

การตรวจติดตามระดับยาในเลือดของยาต้านชัก ณ โรงพยาบาลตำรวจ

นาย วิสิษฐ์	สุรวดี	513 66694 33
นางสาว สุภัทวดี	ตันชีวะวงศ์	513 66883 33
นางสาว อุษาพร	ศรีสุวัจนรีย	513 67179 33

โครงการปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

เภสัชศาสตรบัณฑิต

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2555

Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs at Police General  
Hospital

Wisit	Surawadee	513 66694 33
Supakvadee	Tanchevavong	513 66883 33
Usaporn	Srisuwacharee	513 67179 33

A Senior Project Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement  
for the Bachelor of Science in Pharmaceutical Sciences Program  
Chulalongkorn University 2012

หัวข้อโครงการปริญญาโท	การตรวจติดตามระดับยาในเลือดของยาต้านชัก ณ โรงพยาบาลตำรวจ
นิสิตผู้ดำเนินโครงการ	นางสาวอุษาพร ศรีสุวัจฉ์ 513 67179 33 นายวิสิฏฐ์ สุรวดี 513 66694 33 นางสาวสุภัทวดี ต้นชีวะวงศ์ 513 66883 33
สาขาวิชา	การบริหารทางเภสัชกรรม
อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญาโท	อาจารย์ เกษักรหญิง ดร.ธิดิมา วัฒนวิจิตรกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	พันตำรวจตรีหญิง ดร.อลิศรา แสงวิรุณ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้โครงการปริญญาโทฉบับนี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

..... คณบดี  
(รองศาสตราจารย์ เกษักรหญิง ดร.พิมพ์ พงษ์เพชร)

..... ประธานสาขาการบริหารทางเภสัชกรรม  
(อาจารย์ เกษักรหญิง ดร.ธิดิมา วัฒนวิจิตรกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญาโท  
(อาจารย์ เกษักรหญิง ดร.ธิดิมา วัฒนวิจิตรกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
(พันตำรวจตรีหญิง ดร.อลิศรา แสงวิรุณ)

## คำนำ

โครงการปริญญานิพนธ์เรื่อง การตรวจติดตามระดับยาในเลือดของยาต้านชัก ณ โรงพยาบาล ตำรวจ ภาควิชา เกสัชกรรมปฏิบัติ เพื่อศึกษารูปแบบการให้ยาต้านชัก แบบแผนการตรวจวัดระดับยาในเลือด อันตรกิริยาระหว่างยาต้านชักกับยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน อาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยาต้านชัก และมูลค่าของ ค่าใช้จ่ายในการส่งตรวจ โดยเนื้อหาของรายงานได้ให้รายละเอียดเกี่ยวกับ การทบทวนวรรณกรรม วิธีดำเนินการวิจัย ผลการวิเคราะห์ข้อมูล อภิปราย และสรุปผลการวิจัย

อนึ่ง คณะผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าโครงการปริญญานิพนธ์ฉบับนี้จะเป็นประโยชน์แก่ผู้ที่มาศึกษา ไม่มากก็น้อย เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานประกอบการให้บริการการตรวจติดตามระดับยาในเลือดต่อไป และ หากโครงการปริญญานิพนธ์ฉบับนี้มีข้อผิดพลาดประการใด คณะผู้วิจัยขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

คณะผู้วิจัย

### บทคัดย่อปริญาานิพนธ์

ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) : การตรวจติดตามระดับยาในเลือดของยาต้านชัก ณ โรงพยาบาลตำรวจ  
ชื่อโครงการ (ภาษาอังกฤษ) : THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF ANTIEPILEPTIC DRUGS AT  
POLICE GENERAL HOSPITAL  
หัวหน้าโครงการ : นางสาวอุษาพร ศรีสุวรรณรัชย์ 513 67179 33  
ผู้ร่วมโครงการ : นายวิสิทธิ์ สุรวดี 513 66694 33  
นางสาวสุภัทวดี ตันชีวะวงศ์ 513 66883 33  
อาจารย์ที่ปรึกษา : อาจารย์ เกษักรหญิง ดร.ธิดิมา วัฒนวิจิตรกุล  
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : พันตำรวจตรีหญิง ดร.อลิศรา แสงวิรุณ  
ภาควิชา : เกษักรรรมปฏิบัติ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยในที่มีการใช้ยาต้านชักและมีการตรวจติดตามระดับยาในเลือดที่โรงพยาบาลตำรวจใน 1 ปี (มิถุนายน พ.ศ.2554 – พฤษภาคม พ.ศ. 2555) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษา 1) รูปแบบการให้ยาต้านชัก 2) แบบแผนการตรวจวัดระดับยาในเลือด 3) อันตรกิริยาระหว่างยาต้านชักกับยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน 4) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านชัก และ 5) มูลค่าของค่าใช้จ่ายในการส่งตรวจ

จากการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านชัก (phenytoin, valproic acid, carbamazepine และ phenobarbital) จำนวน 522 คน เป็นผู้ป่วยในที่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือด 57 คน (10.9%) สามารถสืบค้นข้อมูลจากเวชระเบียนได้ทั้งหมด 46 คน เป็นเพศชาย 21 คน เพศหญิง 25 คน มีอายุตั้งแต่แรกเกิด ถึง 98 ปี โดยมีอายุเฉลี่ย  $57.8 \pm 23.4$  ปี สาเหตุที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล มาด้วยอาการชักกำเริบ 24 คน (52.2%) โรคเกี่ยวกับความผิดปกติทางสมอง 12 คน (27.1%) และความผิดปกติอื่นๆ ที่ไม่เกี่ยวข้อง 10 คน (21.7%) ยาต้านชักที่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือด ได้แก่ phenytoin, valproic acid และ phenobarbital รูปแบบการให้ยาต้านชักที่พบมากที่สุด คือ phenytoin ชนิดแคปซูล 100 มิลลิกรัม วันละ 3 เม็ด ก่อนนอน คิดเป็นขนาดยา 300 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 13 คน (28.3%) การตรวจวัดระดับยาในเลือดจากจำนวนทั้งหมด 71 ครั้ง พบสาเหตุการตรวจวัดระดับยา ได้แก่ สงสัยระดับยาค่ากว่าช่วงที่ให้ผลการรักษา 38 ครั้ง (53.5%) สงสัยการเกิดอาการพิษจากยา 1 ครั้ง (1.4%) และสาเหตุอื่นๆ 32 ครั้ง (45.1%) เวลาที่เก็บตัวอย่างเลือดมีการบันทึกอย่างชัดเจน 4 ครั้ง (5.6%) ไม่ชัดเจน 67 ครั้ง (94.4%) ซึ่งเป็นเวลาที่เก็บก่อนให้ยาในครั้งถัดไป ระยะเวลาที่ใช้ในการตรวจวัดระดับยาในเลือดนับตั้งแต่มีการตั้งตรวจวัดจนถึงการพิมพ์ผลของระดับยา พบว่าใช้เวลาน้อยกว่า 1 วัน 53 ครั้ง (74.6%) 1 ถึง 2 วัน 8 ครั้ง (11.3%) และมากกว่า 2 วัน 2 ครั้ง (2.8%) การปรับขนาดยาที่สอดคล้องกับผลของระดับยาในเลือดซึ่งไม่อยู่ในช่วงที่ให้ผลการรักษา 21 ครั้ง (42.9%) อันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกระดับ 1 ระหว่างยาต้านชักกับยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน คือ การใช้ยา phenytoin ร่วมกับ dopamine เป็นจำนวน 2 ครั้ง อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านชักพบเพียง 1 คน ที่มาโรงพยาบาลด้วยอาการพิษจากยา phenytoin ในด้านมูลค่าที่ใช้ในการส่งตรวจระดับยาต้านชักต่อปี คิดเป็นเงิน 16,400 บาท ผลการศึกษานี้เป็นข้อมูลการตรวจติดตามระดับยาในเลือดซึ่งยังไม่มีกรมอบหมายให้เภสัชกรเข้าไปดูแลการให้บริการ สามารถใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานประกอบการให้บริการการตรวจติดตามระดับยาในเลือดของกลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลตำรวจต่อไป

ฝ่ายวิชาการ คณะเภสัชศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

.....  
อาจารย์ที่ปรึกษา

## กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาโครงการปริญญาโทฉบับนี้ ผู้ศึกษาขอกราบขอบพระคุณ อาจารย์ เกศจักรหญิง ดร.ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล อาจารย์ที่ปรึกษา และ พันตำรวจตรีหญิง ดร.อลิศรา แสงวิรุณ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่กรุณาให้คำปรึกษา แนะนำ และช่วยตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องของโครงการนี้ ตลอดจนให้ความรู้และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อโครงการนี้ รวมถึงขอขอบคุณเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลตำรวจทุกท่านที่กรุณาให้ความสะดวกในการทำโครงการครั้งนี้

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญรูปภาพ.....	ฉ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.3 ขอบเขตของการวิจัย.....	2
1.4 กรอบแนวคิดการวิจัย.....	2
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	3
2. ปรีทัศน์วรรณกรรม.....	4
2.1 ระบาดวิทยา.....	4
2.2 อาการชัก.....	5
2.3 โรคลมชัก.....	6
2.4 ประเภทของโรคลมชัก.....	7
2.5 ชาร์กษาโรคลมชัก.....	10
2.6 PHENYTOIN.....	12
2.7 VALPROIC ACID.....	16
2.8 PHENOBARBITAL.....	18
2.9 CARBAMAZEPINE.....	20
2.10 การศึกษาที่เกี่ยวข้อง.....	22
3. วิธีดำเนินการวิจัย.....	25
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	25
3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	25
3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	25
3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	25
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	26
3.6 สถิติที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูล.....	26

## สารบัญ(ต่อ)

	หน้า
4. ผลการวิเคราะห์ข้อมูล และอภิปราย.....	27
4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	27
4.2 รูปแบบการให้ยาในผู้ป่วย.....	28
4.3 แบบแผนการตรวจวัดระดับยาในเลือด.....	32
4.4 สภาวะของผู้ป่วยที่เกี่ยวข้องกับ Pharmacokinetics.....	37
4.5 อันตรกิริยาของยาต้านชักกับยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน.....	40
4.6 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านชัก.....	46
4.7 มูลค่าของค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการส่งตรวจ.....	46
5. สรุปผลการวิจัย.....	47
เอกสารอ้างอิง.....	48
ภาคผนวก.....	49
ภาคผนวก ก.....	50
ภาคผนวก ข.....	51
ภาคผนวก ค.....	52



## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1	International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes..... 8
2.2	การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีปริมาณ Albumin ในเลือดต่ำ..... 15
2.3	การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีปริมาณ Albumin ในเลือดต่ำและเป็นโรคลไต..... 16
4.1	จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามช่วงอายุ..... 27
4.2	รูปแบบการให้ยาด้านชักในโรงพยาบาลตำรวจ..... 29
4.3	ขนาดการใช้ยา Phenytoin..... 31
4.4	ขนาดการใช้ยา Valproic acid..... 31
4.5	ขนาดการใช้ยา Phenobarbital..... 31
4.6	จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามยาที่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือด..... 32
4.7	จำนวนครั้งที่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือดจำแนกตามชนิดของยาด้านชักที่ใช้..... 33
4.8	สาเหตุการตรวจวัดระดับยาในเลือด..... 34
4.9	ค่าระดับยาในเลือดที่วัดได้..... 35
4.10	สาเหตุการตรวจวัดระดับยาในเลือดและระดับยาที่วัดได้..... 35
4.11	การตรวจวัดระดับยาด้านชัก จำแนกตามเวลาที่ตรวจวัดระดับยาในเลือดและเวลาให้ยา..... 36
4.12	ระยะเวลาที่ใช้ในการตรวจวัดระดับยา..... 36
4.13	การปรับขนาดยาด้านชัก..... 37
4.14	ระดับ Albumin และระดับยา Phenytoin ที่ได้จากการตรวจวัด..... 38
4.15	ระดับยา Phenytoin ที่ได้จากการคำนวณปรับตามระดับ albumin..... 39
4.16	จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามการทำงานของตับ..... 40
4.17	จำนวนผู้ป่วยแยกตามการทำงานของไต..... 40
4.18	แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาด้านชักซึ่งมี Significant rating ระดับที่ 1, 2, 3, 4 และ 5..... 42
4.19	ผลของการเกิดอันตรกิริยาซึ่งมี Significant rating ระดับที่ 1 และ 2..... 44

## สารบัญแผนภาพ

แผนภาพที่	หน้า
4.1	สาเหตุที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล..... 28
4.2	รูปแบบยาที่ผู้ป่วยได้รับ..... 28
4.3	จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามยาที่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือด..... 32
4.4	จำนวนครั้งที่เจาะวัดระดับยาในเลือดตามยาด้านซีก..... 33
4.5	ระดับ Albumin ของผู้ป่วยในการตรวจวัดระดับยา..... 38
4.6	จำนวนคู่อันตรกิริยาของยาด้านซีกกับยาอื่นจำแนกตาม significant rating ..... 41

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคลมชักเป็นความผิดปกติของระบบประสาทที่พบได้บ่อยและเป็นปัญหาสำคัญของประเทศไทย อาการชักที่เกิดขึ้นส่งผลเสียต่อสมอง ร่างกาย และจิตใจ การใช้ยาด้านอาการลมชักจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง เพื่อป้องกันผลเสียที่จะเกิดขึ้น การใช้ยาด้านลมชัคนั้น จะต้องเลือกให้เหมาะสมกับประเภทและความรุนแรงของโรคลมชัก โดยยาด้านลมชักที่มีการใช้อยู่ในปัจจุบันแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มได้แก่ ยาด้านชักรุ่นแรก (first – generation antiepileptic drugs) และยาด้านชักรุ่นที่สอง (second – generation antiepileptic drugs) สำหรับยาด้านชักรุ่นแรกเช่น Phenytoin, Carbamazepine, Valproic acid และ Phenobarbitol นั้น มีความจำเป็นที่จะต้องตรวจติดตามวัดระดับยาในเลือดเนื่องจาก ยาด้านชักรุ่นแรกมี therapeutic range แคบ เช่น Phenytoin มีระดับความเข้มข้นที่ให้ผลในการรักษาอยู่ในช่วง 10-20 mg/L ซึ่งอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ถ้าความเข้มข้นของยาสูงกว่า 20 mg/L ส่งผลให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยได้ นอกจากนั้นแล้ว ยาด้านชักบางตัวมีพฤติกรรมการขจัดยาไม่เป็นเส้นตรง (nonlinear pharmacokinetic) ทำให้การขจัดยาไม่แปรผันตามความเข้มข้นของระดับยาในเลือด ผลคือการปรับเปลี่ยนขนาดยาจะไม่เป็นสัดส่วนกับของความเข้มข้นของระดับยาในพลาสมา ทำให้มีความยุ่งยากในการปรับขนาดยา และยาด้านชักแต่ละชนิด ยังมี protein binding ต่างกัน ยาที่สามารถจับกับโปรตีนในพลาสมาได้สูงก็มีโอกาสเกิดพิษจากยาได้ เช่น Phenytoin และ Valproic acid ซึ่งจับกับ โปรตีนในพลาสมาได้สูงมาก (ประมาณ 90 %) จึงต้องระมัดระวังในการใช้ยาในผู้ป่วยที่มี albumin ต่ำ เช่น ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีภาวะบกพร่องของการทำงานของตับและไต มิฉะนั้น ยาที่อยู่ในรูปอิสระจะสูงกว่าปกติมากและอาจทำให้เกิดพิษจากยาได้ ซึ่งจากเหตุผลที่กล่าวมาทั้งหมดนี้จึงมีความจำเป็นที่จะต้องตรวจติดตามระดับยาในเลือดและปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ดังนั้น คณะผู้วิจัยจึงมีความคิดที่จะทำการศึกษา เก็บรวบรวมข้อมูล รูปแบบการให้ยาด้านชัก แบบแผนการตรวจวัดระดับยาในเลือด อันตรกิริยาระหว่างยาด้านชักกับยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาด้านชัก และมูลค่าของค่าใช้จ่ายในการส่งตรวจ เพื่อให้การใช้ยาด้านชักมีประสิทธิภาพในการรักษาและมีความปลอดภัยสูงสุด

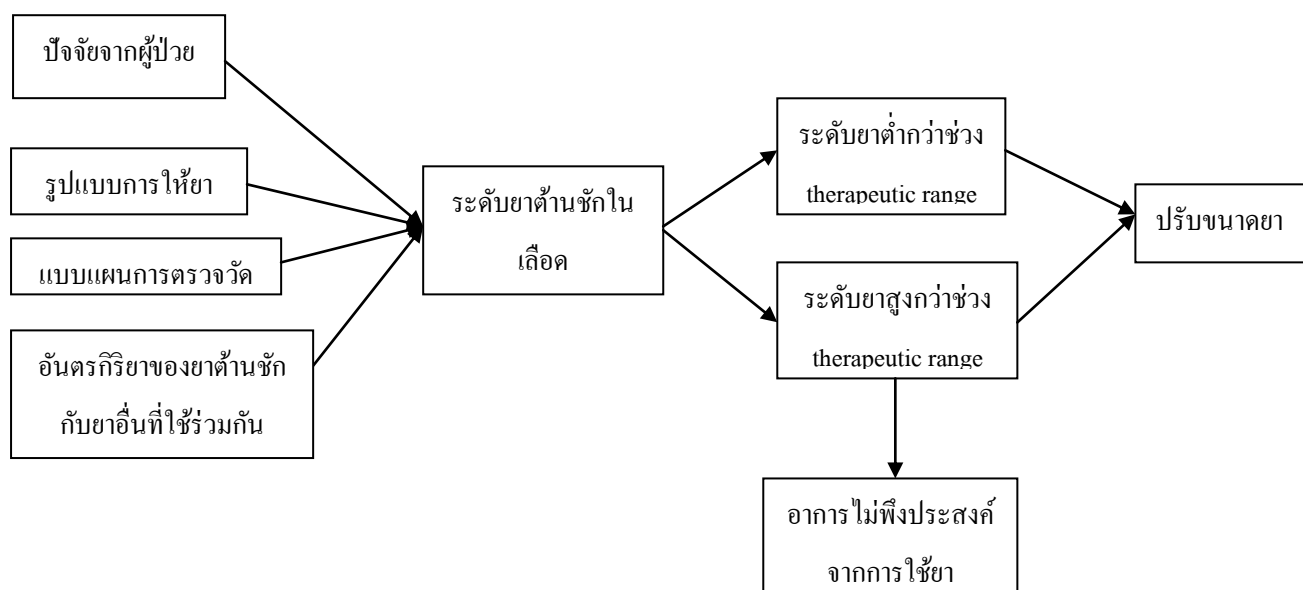
## 1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

