

การตรวจติดตามระดับยาฟิแนยโทอินในเลือด
ณ โรงพยาบาลราชวิถี

นายชลิต	พันธ์กิตติกุล	5136529233
นางสาวตรีรัตน์	รุจิเรขเสรีกุล	5136559033
นางสาวชวัลรัตน์	ศรัทธาพร	5136569333

โครงการปริญาณิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

เภสัชศาสตรบัณฑิต

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2555

Phenytoin level monitoring at Rajavithi Hospital

Mr. Chalit	Phankittikul	5136529233
Miss Trirath	Rujireksereekul	5136559033
Miss Tawanrat	Sattaporn	5136569333

A senior Project Submitted in partial Fulfillment of the Requirement
for the Bachelor of Science Program in Pharmacy

Chulalongkorn University

2012

หัวข้อโครงการปริญญาโท การตรวจติดตามระดับยาฟิไนโทอินในเลือด ณ โรงพยาบาลราชวิถี
นิสิตผู้ดำเนินการโครงการ นายชลิต พันธุ์กิตติกุล
นางสาวตรีรัตน์ รุจิเรขเสรีกุล
นางสาวธวัลรัตน์ ศรีทชาพร
สาขาวิชา การบริหารทางเภสัชกรรม
อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญาโท อาจารย์ เกษักรหญิง ดร.ชติมา วัฒนวิจิตรกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม เกษักรหญิงอัมพร ฮั่นตระกูล

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้โครงการปริญญาโทฉบับนี้เป็นส่วน
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

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

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

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

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(เกษักรหญิงอัมพร ฮั่นตระกูล)

บทคัดย่อปริญาานิพนธ์

ชื่อโครงการ(ภาษาไทย) : การตรวจติดตามระดับยาฟีนัยโตอินในเลือด ณ โรงพยาบาลราชวิถี
ชื่อโครงการ(ภาษาอังกฤษ) : PHENYTOIN LEVEL MONITORING AT RAJAVITHI HOSPITAL
ชื่อหัวหน้าโครงการ : นายชลิต พันธุ์กิตติกุล 5136529233
ชื่อผู้ร่วมโครงการ : นางสาวตรีรัตน์ รุจิเรขเสรีกุล 5136559033
นางสาวธวัลรัตน์ ศรีททาพร 5136569333
อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการ : อาจารย์เกศัชกรหญิง ดร.ชิติมา วัฒนวิจิตรกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : เกศัชกรหญิงอัมพร อันตระกุล
ภาควิชา : เกศัชกรรมปฏิบัติ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนาโดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยในที่ได้รับยาฟีนัยโตอินและมีการเจาะวัดระดับยาในเลือด ณ โรงพยาบาลราชวิถี ในช่วงเดือนมกราคมถึงธันวาคม พ.ศ. 2554 เพื่อศึกษาถึง (1) รูปแบบการตรวจวัดระดับยาฟีนัยโตอินในเลือด (2) แบบแผนการสั่งใช้ยาฟีนัยโตอิน (3) อันตรกิริยาระหว่างยา

จำนวนผู้ป่วยในที่ได้รับยาฟีนัยโตอินมีทั้งหมด 399 คน ซึ่งมีการตรวจวัดระดับยาในเลือดจำนวน 80 คน (20.0%) ทั้งนี้สามารถรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยได้ทั้งหมด 65 คน เป็นเพศชาย 33 คน และเพศหญิง 32 คน มีอายุเฉลี่ย 54.1 ± 20.3 ปี มีผู้ป่วยที่มีภาวะอัลบูมินต่ำ (hypoalbuminemia) 36 คน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (84.6%) ได้รับยาฟีนัยโตอินในขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งรูปแบบที่ได้รับคือแคปซูลชนิดออกฤทธิ์นาน 100 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 3 เม็ด ให้ยาทุก 24 ชั่วโมง และยารูปแบบอื่นๆ ได้แก่ ยาเม็ด 50 มิลลิกรัมและยาฉีด 50 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร การศึกษานี้มีการตรวจวัดระดับยาฟีนัยโตอินในเลือดจำนวน 92 ครั้ง เป็นระดับยาที่สภาวะคงที่ (steady state) 74 ครั้ง (80.4%) สาเหตุในการตรวจวัดระดับยา ได้แก่ สงสัยว่าผู้ป่วยมีระดับยาฟีนัยโตอินต่ำกว่าช่วงที่ให้ผลการรักษาจำนวน 35 ครั้ง (38.0%) สงสัยว่าผู้ป่วยเกิดอาการพิษจากยาฟีนัยโตอินจำนวน 15 ครั้ง (16.3%) และไม่ทราบสาเหตุจำนวน 42 ครั้ง (45.7%) มีการปรับขนาดยาหลังการตรวจวัดระดับยาในเลือดจำนวน 35 ครั้ง พบว่าการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดที่ต่ำกว่า สูงกว่าและอยู่ในช่วงที่ให้ผลการรักษา จำนวน 18 (41.9%), 12 (44.4%) และ 5 (22.7%) ครั้ง ตามลำดับ มีผู้ป่วยจำนวน 3 รายที่มีข้อมูลเพียงพอในการหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีนัยโตอิน พบว่ามีค่า k_m เท่ากับ 11.58 ± 0.87 มิลลิกรัมต่อลิตร และ V_{max} เท่ากับ 224.66 ± 77.02 มิลลิกรัมต่อวัน อันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญที่พบมากที่สุด 3 ลำดับแรก คือ ยาฟลิคแอซิด ยาเค็ทซามาเทาโซนและยาวาลโปรอิกแอซิด ซึ่งมีนัยสำคัญระดับ 2 ผลการศึกษานี้เป็นข้อมูลการตรวจติดตามระดับยาในเลือดโดยที่เภสัชกรยังไม่มีบทบาทในการให้บริการเพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานประกอบการให้บริการการตรวจติดตามระดับยาในเลือดของกลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลราชวิถีต่อไป

ฝ่ายวิชาการคณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

.....
อาจารย์ที่ปรึกษา

คำนำ

โครงการปริญาานิพนธ์ฉบับนี้จัดทำขึ้น เพื่อนำเสนอการวิจัยในหัวข้อเรื่องการตรวจติดตามระดับยาฟิแนยโตอินในเลือดที่ใช้ในผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลราชวิถี ระหว่างวันที่ 1 มกราคมถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2554 ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยปีการศึกษา 2555

คณะผู้จัดทำหวังว่าปริญาานิพนธ์ฉบับนี้จะเป็นประโยชน์แก่ผู้สนใจหากมีข้อผิดพลาดประการใด ทางคณะผู้วิจัยขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

คณะผู้จัดทำ

กิตติกรรมประกาศ

ในการศึกษาโครงการปริญญาโทชั้นนี้ ผู้ศึกษาขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ เกศจักรหญิง ดร.ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล อาจารย์ที่ปรึกษา และเกศจักรหญิงอัมพร ฮั่นตระกูล อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำ และช่วยตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องของโครงการนี้ ตลอดจนการให้ความรู้และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อโครงการนี้

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการ โรงพยาบาล โรงพยาบาลราชวิถี หัวหน้ากลุ่มงานเวชระเบียน เจ้าหน้าที่ทุกท่านที่ได้อนุญาต และอำนวยความสะดวกในการทำการศึกษาและเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย ใน

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ในภาควิชาบริบาลทางเภสัชกรรมที่กรุณาให้ความสะดวกในการทำโครงการนี้

ด้วยความนับถือ

คณะผู้จัดทำ

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
คำนำ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
สารบัญรูป.....	ฏ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.3 ขอบเขตของการวิจัย.....	2
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการนี้.....	2
2. ปรีทัศน์วรรณกรรม.....	3
- ประเภทของอาการชัก.....	3
- โรคลมชัก.....	5
- ประเภทของโรคลมชัก.....	5
- แนวทางการบริหารยากันชัก.....	7
- ข้อมูลยาฟิไนยโตอิน.....	10
- เกสัชจลนศาสตร์ของยาฟิไนยโตอิน.....	10
- การดูดซึมยา.....	12
- การกระจายยา.....	14
- กระบวนการเปลี่ยนแปลงยา.....	15
- การขับยาออกทางไต.....	17
- ความเป็นพิษจากยาฟิไนยโตอิน.....	17
- อันตรกิริยาระหว่างยา.....	18
- การปรับระดับยาฟิไนยโตอินในภาวะต่างๆ.....	26

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
3. วิธีดำเนินการวิจัย.....	35
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	35
3.2 คำนิยามที่ใช้ในการศึกษา.....	35
3.3 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	36
3.4 การคัดเลือกตัวอย่าง.....	36
3.5 ขนาดตัวอย่าง.....	36
3.6 วิธีดำเนินการวิจัย.....	37
3.7 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	38
4. ผลการวิจัยและอภิปรายผล.....	39
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	39
4.2 แบบแผนการส่งใยในผู้ป่วย.....	41
4.3 รูปแบบการตรวจวัดระดับยาฟิแนยโตอินในเลือด.....	45
4.4 อันตรกิริยาของยาฟิแนยโตอินกับยาอื่นๆ.....	53
5. สรุปผลการวิจัย.....	57
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	57
5.2 ข้อจำกัดการวิจัย.....	58
5.3 ข้อเสนอแนะ.....	58
เอกสารอ้างอิง.....	59
ภาคผนวก.....	61

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 การเลือกใช้ยากันชักตามชนิดของอาการชัก.....	9
ตารางที่ 2 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีนัยโตอิน.....	11
ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ของค่า V_{max} และ k_m กับ t90%.....	16
ตารางที่ 4 ระดับนัยสำคัญ (Significance rating) มีการกำหนดระดับนัยสำคัญ เป็นตัวเลขเรียงลำดับตั้งแต่ 1 ถึง 5.....	22
ตารางที่ 5 ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาฟีนัยโตอินที่ significant rating ต่างๆ.....	22
ตารางที่ 6 เวลาในการตรวจวัดระดับยาในเลือด Sampling time.....	31
ตารางที่ 7 Pharmacokinetics parameter of phenytoin.....	32
ตารางที่ 8 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยาฟีนัยโตอิน และมีการเจาะวัดระดับยา ในเลือด ณ โรงพยาบาลราชวิถี ในช่วงเดือนมกราคม – ธันวาคม พ.ศ. 2554	40
ตารางที่ 9 ขนาดการใช้ยาฟีนัยโตอินแบบ maintenance dose.....	41
ตารางที่ 10 ขนาดการใช้ยาฟีนัยโตอินแบบ maintenance dose รูปแบบยาคีด.....	42
ตารางที่ 11 ขนาดการใช้ยาฟีนัยโตอินแบบ maintenance dose รูปแบบยารับประทาน...	42
ตารางที่ 12 Dosing interval ของแบบแผนการใช้ยาฟีนัยโตอิน.....	43
ตารางที่ 13 ข้อมูล Dosing interval และ Dosage forms ของผู้ป่วยที่ได้รับยาฟีนัยโตอิน	44
ตารางที่ 14 สาเหตุการตรวจวัดระดับยาฟีนัยโตอินในเลือด.....	46
ตารางที่ 15 ระดับยาฟีนัยโตอินในเลือดของผู้ป่วย.....	47
ตารางที่ 16 ระดับยาฟีนัยโตอินในเลือดของผู้ป่วย.....	48
ตารางที่ 17 สาเหตุการตรวจวัดระดับยา และระดับยาฟีนัยโตอินในเลือดของผู้ป่วย.....	48
ตารางที่ 18 จำนวนครั้งของการตรวจวัดระดับยาฟีนัยโตอินในเลือดที่อยู่หรือไม่อยู่ ในช่วง Steady state.....	48
ตารางที่ 19 จำนวนครั้งการตั้งเจาะวัดระดับยาในเลือดของผู้ป่วย.....	49
ตารางที่ 20 เปรียบเทียบจำนวนครั้งของระดับยาในเลือดกับจำนวนครั้งของระดับยา ในเลือดที่มีการปรับขนาดยาในแต่ละช่วงของระดับยาในเลือด ในผู้ป่วยที่มีอัลบูมินต่ำกว่าเกณฑ์.....	50
ตารางที่ 21 เปรียบเทียบจำนวนครั้งของระดับยาในเลือดกับจำนวนครั้งของระดับยา ในเลือดที่มีการปรับขนาดยาในแต่ละช่วงของระดับยาในเลือด ในผู้ป่วยที่ระดับอัลบูมินอยู่ในเกณฑ์ปกติ.....	50

สารบัญตาราง (ต่อ)

	หน้า
ตารางที่ 22 เปรียบเทียบจำนวนครั้งของระดับยาในเลือดกับจำนวนครั้งของระดับยา ในเลือดที่มีการปรับขนาดยาในแต่ละช่วงของระดับยาในเลือด ในผู้ป่วยที่ระดับอัลบูมินต่ำกว่าเกณฑ์และอยู่ในเกณฑ์ปกติ.....	50
ตารางที่ 23 ค่า k_m และ V_{max} ของผู้ป่วยที่มีการตรวจวัดระดับยาฟิแนมโทอิน ตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป.....	52
ตารางที่ 24 สาเหตุที่ไม่สามารถคำนวณค่า k_m ในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวัดระดับ ยาฟิแนมโทอินตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป.....	52
ตารางที่ 25 จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาฟิแนมโทอิน ซึ่งมีระดับนัยสำคัญของปฏิกิริยาลำดับที่ 1.....	54
ตารางที่ 26 จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาฟิแนมโทอิน ซึ่งมีระดับนัยสำคัญของปฏิกิริยาลำดับที่ 2.....	56

สารบัญแผนภูมิ

	หน้า
แผนภูมิที่ 1 รูปแบบยาพินัยโตอินที่ผู้ป่วยได้รับก่อนการตรวจวัดระดับยาในเลือด.....	43
แผนภูมิที่ 2 เปรียบเทียบจำนวนครั้งของระดับยาในเลือดกับจำนวนครั้งของ ระดับยาในเลือดที่มีการปรับขนาดยาในแต่ละช่วงของระดับยาในเลือด.....	51
แผนภูมิที่ 3 จำนวนครั้งของผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาพินัยโตอิน ตามระดับนัยสำคัญของปฏิกิริยา (significant rating).....	53

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 1 สูตร โครงสร้างของยาฟินัยโตอิน.....	10

