenytoin เช่น กลุ่มยากันชัก (KaraŹniewicz-Łada et al., 2021; Kutt, 1975; van Dijkman et al., 2018) การศึกษาของ Wolf, McClain, Zurakowski, Dodson, and McManus, (2006) ที่ศึกษาในเด็กที่เข้ารักษาใน intensive care unit (ICU) ด้วยอาการชักและได้รับยา phenytoin พบว่าการได้รับยาร่วมเป็น valproic acid และ cefazolin จะมีผลเปลี่ยนแปลงการจับกันระหว่าง phenytoin กับ protein ทำให้ระดับยาของ phenytoin ในรูปแบบอิสระเพิ่มขึ้น ส่งผลต่อระดับของยาได้ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของผู้วิจัยที่พบว่าการใช้ยาที่มี protein binding สูง ร่วมกับยา phenytoin จะมีโอกาสที่ระดับยา phenytoin อยู่นอกช่วงมากกว่า โดยระดับยาจะต่ำกว่าหรือสูงกว่าช่วงของการรักษานั้นขึ้นกับความสามารถในการแย่งจับโปรตีนในเลือดของยานั้น ๆ กับยา phenytoin

เนื่องจากการศึกษาของผู้วิจัยนี้เป็นการศึกษารูปแบบภาคตัดขวาง (cross-sectional study) ที่ศึกษาเพียงช่วงระยะเวลาใดเวลาหนึ่งโดยไม่ย้อนกลับไปดูในอดีตหรือศึกษาไปข้างหน้า จึงทำให้ผลการศึกษาอาจไม่เป็นตัวแทนของผลลัพธ์ (outcome) ที่เกิดขึ้นทั้งหมด ซึ่งการศึกษารูปแบบนี้อาจจะมีปัจจัยกวน (confounding factors) ที่สามารถเปลี่ยนผลการศึกษาได้ ข้อจำกัดของการศึกษานี้พบว่ามีจำนวนครั้งต่อการตรวจระดับยาในเลือดเพียง 107 ครั้ง จากผู้ป่วย 59 รายเท่านั้น และยังพบการขาดหายไปของข้อมูลบางส่วน ได้แก่ น้ำหนักและส่วนสูงจึงไม่สามารถนำข้อมูลในส่วนนั้นมาวิเคราะห์ในสมการพหุถดถอยทางโลจิสติก (multivariate logistic regression) ได้ อีกทั้งไม่มีข้อมูลในส่วนเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา phenytoin ครั้งแรก ทำให้ไม่สามารถทราบได้อย่างแน่ชัดว่าระดับยาได้เข้าสู่ steady state แล้ว นอกจากนี้การนำผลการตรวจระดับยา phenytoin ครั้งแรกในเลือดของผู้ป่วยมาวิเคราะห์อาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนได้เนื่องจากผู้ป่วยอาจได้รับปัจจัย เช่น ยาที่ใช้ร่วมใหม่ก่อนการเจาะวัดระดับยาใน

เลือด อาจส่งผลให้ระดับยา phenytoin ที่วัดได้นั้นไม่ใช่ระดับยาที่แท้จริง ซึ่งทางผู้วิจัยไม่สามารถหาข้อมูลเวลาการเจาะระดับยาและเวลาบริหารยาต่าง ๆ ได้จากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ได้ ฉะนั้นในอนาคตควรเก็บข้อมูลส่วนนี้เพิ่มเติมจากเวชระเบียนเพื่อให้ได้ข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์ปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อระดับยา phenytoin ได้อย่างแม่นยำมากขึ้น

สรุป

จากการศึกษานี้ ผู้ป่วยเพศชาย อายุอยู่ในกลุ่มทารก (1 เดือน - 2 ปี) การมีโรคร่วม และ การใช้ยาที่มีค่า protein binding สูง ร่วมกับการใช้ยา phenytoin เป็นปัจจัยที่ส่งผลให้ระดับยา phenytoin อยู่นอกช่วงการรักษา ส่วนผู้ป่วยที่มีอายุอยู่ในกลุ่มอายุเด็กเล็ก (2 - 8 ปี) จะเป็นปัจจัยที่ส่งผลให้ระดับยา phenytoin อยู่ในช่วงการรักษา ถ้าหากผู้ป่วยมีปัจจัยดังกล่าวควรติดตามระดับยา phenytoin อย่างใกล้ชิดเพื่อให้การใช้ยาได้ประสิทธิภาพการรักษาที่ดีและมีความปลอดภัยในคนกลุ่มผู้ป่วยเด็กซึ่งถือว่าเป็นกลุ่มที่อ่อนไหว

ข้อเสนอแนะ

ข้อเสนอแนะเพิ่มเติมสำหรับการศึกษาในอนาคตคือ ควบคุมปัจจัยกวนที่อาจส่งผลต่อผลการศึกษา และเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวัดระดับยาในการศึกษา เพื่อเพิ่มความถูกต้องในการทำนายผลทำให้ทราบถึงผลของยาที่ใช้ร่วมตัวอื่นต่อระดับยา phenytoin ในเลือดของผู้ป่วยได้อย่างแม่นยำมากขึ้นรวมถึงเวลาการเจาะระดับยาและเวลาบริหารยาต่าง ๆ ที่อาจมีผลต่อระดับยา

รายการอ้างอิง (References)

Garofalo, E. (2007). Clinical Development of Antiepileptic Drugs for Children. *Neurotherapeutics,* 4(1), 70 - 74.