- เพื่อศึกษา
1. รูปแบบการให้ยาด้านซีก
  2. แบบแผนการตรวจวัดระดับยาด้านซีกในเลือด
  3. อันตรกิริยาระหว่างยาด้านซีกกับยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน
  4. อาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยาด้านซีก
  5. มูลค่าของค่าใช้จ่ายในการส่งตรวจ

## 1.3 ขอบเขตของการวิจัย

ทำการศึกษาโดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective study) จากเวชระเบียนผู้ป่วยในของโรงพยาบาลตำรวจ ระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2554 – 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2555

## 1.4 กรอบแนวคิดการวิจัย



### นิยามศัพท์เฉพาะ

ปัจจัยจากผู้ป่วย : อายุ, เพศ, albumin, liver enzyme, serum creatinine

รูปแบบการให้ยา : ขนาดยา (dose), รูปแบบของยา (dosage form), ระยะเวลาในการให้ยา (dosing interval)

แบบแผนการตรวจวัด : sampling time, ระยะเวลาที่ใช้ในการตรวจวัดระดับยา

## 1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทราบถึงข้อมูลการใช้ยาต้านชักได้แก่ Phenytoin, Carbamazepine, Valproic acid และ Phenobarbitol และการตรวจติดตามวัฏระดับยาในเลือด เพื่อเป็นแนวทางในการให้บริการตรวจติดตามวัฏระดับยาในเลือด และทำให้การใช้ยาต้านชักมีประสิทธิภาพในการรักษา มีความปลอดภัยสูงสุด รวมทั้งลดอันตรายที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา

## บทที่ 2

### ปริทัศน์วรรณกรรม

โรคลมชักเป็นโรคทางระบบประสาทที่พบบ่อย และ เป็นปัญหาสำคัญของสาธารณสุขไทย จากข้อมูลของ WHO พ.ศ. 2547 ระบุว่าโรคลมชักเป็นภาวะผิดปกติของสมองที่รุนแรงที่สุด และเป็นโรคทางระบบประสาทที่พบบ่อยที่สุดในการให้บริการทางการแพทย์ระดับปฐมภูมิ ดศิยภูมิ และเฉพาะทางทั่วโลก สำหรับประเทศไทยสถาบันประสาทวิทยาได้สำรวจปัญหาทางการแพทย์ด้านโรคระบบประสาทเมื่อ พ.ศ.2548 โดยใช้แบบสอบถามไปยังแพทย์ทั่วประเทศ พบว่า โรคลมชักเป็นปัญหาทางระบบประสาทที่พบบ่อยเป็นอันดับ 4 รองจากโรคปวดศีรษะ ปวดหลังและภยันตรายต่อสมองตามลำดับ

#### 2.1 ระบาดวิทยา

ข้อมูลจากการสำรวจสถานะสุขภาพอนามัยของคนไทยเมื่อ พ.ศ. 2534-2535 โดยสถาบันวิจัยสาธารณสุขไทย สำรวจผู้ป่วยที่มีอาการชักโดยการสัมภาษณ์ พบว่า คนไทยที่มีอายุตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป (เพื่อแยกอาการชักจากไข้) เคยชักแบบเกร็งหรือหมดสติครั้งหนึ่งในชีวิต มีอัตรา 29.2 : ประชากร 1000 คน และที่ยังมีอาการชักอยู่ (โรคลมชัก) ภายใน 2 ปี ในอัตรา 5.9 : ประชากร 1000 คน การสำรวจในปี พ.ศ. 2541 โดยกรมสุขภาพจิตร่วมกับภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พบความชุกของโรคลมชักในกรุงเทพฯ ในอัตรา 7 : ประชากร 1000 คน และสำรวจที่จังหวัดนครราชสีมาในปี พ.ศ. 2543 พบความชุกของโรคลมชัก 7.2 : ประชากร 1000 คน จากผู้ที่เคยชักในอัตรา 20.8 : ประชากร 1000 คน จากการสำรวจทั้งสามพบว่าความชุกของโรคลมชักอยู่ในระหว่าง 5.9-7.2 ต่อประชากร 1000 คน ถ้าคำนวณจากประชากรของประเทศในปัจจุบันจำนวน 65 ล้านคน คาดว่าจะมีผู้ป่วยโรคลมชัก 383,500 ถึง 468,000 คน และจากการสำรวจศักยภาพของการให้บริการของโรงพยาบาลของรัฐทุกระดับโดย สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทยในปีพ.ศ. 2543 พบว่าการตรวจหาระดับยากันชักในเลือดทำได้ร้อยละ 47.4 นอกจากนี้ทางสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย ร่วมกับคณะแพทยศาสตร์และโรงพยาบาลศูนย์อีกหลายแห่งได้สำรวจระหว่างเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2546 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2547 รวม 15 โรงพยาบาลทั่วทุกภาค พบว่า ชนิดของอาการชักที่พบบ่อยที่สุด คือ generalized tonic-clonic (ร้อยละ 44.6) และรองลงมาคือชนิด focal seizure with secondary generalized tonic-clonic (ร้อยละ 25.9) ส่วนการใช้ยาเป็น monotherapy ร้อยละ 69.7 ยาที่ใช้บ่อยที่สุดในผู้ที่อายุมากกว่า 15 ปี คือ phenytoin (ร้อยละ 44) รองลงมาคือ Phenobarbital (ร้อยละ 30)

## 2.2 อาการชัก (Seizure)

คือ อาการที่เกิดจากภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างเฉียบพลันของการทำงานของเซลล์สมองโดยมีการปลดปล่อยคลื่นไฟฟ้าที่ผิดปกติ (epileptiform activity) ออกมาจากเซลล์สมองจำนวนมากพร้อมๆ กัน จากตำแหน่งหนึ่งกระจายไปสู่สมองส่วนอื่นๆ อาการชักนั้น เกิดได้จากหลายสาเหตุ ซึ่งผู้ป่วยที่มีอาการชักไม่จำเป็นต้องเป็นโรคลมชักเสมอไป

### ประเภทของอาการชัก

จำแนกตาม ILAE (International League Against Epilepsy classification) 1981 ได้เป็น 3 ประเภท ได้แก่

#### 1. Partial seizure

เป็นการชักซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าสมองจาก cortical area ส่วนใดส่วนหนึ่ง ลักษณะอาการชักจะขึ้นอยู่กับบริเวณของสมองที่มีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าสมอง ถ้าผู้ป่วยยังมีสติ และสามารถตอบสนองอย่างเหมาะสมระหว่างมีอาการชัก เรียกว่า simple partial seizure (อาการชักเฉพาะที่แบบมีสติ) แต่ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงการรับรู้และไม่สามารถตอบสนองอย่างเหมาะสม เรียกว่า complex partial seizure (อาการชักที่แบบขาดสติ)

1.1 simple partial seizure ลักษณะอาการชักขึ้นอยู่กับตำแหน่งของสมองที่เกิดการชัก เช่น การชักที่เกิดจากสมองส่วน occipital cortex ผู้ป่วยอาจเห็นแสงวาบ การชักจากสมองส่วน motor cortex อาจมีอาการเกร็งและ/หรือกระตุกของส่วนของร่างกายด้านตรงข้าม ส่วนการชักที่เกิดจากสมองส่วน sensory cortex ผู้ป่วยจะมีความรู้สึกผิดปกติ เช่น ปวดเสียวของส่วนร่างกายด้านตรงข้ามเป็นช่วงสั้นๆ เป็นต้น

1.2 complex partial seizure ผู้ป่วยอาจมีอาการเหม่อลอย บางครั้งอาจดูเหมือนรู้ตัวแต่ไม่สามารถตอบสนองต่อคำถามได้เป็นปกติ หรืออาจจะแสดงพฤติกรรมผิดปกติซึ่งเรียกว่า automatisms เช่น ทำปากขมุบขมิบ ทำท่าทางแปลกๆ เคี้ยวปาก เลียริมฝีปาก คัดนิ้ว พุดซ้าๆ เดิน วิ่ง ดึงหรือถอดเสื้อผ้า อาการชักเหล่านี้มักจะนานเป็นนาที ส่วนใหญ่ไม่เกิน 2-3 นาที หลังจากนั้นจะเข้าสู่ post-ictal phase โดยมักจะเชื่องซึม สับสน ปวดศีรษะหรือนอนหลับ ซึ่งอาจจะเป็นอยู่นานหลายนาทีถึงหลายชั่วโมง เมื่อรู้สึกตัวดีแล้วมักจะจำเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นไม่ได้

1.3 Partial seizure evolving to secondarily generalized tonic clonic seizure (ชักเฉพาะที่ตามด้วยชักเกร็งกระตุกทั้งตัว) ลักษณะอาการเริ่มจากอาการชักเฉพาะที่และดำเนินต่อไปเป็นการชักทั้งตัว

## 2. Generalized seizure (อาการชักทั้งตัว)

เกิดจากความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองพร้อมกันทั้ง 2 ข้าง มีหลายชนิด ได้แก่

### 2.1 Absence seizure (ชักเหม่อ) ส่วนใหญ่เริ่มเป็นในเด็ก จำแนกเป็น

2.1.1 Typical absence การชักเป็นลักษณะเหม่อลอยไม่รู้ตัว นานประมาณ 5-10 วินาที ถ้าชักนานกว่า 10 วินาที อาจมี automatism เช่น ตากระพริบ เลี้ยวริมฝีปากกรวมด้วย หลังชักผู้ป่วยจะรู้ตัวทันที ไม่มี post-ictal phase แต่จำเหตุการณ์ระหว่างชักไม่ได้ ในบางคนอาจชักได้บ่อยมากถึงวันละกว่า 100 ครั้ง มักพบในเด็กที่มีพัฒนาการปกติ

2.1.2 Atypical absence อาการชักเป็นนานกว่า Typical absence ส่วนใหญ่มีกล้ามเนื้อเกร็งหรือตัวอ่อนปวกเปียก และมักร่วมกับมีอาการชนิดอื่น มักพบในเด็กที่มีพัฒนาการช้า อาจแยกได้ยากจาก complex partial seizure จากอาการทางคลินิก

2.2 Generalized tonic-clonic seizure (ชักเกร็งกระตุกทั้งตัว) ผู้ป่วยจะหมดสติร่วมกับมีอาการเกร็งของกล้ามเนื้อทั้งตัว นานไม่เกิน 30 วินาที ตามด้วยกล้ามเนื้อกระตุกเป็นจังหวะ นานประมาณ 1-2 นาที และอาจมีอาการร่วม เช่น กัดลิ้น ปัสสาวะราด เป็นต้น โดยทั่วไปการชักจะมีระยะเวลารวมไม่เกิน 5 นาที หลังหยุดชักผู้ป่วยมักจะมี post-ictal phase เช่น สับสน หรือหลับไปสักระยะหนึ่ง เมื่อรู้สึกตัวแล้ว อาจมีอาการปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ

2.3 Generalized clonic seizure (ชักกระตุกทั้งตัว) ผู้ป่วยหมดสติร่วมกับมีการชักที่มีกล้ามเนื้อทั้งตัวกระตุกเป็นจังหวะโดยไม่มีอาการเกร็ง

2.4 Generalized tonic seizure (ชักเกร็งทั้งตัว) ผู้ป่วยหมดสติร่วมกับมีการชักที่มีกล้ามเนื้อเกร็งทั้งตัวโดยไม่มีอาการกระตุก

2.5 Atonic seizure (ชักตัวอ่อน) เป็นการชักที่มีกล้ามเนื้ออ่อนเปลี้ยทั้งตัวทันที ทำให้ผู้ป่วยล้มลงแล้วสามารถลุกขึ้นได้ทันที อาการชักมีระยะเวลาสั้นมาก ส่วนใหญ่มักจะพบในผู้ป่วยที่มีพัฒนาการช้า

2.6 Myoclonic seizure (ชักสะดุ้ง) เป็นการชักที่มีกล้ามเนื้อกระตุกคล้ายสะดุ้ง มักกระตุกที่แขนสองข้าง อาจจะกระตุกครั้งเดียวหรือเป็นช่วงสั้นๆ ไม่กี่ครั้งแต่ไม่เป็นจังหวะ อาการกระตุกแต่ละครั้งนานเพียงเสี้ยววินาที

3. Unclassified seizure เป็นอาการชักที่ไม่สามารถจำแนกได้ว่าเป็น partial หรือ generalized seizure เช่น infantile spasms เป็นต้น

## 2.3 โรคลมชัก (Epilepsy)

คือ โรคที่ผู้ป่วยมีอาการชักซ้ำโดยที่ไม่มีปัจจัยกระตุ้น (Precipitating factor) ชัดเจน อาจพบพยาธิสภาพในสมองหรือไม่ก็ได้ ในกรณีผู้ป่วยชักครั้งแรกร่วมกับมีคลื่นสมองผิดปกติแบบ epileptiform discharge หรือมีรอยโรคในสมอง จะมีโอกาสชักซ้ำสูง



ผู้ป่วยที่มีอาการชักจากความเจ็บป่วยปัจจุบัน เช่น ความผิดปกติทางเมตาบอลิก จากยา หรือใช้สูงในเด็ก โดยที่ไม่ได้มีพยาธิสภาพที่สมองชัดเจน จัดเป็นการชักที่มีปัจจัยชักนำ (provoked seizure) จึงไม่ถือว่าเป็นโรคลมชัก

## 2.4 ประเภทของโรคลมชัก

การจำแนกประเภทโรคลมชักตาม International League Against Epilepsy classification of epilepsies and epileptic syndromes ปีค.ศ. 1989 (ตารางที่ 1) เป็นการจำแนกโรคลมชักตามลักษณะของการชักและความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองเป็นหลัก ร่วมกับลักษณะอื่นๆ เช่น อายุที่เริ่มเกิดการชัก สถิติปัญหาของผู้ป่วย การตรวจร่างกายทางระบบประสาท และสาเหตุของโรคลมชักในผู้ป่วยมาช่วยประกอบ สามารถจำแนกเป็น 4 ประเภท ได้แก่

1. Localization related (focal) epilepsy ได้แก่ กลุ่มโรคลมชักที่มีอาการชักแบบ partial seizure มีคลื่นไฟฟ้าสมองที่ผิดปกติ เริ่มจากสมองส่วนใดส่วนหนึ่ง

2. Generalized epilepsy ได้แก่ กลุ่มโรคลมชักที่มีอาการชักแบบ generalized seizure มีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าสมองจาก cortical area ทั้ง 2 ซีกของสมองพร้อมกันตั้งแต่เริ่มแรกขณะที่มีอาการชัก

3. Undetermined epilepsy ได้แก่ กลุ่มโรคลมชักที่ยังไม่สามารถจำแนกได้ชัดเจนว่าอยู่ในกลุ่ม localization related epilepsy หรือ generalized epilepsy

4. Special syndrome ได้แก่ กลุ่มโรคลมชักอื่นๆ ที่มีลักษณะและการพยากรณ์โรคที่จำเพาะกับกลุ่มอาการนั้นๆ

นอกจากนี้ยังมีการจำแนกกลุ่มโรคลมชักแต่ละประเภท ตามสาเหตุของการชักและพยาธิสภาพในสมอง ได้เป็น 3 ประเภท ดังนี้

1. Idiopathic หมายถึง กลุ่มโรคลมชักที่ผู้ป่วยไม่ได้มีพยาธิสภาพในสมองและน่าจะมีสาเหตุมาจากปัจจัยทางพันธุกรรม

2. Symptomatic หมายถึง กลุ่มโรคลมชักที่ผู้ป่วยมีพยาธิสภาพในสมองซึ่งทำให้เกิดอาการชักในผู้ป่วยรายนั้น เช่น เนื้องอกในสมอง

3. Cryptogenic หมายถึง กลุ่มโรคลมชักที่น่าจะมีพยาธิสภาพในสมองแต่การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการด้วยวิทยาการในปัจจุบันยังไม่สามารถตรวจพบพยาธิสภาพได้

ตารางที่ 2.1 International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes (*Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1989*)

**1. Localization-related (focal, local, partial) epilepsies and syndromes**

- 1.1 Idiopathic (with age-related onset)
  - Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes
  - Childhood epilepsy with occipital paroxysms
  - Primary reading epilepsy
- 1.2 Symptomatic
  - Chronic progressive epilepsia partialis continua of childhood (Kojewnikowus syndrome)
  - Syndromes characterized by seizure with specific modes of precipitation (i.e. reflex epilepsy)
  - Temporal lobe epilepsy (amygdalohippocampal, lateral)
  - Frontal lobe epilepsies (supplementary motor, cingulate, anterior frontopolar, orbitofrontal, dorsolateral, opercular, motor cortex)
  - Parietal lobe epilepsies
  - Occipital lobe epilepsies
- 1.3 Cryptogenic

**2. Generalized epilepsies and syndromes**

- 2.1. Idiopathic (with age-related onset)
  - Benign neonatal familial convulsions
  - Benign neonatal convulsions
  - Benign myoclonic epilepsy in infancy
  - Childhood absence epilepsy
  - Juvenile absence epilepsy (pyknolepsy)
  - Juvenile myoclonic epilepsy (impulsive petit mal)
  - Epilepsy with grand mal seizures (generalized tonic-clonic seizures) on awakening
  - Other generalized idiopathic epilepsies not defined above
  - Epilepsies with seizures precipitated by specific modes of activation
- 2.2. Cryptogenic or symptomatic
  - West syndrome (infantile spasms, Blitz-Nick-Salaam Krampfe)
  - Lennox-Gastaut syndrome

<p>Epilepsy with myoclonic-astatic seizures</p> <p>Epilepsy with myoclonic absences</p> <p>2.3. Symptomatic</p> <p>2.3.1 Nonspecific cause</p> <p>Early myoclonic encephalopathy</p> <p>Early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst</p> <p>Other symptomatic generalized epilepsies not defined above</p> <p>2.3.2 Specific syndromes</p> <p>Epileptic seizures complicating disease states</p>
<p><b>3. Epilepsies and syndromes undetermined whether focal or generalized</b></p> <p>3.1. With both generalized and focal seizures</p> <p>Neonatal seizures</p> <p>Severe myoclonic epilepsy in infancy</p> <p>Epilepsy with continuous spike-wave activity during slow-wave sleep</p> <p>Acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome)</p> <p>Other undetermined epilepsies not defined above</p> <p>3.2. Without unequivocal generalized or focal features</p>
<p><b>4. Special syndromes</b></p> <p>4.1. Situation-related seizures</p> <p>Febrile convulsions</p> <p>Isolated seizures or isolated status epilepticus</p> <p>Seizures occurring only with acute metabolic or toxic event</p>

สาเหตุของอาการชัก จำแนกตามปัจจัยชักนำได้เป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

1. Provoked seizure หมายถึง อาการชักที่เกิดจากมีปัจจัยทำให้ seizure threshold ลดลงชั่วคราว ได้แก่

- Alcohol หรือ drug withdrawal เช่น ยากลุ่ม benzodiazepine
- การเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิก เช่น hypoglycemia, hyperglycemia, hyponatremia, hypocalcemia
- สารเสพติดและ CNS stimulant อื่นๆ เช่น amphetamine
- Eclampsia
- การบาดเจ็บของศีรษะ