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคลมชักเป็นโรคทางระบบประสาทที่สำคัญโรคหนึ่งของสาธารณสุขไทย ซึ่งโรคลมชักเกิดได้กับคนทุกเพศทุกวัย โดยจากการสำรวจสภาวะสุขภาพของคนไทยในปีพ.ศ. 2534-2535 ความชุกของประชากรไทยที่เคยมีการชักครั้งหนึ่งในชีวิตมีจำนวน 29.2 คนต่อจำนวนประชากร 1,000 คน และมีผู้ป่วยที่ยังมีอาการชักอยู่ในช่วง 2 ปีที่ทำการสำรวจเป็นจำนวน 5.9 คนต่อประชากร 1,000 คน^[1] โรคลมชักเป็นกลุ่มอาการอันเนื่องมาจากสมองส่วนใดส่วนหนึ่งหรือทั้งหมดมีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเซลล์สมองโดยที่เซลล์สมองมีการปลดปล่อยคลื่นไฟฟ้าที่ผิดปกติออกมาจากเซลล์สมองหลายๆ เซลล์พร้อมกัน ซึ่งลักษณะของการชักมีหลายลักษณะโดยขึ้นอยู่กับบริเวณของสมองที่ทำงานผิดปกติ แต่โรคลมชักเป็นโรคที่สามารถควบคุมได้และสามารถทำให้มีคุณภาพชีวิตดีขึ้นด้วยการใช้ยาที่ถูกต้องเหมาะสมกับประเภทของโรคลมชัก โดยยากันชักที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในประเทศไทยคือ ยาฟีนัยโตอิน (Phenytoin) เป็นยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรกในการรักษา generalized Tonic-clonic seizure และ partial seizures แต่ยาฟีนัยโตอินเป็นยาที่มีช่วงของระดับยาที่ให้ผลการรักษาแคบ (Narrow Therapeutic Index) การเปลี่ยนแปลงขนาดยาเพียงเล็กน้อย อาจส่งผลให้ระดับยาไม่สูงเพียงพอที่จะให้ผลในการรักษา หรืออาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ และยาฟีนัยโตอินเป็นยาที่จับโปรตีนในเลือดได้สูง ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอัลบูมินในเลือดต่ำหรือใช้ร่วมกับยาที่สามารถแย่งจับอัลบูมินในเลือดได้ จะทำให้ยาอยู่ในรูปอิสระมากขึ้น ส่งผลให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้นจนอยู่นอกช่วงของระดับยาที่ให้ผลในการรักษา^[2] นอกจากนี้ยาฟีนัยโตอินเป็น nonlinear pharmacokinetics เมื่อให้ยาในขนาดที่สูงการกำจัดจะเกิดการอิ่มตัวทำให้การเพิ่มขนาดยาเพียงเล็กน้อย อาจทำให้ระดับยาฟีนัยโตอินในเลือดสูงขึ้นจนเกิดความผิดปกติ^[3] เช่น ตากระตุก (nystagmus) เดินเซ (ataxia) เกิดภาวะซึม (lethargy) สับสน (confusion) หมดสติ (coma) เป็นต้น

การตรวจติดตามวัดระดับยาในเลือด จะช่วยให้ทราบว่ามียาอยู่ในช่วงที่ให้ผลการรักษาหรือไม่ หากระดับยาไม่อยู่ในช่วงที่ให้ผลการรักษาอาจต้องมีการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ปัจจุบันการติดตามค่าระดับยาในเลือดเพื่อปรับขนาดยาฟีนัยโตอินโดยเภสัชกรยังไม่ได้

ดำเนินการในทุกโรงพยาบาล ทางคณะผู้จัดทำจึงมีความคิดที่จะทำการศึกษาแบบย้อนหลัง เพื่อรวบรวมข้อมูลรูปแบบการตรวจวัดระดับยาฟิไนยโตอินในเลือด ณ โรงพยาบาลราชวิถี ตลอดจน แบบแผนการสั่งใช้ยาฟิไนยโตอินและอันตรกิริยาระหว่างยาที่อาจพบ รวมถึงการคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นสำหรับการให้บริการติดตามระดับยาฟิไนยโตอินในเลือด และทำให้เกิดการใช้ยาฟิไนยโตอินอย่างมีประสิทธิภาพและไม่เกิดความเป็นพิษจากยา

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

- เพื่อศึกษา
1. รูปแบบการตรวจวัดระดับยาฟิไนยโตอินในเลือด
 2. แบบแผนการสั่งใช้ยาฟิไนยโตอิน
 3. อันตรกิริยาระหว่างยา

1.3 ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา โดยเก็บรวบรวมข้อมูลแบบย้อนหลัง (Retrospective study) ของผู้ป่วยในที่ได้รับยาฟิไนยโตอินซึ่งเข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลราชวิถี ในช่วงเดือนมกราคม – ธันวาคม พ.ศ. 2554

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการนี้

ทราบถึงข้อมูลเพื่อเป็นแนวทางในการให้บริการตรวจติดตามวัดระดับยาในเลือดของผู้ป่วยต่อไป และทำให้การใช้ยาฟิไนยโตอินมีประสิทธิภาพในการรักษาและมีความปลอดภัยสูงสุด

บทที่ 2

ปริทัศน์วรรณกรรม

อาการชัก (seizure)^[1] คือ อาการที่เกิดจากภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างเฉียบพลันของการทำงานของเซลล์สมอง โดยมีการปลดปล่อยคลื่นไฟฟ้าที่ผิดปกติ (epileptiform activity) ออกมาจากเซลล์สมองจำนวนมากพร้อมๆ กันจากสมองจุดใดจุดหนึ่งหรือทั้งหมด

อาการชักเกิดได้จากหลายสาเหตุ ผู้ป่วยที่มีอาการชักไม่จำเป็นต้องเป็น โรคลมชักเสมอไป แต่อาจเป็นอาการชักเพียงครั้งแรกที่เกิดจากปัจจัยกระตุ้น (provoked seizure)

ประเภทของอาการชัก

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

1. Partial seizure หรือ Focal seizure เป็นการชักซึ่งเกิดจากเซลล์สมองส่วนเล็กๆ เพียงส่วนเดียว ปลดปล่อยคลื่นไฟฟ้าที่ผิดปกติ ซึ่งอาจจำกัดวงอยู่เพียงส่วนนั้น หรือกระจายไปทั่วสมองในเวลาต่อมา อาการชักจะขึ้นอยู่กับบริเวณของสมองที่มีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าสมอง มักเกิดหลายวัน บางทีหายไปเป็นสัปดาห์ และมักตามมาด้วย neuronal exhaustion ซึ่งพบได้มากที่สุด เมื่อ Partial seizure มีผลต่อ motor strip อาจเป็นอยู่นานเป็นนาทีถึงชั่วโมง อาการดังกล่าวเรียกว่า Todd's paralysis แบ่งเป็นประเภทย่อยที่สำคัญได้แก่

1.1 Simple partial seizure ผู้ป่วยจะมีความรู้สึกตัวดี ไม่หมดสติ และลักษณะอาการชักขึ้นอยู่กับตำแหน่งของสมองที่เกิดการชัก และเป็นอยู่นานเพียง 2-3 วินาที ถึง 2-3 นาที เช่น การชักที่เกิดจากสมองส่วน occipital cortex ผู้ป่วยอาจเห็นแสงวาบ การชักจากสมองส่วน motor cortex อาจทำให้มีอาการเกร็งและ/หรือกระดูกของร่างกายด้านตรงข้าม การชักที่เกิดขึ้นในส่วน mesial ของ temporal lobe อาจก่อให้เกิดอาการผิดปกติ บางครั้งมีผลรบกวนสัมผัสทั้ง 5 เช่น การรับรู้กลิ่น การมองเห็นภาพหลอน การรับรู้เวลาผิดปกติเกิดปรากฏการณ์ที่เรียกว่า déjà vu โดยจะรู้สึกว่าคุณเคยอยู่ที่ บุคคล หรือเหตุการณ์ที่เพิ่งพบครั้งแรกนั้นเคยประสบมาก่อน นอกจากนี้อาการชักที่ temporal lobe อาจเกี่ยวข้องกับการหมดสติ ผู้ป่วยบางรายอาจมีความรู้สึกกลัวโดยไม่มีเหตุผล บางรายอาจเริ่มมีอาการกระดูกมูมปาก นิ้วมือหรือนิ้วเท้าก่อน แล้วต่อมาจะขยายขึ้นไปที่มีมือ เท้า แขนขา เรียกว่า Jacksonian seizures

โรคลมชักชนิดนี้อาจเกิดขึ้นโดยลำพังแล้วหายไปหรือชักนำให้เกิดอาการชักเฉพาะส่วนแบบ Complex partial seizure หรือ tonic-clonic seizure ในเวลาต่อมา นิยมเรียกอาการนำนี้ว่า อาการเตือน (aura)

1.2 Complex partial seizure มักจะมีอาการนำด้วยอาการเคลอสติ เหม่อลอย สูญเสียการรับรู้รอบตัวไปทันทีนาน 1-2 นาที หลังจากนั้นอาจจะแสดงพฤติกรรมแปลกซึ่งเรียกว่า automatisms เช่น

ตาจ้องเหม่อลอย ทำปากขมุบขมิบ เคี้ยวปาก คูคริมฝีปากเสียงดัง วิ่งหรือเดินไปมาอย่างไม่มีจุดหมาย ไม่เข้าใจในสิ่งที่คนอื่นพูด อาการชักนำเหล่านี้มักจะเกิดนานเป็นนาที ส่วนใหญ่ไม่เกิน 2-3 นาที หลังจากนั้นจะเข้าสู่ post-ictal phase โดยมักจะเซื่องซึม สับสน ปวดศีรษะหรือนอนหลับ ซึ่งอาจจะเป็นอยู่นานหลายนาทีถึงหลายชั่วโมง เมื่อรู้สึกตัวดีแล้วมักจะจำเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นไม่ได้

1.3 Partial with secondarily generalizes tonic-clonic seizure ลักษณะอาการเริ่มจากอาการชักเฉพาะที่และดำเนินต่อไปเป็นการชักทั้งตัว

2. Generalized seizure เกิดจากเซลล์สมองปลดปล่อยคลื่นไฟฟ้าผิดปกติขึ้นพร้อมกันทั่วทั้งสมอง แบ่งเป็นประเภทย่อยที่สำคัญได้แก่

2.1 Absence seizure (Petit mal) จำแนกเป็น

2.1.1 Typical absence มักเริ่มเป็นครั้งแรกในเด็กอายุ 5-15 ปี การชักเป็นลักษณะเหม่อลอย ตาค้างไม่รู้ตัวโดยจะมีอาการชักเข้าแทรกทันทีระหว่างที่กำลังทำกิจกรรมอื่นอยู่ นานประมาณ 5-10 วินาที ถ้าชักรุนกว่า 10 วินาทีอาจมีอาการ automatism เช่น ตากระพริบ เลี้ยวริมฝีปากร่วมด้วย หลังชักผู้ป่วยจะรู้สึกตัวทันที ไม่มี post-ictal phase แต่จำเหตุการณ์ระหว่างการชักไม่ได้ ผู้ป่วยอาจมีอาการกำเริบได้วันละหลายครั้ง มักพบในเด็กที่มีพัฒนาการปกติ สามารถทดสอบโดยให้ผู้ป่วยหายใจลึกๆจะกระตุ้นให้เกิดอาการเหม่อหนึ่งได้ EEG ที่พบเป็น spike and wave ความถี่ 3 Hz

2.1.2 Atypical absence อาการชักรุนกว่า typical absence ส่วนใหญ่มีกล้ามเนื้อเกร็งหรือตัวอ่อนปวกเปียก และมักพบร่วมกับอาการชักชนิดอื่น มักพบในเด็กที่มีพัฒนาการช้า

2.2 Tonic-clonic seizure (Grand mal) ผู้ป่วยจะมีอาการชักเกร็งกระตุกทั้งตัวร่วมกับหมดสติ เป็นเวลาไม่นานเกิน 30 วินาที ตามด้วยกล้ามเนื้อกระตุกเป็นจังหวะ นานประมาณ 1-2 นาที และอาจมีอาการร่วมด้วย เช่น กัดลิ้น ปัสสาวะราด เป็นต้น โดยทั่วไปการชักจะมีระยะเวลารวมไม่เกิน 5 นาที หลังหยุดชักผู้ป่วยมักจะมี post-ictal phase

2.3 Clonic seizure ผู้ป่วยมีอาการกระตุกของแขน ขา หรือลำตัวเพียงส่วนใดส่วนหนึ่ง หรือพร้อมกันหลายส่วนเป็นจังหวะและมีอาการหมดสติร่วมด้วย

2.4 Myoclonic seizure ผู้ป่วยมีอาการกระตุกคล้ายสะอึก มีอาการกระตุกของแขน ขา หรือลำตัวเพียงส่วนใดส่วนหนึ่ง หรือพร้อมกันหลายส่วน 2-3 วินาทีไม่เป็นจังหวะ และยังรู้สึกตัวดี

2.5 Tonic seizure มักมีอาการเกิดขึ้นฉับพลัน เป็นอยู่หลายวินาที โดยมีอาการเกร็งของกล้ามเนื้อบริเวณศีรษะ ลำตัว และ/หรือแขนขา และมีอาการหมดสติร่วมด้วย

2.6 Atonic seizure เป็นการชักที่มีกล้ามเนื้ออ่อนเปลี้ยทั้งตัวทันที ทำให้ผู้ป่วยล้มลงแล้วสามารถลุกขึ้นได้ทันที อาการชักมีระยะเวลาสั้นมาก ส่วนใหญ่มักจะพบในผู้ป่วยที่มีพัฒนาการช้า

3. Unclassified seizure เป็นอาการชักที่ไม่สามารถจำแนกชนิดของการชักได้

โรคลมชัก

โรคลมชัก (epilepsy) คือ โรคที่ผู้ป่วยมีอาการชักซ้ำโดยที่ไม่มีปัจจัยกระตุ้น (provoking factor) ชัดเจน อาจพบพยาธิสภาพในสมองหรือไม่ก็ได้

ในกรณีผู้ป่วยชักครั้งแรกร่วมกับมีคลื่นไฟฟ้าสมองผิดปกติแบบ epileptiform discharge หรือมีรอยโรคในสมอง จะมีโอกาสชักซ้ำสูง