Houghton, G.W., Richens, A., & Leighton, M. (1975). Effect of age, height, weight and sex on serum phenytoin concentration in epileptic patients. *British Journal of Clinical Pharmacology,* 2(3), 251 - 256. DOI:10.1111/j.1365-2125.1975.tb01583.x

Ismail, R., Rahman, A., & Chand, P. (1994). Pharmacokinetics of phenytoin in routine clinic patients in Malaysia. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics,* 19(4), 245 - 248.

Jun, H., Rong, Y., Yih, C., Ho, J., Cheng, W., & Kiang, T. K. (2020). Comparisons of Four Protein-Binding Models Characterizing the Pharmacokinetics of Unbound Phenytoin in Adult Patients Using Non-Linear Mixed-Effects Modeling. *Drugs in R&D,* 20(4), 343 - 358.

KaraŹniewicz-Łada, M., Główka, A.K., Mikulska, A.A., Główka, F.K., (2021). Pharmacokinetic Drug–Drug Interactions among Antiepileptic Drugs, Including CBD, Drugs Used to Treat COVID-19 and Nutrients. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(17), 9582. DOI:10.3390/ijms22179582

Karol, M.D., Locke, C.S., & Cavanaugh, J.H. (1999). Lack of pharmacokinetic interaction between lansoprazole and intravenously administered phenytoin. *The Journal of Clinical Pharmacology,* 39(12), 1283 - 1289.

Kutt, H. (1975). Interactions of antiepileptic drugs. *Epilepsia,* 16(2), 393 - 402.

Marano, M., Nicoletti, F., Pro, S., Goffredo, B., Cecchetti, C., Piervincenzi, E., . . . Cocciadiferro, D. (2020). Phenytoin intoxication associated with omeprazole administration in a child with defective CYP2C9. *European journal of clinical pharmacology,* 76, 731 - 732.

McDaniel, C.E., Jennings, R., Schroeder, A.R., Paciorkowski, N., Hofmann, M., & Leyenaar, J. (2019). Aligning inpatient pediatric research with settings of care: a call to action. *Pediatrics,* 143(5), e20182648. DOI:10.1542/peds.2018-2648. PMID: 31018987.

Mekloy, L., & Treyaprasert, W. (2022). Population pharmacokinetics of phenytoin in epileptic children and dosage regimens using Monte Carlo simulation. *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences,* 46(2), 208 - 215.

Methaset, K., Sathirakul, K., Limpisood, S., Kulsirirat, T., Leethochawalit, S., Chulsom, N., . . . Rukthong, P. (2019). Prediction of phenytoin concentration using STELLATM as a pharmacokinetic modeling program. *Isan Journal of Pharmaceutical Sciences,* 15(2), 44 - 50.

Mir, S.A. (2019). Effect of age and sex on serum phenytoin concentration in epileptic patients: experience from therapeutic drug monitoring. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology,* 8(8), 1717 – 1721. DOI: 10.18203/2319-2003.ijbcp20193169

Murphy, A., & Wilbur, K. (2003). Phenytoin–Diazepam Interaction. *Annals of Pharmacotherapy*. 37(5), 659 - 663. DOI:10.1345/aph.1C413

Patsalos, P.N., Spencer, E.P., & Berry, D. J. (2018). Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Therapeutic Drug Monitoring,* 40(5), 526 - 548. DOI:10.1097/ftd.0000000000000546

Paul, H.A., Robinson, J.L., & Sadrzadeh, S.H. (2020). Free versus total phenytoin measurements—a case study of phenytoin toxicity *Toxicology Cases for the Clinical and Forensic Laboratory*, 131-133, Academic Press.

Rane, A., & Wilson, J.T. (1976). Clinical pharmacokinetics in infants and children. *Clinical Pharmacokinetics,* 1, 2 - 24. DOI: 10.2165/00003088-197601010-00002. PMID: 1017153.

Srivastava, K., Bhartiya, S., Gavli, V., Patil, R., & Rajadhyaksha, S. (2020). Efficacy, Tolerability and Serum Phenytoin Levels after Intravenous Fosphenytoin Loading Dose in Children with Status Epilepticus. *Indian Pediatr,* 57(3), 218 - 221.

Stiles-Shields, C., Plevinsky, J. M., Psihogios, A. M., & Holmbeck, G. N. (2020). Considerations and future directions for conducting clinical research with pediatric populations during the COVID-19 pandemic. *Journal of Pediatric Psychology,* 45(7), 720-724.

Suzuki, Y., Mimaki, T., Cox, S., Koepke, J., & Hayes, J. (1994). Phenytoin Age-Dose-Concentration Relationship in Children. *Therapeutic Drug Monitoring,* 16(2), 145 - 150.

van Dijkman, S.C., Rauwé, W.M., Danhof, M., & Della Pasqua, O. (2018). Pharmacokinetic interactions and dosing rationale for antiepileptic drugs in adults and children. *British Journal of Clinical Pharmacology,* 84(1), 97 - 111.

Verrotti, A., Iapadre, G., Di Donato, G., Di Francesco, L., Zagaroli, L., Matricardi, S., . . . Iezzi, M. L. (2019). Pharmacokinetic considerations for anti-epileptic drugs in children. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology,* 15(3), 199 - 211.DOI:10.1080/17425255.2019.1575361

Wisuttiwong, P. (2007). *Pharmacokinetic parameters of phenytoin in Thai epileptic children.* Chulalongkorn University. (in Thai).

Wolf, G., McClain, C., Zurakowski, D., Dodson, B., & McManus, M. L. (2006). Total phenytoin concentrations do not accurately predict free phenytoin concentrations in critically ill children. *Pediatric Critical Care Medicine,* 7(5), 505.