- การติดเชื้อในสมองและเยื่อหุ้มสมอง
- ไข้สูงในเด็ก

2. Unprovoked seizure หมายถึง อาการชักที่เกิดขึ้นโดยไม่มีปัจจัยชักนำมาเกี่ยวข้อง ซึ่งการชักในกลุ่มนี้ส่วนหนึ่งจะเป็นการชักครั้งแรกของผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชัก

## 2.5 ยารักษาโรคลมชัก

ยารักษาโรคลมชักหรือยาด้านชักอาจแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ดังนี้

### 1. ยาด้านชักรุ่นแรก (Conventional Antiepileptic Drugs)

ยาในกลุ่มนี้เป็นยาด้านชักตัวแรกๆ ที่ค้นพบด้วยความบังเอิญ มักมีผลข้างเคียงที่รุนแรงและมีประสิทธิภาพไม่สูงมากนัก แต่ก็ยังมีบางตัวที่ใช้กันมาจนถึงปัจจุบัน ยาด้านชักที่อยู่ในกลุ่มนี้ เช่น

Ethosuximide	Phenobarbital	Valproic acid
Carbamazepine	Phenytoin	
Clonazepam	Primidine	

### 2. ยาด้านชักรุ่นที่สอง (Novel Antiepileptic Drugs)

เป็นยาด้านชักที่คิดขึ้นมาหลังจากยาด้านชักในกลุ่ม Conventional Antiepileptic Drugs มีการพัฒนาโดยอาศัยหลักการกลไกการเกิดอาการชัก เพื่อลดผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาและเพิ่มประสิทธิภาพของการต้านชัก อย่างไรก็ตาม ยาด้านชักในกลุ่มนี้บางตัวเป็นยาใหม่ซึ่งก็ยังไม่ทราบกลไกการต้านชักเช่นกัน ยาด้านชักที่อยู่ในกลุ่มนี้ เช่น

Clobazam	Levetiracetam	Zonisamide
Felbamate	Oxcarbazepine	Lamotrigine
Gabapentin	Topiramate	Vigabatrin

## กลไกการต้านชัก

ยาด้านชักจะมีหน้าที่ยับยั้งการส่งกระแสประสาทที่ผิดปกติ โดยใช้กลไกต่างๆ เหล่านี้

### 1. การออกฤทธิ์ที่ Ion Channel

1.1 Sodium Channel ยาด้านชักที่ปิดกั้น Sodium Channel จะมีกลไกการยับยั้งการส่งกระแสประสาทในช่วง Depolarization ทำให้เนื้อเยื่อนั้นไม่สามารถถูกกระตุ้นให้เกิด Action potential ได้

1.2 Calcium Channel แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ voltage regulated calcium channel ซึ่งมี subtype ย่อยได้แก่ T-, L-, N- และ P-type channel และ calcium channel แบบ receptor regulated calcium channel มี subtype ย่อยที่สำคัญ คือ glutamate receptor subtype N-methyl-D-aspartate (NMDA) โดยเชื่อกันว่าการเกิดอาการชัก น่าจะมาจากการกระตุ้นของ Thalamic pacemaker ที่

สมองส่วน Thalamus ด้วยบทบาทของ calcium channel ซึ่งสมองส่วนนี้มี T-type calcium channel อยู่มาก การปิดกั้น calcium channel บริเวณนี้จึงน่าจะช่วยลดอาการชักได้

## 2. การออกฤทธิ์ผ่าน GABA หรือ Chloride ionophore complex

GABA เป็นสารสื่อประสาทในกลุ่ม inhibitory neurotransmitter มีฤทธิ์ช่วยลดอาการชักได้ ดังนั้น การให้ยาที่สามารถเพิ่มปริมาณของ GABA ได้ก็จะสามารถลดอาการชักได้เช่นกัน โดยกลไกการเพิ่ม GABA มีทั้งการกระตุ้นให้ GABA หลั่งผ่านการปิดกั้น GABA<sub>A</sub> receptor การยับยั้งการดูดกลับ GABA และการยับยั้งการทำลาย GABA ผ่าน GABA-T enzyme

## 3. การออกฤทธิ์ผ่านตัวรับ Excitatory Amino Acid

ระหว่างการเกิด Depolarizing Shift จะมีการหลั่ง glutamate และ aspartate ออกมามาก ซึ่ง glutamate สามารถจับกับตัวรับแบบ NMDA ได้ โดยที่ NMDA glutamate receptor เป็น Excitatory Amino Acid ที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของ calcium channel ทำให้มีการกระตุ้นให้ calcium channel ทำงานมากขึ้น เกิดการแอสประสาทที่ผิดปกติได้ ดังนั้นยาที่ปิดกั้นตัวรับ Excitatory Amino Acid จึงสามารถลดการชักได้

## 4. การออกฤทธิ์ผ่านตัวส่งลำดับที่ 2 (Secondary messenger)

ยาที่ออกฤทธิ์ในการยับยั้ง enzyme Cyclic nucleotide kinase, Protein kinase C และ Calmodulin dependent protein kinase ซึ่งเป็น enzyme สำคัญในการส่งสัญญาณลำดับที่ 2 ได้ จะสามารถลดการเกิดอาการชักได้

## การเกิดอันตรกิริยา

### 1. อันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์

อันตรกิริยาประเภทนี้อาจเกิดจากการไม่เข้ากันทางเคมี การเพิ่มหรือลด bioavailability ของยา การรบกวนการกระจายตัวของยา การทำลาย หรือการขจัดออกของยา ซึ่งอันตรกิริยาประเภทนี้อาจทำให้ยาเสื่อมสภาพ ไม่สามารถไปออกฤทธิ์ที่บริเวณที่ต้องการ และมีปริมาณยาในเลือดมากขึ้นหรือน้อยลงได้

### 2. อันตรกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์

อาจเกิดจากการแย่งจับตัวรับกัน การเสริมฤทธิ์หรือต้านฤทธิ์กัน หรือการเกิดอันตรกิริยาที่เกี่ยวข้องกับกลไกหลายกลไก

## ข้อบ่งชี้ของการส่งตรวจระดับยากันชักในเลือด

1. ใช้ประกอบกับอาการเพื่อประเมินว่ายากันชักนั้นควบคุมอาการชักไม่ได้
2. เพื่อใช้ประกอบกับอาการผิดปกติทางคลินิกที่อาจจะเกิดจากระดับยากันชักสูงเกิน
3. ฝ้าดูระดับยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลายชนิด ที่อาจจะเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา
4. ฝ้าดูระดับยากันชักในภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงระดับโปรตีนในเลือด เช่น การตั้งครรภ์ โรคตับ โรคไต เป็นต้น

## 5. เพื่อประเมินดูความสม่ำเสมอในการรับประทานยาของผู้ป่วย

ในการศึกษาครั้งนี้ทางกลุ่มผู้ศึกษาต้องการศึกษารูปแบบการให้ยาด้านชัก รูปแบบการตรวจวัดระดับยาด้านชักและอันตรกิริยาของยาที่ใช้ร่วมกับยาด้านชักเป็นหลัก ซึ่งกลุ่มยาที่กลุ่มผู้ศึกษาสนใจได้แก่ ยา Phenytoin, Valproic acid, Phenobarbital และ Carbamazepine ซึ่งมีรายละเอียดของยาดังนี้

### 2.6 PHENYTOIN

เป็นยาในกลุ่ม Hydantoin ซึ่งใช้ในการรักษาโรคลมชัก Tonic-clonic แบบเรื้อรัง, Partial Seizures และ acute generalized status epilepticus หลังจากควบคุมด้วย intravenous benzodiazepine ได้แล้ว

Phenytoin มี 2 รูปแบบ คือ แบบรับประทานใช้สำหรับป้องกันการชักแบบ Tonic-clonic และ Partial Seizures และแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ใช้ในการรักษาอาการชักแบบเฉียบพลัน ซึ่งฤทธิ์ในการต้านชักของ phenytoin เกิดจากการยับยั้งการเกิด action potential โดยการยั้งระยะ depolarization ออกไปโดยการปิดกั้น sodium ion channel ทำให้การแพร่กระจายของสัญญาณไฟฟ้าที่ผิดปกติการชักลดลง

#### Therapeutic Toxic Concentrations

ระดับยา Phenytoin ในช่วงการรักษาปกติคือ 10-20  $\mu\text{g/ml}$  (ทั้งรูปจับและไม่จับกับ Albumin) แต่ Phenytoin เป็นยาที่จับกับ Albumin ประมาณ 90% ซึ่งทำให้ระดับยาในเลือดของผู้ป่วยไม่แน่นอนและแตกต่างกันในแต่ละบุคคล โดยระดับยาที่มีผู้ป่วยตอบสนองสูงสุดคือ 15 – 20  $\mu\text{g/ml}$  แต่ก็มีผู้ป่วยบางรายเกิดอาการข้างเคียงจากยา เช่น ระบบประสาทส่วนกลางถูกกด สับสน และอ่อนแรง

ระดับยาที่ทำให้เกิดพิษคือ มากกว่า 20  $\mu\text{g/ml}$  จะทำให้เกิดอาการตาดำกระตุก, เกิน 30  $\mu\text{g/ml}$  จะทำให้เกิดอาการเดินเซ พูดตะกุกตะกัก และอาจมีอาการเหมือนได้รับพิษจาก Alcohol, เกิน 40  $\mu\text{g/ml}$  จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ เหงื่อซซา สับสนอย่างรุนแรง และ โคม่า, ขนาดยา 50-60  $\mu\text{g/ml}$  จะเหนียวน้ำให้เกิดอาการชัก ซึ่งถ้าเกิน 100  $\mu\text{g/ml}$  จะทำให้เสียชีวิตได้ ผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับระดับยาอื่นๆ เช่น ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ผลต่อการทำงานของตับ และผลต่อการมองเห็น นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงที่ไม่สัมพันธ์กับระดับยา เช่น ขนขึ้นมากกว่าปกติ เหงือกบวม ขาด Folic acid Vitamin D (เนื่องจาก Phenytoin ขัดขวางการดูดซึม vitamin และแร่ธาตุดังกล่าว) กระจกอ่อน systemic lupus erythemus และอาการชาตามปลายประสาท ซึ่งการทดลองในหนู mouse พบว่ามี  $LD_{50} = 150 \text{ mg/kg}$  และในหนู rat มี  $LD_{50} = 1635 \text{ mg/kg}$

Phenytoin จัดอยู่ในกลุ่ม Pregnancy category D

### Absorption of Phenytoin

การให้ยาทาง Parenteral มี 2 รูปแบบ คือ

1. Phenytoin sodium ซึ่งจะมี Phenytoin 92% w/w เป็นสารที่ไม่ละลายน้ำต้องเติม ethanol และ propylene glycol ลงไปเพื่อช่วยละลาย และต้องปรับ pH ให้อยู่ในช่วง 10-12 ซึ่งจะทำให้เจ็บปวดมากเมื่อนิด Phenytoin sodium เข้ากล้ามเนื้อ นอกจากนี้เมื่อนิด Phenytoin sodium เข้าไปแล้ว pH จะลดลงน้อยกว่า 10 ทำให้เกิดการตกตะกอนทำให้การดูดซึม Phenytoin มีอัตราเร็วลดลง ส่วนการให้ Phenytoin sodium ผ่านทางหลอดเลือดดำจะทำให้ความดันของผู้ป่วยไม่คงที่หรือช็อกได้ ควรนิด Phenytoin sodium ซ้ำๆ หรือผสม normal saline จนได้ความเข้มข้น 10 mg/ml แล้วให้ในอัตราเร็วไม่เกิน 50 mg/min ซึ่งควรให้ยาให้เร็วที่สุดหลังผสม และต้องกรองผ่าน 0.22  $\mu\text{m}$  in-line เพื่อกำจัดยาที่ตกตะกอนออก

2. Fosphenytoin มีการพัฒนาขึ้นมาเพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาที่เกิดจาก Phenytoin Sodium แบบนิด โดย Fosphenytoin เป็น Prodrug ของ Phenytoin Sodium ที่อยู่ในรูป phosphate ester มี Phenytoin 92% w/w เช่นเดียวกับ Phenytoin sodium ซึ่ง Fosphenytoin สามารถเปลี่ยนเป็น Phenytoin Sodium ได้อย่างสมบูรณ์ (เปลี่ยนได้ 100%) และรวดเร็ว (Half-life ประมาณ 15 นาที) แต่มีความระคายเคืองน้อยกว่า (มีเพียงอาการคัน หรือรู้สึกร้อนไหม้ชั่วคราวบริเวณที่นิด) และเพื่อป้องกันการสับสนจึงได้กำหนดหน่วยของ Fosphenytoin เป็น PE (Phenytoin Sodium Equivalent) โดย Fosphenytoin จำกัดอัตราเร็วในการให้สูงสุดที่ 150 PE/min ในการนิดเข้ากล้ามเนื้อ Fosphenytoin มีการดูดซึมได้สมบูรณ์ (ดูดซึมได้ 100%) และรวดเร็ว (มีปริมาณยาในเลือดสูงสุดที่ 30 นาที) อย่างไรก็ตาม Fosphenytoin ถูกสงวนไว้ใช้กับผู้ป่วยที่มีความดันเลือดไม่คงที่ที่ต้องนิด Phenytoin เข้าหลอดเลือดดำ หรือผู้ป่วยที่ต้องการนิด Phenytoin เข้ากล้ามเนื้อเท่านั้น

ทางการรับประทาน Phenytoin มี 3 รูปแบบ คือ

1. Capsules ภายในบรรจุ Phenytoin Sodium (Phenytoin 92% w/w) ซึ่งมีรูปแบบเป็น Extended Release ปลดปล่อย Phenytoin อย่างช้าๆในทางเดินอาหาร ซึ่งมีการดูดซึมที่เร็วพอสมควร ซึ่งความแรงที่จำหน่าย คือ 30 mg, 20 mg และ 300 mg

2. ยาเม็ด ตอกอัดจาก Phenytoin มีการดูดซึมที่เร็วกว่ารูปแบบ Capsules และสามารถหัก แบ่ง หรือ เคี้ยวเม็ดยาได้ ความแรงที่จำหน่าย คือ 50 mg

3. Suspension เหมือนกับรูปแบบยาเม็ด แต่ตัวคำรับมีความหนืดมากจำเป็นต้องเขย่าก่อนใช้ เพื่อให้ยากระจายตัว ความแรงที่จำหน่าย คือ 125 mg/5 ml

การให้ยา Phenytoin ในรูปแบบการรับประทานจะมี Time to Peak ประมาณ 1.5 - 3 ชั่วโมง และมี Half-life ประมาณ 22 ชั่วโมง และเข้าสู่ steady state ภายในเวลา 5 -7 วัน

โดยการให้ยาทั้ง 3 รูปแบบนี้มีการดูดซึมประมาณ 100% แต่ถ้าให้ขนาดยาที่สูงขึ้น เช่น ในช่วง Loading dose Phenytoin 1000 mg จะทำให้การดูดซึมแย่ง และเกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร

(เช่น คลื่นไส้ อาเจียน และการระคายเคืองกระเพาะอาหาร) ดังนั้นจึงควรแบ่งการให้ยาเป็น 400 mg, 300 mg และ 300 mg ทุก 2 – 6 ชั่วโมงแทน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยา และลดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร ส่วนการให้ยา Phenytoin ผ่านทาง Nasogastric tube นั้น แนะนำให้เพิ่มขนาดยาขึ้น (เช่น ขนาดยาปกติ 300 mg ควรให้เพิ่มเป็น 600 mg) เนื่องจากตัวยาคงติดอยู่ในสาย ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาน้อยเกินไป และให้ยาก่อนอาหาร 1 - 2 ชั่วโมง เพื่อหลีกเลี่ยงการจับกันของยากับ protein ในทางเดินอาหาร ทำให้ยาถูกซึมได้น้อยลง นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีอาการท้องเสีย การดูดซึมอาหารผิดปกติ หรือมีข้อจำกัดของทางเดินอาหารอาจดูดซึม Phenytoin ได้ลดลง

ความแตกต่างที่สำคัญระหว่าง Phenytoin, Phenytoin Sodium และ Fosphenytoin คือ Phenytoin Sodium และ Fosphenytoin เป็นรูปเกลือของ Phenytoin (มีปริมาณ Phenytoin 92% w/w เมื่อเทียบกับ Phenytoin) ซึ่ง Phenytoin เป็นยาที่มี non-linear pharmacokinetics ทำให้ส่วนต่าง 8% นี้มีความสำคัญในการเปลี่ยนรูปแบบของผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งอาจทำให้เกิดพิษ หรือผลการรักษาที่ต่ำลงจาก Phenytoin ได้

Loading dose ของ Phenytoin ที่แนะนำ คือ 15 – 20 mg/kg ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ (ปกติจะให้ 1000 mg สำหรับผู้ใหญ่) และให้ Maintenance dose 4 – 6 mg/kg/day สำหรับผู้ใหญ่ (ส่วนใหญ่มักจะอยู่ที่ 300 – 400 mg/day) และ 5 – 10 mg/kg/day สำหรับเด็กอายุ 6 เดือน ถึง 16 ปี แต่ในผู้สูงอายุ (65 ปีขึ้นไป) จะให้ไม่เกิน 200 mg/day และ Loading dose ต้องปรับขนาดเฉพาะบุคคล

### Distribution of Phenytoin

เมื่อเข้าสู่กระแสเลือดแล้วจะกระจายไปทั่วร่างกายมี volume of distribution ประมาณ 0.6-0.8 L/Kg แต่ Phenytoin ส่วนมากจะอยู่ในเลือดเนื่องจาก Phenytoin มีความสามารถในการจับกับ Albumin ได้ถึง 90%

### Metabolism and Excretion of Phenytoin

95% ของ Phenytoin จะถูกเปลี่ยนเป็น 5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (5-HPPH) โดย Enzyme CYP2C9 (major) และ 2C19 ซึ่งจะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบ Conjugate Phenolic-Glucuronic acid ซึ่งเป็นสารประกอบที่ละลายน้ำได้ดีมาก และอีก 5% จะถูกขับออกในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง ซึ่งการขจัดยาของ Phenytoin จะเป็นแบบ non-linear pharmacokinetics ซึ่งจะพบเมื่อระดับยาอยู่ในระดับอิ่มตัวของ enzyme ส่วนใหญ่จะเป็นช่วงที่ระดับยาอยู่ที่ steady state (3 – 5 half-life) การขจัดออกของยาจะอธิบายได้ด้วยความสัมพันธ์ของ Michaelis-Menten



$$\text{Rate of metabolism} = (V_{\max} \cdot C) / (K_m + C)$$

เมื่อ  $v_{\max}$  เป็นความเร็วสูงสุดในการ metabolism ยา(mg/d)