ผู้ป่วยที่มีอาการชักจากความเจ็บป่วยปัจจุบัน เช่น ความผิดปกติทางเมตาบอลิกยา หรือ ไข้สูงในเด็ก โดยที่ไม่ได้มีพยาธิสภาพที่สมองชัดเจน จัดเป็นการชักที่มีปัจจัยชักนำ (provoked seizure) จึงไม่ถือว่าเป็นโรคลมชัก

ประเภทของโรคลมชัก

การจำแนกประเภทโรคลมชักตาม International League Against Epilepsy classification of epilepsies and epileptic syndromes ปี 1989 เป็นการจำแนกโรคลมชักตามลักษณะของการชักและความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองเป็นหลัก ร่วมกับลักษณะทางคลินิกอื่นๆ เช่น อายุที่เริ่มเกิดการชัก สติปัญญาของผู้ป่วย

การตรวจร่างกายทางระบบประสาท และสาเหตุของโรคลมชักในผู้ป่วยมาช่วยประกอบ สามารถจำแนกเป็น 4 ประเภท ได้แก่

1. **Localization related (focal) epilepsy** ได้แก่ กลุ่มโรคลมชักที่มีอาการชักเป็นแบบ partial seizure และมีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าสมองเฉพาะที่ในขณะที่มีอาการชัก
2. **Generalized epilepsy** ได้แก่ กลุ่มโรคลมชักที่มีอาการชักเป็นแบบ generalized seizure และมีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าสมองจาก cortical area ทั้ง 2 ซีกของสมองพร้อมกันตั้งแต่เริ่มแรกขณะที่มีอาการชัก
3. **Undetermined epilepsy** ได้แก่ กลุ่มโรคลมชักที่ยังไม่สามารถจำแนกได้ชัดเจนว่าอยู่ในกลุ่ม localization related epilepsy หรือ generalized epilepsy
4. **Special syndrome** ได้แก่ กลุ่มโรคลมชักอื่นๆ ที่มีลักษณะและการพยากรณ์โรคที่จำเพาะกับกลุ่มอาการนั้นๆ

นอกจากนี้ยังมีการจำแนกกลุ่มโรคลมชักแต่ละประเภท ตามสาเหตุของการชักและพยาธิสภาพในสมองได้เป็น 3 ประเภท ดังนี้

1. **Idiopathic** หมายถึง กลุ่มโรคลมชักที่ผู้ป่วยไม่ได้มีพยาธิสภาพในสมองและน่าจะมีสาเหตุมาจากปัจจัยทางพันธุกรรม
2. **Symptomatic** หมายถึง กลุ่มโรคลมชักที่ผู้ป่วยมีพยาธิสภาพในสมองซึ่งทำให้เกิดอาการชักในผู้ป่วยรายนั้น เช่น เนื้องอกในสมอง

3. **Cryptogenic** หมายถึง กลุ่ม โรคลมชักที่น่าจะมีพยาธิสภาพในสมองแต่การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการด้วยวิทยาการในปัจจุบันยังไม่สามารถตรวจพบพยาธิสภาพได้

การพิจารณาให้การรักษาโรคลมชักในเวชปฏิบัติทั่วไป สามารถพิจารณาเลือกใช้ยาโดยอาศัยการจำแนกอาการชักของผู้ป่วยตาม ILAE ปี ค.ศ. 1981 เป็นหลัก ส่วนการจำแนกประเภทโรคลมชักโดยละเอียดตาม ILAE classification of epilepsies and epileptic syndromes ปี ค.ศ. 1989 นั้นนอกจากมีประโยชน์ในการพิจารณาเลือกชนิดยากันชักแล้ว ยังมีประโยชน์ในการทราบสาเหตุ การดำเนินโรคและพยากรณ์โรค

อาการชัก

จำแนกได้เป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

1. Provoked seizure หมายถึง อาการชักที่เกิดจากมีปัจจัยทำให้ seizure threshold ลดลงชั่วคราว โดยอาการชักจะไม่เกิดขึ้นซ้ำอีก ถ้าปัจจัยกระตุ้นนั้นหมดไป ได้แก่

- แอลกอฮอล์หรือ drug withdrawal เช่น ยากลุ่ม benzodiazepines
- การเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิก เช่น hypoglycemia, hyperglycemia, hyponatremia, hypocalcemia
- สารเสพติดและ CNS stimulant อื่น ๆ เช่น amphetamine
- Eclampsia
- การบาดเจ็บของศีรษะ
- การติดเชื้อในสมองและเยื่อหุ้มสมอง
- ไข้สูงในเด็ก

การรักษาอาการชักที่มีปัจจัยชักนำ เน้นที่การแก้ไขปัจจัยที่มีผลต่อ seizure threshold เป็นหลัก อาจใช้ยากันชักช่วงสั้น ๆ เนื่องจากอัตราการชักซ้ำค่อนข้างต่ำ

2. Unprovoked seizure หมายถึง อาการชักที่เกิดขึ้นโดยไม่มีปัจจัยกระตุ้นมาเกี่ยวข้อง ซึ่งการชักในกลุ่มนี้ส่วนหนึ่งจะเป็นการชักครั้งแรกของผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชัก โอกาสการเกิดการชักซ้ำภายหลังชักรั้งแรกในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีประมาณร้อยละ 25-50 ขึ้นกับปัจจัยเสี่ยง

การเริ่มยากันชักตั้งแต่การชักครั้งแรกอาจจะพิจารณาในกรณีดังต่อไปนี้

- ผู้ป่วยที่มีประวัติของโรคหรือความผิดปกติทางสมอง เช่น มีประวัติการติดเชื้อในสมอง การมีรอยโรคในสมองจากการบาดเจ็บทางศีรษะ เป็นต้น
- ผู้ป่วยที่ตรวจร่างกายพบร่องรอยของความผิดปกติทางระบบประสาท

- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอุบัติเหตุหรืออันตรายจากการชัก หรือมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างมาก
- ผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบ partial ยกเว้น idiopathic partial epilepsy
- ผู้ป่วยที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าสมองผิดปกติแบบ epileptiform discharge

แนวทางการบริหารยากันชัก¹¹

1. เริ่มยาเมื่อแน่ใจว่าผู้ป่วยเป็นโรคลมชักจริง ผู้ป่วยที่มีอาการเกร็ง กระตุก ตัวเขียวหรือมีอุจจาระปนสภาวะขาด มีอาการซ้ำๆ กันหลายครั้ง มักไม่มีปัญหาในการวินิจฉัย แต่ในบางรายที่แพทย์ยังไม่มั่นใจว่า อาการที่ผู้ป่วยเล่ามานั้นเป็นอาการของโรคลมชัก ควรพิจารณาอย่างรอบคอบก่อนที่จะเริ่มให้ยากันชักกับผู้ป่วย

2. เลือกใช้ให้เหมาะสมกับชนิดของอาการชัก ดังที่แสดงในตารางที่ 1

3. การเริ่มให้ยากันชัก

- เริ่มต้นด้วยการใช้ยากันชักชนิดเดียว (monotherapy) ผู้ป่วยร้อยละ 60-70 จะตอบสนองดีต่อการใช้ยากันชักเพียงชนิดเดียว ประโยชน์ของการรักษาด้วยยาชนิดเดียวนั้น นอกจากจะมีอาการข้างเคียงและอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) น้อยกว่าการรับประทานยาหลายชนิดพร้อมกันแล้ว ผู้ป่วยยังสามารถรับประทานยากันชักได้ต่อเนื่องและสม่ำเสมอดีกว่า และเสียค่าใช้จ่ายน้อยกว่า

- ในผู้ป่วยที่ประเมนแล้วมีโอกาสชักซ้ำ เริ่มให้ยากันชักด้วยขนาดการรักษาขั้นต่ำ (low maintenance dose) ยาบางชนิด เช่น คาร์บามาซีปีน (carbamazepine), โทปีราเมท (topiramate), ลาโมไตรจีน (lamotrigine) อาจต้องเริ่มด้วยขนาดน้อยกว่าขนาดการรักษาขั้นต่ำเพื่อให้ผู้ป่วยปรับสภาพร่างกายเพื่อทนต่อผลข้างเคียงที่พบได้ในยากันชักทั่วไป เช่น อาการง่วงซึม เคนเซ หลังจากนั้นค่อยๆ เพิ่มขนาดของยากันชักขึ้นจนได้ขนาดการรักษาขั้นต่ำ

- ผู้ป่วยที่ชักครั้งแรกและประเมนแล้วมีโอกาสเกิดอาการชักซ้ำสูงหรือชักต่อเนื่อง (status epilepticus) ให้ใช้ยากันชักเริ่มต้นทางหลอดเลือดดำ แล้วต่อด้วยยากันชักต่อเนื่อง ไม่ควรเริ่มให้ยากันชักทางปากขนาดสูง (oral loading dose) เพราะมีหลักฐานทางวิชาการว่าไม่มีประโยชน์

4. การปรับยากันชัก ถ้าผู้ป่วยยังคงมีอาการชักซ้ำหลังจากให้ยากันชักด้วยขนาดการรักษาขั้นต่ำ แล้วให้เพิ่มขนาดยากันชักจนกระทั่งควบคุมอาการชักได้ในขนาดยาที่ผู้ป่วยทนอาการข้างเคียงได้ (maximal tolerated dose) หรือเพิ่มเป็นขนาดยารักษาขั้นสูงสุด (maximal maintenance dose)

การรับประทานยากันชักทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ควรจะมีการติดตามอย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอ ให้ยากันชักขนาดที่ควบคุมได้อย่างน้อย 2 ปีติดต่อกันหลังจากมีอาการชักครั้งสุดท้ายให้ประเมนความพร้อมในการปรับลดเพื่อหยุดยา

ระดับยาที่ควบคุมอาการชักได้ มีความแตกต่างกันมากในแต่ละคน ผู้ป่วยที่มีระดับยาสูงกว่าระดับสูงสุดของช่วงที่ให้การรักษาอาจไม่มีผลข้างเคียงหรืออาการเป็นพิษ และไม่จำเป็นต้องลดขนาดยา ลงถ้ายาควบคุมอาการชักได้ดี ขณะเดียวกันผู้ป่วยที่มีระดับยาต่ำกว่าระดับต่ำสุดของช่วงที่ให้การรักษา อาจสามารถควบคุมอาการชักได้โดยไม่จำเป็นต้องเพิ่มยา การรักษาควรอาศัยอาการทางคลินิกในการตอบสนองต่อยาเป็นหลัก โดยดูจากอาการชักและเฝ้ารังอาการเป็นพิษจากยา และให้ความสำคัญกับค่าระดับยาในเลือดเป็นรอง

การวัดระดับยากันชักในเลือด ปกติจะวัดเป็น total level ซึ่งจะรวมทั้งส่วนยากันชักที่จับกับโปรตีนและยาที่เป็นอิสระ การเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับยาควรทำก่อนผู้ป่วยได้รับยามื้อต่อไป (trough level) และตรวจเลือดเมื่อคาดว่าระดับยาถึงสภาวะคงที่ (steady state คือ สภาวะที่ยาได้ระดับคงที่ในเลือด หลังจากได้รับยาเข้าสู่ร่างกาย ระยะเวลาถึงสภาวะคงที่มักจะนานประมาณ 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิต) การประเมินผลการควบคุมอาการชักรวมทั้งการตรวจระดับยาในเลือด ควรกระทำเมื่อยาถึงสภาวะคงที่ ในกรณีที่เกิดภาวะที่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงระดับโปรตีนในเลือดหรือการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา โดยเกิดการแย่งจับโปรตีน จำเป็นต้องเจาะเลือดตรวจ free drug level การวัดระดับยานอกจากจะช่วยในการปรับขนาดของยาแล้วยังช่วยบอกถึงความสม่ำเสมอในการรับประทานยาของผู้ป่วย (compliance)

5. การประเมินประสิทธิภาพของยา (efficacy) ประเมินได้จากการตอบสนองต่อยากันชักของผู้ป่วย ในผู้ป่วยที่ชักบ่อยแพทย์ควรแนะนำให้ผู้ป่วยบันทึก จำนวนครั้ง ความรุนแรง ระยะเวลา และรูปแบบของการชักเพื่อประกอบการรักษา โดยทั่วไปเป้าหมายของการรักษา คือควบคุมให้ผู้ป่วยไร้อาการชัก (seizure free) โดยเร็วที่สุด

การประเมินความรุนแรงของอาการชักให้ประเมินจากข้อมูลต่อไปนี้ เช่น ความถี่ของการชัก ระยะเวลาของอาการชัก ระยะเวลาไม่รู้สติตัวหลังชัก ความถี่และความรุนแรงของอุบัติเหตุจากการชัก ในกรณีที่พยายามปรับยาควบคุมแล้วผู้ป่วยมีเพียง aura โดยไม่มีอาการทาง motor อาจไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาต่อไป เพราะ aura มักจะไม่ค่อยตอบสนองต่อยากันชัก

นอกจากนี้ควรมีการประเมินผลการรักษาโดยรวม (global assessment) เป็นการดูประสิทธิผล (effectiveness) ของยาระหว่างการควบคุมอาการชักกับอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นต่อคุณภาพชีวิตและสถานะทางจิตสังคม (psychosocial) ของผู้ป่วย ตลอดจนค่ารักษาและเศรษฐฐานะ ซึ่งประเมินโดยผู้รักษา ร่วมกับผู้ป่วยและครอบครัวของผู้ป่วย

6. การเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse reaction) ซึ่งอาจจำแนกได้เป็น 3 ประเภท คือ

1. ความเป็นพิษจากยา (toxicity) เกิดขึ้นในผู้ป่วยทุกคนหากได้รับยาในขนาดที่สูงเกิน ความไวของการเกิดอาการแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล อาการจะหายไปเมื่อลดขนาดยา

2. ภาวะไวผิดปกติจากยา (idiosyncrasy) ไม่สามารถคาดการณ์ได้ว่าจะเกิดกับผู้ใด ตัวอย่างเช่น ผื่น Stevens-Johnson syndrome มักเกิดใน 1-3 สัปดาห์แรก แต่ไม่เกิน 2 เดือน เมื่อเกิดขึ้นแล้วต้องหยุดยา