C เป็น ความเข้มข้นของยา Phenytoin (mg/L)

$K_m$  เป็นความเข้มข้นของ substrate (mg/L)

rate of metabolism มีค่าเท่ากับ  $V_{\max}/2$

สามารถคำนวณหา Maintenance dose ของยาใน steady state ได้ด้วยสมการของ Michaelis-Manten  
 $[MD = (V_{\max} C_{ss})/(K + C_{ss})]$  ส่วนการขับออกของยาคำนวณได้จาก  $Cl = V_{\max} / (K_m + C)$  และ Half-life =  $(0.693 V)/Cl$  : เมื่อ V คือ ปริมาตรการกระจายยา ( 0.7 L/Kg)

### Monitoring

- ความดันโลหิต
- Albumin Level
- การทำงานของตับ
- Vital Sign
- Plasma Phenytoin Level
- Complete Blood Count
- พฤติกรรมของผู้ป่วย เช่น ซึมเศร้า

### Dose Adjustment

ผู้ป่วยโรคตับที่ไม่รุนแรงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ส่วนผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็ง อาจมีการขจัดยาลดลงควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด

ตารางที่ 2.2 การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีปริมาณ Albumin ในเลือดต่ำ

Measured Total Phenytoin Concentration( $\mu\text{g/ml}$ )	ปริมาณ Albumin ในเลือด(g/dL)			
	3.5	3	2.5	2
	Adjust Total Phenytoin concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )			
5	6	7	8	10
10	13	14	17	20
15	19	21	25	30

$$\text{Adjust concentration} = \text{measured total concentration divided by } [(0.2 \times \text{albumin}) + 0.1]$$

ตารางที่ 2.3 การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีปริมาณ Albumin ในเลือดต่ำและเป็นโรคไต ( $Cl_{Cr} \leq 10$  ml/min)

Measured Total Phenytoin Concentration( $\mu$ g/ml)	ปริมาณ Albumin ในเลือด(g/dL)				
	4	3.5	3	2.5	2
	Adjust Total Phenytoin concentration ( $\mu$ g/ml)				
5	10	11	13	14	17
10	20	22	25	29	33
15	30	33	38	43	50

Adjust concentration = measured total concentration divided by  $[(0.1 \times \text{albumin}) + 0.1]$

### Drug Interaction

Phenytoin ถูก metabolism ด้วย enzyme CYP3A4, 2C9 และ 2C19 ดังนั้นยาที่เพิ่มหรือลดการทำงานของ enzyme หรือกระบวนการนี้จะมีผลต่อระดับยา Phenytoin นอกจากนี้ Phenytoin ยังเป็น strong enzyme inducer ของ enzyme CYP3A4, 2C8, 2C9, 2C19 และ 2B6 อีกทั้ง Phenytoin มีสามารถจับกับ Albumin ได้ถึง 90% โดยประมาณ จึงทำให้ Phenytoin มีอันตรกิริยากับยาอื่นมาก นอกจากนี้ด้วยคุณสมบัติของตัวยาที่มีความเป็นกรด จึงอาจเกิดอันตรกิริยากับยาในกลุ่ม Antacid หรือยาที่เป็นด่างได้อีกด้วย

## 2.7 VALPROIC ACID

ใช้ในการรักษาโรคลมชักแบบ Absence Seizures, Tonic-clonic Seizures, Partial Seizures หรือ Myoclonic Seizures ได้ โดยกลไกการต้านชักเกี่ยวข้องกับการเพิ่มปริมาณ GABA ในสมองและยับยั้งสารสื่อประสาทอื่นๆ ทำให้มีกระแสประสาทลดลง

### Therapeutic Toxic Concentrations

ระดับยา Valproic acid ในช่วงการรักษาปกติคือ 50-100  $\mu$ g/ml อาการพิษ มีอาการทางระบบประสาทส่วนกลาง เช่น เดินเซ สั่น เวียนศีรษะ ตากระตุก อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง ท้องอืด เป็นพิษต่อตับ อาการทางระบบเลือด เช่น เกล็ดเลือดต่ำ อาการทางตา เช่น เห็นภาพซ้อน มองภาพไม่ชัด ซึ่งในการทดลองกับหนู mouse พบว่ามี  $LD_{50}$  ที่ความเข้มข้นในเลือดเท่ากับ 1098 mg/kg และ  $LD_{50} = 670$  mg/kg ในหนู rat

Valproic acid จัดเป็นยาในกลุ่ม Pregnancy category D

### Absorption of Valproic acid

Valproic acid มีการดูดซึมในทางเดินอาหารได้ดี Bioavailability 80-100% ระยะเวลาที่มีระดับยาสูงสุด ปริมาณยาสูงประมาณ 30 นาที-3 ชั่วโมงในรูปแบบน้ำเชื่อม ยาเม็ดไม่เคลือบ และแคปซูล ส่วนรูปแบบ enteric coat นั้นจะมีระดับยาสูงสุดที่เวลา 3-8 ชั่วโมง ระดับยาเข้าสู่สภาวะ steady state ภายใน 2-4 วัน

Loading dose     IV ให้ Valproic acid 15-45 mg/kg ด้วยอัตรา  $\leq 6$  mg/kg/min

Maintenance     IV ให้ Valproic acid 1-4 mg/kg/hr และปรับขนาดยาให้อยู่ในระดับการรักษา

Oral ให้ Valproic acid 10-15 mg/kg/day แล้วค่อยๆเพิ่มขึ้น 5-10 mg/kg/day ทุกสัปดาห์ (ขนาดยาสูงสุด 60mg/kg/day) จนได้ระดับยาที่อยู่ในช่วงการรักษา

### Distribution of Valproic acid

Valproic acid มีความสามารถในการจับกับโปรตีนได้ 80-90% ซึ่งการจับกับโปรตีนในเลือดนี้จะเกิดการอิ่มตัวได้ มีผลทำให้ระดับยาในเลือดของ Valproic acid เป็นแบบ non-linear ในช่วงที่โปรตีนยังไม่อิ่มตัว แต่ความสามารถในการจับโปรตีนจะลดลงในผู้ป่วยสูงอายุ และผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตผิดปกติโดยการกระจายตัวปกติ คือ total valproate: 11 L/1.73 m<sup>2</sup> free valproate: 92 L/1.73 m<sup>2</sup>

### Metabolism and Excretion of Valproic acid

Valproic acid ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ ผ่านกระบวนการ Glucuronidation ที่ตับ และ Beta-oxidation ที่ mitochondria เป็นหลัก โดยกระบวนการ Glucuronidation จะทำให้ได้ active metabolite คือ 2-En-valproic acid ส่วน metabolite ที่ได้จาก Beta-oxidation คือ 4-En-valproic acid มีพิษต่อตับและตัวอ่อนในครรภ์ ซึ่ง Glucuronide conjugate จะถูกขับออกทางปัสสาวะ 30-50% และในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง 3 % Half life ของ Valproic acid ในเด็กอายุมากกว่า 2 เดือนคือ 7-13 ชั่วโมง และในผู้ใหญ่คือ 9-16 ชั่วโมง

### Monitoring

- |                              |                  |
|------------------------------|------------------|
| - Plasma Valproic acid Level | - การทำงานของตับ |
| - Complete Blood Count       | - PT/PTT         |
| - Blood Urine Nitrogen       |                  |

### Dose Adjustment

- การปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับ: ผู้ป่วยโรคตับจะทำให้การขจัดยา Valproic acid ลดลงและมักจะส่งผลต่อระดับ Albumin ทำให้ Valproic acid อิสระเพิ่มขึ้น 2-2.6 เท่า จึงควรปรับขนาดยาลงให้ระดับ

ยาอยู่ในช่วงที่ต่ำที่สุดเท่าที่จะทำได้ เนื่องจากยาเป็นพิษต่อตับมากอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ และไม่ควรใช้ในผู้ป่วยโรคตับรุนแรง

- การปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต: ผู้ป่วยโรคไตที่มี  $Cl_{cr} \leq 10$  ml/min จะมีการขับออกของ Valproic acid ลดลง 27% แต่ในผู้ป่วยที่มีการฟอกไต Valproic acid จะลดลง 20% จึงควรติดตามระดับ Valproic acid ในเลือดอย่างใกล้ชิด แต่ไม่มีความจำเป็นในการปรับขนาดยา

### Drug Interaction

Valproic acid ถูกเปลี่ยนแปลงด้วย enzyme CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2E1 กระบวนการ Glucuronidation และ Beta-oxidation ดังนั้นยาที่เพิ่มหรือลดการทำงานของ enzyme หรือกระบวนการนี้จะมีผลต่อระดับยา Valproic acid นอกจากนี้ยา Valproic acid ยังเป็น weak enzyme inducer ของ enzyme CYP2A6 weak enzyme inhibitors CYP3A4, 2C9, 2C19 และ 2D6 อีกทั้ง Valproic acid มีสามารถจับกับ Albumin ได้ 80-90% โดยประมาณ จึงทำให้ Valproic acid มีอันตรกิริยากับยาอื่นได้มาก

## 2.8 PHENOBARBITAL

เป็นยาในกลุ่ม Barbiturates ออกฤทธิ์โดยการกดสมองส่วน cortex และลด motor activity และ Cerebellar function โดยการยับยั้ง ascending conduction จากการจับกับ  $GABA_A$  receptor และปิดกั้น Calcium channel ใน Reticular formation ดังนั้นจึงเกิดการรบกวน impulse transmission ไปยัง cortex ใช้เป็นยานอนหลับและยาสลบในขนาด subhypnotic doses ใช้ป้องกันอาการชักแบบ Tonic-clonic Seizures, Partial Seizures หรือ Status Epilepticus ยกเว้น Absence seizure นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์กดการหายใจ ขนาดของยาใน hypnotic dose ได้อีกด้วย

### Therapeutic Toxic Concentrations

ระดับยา Phenobarbital ในเลือดที่มีผลในการรักษา อยู่ในช่วง 10-40  $\mu\text{g/ml}$ , 35-80  $\mu\text{g/ml}$  เข้าสู่สภาวะ steady state ใน 15-25 วัน มีผลข้างเคียงทำให้ผู้ป่วยแพ้แสง อาจเกิดผื่นแพ้ตามผิวหนัง พูดไม่ชัด ตากระตุก และกดศูนย์การหายใจได้ ในขนาดยาสูงๆ เกิดอาการเดินเซ หงุดหงิด กระสับกระส่าย ตับและถุงน้ำดีอักเสบ การใช้ยานานๆ จะทำให้เกิด Folate deficiency ลดความเร็วในการเกิด Reflex ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นเร็ว ช็อค ถ้าอยู่ในช่วง 65-117  $\mu\text{g/ml}$  อาจทำให้เกิดอาการ Coma แต่ยังมี Reflex ถ้าเกิน 100  $\mu\text{g/ml}$  จะทำให้เกิด Coma ที่ไม่มี Reflex ได้

Phenobarbital จัดเป็นยาในกลุ่ม Pregnancy category D

### Absorption of Phenobarbital

Phenobarbital สามารถดูดซึมทางการรับประทาน ได้ 70-90 % ใช้เป็นยาควบคุมอาการชัก มีความเข้มข้นของยาสูงสุดใน 1- 6 ชั่วโมง (รูปแบบเกลือ Sodium จะออกฤทธิ์ได้เร็วกว่ารูปแบบกรด) ส่วนแบบ Parenteral ใช้ในกรณีฉุกเฉิน หรือ กรณี status epileptic

Loading dose IV: ในเด็กให้ Phenobarbital 15-20 mg/kg (ขนาดยาสูงสุด 1,000 mg/dose อัตราเร็วสูงสุดไม่เกิน 30 mg/min ในเด็กที่มีน้ำหนักไม่เกิน 60 kg) ให้ซ้ำได้ไม่เกิน 40 mg/kg ทุก 15 นาที เมื่อจำเป็น

IV: ผู้ใหญ่ ให้ Phenobarbital 10-12 mg/kg (อัตราเร็วสูงสุดไม่เกิน 60 mg/min ในผู้ป่วยน้ำหนักมากกว่า 60 kg) ให้ซ้ำได้ไม่เกิน 30 mg/kg ทุก 20 นาที เมื่อจำเป็น

Maintenance Oral/IV: ในเด็กอายุมากกว่า 12 ปี และผู้ใหญ่ให้ 1-3 mg/kg/day หรือขนาด 50 - 100 mg 2-3 ครั้งต่อวัน

### Distribution of Phenobarbital

Phenobarbital สามารถกระจายไปทั่วร่างกาย โดยมี Protein binding ประมาณ 40% กระจายเข้าสู่ Blood Brine Barrier และเข้าสู่น้ำนม ได้

### Metabolism and Excretion of Phenobarbital

Phenobarbital ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ 50 - 80% ผ่านกระบวนการ Hydroxylation และ Glucuronide conjugation ด้วย enzyme CYP CYP2C9 และ CYP2C19 และถูกขับออกทางปัสสาวะ อีก 20 – 50 % จะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง Half life ในเด็ก 37-73 ชั่วโมง ผู้ใหญ่ 53-140 ชั่วโมง

### Monitoring

- Plasma Phenobarbital Level
- Mental Status
- การทำงานของตับ
- Complete Blood Count
- อาการชักของผู้ป่วย

### Dose Adjustment

- การปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับ: ปรับลดขนาดลงจนระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงการรักษาปกติ และติดตามระดับยาอย่างใกล้ชิด

- การปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต: ผู้ป่วยที่มี  $Cl_{cr} < 10$  ml/min ให้ปรับการให้ยาทุก 12 -16 ชั่วโมง สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไต ยาจะถูกกำจัดออกทางการฟอกไต 20 – 50 %

### Drug Interaction

Phenobarbital ถูก metabolism ผ่าน enzyme CYP2C9 และ CYP2C19 ในขณะที่เดียวกันก็เป็น enzyme inducer ของ enzyme CYP3A4, 2C8, 2C9, 2C19 และ 2B6 ดังนั้นยาอื่น ๆ ที่มีการ metabolism ผ่าน enzyme หรือมีผลต่อการทำงานของ enzyme เหล่านี้ก็จะส่งผลกระทบต่อระดับยาในเลือดของ Phenobarbital นอกจากนี้ Phenobarbital ยังสามารถจับกับ Protein ในเลือดได้ประมาณ 40% ทำให้ Phenobarbital สามารถไล่ที่ ยาที่มี % protein binding ต่ำกว่าได้ และยังสามารถถูกยาที่มี % Protein binding สูงกว่าแย่งที่ได้อีกเช่นกัน

## 2.9 CARBAMAZEPINE

ใช้ในการรักษาโรคลมชักแบบ Tonic-clonic Seizures, Partial Seizures หรือแบบ Mixed Seizures และ ใช้รักษาโรค Schizophrenia รักษาอาการปวดประสาทแบบ trigeminal neuralagi รักษาอาการนอนยาจาก Alcohol และใช้ร่วมกับยา Antipsychotic drugs รักษา Bipolar disorder ได้อีกด้วย โดยกลไกการต้านชักยังไม่ทราบแน่ชัดแต่น่าจะมาจากการปิดกั้น sodium ion channel

### Therapeutic Toxic Concentrations

ระดับยา Carbamazepine ในช่วงการรักษาปกติคือ 4-12  $\mu\text{g/ml}$  ระดับยามากกว่า 12  $\mu\text{g/ml}$  จะทำให้เกิดอาการพิษ มีอาการทางระบบประสาทส่วนกลาง เช่น เดินเซ วิงเวียน ง่วงซึม อาการทางภูมิคุ้มกัน เช่น เกิดผื่น Steven Johnson Syndrome (SJS) หรือ Toxic Epidermal Necrosis (TEN) อาการทางระบบเลือด เช่น เกล็ดเลือดต่ำ เม็ดเลือดขาวต่ำ โลหิตจาง และมีผลต่อดับทำให้ Hepatocyte ตาย

Carbamazepine จัดเป็นยาในกลุ่ม Pregnancy category D

### Absorption of Carbamazepine

การดูดซึมในทางเดินอาหารเกิดได้ช้า ระยะเวลาที่มีระดับยาสูงสุดปริมาณยาสูงประมาณ 4-5 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยาซึ่งมีความแปรปรวนระหว่างบุคคลสูง รูปแบบยาเม็ดมี Bioavailability 85% ซึ่งมีค่าเท่ากับรูปแบบ Suspension แต่รูปแบบยาเม็ดมีการดูดซึมที่ช้ากว่า ส่วนรูปแบบ Oral solution มี Bioavailability 100% ระดับยาจะถึง steady state ประมาณ 2-4 วัน ยาสะสมในตับและไต

ผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 12 ปี ระยะแรกให้ยา 200 mg วันละ 2 ครั้ง Maintenance dose 800 - 1,200 mg/วัน เด็กอายุระหว่าง 6-12 ปี ระยะแรกให้ยา 100 mg วันละ 2 ครั้ง และอาจเพิ่มยาได้ถึงวันละ 1,000 mg หรือคำนวณ การให้ยาตามน้ำหนักของร่างกายคือ 20-30 mg/kg/วัน และแบ่งให้รับประทานยาวันละ 3-4 ครั้ง Maintenance dose 400-800 mg/วัน

\*หมายเหตุ ยาที่ไม่แนะนำให้ใช้ Loading dose ให้ใช้การเพิ่มระดับยาโดยสัปดาห์แรก ให้ 1/4 ของ Maintenance dose สัปดาห์ที่ 2 ให้ 2/4 ของ Maintenance dose สัปดาห์ที่ 3 ให้ 3/4 ของ Maintenance dose จากนั้นจะให้เท่ากับ Maintenance dose

### Distribution of Carbamazepine

Carbamazepine สามารถกระจายได้ทั่วร่างกาย ซึ่งปริมาณของยาในแต่ละอวัยวะขึ้นอยู่กับปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยง นอกจากนี้ Carbamazepine ในเลือดจะจับกับ Albumin และ Alpha<sub>1</sub>-glycoprotein ได้รวมกันประมาณ 85% ทำให้ยาส่วนใหญ่ยังคงค้างอยู่ในเลือด ค่าการกระจายตัว ( $V_d$ ) ในเด็กคือ 1.9 L/kg ในผู้ใหญ่คือ 0.59 – 2 L/kg

### Metabolism and Excretion of Carbamazepine

Carbamazepine ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ 99% ผ่าน enzyme CYP 3A4 และ 2C8 ได้ active epoxide metabolite แล้วถูกขับออกทางปัสสาวะ Carbamazepine มีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบ time-dependent kinetics คือ การกำจัดยาจะเปลี่ยนแปลงตามระยะเวลาที่ให้ยา และการเปลี่ยนแปลงของอัตราการทำลายของยาเกิดจากระบบ enzyme เนื่องจาก Carbamazepine เป็น enzyme induction มีผลเหนี่ยวนำ autoinduction ทำให้ระดับยาค่ำกว่าปกติ ใน 2-4 สัปดาห์แรก โดยการเกิด autoinduction เริ่มเกิดในการใช้ยาวันที่ 3-5 และจะคงที่ใน 2-4 สัปดาห์ ทำให้ยามี Half life ในช่วงแรกประมาณ 25 - 65 ชั่วโมง และเปลี่ยนเป็น 12-17 ชั่วโมง (ใช้แบบ multiple dose) เมื่อ autoinduction เกิดอย่างสมบูรณ์ ซึ่งโดยทั่วไป autoinduction จะมีผลลดระดับยาในเลือดลงประมาณ 50%

### Monitoring

- |                        |                         |                 |
|------------------------|-------------------------|-----------------|
| - Reticulocyte         | - Complete Blood Count  | - Plasma Level  |
| - การทำงานของตับ       | - Thyroid Function Test | - Albumin Level |
| - Blood Urine Nitrogen | - ECG                   |                 |

Dose Adjustment: การปรับขนาดยาทำในผู้ป่วยโรคตับและผู้ป่วยที่มีปริมาณ โปรตีน Albumin และ Alpha<sub>1</sub>-glycoprotein ต่ำ

### Drug Interaction

Carbamazepine ถูกเปลี่ยนแปลงผ่าน enzyme CYP3A4 และ 2C8 นอกจากนี้ยังเป็น strong enzyme inducer ของ enzyme CYP1A2, 3A4, 2C8, 2C9, 2C19 และ 2B6 อีกทั้งยังสามารถจับกับ Albumin และ Alpha<sub>1</sub>-glycoprotein ได้ถึง 85% โดยประมาณ จึงทำให้ Carbamazepine มีอันตรกิริยากับยาอื่นมาก

## 2.10 การศึกษาที่เกี่ยวข้อง

### 2.10.1 สัดส่วนความเหมาะสมด้านข้อบ่งชี้ และเวลาเก็บตัวอย่างเลือดในการตรวจติดตามระดับยาในเลือดของยา phenytoin, carbamazepine และ valproic acid

Schoenenberger และคณะ (1995) ทำการศึกษาเพื่อพัฒนาเกณฑ์และประเมินความเหมาะสมในการตรวจติดตามระดับยากันชักในเลือด 3 ชนิด ได้แก่ phenytoin, carbamazepine และ valproic acid ในสถานพยาบาลตติยภูมิ ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 330 ราย มีการส่งตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจวัดระดับยากันชักในเลือดจำนวน 855 ตัวอย่าง ผลการศึกษาพบว่าสัดส่วนตัวอย่างเลือดที่มีความเหมาะสมด้านข้อบ่งชี้ของยา phenytoin, carbamazepine และ valproic acid มีค่าเป็น 29%, 25% และ 26% ตามลำดับ หลังจากนั้นนำจำนวนตัวอย่างเลือดของยาแต่ละชนิดที่มีความเหมาะสมด้านข้อบ่งชี้วิเคราะห์หาสัดส่วนตัวอย่างเลือดที่มีความเหมาะสมด้านเวลาเก็บตัวอย่างเลือด พบว่าสัดส่วนตัวอย่างเลือดที่มีความเหมาะสมด้านเวลาเก็บตัวอย่างเลือดของยา phenytoin, carbamazepine และ valproic acid มีค่าเป็น 53%, 45% และ 35% ตามลำดับ เมื่อพิจารณาผลโดยรวมตัวอย่างเลือดที่มีความเหมาะสมทั้งสองด้านมีเพียง 14% โดยทั่วไปแล้วการตรวจติดตามระดับยาในเลือดที่ทำอยู่เป็นประจำหากไม่ได้มีการพิจารณาอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วยร่วมด้วยก็จะถือได้ว่าไม่ได้มีการนำผลระดับยาในเลือดไปประยุกต์ให้เกิดประโยชน์ทางคลินิกสูงสุดแก่ผู้ป่วย

Affolter และคณะ (2003) ทำการศึกษาย้อนหลังเพื่อประเมินความเหมาะสมในการตรวจติดตามระดับยากันชักในเลือด 3 ชนิด ได้แก่ phenytoin, carbamazepine และ valproic acid ในสถานพยาบาลตติยภูมิ มีตัวอย่างเลือดที่นำมาวิเคราะห์ผลจำนวน 602 ตัวอย่าง โดยมีเกณฑ์ประเมินความเหมาะสมด้านข้อบ่งชี้ ความไม่เหมาะสมด้านข้อบ่งชี้ และความเหมาะสมด้านเวลาเก็บตัวอย่างเลือดในการตรวจติดตามระดับยาในเลือด พบว่าสัดส่วนตัวอย่างเลือดที่มีความเหมาะสมด้านข้อบ่งชี้ของยา phenytoin, carbamazepine และ valproic acid มีค่าเป็น 83.6%, 67.6% และ 73.8% สัดส่วนตัวอย่างเลือดที่มีความเหมาะสมด้านเวลาเก็บตัวอย่างเลือดของยา phenytoin, carbamazepine และ valproic acid มีค่าเป็น 53.2%, 68.3% และ 80.3% ตามลำดับ และสัดส่วนตัวอย่างเลือดที่มีความเหมาะสมทั้งด้านข้อบ่งชี้และเวลาเก็บตัวอย่างเลือดมีค่าเป็น 40.7%, 48.2% และ 59% ตามลำดับ เมื่อพิจารณาผลของยาทั้งสามชนิดพบว่าตัวอย่างเลือดที่มีความเหมาะสมทั้งสองด้านคิดเป็น 48% จะเห็นได้ว่ามีจำนวนตัวอย่างเลือดน้อยกว่าครึ่งที่มีความเหมาะสมตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ ดังนั้นควรจะมีการดำเนินการตามเกณฑ์ที่มีความเหมาะสมในการตรวจติดตามระดับยากันชักในเลือดให้มากขึ้น

Rathmalgoda และคณะ (2007) ประเมินความเหมาะสมในการตรวจติดตามระดับยาในเลือดของยา valproic acid โดยได้กำหนดเกณฑ์ความเหมาะสมด้านข้อบ่งชี้ ความไม่เหมาะสมด้านข้อบ่งชี้ และความเหมาะสมด้านเวลาเก็บตัวอย่างเลือด จำนวนตัวอย่างเลือดที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูล 89 ตัวอย่างซึ่งได้จากผู้ป่วยจำนวน 89 ราย พบว่า ตัวอย่างเลือดจำนวน 13 ตัวอย่าง (15%) และ 26 ตัวอย่าง (29%) มีความเหมาะสมด้านข้อบ่งชี้และเวลาเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจติดตามระดับยาในเลือดตามลำดับ ซึ่งการศึกษานี้มีเกณฑ์



ประเมินความเหมาะสมด้านข้อบ่งชี้ไม่ครอบคลุมหลายประเด็น เช่น การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วย การได้รับยาที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างกัน วัดระดับยาในเลือดภายใน 6 ชั่วโมงหลังเกิดอาการชักซ้ำ นอกจากนี้เกณฑ์ประเมินความเหมาะสมด้านเวลาเก็บตัวอย่างเลือดมีความขัดแย้งกันกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในประเด็นการเก็บตัวอย่างเลือดในผู้ป่วยที่เกิดพิษจากยา โดยการศึกษานี้ให้เก็บตัวอย่างเลือดที่เวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมงหลังได้รับยาครั้งสุดท้าย ซึ่งเป็นการวัดระดับยาต่ำสุด ดังนั้นควรมีการปรับปรุงเกณฑ์ประเมินความเหมาะสมด้านข้อบ่งชี้และเวลาเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจติดตามระดับยา valproic acid ในเลือดให้มีความชัดเจนยิ่งขึ้น

### 2.10.2 ผลการตรวจติดตามระดับยาในเลือดของยาด้านชัก

Tomsom และคณะ (2007) ทบทวนเอกสารเกี่ยวกับผลการตรวจติดตามระดับยาในเลือดของยาด้านชักต่อผลการรักษาโรคลมชัก โดยเลือกบทความที่มีรูปแบบการศึกษาควบคุมเชิงสุ่ม (randomized controlled trial) เปรียบเทียบระหว่างผลการรักษาด้วยยาด้านชักโดยการตรวจติดตามระดับยาในเลือดและไม่ได้ตรวจติดตามระดับยาในเลือด และเลือกกลุ่มผู้ป่วยในเด็กอายุต่ำกว่า 16 ปีและผู้ใหญ่ ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกเป็นโรคลมชักและได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคลมชักเป็นระยะเวลานาน ได้รับการรักษาด้วยยาด้านชักฐานข้อมูลในการค้นหาบทความคือ MEDLINE ระหว่างเดือนมกราคม ค.ศ.1966 ถึงเดือนเมษายน ค.ศ.2005 และ EMBASE ระหว่างปี ค.ศ.1974 ถึงเดือนพฤษภาคม ค.ศ.2005 พบว่า มีการศึกษาเข้าเกณฑ์ที่กำหนดเพียง 1 การศึกษา มีผู้ป่วยจำนวน 180 ราย ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก ถูกสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วยยาด้านชัก 5 ชนิด ได้แก่ phenytoin, carbamazepine, valproic acid, phenobarbital และ primidone โดยแพทย์ประเมินผลการรักษาด้วยการตรวจติดตามระดับยาในเลือด (กลุ่มทดลอง) และไม่ตรวจติดตามระดับยาในเลือด (กลุ่มควบคุม) ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย 60% ในกลุ่มทดลองและ 61% ในกลุ่มควบคุม มีอาการชักลดลงภายในระยะเวลา 12 เดือน มีอัตราความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk, RR) เป็น 0.99 (95% CI 0.78-1.25), ผู้ป่วย 56% ในกลุ่มทดลองและ 58% ในกลุ่มควบคุม ไม่มีอาการชักเกิดขึ้น ภายในระยะเวลา 12 เดือน มีค่า RR เป็น 0.97 (95% CI 0.75-1.26) และมีผู้ป่วยกลุ่มทดลอง 62% และผู้ป่วยกลุ่มควบคุม 67% ที่สามารถติดตามผลการรักษาได้ครบ 2 ปี ข้อมูลจากการศึกษาด้านต้นเพียง 1 การศึกษาข้างต้นไม่อาจสรุปได้ชัดเจนเพื่อสนับสนุนให้มีการตรวจติดตามระดับยาด้านชักในเลือดเป็นประจำ เพื่อปรับขนาดยาด้านชักให้อยู่ในช่วงการรักษา อย่างไรก็ตามยังขาดข้อมูลยืนยันการตรวจติดตามระดับยาด้านชักในเลือดเพื่อประเมินผลการรักษาในบางกรณี

### 2.10.3 สัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดของยา phenytoin, carbamazepine และ valproic acid อยู่ในช่วงการรักษา

Garg และคณะ (2000) ทำการศึกษาแบบย้อนหลังเพื่อวิเคราะห์ข้อมูลการตรวจติดตามระดับยาในเลือดของยา phenytoin และ carbamazepine และประเมินผลในการจัดการการรักษาในผู้ป่วยโรคลมชัก

ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 239 ราย ที่ได้รับยา phenytoin และ carbamazepine ข้อบ่งชี้ที่สำคัญในการตรวจติดตามระดับยาในเลือด ได้แก่ ไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ มีอาการและอาการแสดงของการเกิดพิษจากการได้รับยาเกินขนาด หรือสงสัยว่าผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา ในการตรวจวัดระดับยาทั้ง 2 ชนิดนี้ได้แบ่งประเภทของระดับยาที่วัดได้ 4 ประเภท คือ ระดับยาอยู่ในช่วงการรักษา (phenytoin 10-20 มิลลิกรัม/ลิตร ,carbamazepine 4-12 มิลลิกรัม/ลิตร) ระดับยาดำกว่าช่วงการรักษา (phenytoin น้อยกว่า 10 มิลลิกรัม/ลิตร ,carbamazepine น้อยกว่า 4 มิลลิกรัม/ลิตร) ระดับยาสูงกว่าช่วงการรักษา (phenytoin มากกว่า 20 มิลลิกรัม/ลิตร ,carbamazepine มากกว่า 12 มิลลิกรัม/ลิตร) และไม่สามารถตรวจวัดระดับยาได้ (น้อยกว่า 0.1 มิลลิกรัม/ลิตร) ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา phenytoin (n=116) มีระดับยาดำกว่าช่วงการรักษา 63 ราย (54.3%) ระดับยาอยู่ในช่วงการรักษา 38 ราย (32.8%) ระดับยาสูงกว่าช่วงการรักษา 12 ราย (10.3%) และไม่สามารถตรวจวัดระดับยาได้ 3 ราย (2.6%) และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา carbamazepine (n=123) มีระดับยาดำกว่าช่วงการรักษา 22 ราย (17.9%) ระดับยาอยู่ในช่วงการรักษา 93 ราย (75.6%) ระดับยาสูงกว่าช่วงการรักษา 3 ราย (2.4%) และไม่สามารถตรวจวัดระดับยาได้ 5 ราย (4.1%)

จากผลการตรวจติดตามระดับยาในเลือดของยาทั้ง 2 ชนิดจะช่วยให้แพทย์ผู้รักษาสามารถใช้ขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับควบคุมอาการชักได้ ในการศึกษาครั้งนี้ไม่ได้มีการระบุสัดส่วนการเลือกใช้นาขนาดยาที่เหมาะสมของยาแต่ละชนิด ไม่ได้ระบุความถี่ของแต่ละข้อบ่งชี้ในการตรวจติดตามระดับยาในเลือด รวมถึงไม่มีการระบุข้อบ่งชี้ในการตรวจติดตามระดับยาในเลือด เช่น การได้รับยาอื่นร่วมกันซึ่งอาจมีผลต่อการเกิดอันตรกิริยากัน การมีเภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลง เช่น ผู้ป่วยโรคตับ และไม่ได้กล่าวถึงรายละเอียดของการจำแนกประเภทของระดับยาว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างไร เช่น ควบคุมอาการชักได้ดี หรือมีอาการแสดงของการเกิดพิษ



## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง (Retrospective study) ของผู้ป่วยในที่ได้รับยาต้านชัก ได้แก่ Phenytoin, Valproic acid, Phenobarbitol และ Carbamazepine ซึ่งเข้ารับการรักษาน ณ โรงพยาบาลตำรวจ ในวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2554 – 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2555

#### 3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้ป่วยในที่ได้รับยา Phenytoin, Carbamazepine, Valproic acid และ Phenobarbitol ที่มีการเจาะวัดระดับยาในเลือด ณ โรงพยาบาลตำรวจ

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยในที่ได้รับยา Phenytoin, Carbamazepine, Valproic acid และ Phenobarbitol ที่มีการเจาะวัดระดับยาในเลือด ณ โรงพยาบาลตำรวจในวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2554 – 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2555

#### 3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

#### 3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบรวมข้อมูลแบบย้อนหลัง (Retrospective study) จากข้อมูลซึ่งบันทึกอยู่ในแฟ้มประวัติของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านชักและมีการเจาะวัดระดับยาในเลือด ณ โรงพยาบาลตำรวจข้อมูลที่รวบรวม ได้แก่

- ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย คือ เพศ อายุ สาเหตุที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล
- รูปแบบการให้ยา, แบบแผนการตรวจวัดระดับยา, สาเหตุการตรวจวัดระดับยา, เวลาที่ตรวจวัดระดับยา, ระยะเวลาที่ใช้ในการตรวจวัดระดับยา, ระดับอัลบูมิน, ค่าเอนไซม์ในตับ, serum creatinine, ระดับยาในเลือด, รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยาต้านชัก, อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา, ค่าใช้จ่ายในการสังตรวจวัดระดับยา

### 3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

นำข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างจำนวน 46 คน มาวิเคราะห์ ดังนี้

- ข้อมูลทางประชากร (Demographic data) จำแนกเพศ อายุ สาเหตุที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล
- รูปแบบการให้ยาด้านซีกในผู้ป่วย จำแนกตามรูปแบบยา แบบแผนการสั่งใช้ในโรงพยาบาล และ ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน
- แบบแผนการตรวจวัดระดับยาในเลือด สาเหตุการตรวจวัดระดับยาในเลือด เวลาที่ตรวจวัดระดับยาในเลือด และ ระดับยาในเลือดที่วัดได้
- อันตรกิริยาระหว่างยาด้านซีกกับยาอื่นที่ใช้ร่วมกันและจำแนกระดับความสำคัญ (Significant rating)
- อาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยาด้านซีกในระหว่างที่รักษาอยู่ในโรงพยาบาล
- ค่าใช้จ่ายในการส่งตรวจวัดระดับยาในเลือดต่อปี

### 3.6 สถิติที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูล

สถิติร้อยละ

## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล และอภิปราย

#### 4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

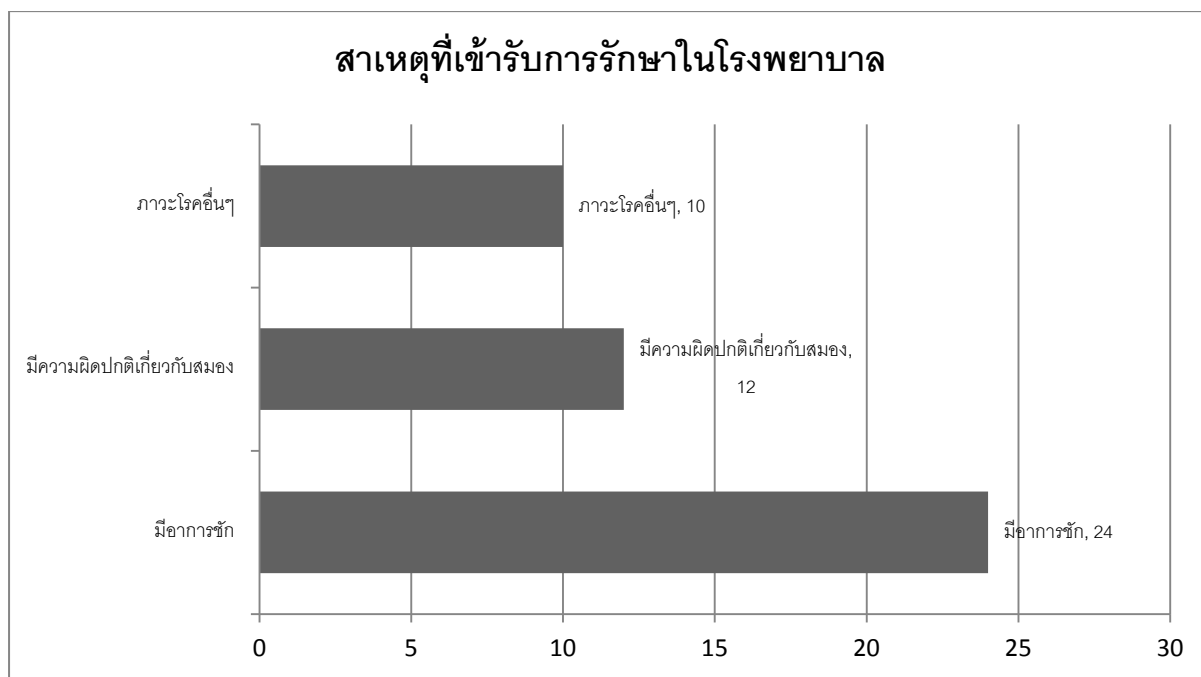
ผู้ป่วยที่เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลใน 1 ปี (มิถุนายน พ.ศ.2554 – พฤษภาคม พ.ศ. 2555) จำนวน 522 คน เป็นผู้ป่วยในที่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือดจำนวน 57 คน ซึ่งสามารถรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนได้ 46 คน แบ่งเป็นเพศชายจำนวน 21 คน (46%) เพศหญิงจำนวน 25 คน (54%) มีอายุตั้งแต่แรกเกิดถึง 98 ปี โดยมีอายุเฉลี่ย  $57.8 \pm 23.4$  (mean  $\pm$  SD) ปี จากการศึกษาไม่พบการบันทึกน้ำหนัก และส่วนสูงของผู้ป่วย จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามช่วงอายุดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามช่วงอายุ