ทันที และไม่ควรร่วมยากันชักชนิดใหม่จนกว่าผู้ป่วยชกเว้นผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดอาการชักซ้ำ ในกรณีที่เกิด Stevens-Johnson syndrome จากยากันชักชนิดใดชนิดหนึ่งดังต่อไปนี้ ฟีนobarบิทัล (phenobarbital), ฟินัยโตอิน, คาร์บามาซีปีน, ออกซ์คาร์บามาซีปีน (oxcarbazepine), ลาโมไตรจิน ผู้ป่วย อาจจะแพ้ยาชนิดอื่นในกลุ่มนี้ได้ หากมีอาการชักซ้ำ ระหว่างนี้ควรพิจารณาการใช้ยากลุ่ม benzodiazepines เป็นการชั่วคราว

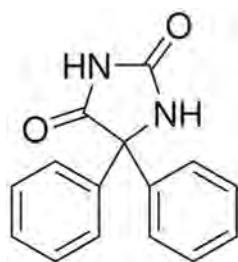
3. ความเป็นพิษของยาต่อทารกในครรภ์ (teratogenicity) เกิดได้ในทารกที่มารดาใช้ยากันชักบางชนิด เช่น ฟินัยโตอิน (Pregnancy category D) วาลโปรอิกแอซิด (Valproic acid) (Pregnancy category D) เป็นต้น

ตารางที่ 1 การเลือกใช้ยากันชักตามชนิดของอาการชัก^[4]

ชนิดของอาการชัก	ยาหลัก	ยารอง (ยาเสริม)
<p>Partial seizures:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Simple partial - Complex partial - Partial with secondarily generalizes tonic-clonic seizure 	<p>Carbamazepine</p> <p>Phenytoin</p> <p>Sodium Valproate</p>	<p>Gabapentin</p> <p>Lamotrigine</p> <p>Levetiracetam</p> <p>Tiagabine</p> <p>Topiramate , Zonisamide</p>
<p>Generalized seizures :</p> <p>Absence seizure</p> <p>Myoclonic seizure</p>	<p>Ethosuximide</p> <p>Sodium Valproate</p> <p>Sodium Valproate</p>	<p>Lamotrigine</p> <p>Lamotrigine</p> <p>Topiramate</p>
<p>Generalized tonic clonic seizure</p>	<p>Carbamazepine</p> <p>Phenytoin</p> <p>Sodium Valproate</p> <p>Phenobarbital</p> <p>Primidone</p>	<p>Lamotrigine</p> <p>Topiramate</p> <p>Levetiracetam</p>

ข้อมูลยาฟีนัยโตอิน

ยาฟีนัยโตอินเป็นยากันชักที่มีการใช้มานานตั้งแต่ค้นพบฤทธิ์ในปี ค.ศ. 1938 และยังคงใช้กันอยู่มากจนถึงปัจจุบัน ยาฟีนัยโตอินเป็นยาที่อยู่ในกลุ่ม Hydantoins ซึ่งมีข้อบ่งใช้สำหรับ generalized tonic clonic (grand mal) simple partial seizure และ complex partial (temporal lobe) seizures นอกจากนี้ยังช่วยป้องกันอาการชักที่เกิดจากการบาดเจ็บที่ศีรษะหรือการผ่าตัดสมองอีกด้วย กลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญของยาฟีนัยโตอิน คือปิดกั้น voltage-dependent Na^+ channels ใน neuronal cell membrane ซึ่งการเปิดของ Na^+ channels มักทำให้เกิดลักษณะของ bursts หรือ rapid discharges ในโรคลมชัก ดังนั้นยาฟีนัยโตอินมีผลป้องกันการเกิด post-tetanic potentiation (PTP) และยับยั้ง seizure spread ได้ นอกจากนี้ ยาฟีนัยโตอินยังมีฤทธิ์ในการยับยั้ง sustained high-frequency repetitive firing (SRF) ของเซลล์ประสาทอีกด้วย โดยเชื่อว่าเป็นผลของยาฟีนัยโตอิน ในการจับกับ inactivated state ของ Na^+ channels^[7,8] ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของยาฟีนัยโตอิน

ยาฟีนัยโตอินเป็นยาที่มี Capacity-limited metabolism ทำให้ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดและอัตราการบริหรยาหรือขนาดยาของฟีนัยโตอินไม่ดี เช่น การให้ยาฟีนัยโตอินขนาด 300 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยพบว่าส่วนใหญ่มีระดับยาต่ำกว่าช่วงการรักษา และอยู่ในช่วงที่เกิดพิษได้ถึงร้อยละ 16

เภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีนัยโตอิน^[7,8]

ยาฟีนัยโตอินมีจำหน่ายในรูปของยารับประทานและยาฉีด ชนิดรับประทานมีทั้งแบบฟีนัยโตอินโซเดียม (Phenytoin sodium) และฟีนัยโตอินแอซิด (Phenytoin acid) ซึ่งมีการดูดซึมจากทางเดินอาหารที่แตกต่างกัน ฟีนัยโตอินโซเดียมจะถูกดูดซึมช้ากว่าฟีนัยโตอินแอซิด โดยฟีนัยโตอินโซเดียมมักนิยมทำในรูปของแคปซูลชนิดออกฤทธิ์นานในขนาด 100 มิลลิกรัม ยานี้จะให้ระดับยาสูงสุดในเลือดระหว่าง 7-12 ชั่วโมง ดังนั้นจึงไม่เหมาะที่จะใช้แคปซูลชนิดออกฤทธิ์นานในการให้เป็น loading dose ส่วนฟีนัยโตอินแอซิด มักทำในรูปของยาเม็ดชนิดเคี้ยวและยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับเด็ก การดูดซึมของฟีนัยโตอินแอซิด จะขึ้นอยู่กับ การตั้งสูตรตำรับเป็นอย่างมาก เช่น ขนาดของอนุภาค

(particle size) ชนิดของสารช่วยต่างๆในตำรับ เช่น สารยึดเกาะ (binders) หรือ สารหล่อลื่น (lubricants) กระบวนการผลิตและความชื้น ล้วนมีผลต่ออัตราเร็วและปริมาณของการดูดซึมยาทั้งสิ้น ดังนั้นการใช้ยาที่มีชื่อการค้าต่างกันอาจมีค่าชีวประสิทธิผล (Bioavailability) ไม่เท่ากัน ดังนั้นจึงไม่ควรเปลี่ยนการใช้ยาพินัยโดอินจากชื่อการค้าที่ใช้อยู่ไปเป็นชื่อการค้าอื่น เพราะอาจมีผลต่อระดับยาในเลือดได้

ยาพินัยโดอินถูก metabolized ที่ตับโดยเอนไซม์ในระบบ cytochrome p450 mixed function oxidase ที่ชื่อ arene oxidase ได้เป็น arene oxide ซึ่งจะถูกลดเปลี่ยนแปลงต่ออย่างรวดเร็วเป็น para- และ meta-hydroxyphenylhydantoin ซึ่งเป็น inactive metabolites ส่วนใหญ่ของพินัยโดอิน (ประมาณร้อยละ 95 ของยาพินัยโดอิน) ซึ่งจะถูกรวมกับ glucuronide แล้วขับออกทางปัสสาวะ นอกจากนี้พบยาพินัยโดอิน ขับออกในรูปเดิมทางปัสสาวะน้อยกว่าร้อยละ 2 มีส่วนน้อยถูก metabolized โดยเอนไซม์ epoxide hydrolase ได้เป็น dihydrodiol โดยปกติจะไม่สามารถตรวจพบ arene oxide ในพลาสมา เนื่องจากถูกเปลี่ยนแปลงต่อไปได้เร็วมาก arene oxide enzyme เป็น rate-limiting step และเป็น non-linear kinetics ทำให้เมื่อเพิ่มขนาดยาพินัยโดอินขึ้น การทำลายยาจะไม่เป็นสัดส่วนกับปริมาณยาที่มีอยู่และตับจะทำลายยาได้เต็มที่เท่าที่มี capacity เท่านั้น (Capacity-limited metabolism) ดังนั้นการเพิ่มขนาดยาแม้เพียงเล็กน้อยก็อาจทำให้ระดับยาพินัยโดอินในเลือดสูงขึ้นมากจนอาจเกิดความเป็นพิษได้ นอกจากนี้ความสามารถในการทำลายยาในแต่ละบุคคลจะแตกต่างกันออกไปด้วยนอกจากนี้เอนไซม์ arene oxidase ยังเป็นเอนไซม์เดียวกันกับเอนไซม์ที่ใช้ทำลายคาร์บามาซีปีนอีกด้วย การใช้ยาพินัยโดอินร่วมกับคาร์บามาซีปีนอาจทำให้ระดับยาของพินัยโดอินสูงขึ้น

ยาพินัยโดอินเป็น enzyme inducer ดังนั้นควรระมัดระวังในการใช้ร่วมกับยาอื่นๆที่มีการทำลายยาที่ตับ เพราะจะทำให้ระดับยาตัวอื่นๆลดลงได้ แต่ยาพินัยโดอินไม่มี autoinduction จึงไม่เป็น autoinducer ดังนั้นการใช้ยาพินัยโดอินในระยะยาวจะไม่มีผลทำให้ระดับยาตัวมันเองลดลง ค่าครึ่งชีวิตของยาพินัยโดอิน แบบรับประทานอยู่ในช่วง 7-42 ชั่วโมง (ประมาณ 22 ชั่วโมง) ขึ้นกับระดับยาและการทำลายยาในแต่ละบุคคล ดังนั้นสภาวะคงที่ของยาจะเกิดขึ้นภายใน 5-10 วัน หลังจากให้ยาไปแล้ว การวัดระดับยาพินัยโดอินในพลาสมาควรวัดเมื่อระดับยาเข้าสู่สภาวะคงที่แล้ว ค่าระดับยาที่ให้ผลการรักษาในเด็กและผู้ใหญ่อยู่ระหว่าง 10-20 มิลลิกรัม/ลิตร

ตารางที่ 2 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาพินัยโดอิน

Pharmacokinetic Parameter	Value
Minimum effective concentration	10 mg/L
Potentially toxic concentration	20 mg/L
Bioavailability fraction	0.85-0.95

Pharmacokinetic Parameter	Value
Total body clearance	22 ± 0.02 mL/hr/kg
Michaelis constant (K_m)	Mean: 4 mg/L Range: 1-15 mg/L
Maximum rate of metabolism (V_{max})	Mean: 7 mg/kg/day Range: 1.4-14 mg/kg/day
$t_{50\%}$ (half-life)	7-80 hr dependent on serum level (mean 20 hr at 10-20 mg/L)
Volume of distribution	0.6-0.8 L/kg
Unbound percentage in serum	10% (Range 5-31%)
Percent excreted renal	<5%
Time to steady state	7-10 day
Time to peak concentration	4-7 hr; second peak observed 8-15 hr
Percent removed from the body during hemodialysis (6 h)	4%
Active metabolism	None

การดูดซึมยา (Absorption)

การบริหารยาทางปากและทางเส้นเลือดจะมีปัญหาเกี่ยวกับความสามารถในการละลายตัวของ ฟินัยโตอินแอสิด (14 มิลลิกรัม/ลิตรที่อุณหภูมิห้อง) และมี pKa สูง (8.3)

ยาที่ใช้รับประทานมี 3 รูปแบบ

1. แคปซูลเป็นเกลือโซเดียมของฟินัยโตอิน มีค่า salt form factor, $S = 0.92$ เป็นแคปซูล ขนาด 100 มิลลิกรัมของฟินัยโตอินโซเดียม
2. ยาเม็ดแบบเคี้ยวเป็นฟินัยโตอินแอสิด มีค่า salt form factor, $S = 1$ เป็นยาเม็ดแบบเคี้ยว ขนาด 50 มิลลิกรัมของฟินัยโตอินแอสิด
3. ยาน้ำแขวนตะกอน เป็นฟินัยโตอินแอสิด มีค่า salt form factor, $S = 1$ เป็นยาน้ำแขวนตะกอน ขนาด 30 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตร และ 125 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตร

ค่าชีวประสิทธิผลของยาฟินัยโตอินขึ้นกับขนาดผลึกของกรด การเกาะกลุ่มหรือขนาดของอนุภาคจะมีผลต่ออัตราและปริมาณที่ดูดซึมยา และการวัดค่าชีวประสิทธิผลของยาฟินัยโตอินจะทำได้ยากเนื่องจาก Clearance ของยาจะขึ้นกับความเข้มข้นในเลือด เนื่องจากยามีเภสัชจลนศาสตร์แบบ nonlinear pharmacokinetic ค่า AUC เมื่อได้รับแบบรับประทานจะน้อยกว่ายาฉีด

อัตราการดูดซึมของยาฟีนัยโตอินขึ้นรูปแบบยา เช่น ถ้ารับประทานยาแบบแคปซูลหรือยาเม็ดแบบให้ครั้งเดียว (single dose) จะได้รับคัมยาสสูงสุด (peak) ที่ 3-12 ชั่วโมง แต่อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยบางคนก็พบที่เวลามากกว่า 12 ชั่วโมง การที่ดูดซึมได้ช้าและมีการกำจัดยาช้าจึงแนะนำให้รับประทานยาวันละครั้ง แต่ยาในบางบริษัทที่มีการดูดซึมเร็วอาจจะทำให้ระดับยาในเลือดมี fluctuation ได้ซึ่งอาจจะไม่ควรรับประทานวันละครั้ง นอกจากนี้รูปแบบของยาฟีนัยโตอิน ยังมีความสำคัญในการบริหารยาให้แก่ผู้ป่วย เช่น การใช้ยาฟีนัยโตอิน 100 มิลลิกรัม จำนวน 3 แคปซูล ครั้งเดียวใน maintenance therapy ต้องใช้แคปซูลชนิดออกฤทธิ์นานเท่านั้น ถ้าใช้แบบออกฤทธิ์เร็วจะทำให้ระดับยาในเลือดสูงมากจนเกิดความเป็นพิษได้ และในขณะเดียวกันการให้ Loading dose ต้องใช้ชนิด prompted release จึงจะทำให้ระดับยาขึ้นได้อย่างรวดเร็ว

ขนาดยาฟีนัยโตอิน^[7]

- Status epilepticus : I.V.