ช่วงอายุ (ปี)	ชาย (คน)	หญิง (คน)	รวม (คน)
< 21	1	1	2
21-40	3	3	6
41-60	7	6	13
61-80	9	7	16
>81	1	8	9
รวม (คน)	21	25	46
อายุเฉลี่ย (mean $\pm$ SD)	$56.2 \pm 20.7$ ปี	$63.2 \pm 21.6$ ปี	$57.8 \pm 23.4$ ปี

สาเหตุที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล พบว่า ส่วนใหญ่มาด้วยอาการชักกำเริบ 24 คน (52.2%) รองลงมาคือ โรคเกี่ยวกับความผิดปกติทางสมอง 12 คน (27.1%) และความผิดปกติอื่นๆที่ไม่เกี่ยวข้อง เช่น ความดันโลหิตสูง โรคไต โรคหัวใจ จำนวน 10 คน (21.7%) ดังแผนภูมิที่ 4.1

## แผนภูมิที่ 4.1 สาเหตุที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

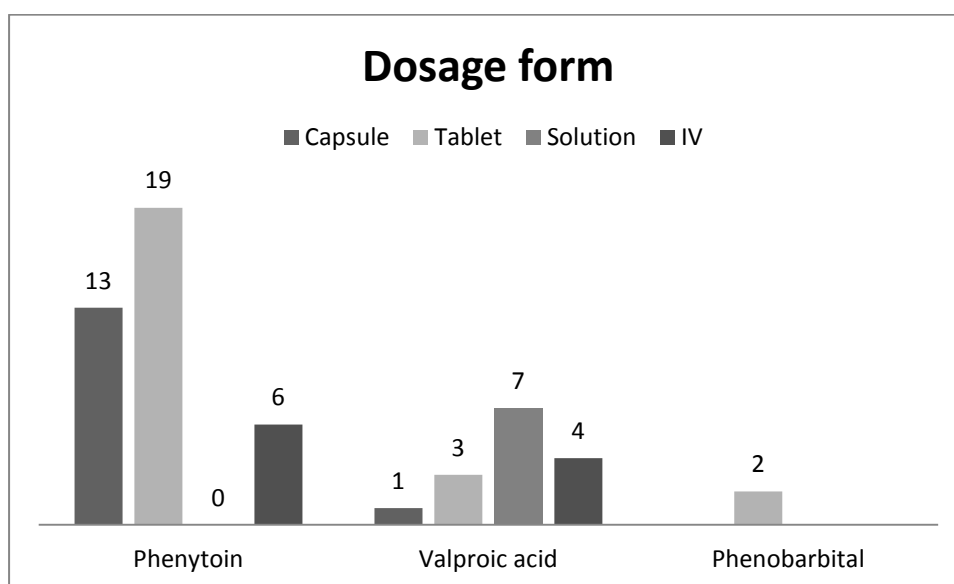


### 4.2 รูปแบบการให้ยาในผู้ป่วย

#### 4.2.1 รูปแบบการให้ยาในผู้ป่วย

รูปแบบการให้ยาด้านชักรักษาตาม Dosage form ของยาสรุปได้ตามแผนภูมิที่ 4.2

แผนภูมิที่ 4.2 รูปแบบยาที่ผู้ป่วยได้รับ



\* เนื่องจากผู้ป่วย 11 คน มีการใช้ยามากกว่า 1 ชนิด จึงทำให้ข้อมูลในแผนภูมิมิมากกว่าจำนวนผู้ป่วยจริง

\*\* ผู้ป่วยที่ใช้ยา Phenytoin 2 คน ไม่มีข้อมูลรูปแบบการให้ยา

#### 4.2.2 แบบแผนการให้ยาที่มีการสั่งใช้ในโรงพยาบาล

จากการศึกษารูปแบบการให้ยาด้านชัก ทั้งแบบการให้ยาเดี่ยว และการให้ยา 2 ชนิดร่วมกัน พบว่ามีรูปแบบการให้ยาทั้งหมด 25 รูปแบบ โดยรูปแบบที่มีการให้มากที่สุดคือ ยา Phenytoin 100 mg x 3 cap hs เป็นจำนวน 13 คน (28.3%) ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 4.2

ตารางที่ 4.2 รูปแบบการให้ยาด้านชักในโรงพยาบาลตำรวจ

ยาด้านชัก	ความถี่	Regimen	Dose(mg/day)	Loading dose	จำนวน(คน)
Phenytoin	OD	50 mg x 4 tab hs	200		1
		50 mg x 6 tab hs	300		1
		50 mg x 7 tab hs	350		1
		100 mg x 3 cap hs	300		13
		100 mg x 3 tab hs	300		2
		250 mg IV q 6 hr	1000		1
	BID	50 mg x 2 tab x 2 pc	200		4
	TID	50 mg x 2 tab x 3 pc	300		4
Valproic acid	OD	100 mg x 3 cap hs	300	-	1
	BID	500 mg x 1 tab x 2 pc	1000		1
	TID	200 mg q 8	600		1
		400 mg เช้า - 400 mg กลางวัน - 200 mg เย็น	1000		1
		500 mg q 8	1500		1
Phenobarbital	OD	60 mg x 3 tab hs	180		1
Combination	-	Phenytoin 100 mg IV q 8	300	750 mg IV stat	1
		Valproic acid 2000 mg IV in 24 hr	2000	800 mg IV stat	
		Phenytoin 50 mg x 2 tab q 8	300	-	1
		Valproic acid 200 mg q 8	600		
		Phenytoin 50 mg x 2 tab q 8	300	-	1
		Valproic acid 200 mg q 12	400		
		Phenytoin 20 mg IV q 24	20	-	1*
		Phenobarbital 5 mg q 12	10		
		Phenytoin 50 mg x 2 tab x 3 pc	300	-	1
		Valproic acid 500 mg x 1 tab pc	500		



ยาต้านชัก	ความถี่	Regimen	Dose(mg/day)	Loading dose	จำนวน(คน)
		Phenytoin 100 mg IV q 8	300	750 mg IV stat	1
		Valproic acid 400 mg IV q 8	1200	800 mg IV stat	
		Phenytoin 50 mg x 2 tab x 3 pc	300	-	1
		Valproic acid	-	400 mg IV stat	
		Phenytoin 100 mg IV q 8	300	-	1
		Valproic acid 500 mg x 1 tab x 2 pc	1000		
		Phenytoin 50 mg x 2 tab x 3 pc	300	-	1
		Valproic acid 400 mg q 12	800		
		Phenytoin 50 mg x 2 tab x 3 pc	300	-	1
		Valproic 600 mg q 8	1800		
		Phenytoin 100 mg IV q 8	300	-	1
		Valproic acid 400 mg IV q 8	1200		
ไม่มีข้อมูล					2
รวม (คน)					46

\*ผู้ป่วยเด็กอายุ 2 ชั่วโมง

จากข้อมูลของเอกสารกำกับยา Phenytoin ระบุว่า ขนาดใช้ยาปกติในผู้ใหญ่คือ 300 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งจากการศึกษาข้อมูลในเวชระเบียนพบว่า การตรวจวัดระดับยาส่วนใหญ่จำนวน 32 ครั้ง (66.67%) มีการใช้ยาขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวัน ดังแสดงในตารางที่ 4.3 สำหรับยา Valproic acid ขนาดใช้ยาปกติที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน คือ 500 – 3000 มิลลิกรัม เมื่อศึกษาข้อมูลในเวชระเบียนพบว่า การตรวจวัดระดับยาส่วนใหญ่จำนวน 17 ครั้ง (80.95%) มีการใช้ยาขนาด 500 – 3000 มิลลิกรัมต่อวัน ดังแสดงในตารางที่ 4.4 สำหรับยา Phenobarbital มีขนาดใช้ยาปกติที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน คือ 60-200 มิลลิกรัม ซึ่งจากการศึกษาข้อมูลพบว่า การตรวจวัดระดับยาจำนวน 2 ครั้ง มีการใช้ยาขนาด 60-200 มิลลิกรัมต่อวัน 1 ครั้ง และ น้อยกว่า 60 มิลลิกรัมต่อวัน 1 ครั้ง ดังแสดงในตารางที่ 4.5 โดยทั้งสองครั้งเป็นการใช้ยาในรูปแบบรับประทาน สำหรับขนาดยาที่น้อยกว่า 60 มิลลิกรัมนั้น เป็นผู้ป่วยเด็กแรกเกิดที่ได้รับยา Phenytoin 20 mg IV q 24 และ Phenobarbital 0.5 gr. ครั้งเม็ด ผสมน้ำ 3 ml ให้ OG 1 ml q12 ทั้งนี้การให้ยาในผู้ป่วยแต่ละคนย่อมแตกต่างกันไปตามปัจจัยต่างๆ เช่น ข้อบ่งใช้ น้ำหนักตัว รูปแบบยา ภาวะตับไต ของผู้ป่วย

ตารางที่ 4.3 ขนาดการใช้ยา Phenytoin

ยา Phenytoin			
ขนาดยา (mg/day)	จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยได้รับยา		ร้อยละ
	Oral	IV	
<300	6	1	14.6
300	29	3	66.7
>300	5	2	14.6
*ผู้ป่วย 2 คน ไม่มีข้อมูลรูปแบบการให้ยา			95.9*

ตารางที่ 4.4 ขนาดการใช้ยา Valproic acid

ยา Valproic acid			
ขนาดยา (mg/day)	จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยได้รับยา		ร้อยละ
	Oral	IV	
<500	3	1	19.1
500 - 3000	15	2	80.9
>3000	0	0	0
			100

ตารางที่ 4.5 ขนาดการใช้ยา Phenobarbital

ยา Phenobarbital			
ขนาดยา (mg/day)	จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยได้รับยา		ร้อยละ
	Oral	IV	
<60	1	0	50
60 - 200	1	0	50
>200	0	0	0
			100

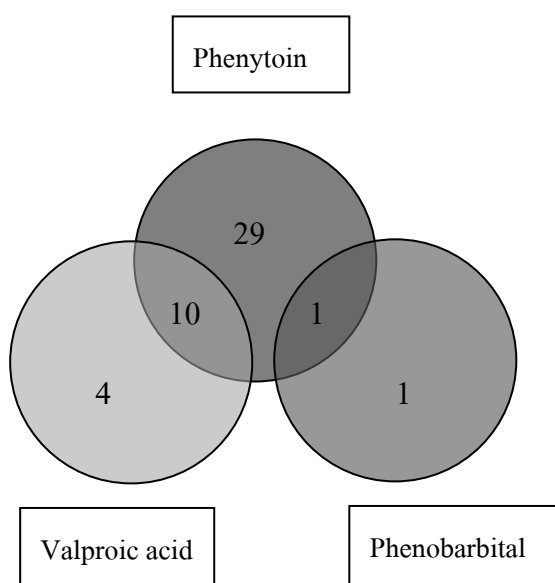
### 4.3 แบบแผนการตรวจวัดระดับยาในเลือด

เมื่อจำแนกตามชนิดของยาต้านชัก พบว่า มีการตรวจวัดระดับยา Phenytoin ที่ใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษามากที่สุด 29 คน (65.1%) รองลงมาคือ Valproic acid 4 คน (8.7%) Phenobarbital 1 คน (2.2%) และไม่พบการตรวจวัดระดับยา Carbamazepine สำหรับการตรวจวัดระดับยาที่ใช้ร่วมกันพบว่า มีการตรวจวัดระดับยา Phenytoin ร่วมกับ Valproic acid มากที่สุด 10 คน (21.8%) รองลงมาคือ การตรวจวัดระดับยา Phenytoin ร่วมกับ Phenobarbital 1 คน (2.2%) ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 4.6 และแผนภูมิที่ 4.3

ตารางที่ 4.6 จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามยาที่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือด

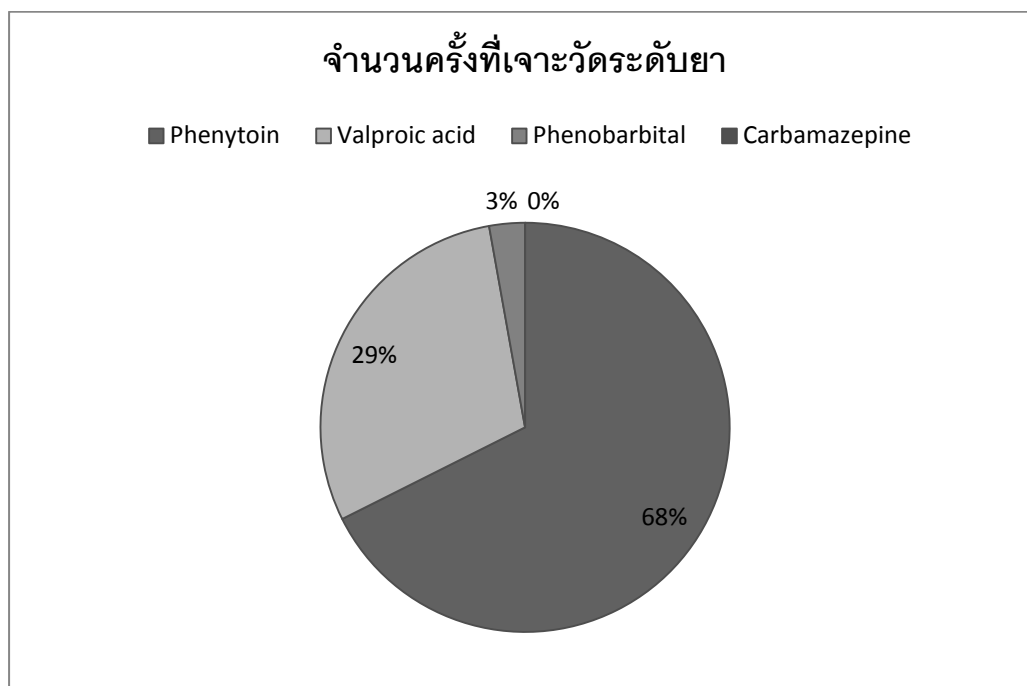
ยาที่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือด	จำนวนผู้ป่วย(คน)	ร้อยละ (%)
Phenytoin	29	65.1
Valproic acid	4	8.7
Phenobarbital	1	2.2
Carbamazepine	0	0.0
Phenytoin + Valproic acid	10	21.8
Phenytoin + Phenobarbital	1	2.2
รวม	46	100

แผนภูมิที่ 4.3 จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามยาที่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือด



เมื่อจำแนกชนิดของยาต้านชักตามจำนวนครั้งที่ตรวจวัดระดับยาในเลือด พบว่า มีการตรวจวัดระดับยา phenytoin 48 ครั้ง (68%) Valproic acid 21 ครั้ง (29%) Phenobarbital 2 ครั้ง (3%) และไม่พบการตรวจวัดระดับยา Carbamazepine ดังแสดงรายละเอียดในแผนภูมิที่ 4.4

แผนภูมิที่ 4.4 จำนวนครั้งที่เจาะวัดระดับยาในเลือดตามยาต้านชัก



เมื่อจำแนกตามจำนวนครั้งที่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือดในระหว่างการรักษาตัวที่โรงพยาบาล พบว่า ส่วนใหญ่ (44 ครั้ง, 62.0%) มีการเจาะวัดระดับยาในเลือดเพียงครั้งเดียว สำหรับจำนวนครั้งที่มีการเจาะวัดระดับยาในเลือดซ้ำมากที่สุดคือ 3 ครั้ง ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 4.7

ตารางที่ 4.7 จำนวนครั้งที่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือดจำแนกตามชนิดของยาต้านชักที่ใช้

จำนวนครั้งที่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือด	Phenytoin (ครั้ง)	Valproic acid (ครั้ง)	Phenobarbital (ครั้ง)	รวม	
				ครั้ง	ร้อยละ
1 ครั้ง	31	11	2	44	62.0
2 ครั้ง	7	5	-	24	33.8
3 ครั้ง	1	-	-	3	4.2
รวม (ครั้ง)	48	21	2	71	100

### 4.3.1 สาเหตุการตรวจวัดระดับยาในเลือด

สาเหตุการตรวจวัดระดับยานั้น ไม่ได้มีการบันทึกลงในเวชระเบียนอย่างชัดเจน แต่ในการศึกษานี้ได้สรุปจากข้อมูลที่บันทึกในเวชระเบียนผู้ป่วย พบว่าสามารถจำแนกออกเป็น 3 ประเภท ได้แก่

- สงสัยว่าผู้ป่วยมีระดับยาค่ำกว่าช่วงที่ให้ผลการรักษา (subtherapeutic) คือ มีการบันทึกในเวชระเบียนผู้ป่วยว่า ผู้ป่วยมีอาการชัก เกร็ง แพทย์อาจสงสัยว่าผู้ป่วยระดับยาในเลือดต่ำกว่าปกติ
- สงสัยว่าผู้ป่วยเกิดอาการพิษจากยา (toxicity) คือ มีการบันทึกในเวชระเบียนผู้ป่วยว่า ผู้ป่วยมีอาการพิษจากการใช้ยา เช่น ตากระตุก เหงือกบวม เดินเซ เห็นภาพซ้อน เป็นต้น
- สาเหตุอื่นๆ ใช้ในกรณีไม่มีการบันทึกอาการผิดปกติที่กล่าวมาแล้ว 2 ข้อข้างต้น สาเหตุอื่นนี้อาจได้แก่ การตรวจวัดระดับยาเพื่อดูผลการให้ยาของแพทย์ เพื่อวางแผนการรักษาต่อไป