Infants และ children : loading dose 15-20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละครั้ง
: Maintenance dose เริ่มให้ขนาด 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง

Usual dose : อายุ 6 เดือน-3 ปี : 8-10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน
อายุ 4-6 ปี : 7.5-9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน
อายุ 7-9 ปี : 7-8 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน
อายุ 10-16 ปี : 6-7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

ผู้ใหญ่ : loading dose ปรึกษาแนะนำให้ใช้ขนาดยา 10-15 มิลลิกรัม/กิโลกรัมแต่ในทางปฏิบัติแล้วมักใช้ 15-25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม
: Maintenance dose 300 มิลลิกรัม/วัน หรือ 5-6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง หรือในรูปแบบออกฤทธิ์นานให้แบ่งวันละ 1-2 ครั้ง

- Anticonvulsant: children และ adults : Orals

Loading dose 15-20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ขึ้นอยู่กับระดับยาฟีนัยโตอินในเลือดและประวัติการใช้ยา การให้ loading dose จะแบ่งให้วันละ 3 ครั้ง โดยให้ทุก 2-4 ชั่วโมง เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารและเพื่อแน่ใจว่ายาถูกดูดซึมอย่างสมบูรณ์

Maintenance dose จะใช้ในขนาดเดียวกับที่ให้ใน Status epilepticus แบบ I.V.

- Neurosurgery (prophylactic): 100-200 มิลลิกรัม โดยให้ห่างกันประมาณ 4 ชั่วโมง ในระหว่างที่ผ่าตัดและหลังจากผ่าตัดเสร็จแล้ว

การให้ยาแบบฉีด (Parenteral administration) ยาแบบฉีดเป็นฟิไนโทอินโซเดียมใช้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยาได้หรือเมื่อต้องการผลของยาโดยเร็ว การให้ยาทางหลอดเลือดดำ ควรให้ยาในอัตราช้าๆ เนื่องจากยามีตัวทำละลายที่ประกอบด้วย propylene glycol ร้อยละ 40 และแอลกอฮอล์ร้อยละ 10 และปรับ pH ด้วยโซเดียมไฮดรอกไซด์ (sodium hydroxide) ให้ได้ pH เท่ากับ 12 ซึ่งอาจจะทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น cardiovascular collapse และ central nervous system depression ถ้าให้ในอัตราเร็วเกินไป ซึ่งไม่ควรเกิน 50 มิลลิกรัม/นาที่ และการผสมยาไม่ควรมีความเข้มข้นเกิน 50 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร เนื่องจากยาอาจจะตกตะกอนได้ การผสมยาเพื่อเจือจางควรให้ยาทันทีหลังผสม ควรผสมใน normal saline หรือ lactated ringer's solution ไม่ควรใช้สารละลายที่มี dextrose เป็นส่วนประกอบเนื่องจากมี pH เป็นกรดจะทำให้ยาตกตะกอนได้ นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงการบริหารยาโดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เนื่องจากยาจะตกตะกอนบริเวณที่ฉีด ทำให้รู้สึกเจ็บและกล้ามเนื้อบาดเจ็บได้ และยังมี การดูดซึมยาช้า

การกระจายยา

เวลาที่ระดับยาถึงสมดุลในเนื้อเยื่อ เมื่อให้ยาทางหลอดเลือดดำ ยาจะกระจายอย่างรวดเร็วในเวลา 30-60 นาที เนื่องจากยาต้องการเวลาในการกระจายตัว จึงไม่สามารถให้ยาแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำได้ (intravenous bolus) แต่จะให้แบบหยดช้าๆ เข้าหลอดเลือดดำ (intravenous infusion) ในอัตราไม่เกิน 50 มิลลิกรัม/นาที่ ดังนั้นการให้ loading dose เพื่อต้องการผล antiarrhythmic หรือ anticonvulsant จึงไม่ควรเกิน 20 นาที และจะปลอดภัยมากกว่าถ้าให้อย่างน้อย 30 – 60 นาที

ยามีการกระจายตัวไปที่สมองอย่างรวดเร็วภายใน 10 นาทีหลังจากการบริการยาแบบหยดช้าๆ เข้าหลอดเลือดดำ 10 นาที แสดงว่าผลต่อสมองจะเกิดเร็วมากถ้าให้ยาทางหลอดเลือดดำเร็วเกินไป

Volume of distribution (V_d) การหา V_d ของยาฟิไนโทอินก่อนข้างยากเนื่องจากยาให้ทางหลอดเลือดดำแบบ short-term infusion และมีเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เป็นเส้นตรง ยกเว้นการให้ยาแบบ intravenous infusion อย่างเร็วจะคิดว่ายามีรูปแบบการกระจายแบบ unicompartement

ยาฟิไนโทอินจับกับอัลบูมินในเลือดประมาณร้อยละ 90 หากในสภาวะอัลบูมินปกติ (4.3 กรัม/เดซิลิตร) จะมีค่า fraction unbound เท่ากับ 0.1 ดังนั้นเมื่อความเข้มข้นของอัลบูมินเปลี่ยนไปจะทำให้ fraction unbound เปลี่ยนแปลงไปด้วย นอกจากนี้อัลบูมินยังมีผลต่อ V_d ดังสมการ

$$V_d \text{ (L/kg)} = 2.8 / \text{serum albumin (gm/dL)}$$

ซึ่งสมการนี้จะใช้ได้เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของอัลบูมิน การทำงานของไตเป็นปกติ ไม่มีการแทนที่จากยาอื่น และควรระมัดระวังกรณีที่มียาอื่นที่จับโปรตีนเดียวกัน

กระบวนการเปลี่ยนแปลงยา

การกำจัดยาพิษไฮโดรอินส่วนใหญ่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงยาที่ตับ ได้เป็นสารที่ไม่ออกฤทธิ์ คือ hydroxylated metabolites ซึ่งมีบางส่วนถูก metabolized โดยกระบวนการ conjugation กับ glucoronide และขับออกทางปัสสาวะต่อไป

Capacity-limited metabolism

อัตราการเปลี่ยนแปลงยาโดยเอนไซม์บางอย่างมีจุดอิ่มตัว เมื่อความเข้มข้นของสารตั้งต้นเพิ่มขึ้น ปกติยาส่วนใหญ่จะมีอัตราการเปลี่ยนแปลงไม่ถึงจุดอิ่มตัวในช่วงระดับยาของการรักษา อัตราการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับความเข้มข้นของยาในเลือด แต่สำหรับยาพิษไฮโดรอินไม่เป็นเช่นนั้น เนื่องจากในช่วงการรักษา จะมีอัตราการเปลี่ยนแปลงใกล้กับจุดอิ่มตัวหรือเรียกว่า capacity-limited หรือมีการอิ่มตัวนั่นเอง

เมื่อเกิดการอิ่มตัวยาบางส่วนจะไม่ถูกทำลาย การเพิ่มขนาดยาเพียงเล็กน้อยอาจทำให้ระดับยาเพิ่มขึ้นมากและไม่เป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ได้รับ

อัตราการเปลี่ยนแปลงยาจะเป็นไปตามสมการของ Michaelis-menten ดังนี้

$$v = \frac{d[P]}{dt} = \frac{V_{\max}[S]}{k_m + [S]}$$

- V_{\max} คือ อัตราเร็วสูงสุดของการเกิด metabolism (มิลลิกรัม/วัน)
- k_m คือ ค่าความเข้มข้นของสารที่ทำให้อัตราเร็วของการดูดซึมเป็นครึ่งหนึ่งของ V_{\max} (มิลลิกรัม/ลิตร)
- $[S]$ คือ ความเข้มข้นของยาในเลือด

โดยทั่วไปค่า V_{\max} ของประชากรทั่วไปมีค่าอยู่ระหว่าง 100-1,000 มิลลิกรัม/วัน และ k_m ของประชากรทั่วไปมีค่าอยู่ระหว่าง 1-15 มิลลิกรัม/ลิตร ค่าเฉลี่ยของ V_{\max} ในผู้ป่วยโรคลมชักประมาณ 500 มิลลิกรัม/วัน หรือ 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และค่าเฉลี่ยของ k_m ประมาณ 4 มิลลิกรัม/ลิตร

Grasela และคณะ (1983)^[11] ได้มีการศึกษาพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ จากข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 322 ราย ซึ่งมีระดับยาพิษไฮโดรอินที่สภาวะคงที่ 780 ครั้ง อายุเฉลี่ยเท่ากับ 18.4 ± 17.3 ปี เป็นผู้ป่วยเพศชายร้อยละ 53 โดยการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม NONMEM พบว่า ผู้ป่วยประเทศยุโรปที่มีน้ำหนัก 70 กิโลกรัมมีค่า V_{\max} เท่ากับ 415 มิลลิกรัม/วัน และค่า k_m เท่ากับ 5.7 มิลลิกรัม/ลิตร โดยปัจจัยเรื่องเพศ อายุของผู้ป่วยไม่มีผลต่อค่า V_{\max} แต่ส่วนสูงและน้ำหนักมีผลต่อขนาดร่างกายซึ่งมีผลต่อ V_{\max} ซึ่งการศึกษานี้พบว่าค่า V_{\max} เท่ากับ น้ำหนักตัวยกกำลัง 0.6 ในปัจจัยเรื่องเพศของผู้ป่วยไม่มีผลต่อค่า k_m แต่พบว่าอายุของผู้ป่วยมีผลต่อค่า k_m โดยผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 15 ปีจะมีค่า k_m น้อยกว่าผู้สูงอายุร้อยละ 43

Yukawa และคณะ (1989)^[12] ได้มีการศึกษาพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ เช่น ค่า k_m และ V_{max} ของผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาฟิไนโทอินจากระดับยาฟิไนโทอินที่สภาวะคงที่ ในผู้ป่วยจำนวน 220 คน โดยน้ำหนักของผู้ป่วยมีผลต่อ V_{max} อายุมีผลต่อระดับค่า k_m และรูปแบบยามีผลต่อค่าชีวประสิทธิผล ผู้ใหญ่ที่มีน้ำหนัก 60 กิโลกรัมประเมินค่า k_m และ V_{max} ได้เท่ากับ 369 มิลลิกรัม/วัน และ 3.67 มิลลิกรัม/ลิตร ตามลำดับ ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 15 ปีพบว่ามีความ k_m น้อยกว่าผู้ใหญ่ร้อยละ 16

เมื่อถึงสภาวะคงที่ เนื่องจากยามีการกำจัดแบบไม่เป็นเส้นตรง ดังนั้นเวลาที่จะถึงสภาวะคงที่ จะเปลี่ยนแปลงตามอัตราการให้ยาและขึ้นกับค่า V_{max} และ k_m

ความเข้มข้นของยาในเลือดที่อยู่ในช่วงการรักษา 10-20 มิลลิกรัม/ลิตร ถ้า $k_m = 4$ มิลลิกรัม/ลิตร $V_d = 50$ ลิตร, $V_{max} = 500$ มิลลิกรัม/วัน และ t90% จะประมาณ 8-21 วัน

ถ้าค่า k_m น้อย เวลาที่จะถึงสภาวะคงที่จะช้าลง ดังเช่นตัวอย่างในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ของค่า V_{max} และ k_m กับ t90%

k_m (mg/L)	V_{max} (mg/day)	t90%
1	425	50
2	450	27
4	500	16
8	600	10
12	700	8

ในการตรวจติดตามวัดระดับยาในเลือด จำเป็นจะต้องทราบว่าระดับยาในเลือดถึงสภาวะคงที่หรือไม่ อาจคำนวณได้จากสมการข้างล่างนี้ โดยให้ค่า $k_m = 2$ มิลลิกรัม/ลิตร และ $V_d = 50$ ลิตร รวมทั้งต้องปรับขนาดยาต่อวันให้เท่ากับผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 70 กิโลกรัม

$$t_{90\%} = \frac{[(115) + (35)(C)](C)}{(S)(F) \left(\frac{\text{dose}}{\text{day}}\right)^*}$$

* Dose/day (มิลลิกรัม/วัน) ต้องมีการคำนวณเทียบขนาดยาต่อวันให้เท่ากับผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 70 กิโลกรัม

หากผู้ป่วยมีระดับยาในเลือดสูงเกินไปหรือเกิดอาการพิษ เมื่อจำเป็นต้องหยุดยาและควรรอให้ระดับยาลดลงมาอยู่ในช่วงการรักษา ซึ่งสามารถคำนวณเวลาที่จะต้องหยุดยาได้ดังนี้

$$\frac{V_{\max}}{V_d} = \frac{C_1 - C_2 + k_m \times \ln(C_1/C_2)}{t}$$

การขับยาออกทางไต

เมื่อการทำงานของไตปกติ ยาถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบร้อยละ 1-5 ซึ่งเป็นปริมาณที่น้อยมาก แต่ metabolites ของยาฟิแนโตอิน คือ p-HPPH-glucuronide ขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 60-90 ซึ่งสามารถใช้ตรวจสอบความร่วมมือของผู้ป่วยในการใช้ยาและค่าชีวประสิทธิผลได้

- Hemodialysis มียาออกมาเพียงร้อยละ 2-4 ในเวลา 8 ชั่วโมง จำไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยา และวิธีการนี้ไม่สามารถที่จะใช้แก้พิษได้เมื่อได้รับยาเกินขนาด
- Hemoperfusion สามารถเอายาออกจากร่างกายได้ดี แต่ไม่ค่อยใช้ในการแก้พิษ เมื่อได้รับยาเกินขนาด
- Plasmapheresis สามารถเอายาออกจากร่างกายได้ร้อยละ 10 ในเวลา 4.4 ชั่วโมง ถ้าผู้ป่วยไม่ได้ใช้วิธีการนี้เป็นจำนวนบ่อยครั้งก็ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

การตอบสนองทางคลินิก (Clinical response)

ช่วงการรักษาทั่วไป คือ 10-20 มิลลิกรัม/ลิตร ซึ่งจะมีประสิทธิภาพในการควบคุมการชักในการควบคุมอาการชักที่ตอบสนองต่อยาฟิแนโตอิน พบว่ามีการตอบสนองต่อความถี่ของการชักลดลงร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ระดับความเข้มข้นของยามากกว่า 10 มิลลิกรัม/ลิตร และร้อยละ 86 ของผู้ป่วยที่ระดับความเข้มข้นของยามากกว่า 15 มิลลิกรัม/ลิตร แต่บางครั้งผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นของยาน้อยกว่า 10 มิลลิกรัม/ลิตร ก็สามารถควบคุมอาการชักได้

ความเป็นพิษจากยาฟิแนโตอิน^[5,6,7,8]

ความรุนแรงของการเกิดอาการพิษจากยาฟิแนโตอินจะเพิ่มขึ้นตามขนาดและระดับยาในเลือด นอกจากนี้ยังขึ้นกับวิธีการบริหารยาและระยะเวลาในการใช้ยาด้วย โดยอาจเกิดได้แบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรังดังนี้คือ

1. อาการพิษแบบเฉียบพลัน (acute toxicity) สามารถแบ่งได้ตามระดับยาในเลือดดังนี้
 - a. ระดับยาในเลือดมากกว่า 20 มิลลิกรัม/ลิตร ทำให้เกิดอาการตากระตุก
 - b. ระดับยาในเลือดมากกว่า 30 มิลลิกรัม/ลิตรทำให้เกิดอาการเดินเซ
 - c. ระดับยาในเลือดมากกว่า 40 มิลลิกรัม/ลิตรเกิดภาวะซึม สับสน หมดสติ และอาจทำให้เกิดอาการชักมากขึ้นได้
 - d. อาการพิษที่ไม่สามารถคาดการณ์ได้ว่าจะเกิดหรือไม่ เช่น ผื่นแพ้ เกิดความผิดปกติของระบบเลือด (blood dyscrasia) กดการทำงานของไขกระดูก ดับอักเสบ
2. อาการพิษแบบเรื้อรัง (chronic toxicity) เกิดในผู้ป่วยที่ใช้ยาเป็นระยะเวลานาน อาการที่เกิด เช่น เหงือกหนา (gingival hyperplasia) หน้ามัน เป็นสิว มีขนขึ้นตามตัว (hirsutism) กระดูกอ่อน (osteomalacia) โรคโลหิตจางชนิดเม็ดเลือดแดงเจริญไม่เต็มที่ (megaloblastic anemia) อาการชาที่ปลายประสาท (peripheral neuropathy) ภาวะการขาดวิตามินดี (vitamin D deficiency) ภาวะการขาดยาโฟลิกแอซิด (Folic deficiency) เป็นต้น

ผู้ป่วยสูงอายุจะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาในเรื่องของ mental change ได้มากกว่าซึ่งอาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยมีระดับอัลบูมินที่ลดลงด้วย

ในผู้ป่วยที่ได้รับยาทางหลอดเลือดดำ อาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก Propylene glycol ที่เป็น diluent ถ้ามีการบริหารยาด้วยอัตราที่เร็วจนเกินไป จะเกิดอาการ เช่น bradycardia, hypotension, QT prolongation เป็นต้น ซึ่งอาการเหล่านี้สามารถหลีกเลี่ยงได้โดยการบริหารยาช้า ในอัตราที่เหมาะสม

อันตรกิริยาระหว่างยา^[5,6,7,8,13]

อันตรกิริยา

อันตรกิริยา (drug interaction) หมายถึง การเปลี่ยนแปลงฤทธิ์ของยาชนิดหนึ่งโดยยาอีกชนิดหนึ่ง หรือโดยสารอื่นที่บริหารร่วมด้วย เช่น แอลกอฮอล์ และอาหารที่บริหารก่อนหน้าหรือพร้อมกัน การเกิดอันตรกิริยานี้จะนำไปสู่ผลที่ต้องการหรือไม่ต้องการก็ได้ แต่อันตรกิริยาบางชนิดอาจไม่มีผลกระทบในทางคลินิก

การประเมินความสำคัญของการเกิดอันตรกิริยา

การกำหนดระดับนัยสำคัญ (Significance rating) ของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น จะกำหนดจาก onset severity และ documentation

Onset: ระยะเวลาที่เริ่มปรากฏผลทางคลินิก แบ่งเป็น 2 ระดับ

Rapid: ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง

Delayed: ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นใช้เวลานานเป็นวันหรือสัปดาห์

Severity: การประเมินความรุนแรงของปฏิกริยาที่เกิดขึ้น มีประโยชน์ในการหา risk/benefit แบ่งเป็น 3 ระดับ

Major: life-threatening or permanent damage

Moderate: ผลที่เกิดขึ้นทำให้ผู้ป่วยมีอาการเลวลง ต้องการรักษาเพิ่มขึ้น อยู่ในโรงพยาบาลนานขึ้น

Minor: ผลที่เกิดขึ้นน้อย (little effect)

Documentation: หลักฐานยืนยันประกอบ ยืนยันว่าเกิด drug interaction ขึ้นจริง แบ่งเป็น 5 ระดับ

Established: proven to occur in well-controlled studies

Probable: very likely, but not proven clinically

Suspected: may occur, some good data, needs more study

Possible: could occur, but data are very limited

Unlikely: doubtful; no good evidence of an altered clinical effect

- Significance rating

Significance rating 1 (มีความสำคัญมากที่สุด)

อันตรายที่เกิดขึ้นทำให้ผลรุนแรง หรือเกิดอันตรายแก่ผู้ป่วยจนถึงแก่ชีวิตได้ (Major severity) โดยมีข้อมูลจากการทดลองที่ควบคุมเป็นอย่างดี (well-controlled studies) ยาที่ห้ามใช้ร่วมกับบางคู่จะจัดอยู่ในระดับนี้

Significance rating 2 (มีความสำคัญมาก)

อันตรายที่เกิดขึ้นอาจทำให้อาการทางคลินิกของผู้ป่วยแย่ลง (moderate severity) โดยมีข้อมูลจากการทดลองที่ควบคุมเป็นอย่างดี

Significance rating 3 (มีความสำคัญปานกลาง)

อันตรายที่เกิดขึ้นมีผลน้อยมาก (moderate severity) โดยมีข้อมูลจากการทดลองที่ควบคุมเป็นอย่างดี

Significance rating 4 (มีความสำคัญน้อย)

อันตรายที่เกิดขึ้นมีผลปานกลางถึงมาก (moderate/major severity) แต่มีข้อมูลที่สนับสนุนยังมีไม่เพียงพอ

Significance rating 5 (มีความสำคัญน้อยที่สุด)

อันตรกิริยาที่เกิดขึ้นมีผลน้อยถึงมาก (moderate/major severity) แต่การเกิดอันตรกิริยายังไม่มีหลักฐานที่ยืนยันแน่ชัดว่ามีผลทางคลินิก

การใช้ยาฟิแนยโตอินร่วมกับยาอื่นๆ ต้องระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาเป็นอย่างมาก เนื่องจาก ยาฟิแนยโตอินเป็นยาที่มีการจับกับ โปรตีนสูง เป็น enzyme inducer และมีช่วงของระดับยาที่ทำให้ผลการรักษาแคบคือ 10-20 มิลลิกรัม/ลิตร ดังนั้นยาฟิแนยโตอินจึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นได้มาก หากมีการใช้ร่วมกัน ซึ่งเกิดขึ้นได้ในขั้นตอนต่อไปนี้คือ

1) การดูดซึมยา

ยาลดกรดที่มีแคลเซียม แมกนีเซียมและอลูมิเนียมเป็นองค์ประกอบรวมทั้ง ซูคราแลเฟต (sucralfate) จะมีผลลดการดูดซึมยาฟิแนยโตอินได้ นอกจากนี้ยาที่เป็นสารดูดซับต่างๆ เช่น ถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) และ แอตทอปูลไกต์ (attapulgit) จะลดการดูดซึมยาฟิแนยโตอินอย่างมากถ้าให้พร้อมกัน ดังนั้นควรให้ยาห่างกันประมาณ 2 ชั่วโมง

2) การกระจายตัวของยา

เนื่องจากยาฟิแนยโตอินเป็นยาที่มีการจับกับ โปรตีนสูงร้อยละ 90-95 ดังนั้นยาฟิแนยโตอินอาจถูกแทนที่ด้วยยาอื่นที่มีการจับกับ โปรตีนสูง เช่น วาร์ฟาริน (warfarin), แอสไพริน (aspirin), วาลโปรอิกแอซิด และ ซัลโฟนาไมด์ (sulfonamides) ทำให้ระดับยาฟิแนยโตอินในรูปอิสระสูงขึ้นจนอาจทำให้เกิดความเป็นพิษได้

3) การทำลายยา

เนื่องจาก microsomal enzymes ที่ใช้ในการทำลายยาฟิแนยโตอินอาจถูกเหนี่ยวนำหรือยับยั้งได้ ดังนั้นการใช้ยาฟิแนยโตอินร่วมกับยาอื่นที่มีผลเหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้ทำลายตัวมัน จะมีผลเปลี่ยนแปลงระดับยาได้ เช่น การใช้ยาฟิแนยโตอินร่วมกับยาที่เป็น enzyme inducer เช่น ไรแฟมพิซิน (rifampicin) ทำให้ระดับยาฟิแนยโตอินลดลงอย่างมากจนไม่เห็นผลในการควบคุมอาการชัก ในขณะที่การใช้ยาฟิแนยโตอินร่วมกับ enzyme inhibitor เช่น ไซเมทีดีน (cimetidine), คลอแรมเฟนิคอล (chloramphenicol), อะมิโอดาโรน (amiodarone), โอเมพราโซล (omeprazole), คีโตโคนาโซล (ketoconazole) และ ฟลูโคนาโซล (fluconazole) จะทำให้ระดับยาฟิแนยโตอินเพิ่มสูงขึ้น

นอกจากนี้ยาฟิไนโทอินยังมีคุณสมบัติเป็น enzyme inducer ดังนั้นการใช้ยาฟิไนโทอินร่วมกับยาอื่นๆ ที่ถูกทำลายโดยเอนไซม์ซึ่งยาฟิไนโทอินไปกระตุ้นให้มีเอนไซม์ชนิดนั้นมากขึ้น ก็จะส่งผลให้ระดับยาที่ให้ร่วมกับยาฟิไนโทอินลดลงได้ เช่น ควินิดีน (quinidine), เด็กซามเมทาโซน (dexamethasone), ยาโพลีแกมมา และยากุมกำเนดชนิดรับประทาน เป็นต้น ดังนั้นต้องพิจารณาเพิ่มขนาดยาที่ให้ร่วมกับยาฟิไนโทอินด้วย เพื่อให้ได้ผลการรักษาเท่าเดิม หากมีการใช้ยาด้วยกัน โดยเฉพาะในกรณีของสตรีที่ใช้ยากุมกำเนดชนิดรับประทานร่วมกับยาฟิไนโทอิน อาจทำให้ระดับยากุมกำเนดต่ำเกินกว่าจะป้องกันการตกไข่ได้ อาจทำให้เกิดการตั้งครรภ์โดยไม่ได้ตั้งใจและยังทำให้ทารกที่เกิดมามีความเสี่ยงต่อการเกิดปากแหว่ง เพดานโหว่อีกด้วย ดังนั้นจึงควรพิจารณาการใช้วิธีการคุมกำเนิดอื่นๆ ร่วมด้วย

Garg และ คณะ (2000)^[14] ทำการศึกษาแบบย้อนหลังเพื่อวิเคราะห์ข้อมูลการตรวจติดตามระดับยาในเลือดของยาฟิไนโทอินและคาร์บามาซิปีน และประเมินผลในการจัดการการรักษาในผู้ป่วยโรคลมชัก ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 239 ราย ที่ได้รับยาฟิไนโทอิน และคาร์บามาซิปีนข้อบ่งชี้ที่สำคัญในการตรวจติดตามระดับยาในเลือด ได้แก่ ไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ มีอาการและอาการแสดงของการเกิดพิษจากการได้รับยาเกินขนาด หรือสงสัยว่าผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา ในการตรวจวัดระดับยาทั้ง 2 ชนิดนี้ได้แบ่งประเภทของระดับยาที่วัดได้ 4 ประเภทคือ ระดับยาอยู่ในช่วงการรักษา (ฟิไนโทอิน 10-20 มิลลิกรัม/ลิตร, คาร์บามาซิปีน 4-12 มิลลิกรัม/ลิตร) ระดับยาต่ำกว่าช่วงการรักษา (ฟิไนโทอิน น้อยกว่า 10 มิลลิกรัม/ลิตร, คาร์บามาซิปีน น้อยกว่า 4 มิลลิกรัม/ลิตร) ระดับยาสูงกว่าช่วงการรักษา (ฟิไนโทอินมากกว่า 20 มิลลิกรัม/ลิตร, คาร์บามาซิปีน มากกว่า 12 มิลลิกรัม/ลิตร) และไม่สามารถตรวจวัดระดับยาในเลือดได้ (น้อยกว่า 0.1 มิลลิกรัม/ลิตร) ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาฟิไนโทอินจำนวน 116 ราย พบระดับยาต่ำกว่าช่วงการรักษา 63 ราย (ร้อยละ 54.3) ระดับยาอยู่ในช่วงการรักษา 38 ราย (ร้อยละ 32.8) ระดับยาสูงกว่าช่วงการรักษา 12 ราย (ร้อยละ 10.3) และไม่สามารถตรวจวัดระดับยาในเลือดได้ 3 ราย (ร้อยละ 2.6) และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาคาร์บามาซิปีนจำนวน 123 ราย พบระดับยาต่ำกว่าช่วงการรักษา 22 ราย (ร้อยละ 17.9) ระดับยาอยู่ในช่วงการรักษา 93 ราย (ร้อยละ 75.6) ระดับยาสูงกว่าช่วงการรักษา 3 ราย (ร้อยละ 2.4) และไม่สามารถตรวจวัดระดับยาในเลือดได้ 5 ราย (ร้อยละ 4.1)

จากผลการตรวจติดตามระดับยาในเลือดของยาทั้ง 2 ชนิดจะช่วยให้แพทย์ผู้รักษาสามารถเลือกใช้ขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับควบคุมอาการชักได้ ทำให้ผลการรักษามีความเหมาะสมมากยิ่งขึ้น