จากการศึกษาพบว่าสาเหตุการตรวจวัดระดับยาที่พบมากที่สุด คือ Subtherapeutic 38 ครั้ง (53.5%) รองลงมาคือ สาเหตุอื่นๆ 32 ครั้ง (45.1%) และ Toxicity 1 ครั้ง (1.4%) ดังแสดงในตารางที่ 4.8 เมื่อศึกษาผลระดับยาที่วัดได้พบว่าส่วนใหญ่มีระดับยาในเลือดอยู่นอกช่วง Therapeutic range 49 ครั้ง (69.0%) โดยแบ่งเป็นระดับยาน้อยกว่า Therapeutic range 42 ครั้ง (59.1%) และระดับยามากกว่า Therapeutic range 7 ครั้ง (9.9%) ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 4.9 สำหรับสาเหตุที่แพทย์สงสัยว่ามีระดับยาค่ำกว่าช่วงที่ให้ผลการรักษาจำนวน 38 ครั้ง (53.5%) มีผลการวัดระดับยาในเลือดต่ำกว่าเกณฑ์จริง เป็นจำนวน 24 ครั้ง (33.8%) และสาเหตุที่แพทย์สงสัยว่าเกิดอาการพิษจากยา จำนวน 1 ครั้ง (1.4%) มีผลการวัดระดับยาในเลือดสูงกว่าเกณฑ์จริงเป็นจำนวน 1 ครั้ง (1.4%) ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 4.10

ตารางที่ 4.8 สาเหตุการตรวจวัดระดับยาในเลือด

สาเหตุการตรวจวัดระดับยา	จำนวน (ครั้ง)			รวม (ครั้ง)
	Phenytoin	Valproic acid	Phenobarbital	
Subtherapeutic	28	9	1	38 (53.5%)
Toxicity	1	-	-	1 (1.4%)
สาเหตุอื่นๆ	19	12	1	32 (45.1%)

ตารางที่ 4.9 ค่าระดับยาในเลือดที่วัดได้

ระดับยาที่วัดได้	จำนวนการตรวจวัดระดับยา (ครั้ง)			รวม (ครั้ง)
	Phenytoin	Valproic acid	Phenobarbital	
น้อยกว่า Therapeutic range	27	15	1	43 (60.6%)
อยู่ใน Therapeutic range*	16	5	1	22 (31.0%)
มากกว่า Therapeutic range	5	1	-	6 (8.4%)

\* Therapeutic range: Phenytoin = 10-20µg/ml, Valproic acid = 50-100 µg/ml, Phenobarbital = 10-40µg/ml

ตารางที่ 4.10 สาเหตุการตรวจวัดระดับยาในเลือดและระดับยาที่วัดได้

สาเหตุที่ตรวจวัด	ระดับยาที่วัดได้ (ครั้ง)			รวม (ครั้ง)
	น้อยกว่า Therapeutic range	อยู่ใน Therapeutic range	มากกว่า Therapeutic range	
Subtherapeutic	24 (33.8%)	11 (15.5%)	3 (4.2%)	38 (53.5%)
Toxicity	-	-	1 (1.4%)	1 (1.4%)
สาเหตุอื่นๆ	19 (26.8%)	11 (15.5%)	2 (2.8%)	32 (45.1%)
รวม (ครั้ง)	43 (60.6%)	22 (31.0%)	6 (8.4%)	71 (100%)

#### 4.3.2 เวลาที่ตรวจวัดระดับยาในเลือด (Sampling time)

จากการศึกษาเวลาที่ใช้ในการตรวจวัดระดับยาในเลือด (Sampling time) ของยาด้านชัก พบว่าส่วนใหญ่ไม่มีจดบันทึกการตรวจวัดระดับยาที่ชัดเจน คิดเป็น 94.4% มีเพียง 5.6% เท่านั้นที่มีการบันทึกเวลาที่แน่นอนในการตรวจวัดระดับยาในเลือด เช่น เจาะก่อนให้ยา dose ถัดไป, เจาะหลังฉีดยาครบ 3 ชั่วโมง, เจาะก่อน drip ยา และ เจาะก่อน feed ยา ซึ่งเมื่อพิจารณาการจดบันทึกเวลาให้ยา (dosing time) พบว่ามีการจดบันทึกที่ชัดเจน 66.2% และไม่มีการจดบันทึก 19.8% สำหรับข้อมูลที่มีการบันทึกทั้ง sampling time และ dosing time มีจำนวน 4 คน ซึ่งล้วนแล้วแต่มีระดับยาด้านชักที่วัดได้อยู่ใน steady state แทบทั้งสิ้น

ตารางที่ 4.11 การตรวจวัดระดับยาต้านชัก จำแนกตามเวลาที่ตรวจวัดระดับยาในเลือดและเวลาให้ยา

ยาต้านชัก	จำนวนครั้งที่บันทึกเวลาตรวจวัดระดับยา (%)		จำนวนครั้งที่บันทึกเวลาให้ยา (%)	
	มีการบันทึก	ไม่มีการบันทึก	มีการบันทึก	ไม่มีการบันทึก
Phenytoin	4 (5.6)	46 (64.8)	41 (57.7)	9 (12.8)
Valproic acid	-	19 (26.8)	15 (21.1)	4 (5.6)
Phenobarbital	-	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.4)
รวม	4 (5.6)	67 (94.4)	57 (66.2)	14 (19.8)

#### 4.3.3 ระยะเวลาที่ใช้ในการตรวจวัดระดับยา

ระยะเวลาที่ใช้ในกระบวนการตรวจวัดระดับยาในเลือด นับตั้งแต่แพทย์สั่งตรวจวัดระดับยาจนถึงการพิมพ์ผลตรวจวัดระดับยา พบว่า ส่วนใหญ่ใช้เวลาในการตรวจวัดระดับยา น้อยกว่า 24 ชั่วโมง จำนวน 53 ครั้ง (74.6%) 24–48 ชั่วโมง จำนวน 8 ครั้ง (11.3%) มากกว่า 48 ชั่วโมง จำนวน 2 ครั้ง (2.8%) และไม่ทราบระยะเวลาที่ใช้จำนวน 8 ครั้ง (11.3%) ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 4.12

ตารางที่ 4.12 ระยะเวลาที่ใช้ในการตรวจวัดระดับยา

ระยะเวลาที่ใช้ในการตรวจวัดระดับยาในเลือด				
ระยะเวลา	Phenytoin	Valproic acid	Phenobarbital	รวม(%)
< 24 hrs	36	17	0	53(74.6)
24 - 48 hrs	5	2	1	8(11.3)
> 48 hrs	1	0	1	2(2.8)
ไม่ทราบ	6	2	0	8(11.3)
รวม	48	21	2	71(100)

หลังจากที่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือดแล้ว พบว่า ยาที่มีระดับต่ำกว่า Therapeutic range มีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น 18 ครั้ง (41.9%) ปรับขนาดยาลดลง 1 ครั้ง (2.3%) และอื่นๆ เช่น ไม่มีการปรับขนาดยา มีการเปลี่ยนชนิดของยาต้านชัก เพิ่มยาต้านชักชนิดอื่นๆ เป็นต้น จำนวน 24 ครั้ง (55.8%) สำหรับยาที่มีระดับสูงกว่า Therapeutic range มีการปรับขนาดยาลดลง 3 ครั้ง (50%) ปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น 1 ครั้ง (16.7%) และอื่นๆ 2 ครั้ง (33.3%) ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 4.13 สำหรับเหตุผลในการปรับขนาดยาที่ไม่สอดคล้องกับผลของ

ระดับยาในเลือดที่ได้รับ อาจเกิดจากการปรับขนาดยาก่อนได้รับผลการตรวจวัดระดับยาในเลือด อย่างไรก็ตาม ไม่มีการบันทึกสาเหตุในการปรับขนาดยาดังกล่าว

ตารางที่ 4.13 การปรับขนาดยาด้านซัก

การเปลี่ยนแปลง	จำนวนครั้งที่มียาระดับยาลดต่ำกว่า Therapeutic range (%)			รวม (%)	จำนวนครั้งที่มียาระดับยาสูงกว่า Therapeutic range (%)			รวม (%)
	Phenytoin	Valproic acid	Phenobarbital		Phenytoin	Valproic acid	Phenobarbital	
เพิ่มขนาดยา	10 (37.0)	8 (53.3)	-	18 (41.9)	1 (20)	-	-	1 (16.7)
ลดขนาดยา	-	1 (6.7)	-	1 (2.3)	2 (40)	1 (100)	-	3 (50)
อื่นๆ	17 (63.0)	6 (40.0)	1 (100)	24 (55.8)	2 (40)	-	-	2 (33.3)
				43 (100)				6 (100)

#### 4.4 สภาวะของผู้ป่วยที่เกี่ยวข้องกับ Pharmacokinetics

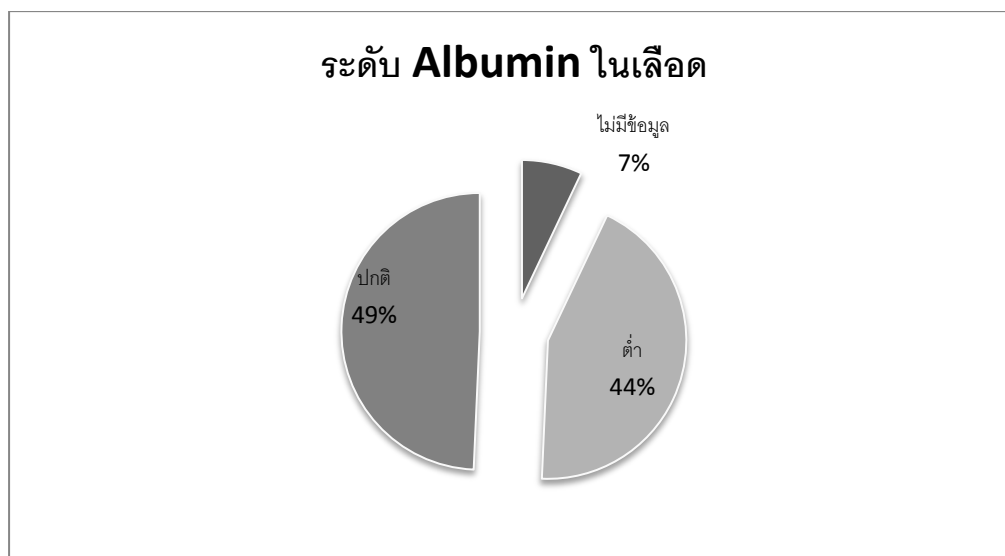
##### 4.4.1 ภาวะ Albumin ต่ำ

Phenytoin และ Valproic acid เป็นยาที่มี protein binding สูง คือ 90-95% และ 90% ตามลำดับ ในผู้ป่วยที่มีภาวะ albumin ต่ำ จะทำให้ระดับยาในรูปอิสระสูงขึ้นจนอาจเกิดความเป็นพิษได้ ระดับยาที่วัดได้จะมีค่าต่ำกว่าระดับความเป็นจริง ดังนั้นการคำนวณขนาดยาเพื่อให้ได้ระดับยาในเลือดที่เหมาะสมอาจมีความจำเป็นในผู้ป่วยกลุ่มนี้

จากการศึกษากระดับ Albumin ของผู้ป่วยในการตรวจวัดระดับยาในเลือด 71 ครั้ง พบว่า มีระดับ albumin อยู่ในเกณฑ์ปกติจำนวน 35 ครั้ง (49%) มีระดับ albumin ต่ำกว่าปกติจำนวน 31 ครั้ง (44%) และไม่พบข้อมูลของ albumin จำนวน 5 ครั้ง (7%)



แผนภูมิที่ 4.5 ระดับ Albumin ของผู้ป่วยในการตรวจวัดระดับยา



เมื่อพิจารณาระดับ albumin ของผู้ป่วยที่ใช้ยา Phenytoin จำนวน 40 คน พบว่า มีระดับ albumin ปกติ 22 คน มีระดับ albumin ต่ำ 15 คน และไม่พบข้อมูลของ albumin 3 คน ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 4.14 สำหรับระดับยา Phenytoin ที่ได้จากการคำนวณ โดยปรับตามระดับ albumin ที่วัดได้นั้น พบว่าระดับยา Phenytoin มีการเปลี่ยนแปลง ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 4.15

ตารางที่ 4.14 ระดับ Albumin และระดับยา Phenytoin ที่ได้จากการตรวจวัด (Observed concentrations)

ระดับ Phenytoin ที่ได้จากการตรวจวัดระดับยาในเลือด			
ความเข้มข้นของระดับยา ในเลือด (mcg/dL)	ระดับ Albumin ในเลือด		รวม (คน)
	ปกติ (คน)	ต่ำ (คน)	
<10	13	6	19(47.5%)
10 ถึง 20	6	7	13(32.5)
>20	3	2	5(12.5%)
ไม่มีข้อมูล	-	-	3(7.5%)
			40(100%)

ตารางที่ 4.15 ระดับยา Phenytoin ที่ได้จากการคำนวณปรับตามระดับ albumin (Corrected phenytoin level)

ระดับ Phenytoin ที่ได้จากการคำนวณ			
ขนาดยา (mcg/dL)	ระดับ Albumin ในเลือด		รวม (คน)
	ปกติ (คน)	ต่ำ (คน)	
<10	13	2	15(37.5%)
10 ถึง 20	6	5	11(27.5%)
>20	3	8	11(27.5%)
ไม่มีข้อมูล	-	-	3(7.5%)
			40(100%)

เมื่อพิจารณาค่าระดับยาในเลือดที่ได้จากการคำนวณพบว่า ผู้ป่วยมีระดับยาค่ำกว่าช่วง Therapeutic range 15 คน (37.5%) มีระดับยาอยู่ในช่วง Therapeutic range และ ระดับยาสูงกว่าช่วง Therapeutic range จำนวน 11 คน (27.5%) เท่ากัน ซึ่งจะเห็นได้ว่า หากไม่มีการคำนวณระดับยาในเลือดที่แท้จริง อาจทำให้มีการแปลผลการวัดระดับยา Phenytoin ของผู้ป่วยผิดพลาดได้

#### 4.4.2 สถานะโรคตับและไตของผู้ป่วย

ยาด้านชักส่วนใหญ่ถูก metabolized ที่ตับ และขับออกทางปัสสาวะ ดังนั้น ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับและไตอาจทำให้ระดับยาด้านชักในเลือดในรูปอิสระสูงขึ้นจนอาจเกิดความเป็นพิษได้ แต่อย่างไรก็ตามจากหนังสือ Drug information handbook<sup>4</sup> ไม่ได้แนะนำให้มีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับและไต เพียงแต่แนะนำให้ติดตามระดับยาในเลือดและปรับขนาดยาให้เหมาะสมอย่างใกล้ชิดเท่านั้น

การทำงานของตับ (Liver enzyme) ของผู้ป่วยสามารถวัดได้จาก enzyme AST และ ALT ซึ่งมีค่าปกติคือ 5-40 และ 7- 56 U/L ตามลำดับ หากระดับ enzyme เหล่านี้ มีค่ามากกว่า 3 เท่า ของขอบบนของค่าปกติขึ้นไป แสดงถึงภาวะความผิดปกติของตับ เช่น ตับอักเสบ จากการศึกษารายละเอียดผู้ป่วย 46 คน พบว่า มีการตรวจวัดระดับ AST 30 คน (65.2%) และ ALT 28 คน (39.1%) โดยมีค่าอยู่ระหว่าง 14-321 และ 7-415 U/L ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับ AST และ ALT ปกติ มีเพียง 4 คน (13.4% และ 14.3%) ที่พบว่า มีค่า AST และ ALT มากกว่า 3 เท่า ของขอบบนของค่าปกติ ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 4.16

ตารางที่ 4.16 จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามการทำงานของตับ

AST		ALT	
ระดับ AST (U/L)	คน (%)	ระดับ ALT (U/L)	คน (%)
5-40	19 (63.3%)	7-56	21 (75.0%)
41-120	7 (23.3%)	57-168	3 (10.7%)
>120	4 (13.4%)	>168	4 (14.3%)
รวม	30 (100%)	รวม	28 (100%)

เมื่อพิจารณาการทำงานของไตของผู้ป่วยจำนวน 46 คน จากการคำนวณ eGFR โดยใช้สูตร Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) แบบ 4 ตัวแปร ดังนี้  $eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 186.3 \times SCr (mg/dl)^{-1.154} \times Age^{-0.203} \times (0.742 \text{ สำหรับผู้หญิง})$  เพื่อแบ่งระยะของโรคไตเรื้อรังตามแนวทางการรักษาโรคไตเรื้อรัง พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความรุนแรงของโรคไตเรื้อรังอยู่ในระยะ 1-4 จำนวน 28 คน (60.9) มีเพียง 4 คน (8.7%) ที่มีความรุนแรงของโรคไตเรื้อรังอยู่ในระยะสุดท้าย ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 4.17

ตารางที่ 4.17 จำนวนผู้ป่วยแยกตามการทำงานของไต

eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	คน (%)
> 120 (normal)	14 (30.4)
120-15 (stage1-4)	28 (60.9)
< 15 (ESRD)	4 (8.7)
รวม	46 (100%)

#### 4.5 อันตรกิริยาของยาต้านชักกับยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน

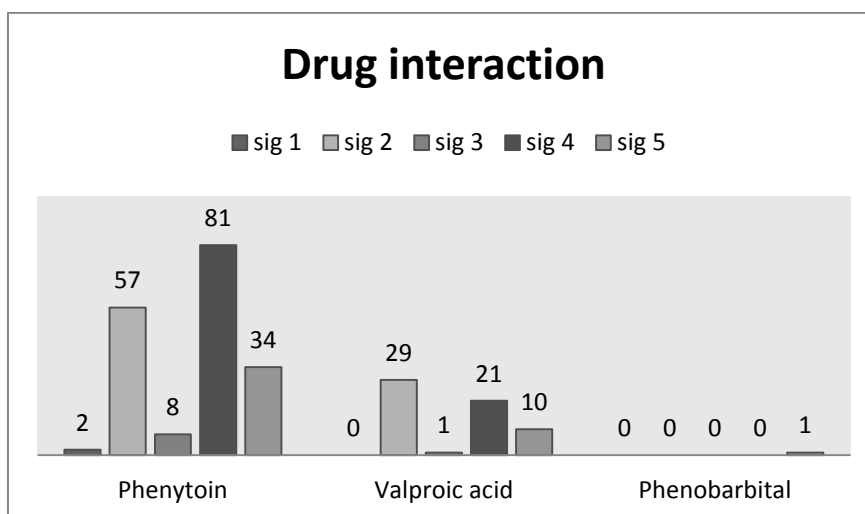
อันตรกิริยาของยาต้านชักกับยาอื่นๆที่แบ่งตาม Significant rating มีอยู่ 5 ระดับด้วยกัน โดยอ้างอิงจากหนังสือ Drug Interaction Fact Handbook 2012<sup>9</sup>