Nayyar และคณะ (2012)^[15] ได้มีการวิเคราะห์การศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาฟิแนโทอินร่วมกับยาโพลีแกมมาอีซี ซึ่งพบว่าการใช้ยาฟิแนโทอินเป็นเวลานานก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ภาวะการขาดยาโพลีแกมมาอีซี ซึ่งกลไกการเกิดปฏิกิริยายังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีการเสนอสมมติฐานเกี่ยวกับการที่ยาฟิแนโทอินไปเพิ่มระดับ pH ที่ลำไส้เล็ก ยับยั้งกระบวนการ conjugate ที่ลำไส้เล็กจึงทำให้การดูดซึมยาโพลีแกมมาอีซีลดลง สมมติฐานที่สองเกี่ยวกับการที่ยาฟิแนโทอินและยาโพลีแกมมาอีซีนั้นมีการแข่งขันในการเข้าเซลล์ เพิ่มการ metabolism ของยาโพลีแกมมาอีซีโดยยาฟิแนโทอิน จึงทำให้ระดับยาโพลีแกมมาอีซีลดลง

ยาโพลีแกมมาอีซีที่มักให้เป็นวิตามินเสริมในผู้ป่วยที่ใช้ยาฟิแนโทอินนั้นมีผลต่อระดับยาฟิแนโทอิน ซึ่งทำให้ระดับยาฟิแนโทอินลดลงและอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมอาการชักได้

Berg และคณะ (1992)^[13] มีการศึกษาการใช้ยาโพลีแกมมาอีซี 1 – 5 มิลลิกรัมร่วมกับยาฟิแนโทอินเป็นระยะเวลาสั้น ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับยาฟิแนโทอินในเลือด

ตารางที่ 4 ระดับนัยสำคัญ (Significance rating) มีการกำหนดระดับนัยสำคัญเป็นตัวเลขเรียงลำดับตั้งแต่ 1 ถึง 5

Significance rating	Severity	Documentation
1	Major	Established, Probable or Suspected
2	Moderate	Established, Probable or Suspected
3	Minor	Established, Probable or Suspected
4	Major/Moderate	Possible
5	Minor	Possible
	Any	unlikely

ตารางที่ 5 ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาฟิแนโทอินที่ significant rating ต่างๆ

ระดับนัยสำคัญของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น	ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาฟิแนโทอิน		
มี significant rating ลำดับ 1	Contraceptives oral Sympathomimetics	Cyclosporine Voriconazole	Dopamine

มี significant rating ลำดับ 2	Acetaminophen	Aminophylline	Amiodarone
	Amitriptyline	Anticoagulants	Antineoplastic agents
	Betamethasone	Bleomycin	Budesonide
	Carbamazepine	Carboplatin	Carmustine
	Chloramphenicol	Cimetidine	Cisatracurium
	Cisplatin	Conjugated Estrogens	Corticosteroids
	Cortisone	Cosyntropin	Dexamethasone
	Diazoxide	Dicumarol	Diethylstilbestrol
	Disopyramide	Disulfiram	Divalproex sodium
	Doxacurium	Doxycycline	Eriotinib
	Esterified Estrogens	Estradiol	Estriol
	Estrogenic Substance	Estrogens	Estrone
	Estropipate	Esthiny Estradiol	Exemestane
	Felbamate	Felodipine	Fluconazole
	Fludrocortisone	Fluoxetine	Fluvoxamine
	Folic acid	Gefitinib	Hydrocortisone
	Isoniazid	Itraconazole	Lapatinib
	Levodopa	Levonorgestrel	Methadone
	Metrotraxate	Methylprednisolone	Metyrapone
	Mexiletine	Mirtazepine	MIvacurium
	Nisoldipine	Nonpolarizing Muscle Relaxants	Norgestrel
	Nortriptyline	Oxtriphylline	Pancuronium
	Phenacemide	Pipecuronium	Prednisolone
	Prednisone	Primidone	Progestins
	Quazepam	Quetiapine	Quinidine
	Ranolazine	Rifabutin	Rifampin
	Rifamycins	Rocuronium	Sertraline
	Sucrafate	Sulfadiazine	Sulfamethizole
	Sulfonamides	Tacrolimus	Temazepam
	Temsirolimus	Theophylline	Ticlopidine
	Triamcinolone	Triazolam	Trimethoprim

มี significant rating ลำดับ 2	Tubocurarine Vinblastin	Valproic acid Warfarin	Vecuronium
มี significant rating ลำดับ 3	Furosemide Loop diuretics		
มี significant rating ลำดับ 4	Acyclovir Allopurinol Alprazolam Atorvastatin Atracurium Benzodiazepines Capecitabine Chloral hydrate Chlordiazepoxide Chlorpheniramine Chlorpromazine Ciprofloxacin Clonazepam Clorazepate Clozapine Cyclophosphamide Delavirdine Diazepam Digitalis Glycosides Digtioxin Digoxin Efavirenz Estazolam Ethosuximide Etravirine Fluorouracil Fluphenazine Flurazepam Fluvastatin Gabapentin Gamma Globulin HMG-CoA Reductase inhibitors Ibuprofen Imipramine Irinotecan Lopinavir/Ritonavir Lorazepam Losartan Loxapine Mebendazole Methsuximide Methylphenidate Metronidazole Miconazole Midazolam Nevirapine Nifedipine Nitrofurantoin NNRT Inhibitors Perphenazine Paroxetine Phenothiazines Phensuximide Praziquantel Prochlorperazine Protease Inhibitors Pyridoxine Pyrimidine Analogs Quinidine Quinolones Ranitidine Simvastatin Sirolimus Succinimides Tinoposide Thioridazine Thiotepa Topiramate Topotecan Trazodone Trifluoperazine Verapamil		
มี significant rating ลำดับ 5	Acetohexamide Aluminum Hydroxide Amobarbital Antacids Aspirin Barbiturates Bismuth Subsalicylate Butabarbital Butalbital		

มี significant rating ลำดับ 5	Calcium carbonate	Chlorpropamide	Choline Salicylate
	Glimepiride	Haloperidol	Glyburide
	Influenza Virus Vaccine	Levothyroxine	Liothyronine
	Liotrix	Lithium	Magnesium Hydroxide
	Magnesium Salicylate	Meperidine	Mephobarbital
	Pentobarbital	Propoxyphene	Salicylates
	Salsalate	Secobarbital	Sodium Salicylate
	Sodium thiosalicylate	Sulfonylureas	Thyroid
	Thyroid Hormones	Tolazamide	Tolbutamide

อันตรกิริยาระหว่างยากับโรค^[6,7,8]

โรคไตวายเรื้อรัง โรคตับ บาดแผลไฟไหม้ ภาวะขาดสารอาหารประเภทโปรตีน (protein malnutrition) มีระดับอัลบูมินลดลง ทำให้ระดับยาฟิไนโดอินในรูปอิสระเพิ่มมากขึ้น การใช้ยาอาจจะต้องมีการปรับขนาดให้เหมาะสมเพื่อป้องกันอาการพิษของยาที่อาจจะเกิดขึ้น

หญิงตั้งครรภ์ จะพบการขับออกของยาฟิไนโดอินเพิ่มมากขึ้นหลังจากการตั้งครรภ์ได้ 1 สัปดาห์ จึงทำให้ระดับของยาลดลง ความเข้มข้นระดับยาฟิไนโดอินจะกลับมาเป็นปกติหลังจากได้มีการคลอดบุตรประมาณ 2-3 สัปดาห์ ถ้าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของขนาดยา ดังนั้นทำให้ระหว่างตั้งครรภ์จึงจำเป็นต้องมีการติดตามระดับยา เพื่อมีการปรับขนาดยาให้เหมาะสม อย่างไรก็ตามในไตรมาสที่ 3 ของการตั้งครรภ์ พบว่ามีการจับกับโปรตีนลดลงจึงทำให้ยาถูก metabolism มากขึ้น

จาก Michaelis –Menten parameters ของยาฟิไนโดอินหลังจากการให้ยา isotope –labeled drug โดยการบริหารทางฉีดเข้าหลอดเลือดดำในระหว่างตั้งครรภ์เปรียบเทียบกับผู้หญิงคนเดียวกันหลังจากคลอดบุตร พบว่าค่าเฉลี่ยของ V_{max} ระหว่างตั้งครรภ์สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับหลังคลอดบุตร ($1,170 \pm 600$ มิลลิกรัม/วัน และ 780 ± 470 มิลลิกรัม/วัน ตามลำดับ) เช่นเดียวกับค่า k_m ที่เพิ่มขึ้นระหว่างตั้งครรภ์มากกว่าหลังคลอดบุตร

การปรับระดับยาฟิไนโทอินในภาวะต่างๆ^[5,7]

1. การปรับระดับยาเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงระดับอัลบูมิน

ผู้ป่วยที่มีระดับอัลบูมินลดลงจะมีค่า fraction unbound เพิ่มขึ้น จึงทำให้ต้องมีการคำนวณระดับยาฟิไนโทอินที่วัดได้โดยสมการดังต่อไปนี้

Normal renal function

$$C_{\text{normal binding}} = \frac{C_{\text{observed}}}{\left[0.9 \left(\frac{\text{Albumin}}{4.4}\right) + 0.1\right]}$$

หรือ

$$C_{\text{normal binding}} = \frac{C_{\text{observed}}}{0.2(\text{Albumin}) + 0.1}$$

หรือ

$$C_{\text{normal binding}} = C_{\text{observed}} \times \frac{4.4}{\text{albumin}}$$

C_{observed} คือ ระดับความเข้มข้นของยาฟิไนโทอินที่ตรวจวัดระดับได้

Albumin (g/dl) คือ ระดับอัลบูมินในเลือด (กรัม/เดซิลิตร)

$C_{\text{normal binding}}$ คือ ระดับความเข้มข้นของยาฟิไนโทอินเมื่อเทียบกับในสถานะที่ผู้ป่วยมีระดับอัลบูมินที่ปกติ (4.4 กรัม/เดซิลิตร)

2. การปรับระดับยาในผู้ป่วยโรคไต

ผู้ป่วยโรคไตจะมีค่า fraction unbound เพิ่มขึ้นประมาณ 2-3 เท่าระดับยาที่อยู่ในช่วงการรักษาจึงลดลงเป็น 5-10 มิลลิกรัมต่อลิตร

การเปลี่ยนแปลงการจับของโปรตีนเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงความสามารถของไตในผู้ป่วยที่โรคไตวายอย่างเฉียบพลัน (Acute renal failure) โดยจะมีการเปลี่ยนแปลงการจับโปรตีนในเวลาเพียงไม่กี่วัน ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end state renal failure) จะมีการเปลี่ยนแปลงการจับโปรตีนใกล้เคียงกับปกติหลังจากมีการเปลี่ยนไตไม่นาน

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังขั้นสุดท้าย มีค่า Creatinine clearance น้อยกว่า 15 มิลลิลิตร/นาที หรือผู้ป่วยที่ทำ dialysis นั้นจะมีระดับของอัลบูมินลดลง จึงต้องมีการปรับระดับยาเพื่อเทียบระดับยาฟิไนโทอินในช่วงการรักษาปกติ โดยใช้สมการ

$$C_{\text{normal binding}} = \frac{C_{\text{observed}}}{\left[(0.9)(0.48) \left(\frac{\text{Albumin}}{4.4}\right) + 0.1\right]}$$

หรือ

$$C_{\text{normal binding}} = \frac{C_{\text{observed}}}{0.1(\text{Albumin}) + 0.1}$$

3. การปรับระดับยาเมื่อมียาอื่นแทนที่ในการจับอัลบูมิน

ยาหลายชนิดที่มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อนสามารถแทนที่การจับอัลบูมินกับยาฟีนัยโตอินได้ เช่น ซาลิไซลิกแอซิด (Salicylic acid), วาลโปรอิกแอซิด เป็นต้น ซึ่งการแทนที่ของยาเหล่านี้ในทางปฏิบัติสามารถคาดเดาได้ยาก เนื่องจากขึ้นกับความสามารถในการจับโปรตีนและขนาดยาที่ใช้ร่วมด้วย

การคำนวณขนาดยา

1. Loading dose (LD) เมื่อเริ่มการรักษาหรือต้องการให้ผลอย่างรวดเร็ว เพื่อให้ระดับยาฟีนัยโตอินถึงสภาวะคงที่ โดยการคำนวณดังนี้

$$\text{Loading dose} = \frac{(V_d)(C_{\text{desire}})}{SF}$$

C_{desire} : target Phenytoin concentration

V_d : Volume of distribution

F : Bioavailability

S : Salt form factor

การให้ยา loading dose ทางหลอดเลือดดำควรให้อย่างช้าๆ เพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ ส่วนการให้ loading dose โดยการรับประทานควรแบ่งให้ทุก 2 ชั่วโมงเพื่อหลีกเลี่ยงอาการข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก และการให้ยาในขนาดสูงจะใช้เวลาถึงระดับยาสูงสุดนานขึ้น โดยระดับยาที่ได้จะต่ำเนื่องจากการดูดซึมช้าและดูดซึมยาไม่ได้ทั้งหมด ดังนั้นเพื่อที่จะเพิ่มระดับยาและลดเวลาถึงระดับยาสูงสุด loading dose จึงควรแบ่งให้ 200-400 มิลลิกรัม ทุก 2-3 ชั่วโมง

เมื่อระดับอัลบูมินลดลง V_d จะเพิ่มขึ้น แต่ระดับยาที่ต้องการจะเป็นช่วงของการรักษาที่ลดลงจึงไม่จำเป็นต้องใช้ loading dose

2. Maintenance dose (MD) ขนาดยาที่ให้ทั่วไปคือ 300 มิลลิกรัม/วัน เนื่องจากในผู้ใหญ่ทั่วไปในขนาด 400 มิลลิกรัม/วันจะเกิดอาการพิษ และในขนาดยา 200 มิลลิกรัม/วัน มักจะทำให้ควบคุมอาการชักไม่ได้ อย่างไรก็ตามในขนาดยา 300 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยบางรายมีระดับยาค่ากว่า 10 มิลลิกรัม/ลิตร ดังนั้นการหาขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายเป็นเรื่องยาก เนื่องจากยาฟีนัยโตอิน มี capacity-limited metabolism

เมื่อผู้ป่วยมีน้ำหนักมากกว่า 70 กิโลกรัม ควรจะต้องปรับขนาดยา ไม่ควรใช้ 300 มิลลิกรัม โดยทั่วไปในเด็กหรือผู้ใหญ่ที่มีน้ำหนักน้อยจะใช้ขนาด 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม แต่อย่างไรก็ตาม จากการวัดระดับยาจะมีค่าต่ำกว่าประชากรผู้ใหญ่ทั่วไป