- Significant rating 1 (มีความสำคัญมากที่สุด) คือ อันตรกิริยาที่เกิดขึ้นมีผลรุนแรง หรือทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้ โดยมีข้อมูลจากการทดลองที่ควบคุมเป็นอย่างดีสนับสนุน
- Significant rating 2 (มีความสำคัญมาก) คือ อันตรกิริยาที่เกิดขึ้นอาจทำให้อาการทางคลินิกแย่ลง โดยมีข้อมูลจากการทดลองที่ควบคุมเป็นอย่างดีสนับสนุน

- Significant rating 3 (มีความสำคัญปานกลาง) คือ อันตรกิริยาที่เกิดขึ้นมีผลน้อยมาก โดยมีข้อมูลจากการทดลองที่ควบคุมเป็นอย่างดีสนับสนุน
- Significant rating 4 (มีความสำคัญน้อย) คือ อันตรกิริยาที่เกิดขึ้นมีผลปานกลางถึงมาก แต่ข้อมูลที่สนับสนุนยังไม่เพียงพอ
- Significant rating 5 (มีความสำคัญน้อยที่สุด) คือ อันตรกิริยาที่เกิดขึ้นมีผลน้อยถึงมาก แต่ยังไม่มีข้อมูลที่ยืนยันแน่ชัดว่ามีผลทางคลินิก

จากการเก็บข้อมูลยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยาต้านชัก พบว่า ผู้ป่วยได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาต้านชัก ซึ่งมี significant rate ระดับ 4 มีจำนวนมากที่สุด คือ 102 คู่ (41.80%) จากจำนวนคู่อันตรกิริยาทั้งหมด 244 คู่ รองลงมา คือ significant rate ระดับ 2 จำนวน 87 คู่ (35.7%) significant rate ระดับ 5 จำนวน 44 คู่ (18.0%) significant rate ระดับ 3 จำนวน 9 คู่ (3.7%) และ significant rate ระดับ 1 จำนวน 2 คู่ (0.8%) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 4.6

แผนภูมิที่ 4.6 จำนวนคู่อันตรกิริยาของยาต้านชักกับยาอื่นจำแนกตาม significant rating



ตารางที่ 4.18 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาด้านชักซึ่งมี Significant rating ระดับที่ 1, 2, 3, 4 และ 5

ยาด้านชัก	Significant rating	ยาที่ใช้ร่วมด้วย	จำนวนครั้ง
Phenytoin	1	Dopamine	2
	2	Acetaminophen	8
		Amiodarone	2
		Atracurium	1
		Fluoxetine	3
		Folic acid	13
		Levodopa	4
		Prednisolone	2
		Quetiapine	5
		Sertraline	1
		Theophylline	4
		Valproic acid	12
		Warfarin	2
		3	Furosemide
	4	Acyclovir	1
		Atrovastatin	3
		Chlorphenilamine	2
		Clonazepam	7
		Clorazepate	1
		Diazepam	6
		Digoxin	1
		Efavirenz	2
		Gabapentin	1
		Lorazepam	6
		Losartan	4
		Metronidazole	1
Midazolam		1	
Omeprazole	13		
Pyridoxime	9		
Ranitidine	3		
Simvastatin	13		
Topiramate	7		

ยาด้านชัก	Significant rating	ยาที่ใช้ร่วมด้วย	จำนวนครั้ง
Phenytoin	5	Aspirin	12
		Calcium carbonate	12
		Glipizide	1
		Levothyroxine	3
		Magnesium Hydroxide	4
		Phenobarbital	2
Valproic acid	1	-	0
	2	Amitriptyline	1
		Aspirin	3
		Doripenem	3
		Lamotrigine	1
		Meropenem	3
		Nortriptyline	2
		Phenytoin	12
	Quetiapine	4	
	3	Acyclovir	1
	4	Erythromycin	1
		Levetiracetam	4
		Lorazepam	2
		Losartan	3
		Risperidone	1
		Topiramate	10
	5	Clonazepam	3
Isoniazid		1	
Magnesium hydroxide		3	
Warfarin		3	
Phenobarbital	1	-	0
	2	-	0
	3	-	0
	4	-	0
	5	Phenytoin	1

### ผลของอันตรกิริยาต่อยาด้านชัก

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยานั้น สามารถเกิดได้จากหลายกลไกด้วยกัน หากกลไกนั้นมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาด้านชัก อาจส่งผลกระทบต่อระดับยาในรูปอิสระ ส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพในการรักษาได้ โดยตารางต่อไปนี้เป็นตารางแสดงยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาด้านชักที่มี Significant rating ระดับที่ 1 และ 2

ตารางที่ 4.19 ผลของการเกิดอันตรกิริยาซึ่งมี Significant rating ระดับที่ 1 และ 2

ยาด้านชัก	Significant rate	ยาที่เกิดอันตรกิริยา	กลไก	ระดับยาด้านชัก	ระดับยาที่เกิดอันตรกิริยา
Phenytoin	1	Dopamine	Unknown. Possible depletion of catecholamines by Dopamine in combination with a myocardial depressant effect of Phenytoin	-	↓
	2	Acetaminophen	Phenytoin decrease levels of acetaminophen by increasing metabolism	-	↓
		Amiodarone	Probably decreased metabolism of Phenytoin and increased metabolism of Amiodarone	↑	↓
		Atracurium	Phenytoin may increase atracurium metabolism and has prejunctional effects.	-	↓
		Fluoxetine	Inhibition of Phenytoin metabolism by Fluoxetine	↑	-
		Folic acid	Unknown. However, an alteration of a metabolic process is suspected.	↓	↓
		Levodopa	Unknown.	-	↓
		Prednisolone	Increased Prednisolone metabolism via 6-beta-hydroxylation because of enzyme induction by phenytoin.	-	↓
		Quetiapine	Increased metabolism (CYP3A4) of Quetiapine is suspected.	-	↓
		Sertraline	Possible inhibition of metabolism of Phenytoin by Sertraline	↑	-

ยาต้านชัก	Significant rate	ยาที่เกิดอันตรกิริยา	กลไก	ระดับยาด้านชัก	ระดับยาที่เกิดอันตรกิริยา
Phenytoin	2	Theophylline	It appears that Phenytoin metabolism is enhanced by Theophylline ; likewise, Theophylline metabolism is increased by Phenytoin.	↓	↓
		Valproic acid	Valproic acid displaces from Phenytoin plasma protein and may inhibit Phenytoin metabolism. Increases Valproic acid metabolism	↑	↓
		Warfarin	Several mechanisms may be involved.	↑	-
Valproic acid	1	-	-	-	-
	2	Amitriptyline	Decreased first-pass metabolism and inhibition of hepatic metabolism of Amitriptyline	-	↑
		Aspirin	Displacement of Valproic acid from protein binding sites by Aspirin. Aspirin may also alter the metabolic pathways of Valproic acid.	↑	-
		Doripenem	Inhibition of the hydrolysis of Valproic acid.glucuronide to Valproic acid and reduced Valproic acid plasma levels from shifts in distribution by Doripenem.	↓	-
		Lamotrigine	Possible inhibition of Lamotrigine metabolism.	↓	↑
		Meropenam	Inhibition of the hydrolysis of Valproic acid.glucuronide to Valproic acid and reduced Valproic acid plasma levels from shifts in distribution by Meropenam .	↓	-
		Nortriptyline	Decreased first-pass metabolism and inhibition of hepatic metabolism of Nortriptyline.	-	↑ ↓



ยาต้านชัก	Significant rate	ยาที่เกิดอันตรกิริยา	กลไก	ระดับยาต้านชัก	ระดับยาที่เกิดอันตรกิริยา
Valproic acid	2	Phenytoin	Valproic acid displaces from Phenytoin plasma protein and may inhibit Phenytoin metabolism. Increases Valproic acid metabolism	↑	
		Quetiapine	Inhibition of Quetiapine metabolism (CYP3A4) by Valproic acid is suspected.	-	↑

#### 4.6 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านชัก

จากการศึกษาข้อมูลของผู้ป่วยตลอดช่วงที่รักษาอยู่ในโรงพยาบาลตำรวจ พบผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดมากกว่า Therapeutic range 6 คน (8.45%) ซึ่งไม่พบการบันทึกข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านชัก มีเพียง 1 คน ที่มีอาการแสดงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา Phenytoin (Phenytoin overdose) ซึ่งเป็นอาการสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ได้แก่ ตาลาย เวียนศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน เค้นเซ

#### 4.7 มูลค่าของค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการส่งตรวจ

การตรวจวัดระดับยาในเลือดของโรงพยาบาลตำรวจ ใช้วิธีการส่งตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยให้กับบริษัท กรุงเทพพยาธิแลป ซึ่งมีค่าใช้จ่ายในการตรวจวัดระดับยาในเลือด 200 บาทต่อครั้ง คิดเป็นมูลค่าของค่าใช้จ่ายต่อปี เท่ากับ 16,400 บาทต่อปี

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ณ โรงพยาบาลตำรวจระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2554 – 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2555 พบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านชัก (Phenytoin, Valproic acid, Carbamazepine และ Phenobarbital) จำนวน 522 คน เป็นผู้ป่วยในที่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือดเพียง 57 คน (10.9%) ซึ่งสามารถรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนได้ 46 คน โดยไม่พบการตรวจวัดระดับยา Carbamazepine ทั้งนี้การตรวจวัดระดับยาในเลือดยังไม่มีการเข้ามามีบทบาทในการให้บริการ สาเหตุที่ผู้ป่วยเข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาล ได้แก่ อาการชักกำเริบ โรคเกี่ยวกับความผิดปกติทางสมอง และความผิดปกติอื่นๆ แบบแผนการให้ยาที่พบมากที่สุด คือ Phenytoin ชนิดแคปซูล 100 มิลลิกรัม วันละ 3 เม็ด ก่อนนอน คิดเป็นขนาดยา 300 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งตรงตามขนาดยาที่แนะนำในแนวทางการรักษาโรคลมชัก แบบแผนการตรวจวัดระดับยาในเลือดส่วนใหญ่ไม่พบการบันทึกเวลาที่เก็บตัวอย่างเลือดอย่างชัดเจน สาเหตุการตรวจวัดระดับยาส่วนใหญ่มาจากการสงสัยว่าระดับยาในเลือดไม่อยู่ในช่วงที่ให้ผลการรักษา การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ผู้วิจัยไม่พบการบันทึกอย่างชัดเจน มีผู้ป่วยเพียง 1 คนที่มาโรงพยาบาลด้วยอาการพิษจากยา Phenytoin อันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกระดับ 1 ระหว่างยาต้านชักกับยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน คือ การใช้ยา Phenytoin ร่วมกับ Dopamine เป็นจำนวน 2 ครั้ง โดยผลการเกิดอันตรกิริยานี้ไม่ส่งผลต่อระดับยา Phenytoin แต่ส่งผลให้ระดับยา Dopamine ลดลง ในด้านมูลค่าที่ใช้ในการส่งตรวจระดับยาด้านชักต่อปี คิดเป็นเงิน 16,400 บาท

### ข้อจำกัดการวิจัยและข้อเสนอแนะ

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบ Retrospective study ซึ่งเภสัชกรยังไม่มียาบทบาทในการตรวจวัดระดับยาในเลือด จึงไม่พบการบันทึกเวลาในการตรวจวัดระดับยาที่แน่นอน ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ครบถ้วน ไม่สามารถบอกถึงความเหมาะสมในการตรวจติดตามระดับยา และสาเหตุของการปรับขนาดยาของแพทย์ได้ ดังนั้น หากเภสัชกรเข้ามามีส่วนร่วมในการตรวจวัดระดับยาในเลือดจะทำให้การตรวจวัดระดับยามีการบันทึกข้อมูลครบถ้วน และมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น อาจเริ่มจากหอผู้ป่วยที่มีการเจาะวัดระดับยาในเลือดมากที่สุดโรงพยาบาล คือ หอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิงและอายุรกรรมชาย นอกจากนี้ ในการวิจัยครั้งต่อไปควรทำการศึกษาแบบ Prospective study เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ครบถ้วนสมบูรณ์

## เอกสารอ้างอิง

1. Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. *Epidemiology etiology and clinical management of epilepsy in Asia: a systemic review*. Lancet Neurol; 2007.p533-43.
2. สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย, สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย, สมาคมประสาทศาสตร์แห่งประเทศไทย, สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์, ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย, ราชวิทยาลัยสัลยแพทย์แห่งประเทศไทย และคณะ. *แนวทางการรักษาโรคลมชัก (Epilepsy: Clinical practice guideline)*. 2549 [cited 12 สิงหาคม 2555]. Available from: [http://www.thaiepilepsysociety.com/sites/default/files/Epilepsycpg\\_forwebsite.pdf](http://www.thaiepilepsysociety.com/sites/default/files/Epilepsycpg_forwebsite.pdf)
3. Philip NP. *Pharmacokinetic principles and mechanisms of drug interaction*. In: Jerzy M. (ed.), *Antiepileptic Drugs combination therapy and interaction*. United Kingdom: Cambridge ; 2005. p47-54.
4. Michael EW. *Basic clinical pharmacokinetics*. 4<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins: United State of America; 2004.
5. Lacy FC, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook* 19<sup>th</sup> ed. Lexi-comp: Ohio; 2010.
6. สุจิตรา ชูเลิศ. *การใช้ยาฟีนัยโตอินของผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลตำรวจ. ปรินญาณิพนธ์ ภาควิชาเภสัชกรรมโรงพยาบาลและเภสัชกรรมคลินิก จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2547*
7. David Wishart. Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepine, Valproic acid [online ]. [cited 12 สิงหาคม 2555] Available from: <http://www.drugbank.ca>
8. พีรศักดิ์ แก้วภิบาล. *ผลการทบทของเภสัชกรต่อการให้บริการตรวจติดตามระดับยาในเลือดของยา Phenytoin, Carbamazepine และ Valproic acid ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์. ปรินญาณิพนธ์ ภาควิชาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์, 2551.*
9. A Wolters Kluwer Company. *Drug interaction fact*, Weat Port Plaza: Missouri, USA; 2012.

## ภาคผนวก ก

### สูตรคำนวณที่เกี่ยวข้องกับยา Phenytoin

#### การทำงานของไต

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 4 variable

$$eGFR \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 186.3 \times \text{SCr (mg/dl)}^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203} \times (0.742 \text{ สำหรับผู้หญิง})$$

#### การคำนวณระดับยาในเลือด

1. กรณีผู้ป่วยมีการทำงานของไตปกติ

$$C_{pNB} = C_{pobs} \div [0.9 \times (\text{serum albumin}/4.4)] + 0.1$$

2. กรณีผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่อง

$$C_{pNB} = C_{pobs} \div (0.9 \times 0.1 \times \text{serum albumin}) + 0.1$$

โดยที่  $C_{pNB}$  = ระดับยาในเลือดของยา phenytoin ที่ปรับแล้ว (มิลลิกรัม/ลิตร)

$C_{pobs}$  = ระดับยาในเลือดของยา phenytoin ที่วัดได้ (มิลลิกรัม/ลิตร)

## ภาคผนวก ข

## รูปแบบยาต้านชักที่มีในโรงพยาบาล

- Phenytoin (Dilantin®) : tablet 50 mg  
capsule 100 mg  
IV injection 250 mg/5ml
- Valproic acid (Depakine®) : tablet 200 mg  
tablet 500 mg  
solution 200mg/ml  
IV injection 400mg/4ml
- Phenobarbital : tablet 60 mg  
IV injection 200mg/4ml
- Carbamazepine (Tegretol®) : control release tablet 200 mg

## ภาคผนวก ก

### แบบบันทึกข้อมูลการตรวจวัดระดับยาในเลือด

ส่วนที่ 1: Patient ID: \_\_\_\_\_ HN \_\_\_\_\_ AN \_\_\_\_\_ หอผู้ป่วย \_\_\_\_\_

เพศ  ชาย  หญิง อายุ \_\_\_\_\_ ปี น้ำหนัก \_\_\_\_\_ กก. ส่วนสูง \_\_\_\_\_ ซม.

Admitted date \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ เวลา \_\_\_\_\_ น. Discharge date \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ เวลา \_\_\_\_\_ น.

#### Indication of Antiepileptic

1. Partial seizures
2. Generalized seizure  2.1 Absence seizures  2.2 Myoclonic seizure  2.3 Atonic seizure
3. Unclassified seizures

CC: \_\_\_\_\_

#### Past Medication History:

- ประวัติของโรคลมชัก \_\_\_\_\_
- โรคประจำตัวอื่นๆ \_\_\_\_\_

#### ค่าทางห้องปฏิบัติการ

- ระดับ Albumin ในเลือด \_\_\_\_\_ (Normal 3.5 – 5.4 mg/dL)
- ระดับ Serum creatinine \_\_\_\_\_ (Normal 0.48 – 1.11 mg/dL)
- BUN \_\_\_\_\_ (Normal 8-20 mg/dL) Creatinine clearance \_\_\_\_\_ ml/min
- ค่าเอนไซม์ในตับ AST \_\_\_\_\_ (Normal < 35 U/L) ALT \_\_\_\_\_ (Normal < 45 U/L)
- Direct Bilirubin \_\_\_\_\_ (N: 0-0.2 mg/dL) Total Bilirubin \_\_\_\_\_ (N: 0.3-1.2)
- PT \_\_\_\_\_ sec (Normal 9.4-11.4) PTT \_\_\_\_\_ sec (Normal 23.3-30.5)
- Ascites \_\_\_\_\_ Encephalopathy (grade) \_\_\_\_\_



### ส่วนที่ 3 แบบแผนการตรวจวัด

วันที่แพทย์สั่งตรวจวัดระดับยาในเลือด \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ เวลา \_\_\_\_\_ น.

วันที่ได้รับผลตรวจ (printed) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ เวลา \_\_\_\_\_ น.

ระยะเวลาที่ใช้ในขั้นตอนตรวจวัดระดับยา \_\_\_\_\_ ชั่วโมง

ยาที่สั่งตรวจ  Dilantin (Phenytoin)  Depakine (Valproic acid)  
 Phenobarb  Tegretol (Carbamazepine)

สาเหตุที่ส่งตรวจ*	วัน/เวลาที่ให้ยาล่าสุด	วัน/เวลาที่เจาะวัดระดับยา (sampling time)	จำนวนชั่วโมงที่ห่างจากdoseล่าสุด	ระดับยาที่วัดได้ (µg/mL)	Steady state (Yes or No)	Dosage regimen ใหม่ & วันที่ให้ยาหลังเจาะวัด

\*หมายเหตุ 1 = Subtherapeutic 2 = Toxicity 3 = check level 4 = อื่นๆ (โปรดระบุ)

สาเหตุการส่งตรวจโดยละเอียด \_\_\_\_\_

#### อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

วันที่เกิดอาการ	ลักษณะอาการ	วันที่เกิดอาการ	ลักษณะอาการ

การประเมินแพ้ยา Naranjo's Score = \_\_\_\_\_

อาการแสดง

---



---