สำหรับผู้ป่วยเด็ก V_{\max} 8-13 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แต่ค่า k_m ในเด็กจะต่ำกว่าผู้ใหญ่ ดังนั้น การให้ขนาดยา 7-12 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จึงไม่เหมาะสม เนื่องจากขนาดยาที่ให้มามีค่าใกล้เคียงกับ ค่า V_{\max} ซึ่งการเพิ่มขนาดยาเพียงเล็กน้อยอาจจะส่งผลทำให้เกิดอาการพิษได้

นอกจากนี้ยังมีการนำพื้นที่ผิวของร่างกายหรือน้ำหนักมาช่วยในการคำนวณ Maintenance dose ด้วยดังสมการ

$$\text{Maintenance dose} = \text{usual dose} \frac{\text{BSA}}{1.73}$$

หรือ

$$\text{Maintenance dose} = \text{usual dose} \left(\frac{\text{WT}}{70} \right)^{0.7}$$

หลังจากเริ่มยาให้ผู้ป่วยแล้วควรมีการประเมินประสิทธิภาพและอาการพิษจากยา โดยการวัดระดับยาซึ่งรอปประมาณ 1-2 สัปดาห์หรือจนกว่าจะถึงสภาวะคงที่

การประเมินการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วย สามารถประเมินได้จากความถี่ของการชักจากอาการไม่พึงประสงค์ของยา และการวัดระดับยาในเลือด โดยการปรับขนาดยาไม่ใช้การประเมินจากระดับยาในเลือดแต่เพียงอย่างเดียว ต้องอาศัยอาการทางคลินิกเป็นสำคัญ เนื่องจากยานี้มี capacity-limited metabolism การเพิ่มขนาดยามากกว่า 100 มิลลิกรัม/วันจึงต้องมีความระมัดระวังเป็นอย่างมาก

การตรวจติดตามการวัดระดับยาและการปรับขนาดยา

การศึกษาที่เกี่ยวข้อง

ฟิรสดี้ แก้วพิบาล (2551)^[16] ได้ทำการศึกษาการเปรียบเทียบสัดส่วนความเหมาะสมด้านข้อบ่งชี้ เวลาเก็บตัวอย่างเลือด การประยุกต์ผลระดับยาในเลือดในการรักษาผู้ป่วยของยากันชักระหว่างการศึกษาช่วงก่อนและช่วงที่มีเภสัชกรเข้าไปมีส่วนร่วมในการติดตามระดับยากันชักในเลือด ซึ่งศึกษาในยากันชักคือ ยาฟีนัยโตอิน คาร์บามาซีปีน วาลโพรอิกแอซิด หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีนัยโตอินในผู้ป่วย จำนวนผู้ป่วยช่วงก่อนและช่วงที่มีเภสัชกรเท่ากับ 22 คน และ 27 คน ตามลำดับ พบว่าสัดส่วนตัวอย่างเลือดที่เหมาะสมระหว่างช่วงก่อนและช่วงที่มีเภสัชกรเข้าไปมีส่วนร่วมตามลำดับ ได้แก่ ความเหมาะสมด้านข้อบ่งชี้ร้อยละ 63.3 และ 97.7 ($p=0.0001$) ความเหมาะสมด้านเวลาเก็บตัวอย่างเลือดย้อยละ 47.7 และ 79.1 ($p=0.0024$) ความเหมาะสมด้านการประยุกต์ผลระดับยาในการรักษาผู้ป่วยร้อยละ 63.6 และ 81.4 ($p=0.064$) และค่าพารามิเตอร์ทางจลนศาสตร์ของยาฟีนัยโตอิน ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน มีดังนี้ k_m เท่ากับ 3.65 ± 2.19 มิลลิกรัม/ลิตร และ V_{\max} 10.80 ± 1.27

มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าเภสัชกรมีบทบาทในการตรวจติดตามระดับยาในเลือดของยากันชักด้านการเสนอหรือพิจารณาข้อบ่งชี้ที่เหมาะสมแก่แพทย์ และแนะนำเวลาการเก็บตัวอย่างเลือดที่เหมาะสมแก่พยาบาลอย่างมีนัยสำคัญ แต่มีผลกระทบน้อยต่อการประยุกต์ผลระดับยาในเลือดในการรักษาผู้ป่วยอย่างเหมาะสม

ข้อบ่งชี้ของการส่งตรวจระดับยากันชักในเลือด^[1]

1. เมื่อแพทย์พิจารณาว่ายาที่ให้เหมาะสมทั้งขนาดและปริมาณแต่ยังคงควบคุมอาการชักไม่ได้
2. เพื่อใช้ประกอบกับอาการผิดปกติทางคลินิกที่อาจจะเกิดจากระดับยากันชักสูงเกินหรือมีอาการของผลข้างเคียงในขณะที่ได้รับยาในขนาดมาตรฐาน
3. เพื่อระวังระดับยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลายชนิด ที่อาจจะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา
4. เพื่อระวังระดับยากันชักในภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงระดับโปรตีนในเลือด เช่น การตั้งครรภ์ โรคตับ โรคไต เป็นต้น
5. เพื่อประเมินความสม่ำเสมอในการรับประทานยาของผู้ป่วย

เหตุผลการตรวจติดตามระดับยาในเลือดของยาฟิไนโทอินสามารถสรุปได้ดังนี้^[4,6,7,8,9]

1. ช่วงการรักษาแคบ มีค่าอยู่ระหว่าง 10 -20 มิลลิกรัม/ลิตร
2. ทำนายความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาที่ได้รับและการตอบสนองต่อการรักษาและ/หรือเป็นยาที่มีจลนศาสตร์แบบไม่ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ คือ ระดับยาในเลือดไม่ได้เป็นส่วนโดยตรงกับขนาดยาที่ได้รับ ซึ่งทำให้ยากต่อการคำนวณและการทำงานระดับยาในเลือดจากขนาดยาที่ให้
3. มีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นได้มาก
4. จับกับโปรตีนในเลือดสูงมากประมาณร้อยละ 90 จึงต้องระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะทำให้ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ เช่น ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและ/หรือไตบกพร่อง ผู้ป่วยแผลไฟไหม้และน้ำร้อนลวก เป็นต้น
5. มีความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยแต่ละรายเกี่ยวกับค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ ค่า k_m และ V_{max} ซึ่งมีช่วงกว้างมากและไม่เป็นอิสระจากกัน โดยค่า k_m มีค่าอยู่ระหว่าง 1-15 มิลลิกรัม/ลิตร และ V_{max} มีค่าอยู่ระหว่าง 100-1000 มิลลิกรัม/วัน

6. มีความสัมพันธ์กันระหว่างระดับยาในเลือดและผลการตอบสนองต่อการรักษา หากมีระดับยาในเลือดสูงมากอาจทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาทแบบถาวรและอาจกระตุ้นให้เกิดอาการชักได้

การเก็บข้อมูล (Data collection)

- ประวัติการใช้ยาพิษยาคีโตนและยาอื่น
- ข้อมูลจากห้องปฏิบัติการ เช่น serum creatinine, serum albumin, serum bilirubin, liver enzyme
- ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย
- ค่าชีพจรชีพจร
- อันตรกิริยาระหว่างยา
- โรคหรือสภาวะอื่นร่วมด้วย เช่น หลังกั้งครรภ์ โรคตับ โรคไต การขาดสารอาหาร ภาวะไข้ บาดแผลไฟไหม้ การบาดเจ็บของศีรษะ

เวลาในการเก็บตัวอย่าง (Time of sampling)

เมื่อระดับยาถึงสภาวะคงที่ระดับยาจะมีการแกว่งน้อย ดังนั้นระดับความเข้มข้นในเลือดจะไม่แตกต่างกันมาก ซึ่งจะมีค่าใกล้เคียงกับค่าเฉลี่ย จึงอาจใช้ระดับยาค่ำสุดที่ได้ ความแตกต่างของระดับยาค่ำสุดกับระดับยาเฉลี่ยอาจมี Relative error ที่มีนัยสำคัญเมื่อได้รับยาพิษยาคีโตนวันละครั้ง และระดับยาค่ำสุดต่ำกว่า 5 มิลลิกรัม/ลิตรหรือขนาดยามากกว่า 400 มิลลิกรัม

ถ้าผู้ป่วยได้รับยาแบบ short term intravenous infusion ระดับยาเฉลี่ยอาจคำนวณได้จากสมการดังนี้

$$C_{ss} = \frac{SFD}{2V} + \text{Trough Concentration}$$

ถ้าให้แบบรับประทานอาจคำนวณได้ ดังสมการนี้

$$C_{ss} = \frac{SFD}{4V} + \text{Trough Concentration}$$

โดยทั่วไปผู้ป่วยที่ได้รับยาพิษยาคีโตนขนาด 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง จะมีค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงกว่าระดับยาค่ำสุด 1-2 มิลลิกรัม/ลิตร

เวลาในการตรวจวัดระดับยาฟิแนโทอินขึ้นกับอาการทางคลินิกและยังขึ้นกับวิธีการบริหารยา และ/หรือรูปแบบของยา ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 เวลาในการตรวจวัดระดับยาในเลือด Sampling time

Administered dose	Suggested sampling time
Loading dose Intravenous Oral	> 2 ชั่วโมงหลังการ infusion เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด Hydrolysis และ distribution phase ประมาณ 24 ชั่วโมงหลังการให้ Loading dose
Maintenance dose Intravenous Oral divided dose Oral single daily dose	ก่อนที่จะให้ยามื้อถัดไป (Trough level) ก่อนที่จะให้ยามื้อถัดไป ก่อนที่จะให้ยามื้อถัดไป

การตรวจวัดระดับยาควรตรวจวัดที่สภาวะคงที่ สำหรับผู้ป่วยในอาจทำทุก 7-14 วัน ส่วนผู้ป่วยนอกอาจทำทุก 1-6 เดือน ควรหลีกเลี่ยงการตรวจวัดระดับยาในช่วง 3-4 วันแรก เนื่องจากระดับยา ยังไม่ถึงสภาวะคงที่ ถ้ามีการเปลี่ยนแปลง Maintenance dose วิธีการบริหารยา รูปแบบยา ให้ยาที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการขจัดยา การดูดซึม หรือมีการเปลี่ยนแปลงอื่นๆที่อาจส่งผลกระทบต่อระดับยาฟิแนโทอิน ให้ตรวจวัดระดับยาทุก 3-4 วัน

การปรับค่าพารามิเตอร์

การประมาณค่า k_m และ V_{max} ต้องใช้ระดับความเข้มข้นของยาที่สภาวะคงที่ การเปลี่ยนแปลงต่างๆของ acute-care setting เช่น สภาวะทางคลินิก อัตราหรือรูปแบบการให้ยา การใช้ยาอื่นๆ ร่วมด้วย ทำให้ไม่สามารถใช้ระดับยาที่สภาวะคงที่ได้ นอกจากนี้ยังไม่มีการศึกษาถึงค่า k_m และ V_{max} ในระยะยาว

การคำนวณทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีนัยโตอิน^[6,7]

ตารางที่ 7 Pharmacokinetics parameter of phenytoin

Pharmacokinetics parameter	
Therapeutic range	10-20 mg/L
F	1
Pharmacokinetics parameter (ต่อ)	
S	0.92 (Sodium salt: Capsule, IV) 1 (Base: tablet, suspension)
Vd	0.65 L/kg
Vd (Obesity)	0.65 [IBM+1.33(TBW-IBW)] L
Cl	Concentration dependent
Vmax	7 mg/kg/day
Km	4 mg/L
T _{1/2}	Concentration dependent
Fu	0.1

หมายเหตุ

F : โดยทั่วไป Oral bioavailability ของยาฟีนัยโตอินจะให้เป็น 1 (ดูดซึมร้อยละ 100) อย่างไรก็ตาม การประเมินชีวประสิทธิผลทำได้ยาก และผลิตภัณฑ์ที่ต่างกัน อาจมีความแตกต่างในแง่ therapeutically equivalent

V_d : ปริมาตรที่บรรจุอย่าง Homogeneous ที่ความเข้มข้นนั้น

Cl : ปริมาตรของของเหลวที่ถูกลำเลียงต่อหน่วยเวลา

V_{max} : อัตราเร็วสูงสุดของการเกิด metabolism

k_m : ค่าความเข้มข้นของสารที่ทำให้อัตราเร็วของการดูดซึมเป็นครึ่งหนึ่งของ V_{max} (มิลลิกรัม/ลิตร)

TBW : total body weight

IBW : Ideal body weight

Adult (≥ 18 years)

$$\text{IBM (Male)} = 50 + [2.3 \times \text{height (inches) over 5 feet}]$$

$$\text{IBM (Female)} = 45.5 + [2.3 \times \text{height (inches) over 5 feet}]$$

Children

a.) 1-18 years

$$\text{IBM in kg} = \frac{[\text{height(cm)}]^2 \times 1.65}{1000}$$

b.) 5 feet and taller

$$\text{IBM (Male)} = 39 + [2.27 \times \text{height (inches) over 5 feet}]$$

$$\text{IBM (Female)} = 42.2 + [2.27 \times \text{height (inches) over 5 feet}]$$

การคำนวณโดยใช้สมการของ Michaelis-menten

กรณีไม่มีระดับยาให้ใช้ k_m และ V_{\max} ของประชากรการคำนวณสามารถสรุปได้ 3 ขั้นตอนดังนี้

1. กำหนดค่า k_m ของประชากร = 4 มิลลิกรัม/ลิตร และ $V_{\max} = 7$ มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน
2. หาขนาดยาใหม่โดยกำหนด C_{ss} ที่ต้องการ

$$D = \frac{[(V_{\max})(C_{ss})(\tau)]}{[(k_m + C_{ss})FS]} \quad \text{หน่วยมิลลิกรัม}$$

3. กำหนดค่า C_{ss}

$$C_{ss} = \frac{k_m \left(\frac{SFD}{\tau} \right)}{[V_{\max} - \left(\frac{SFD}{\tau} \right)]} \quad \text{หน่วยมิลลิกรัม/ลิตร}$$

กรณีที่มีระดับยา 1 ค่าให้ใช้ k_m ของประชากรโดยคำนวณหา V_{\max} ซึ่งสามารถสรุปได้ 4 ขั้นตอนดังนี้

1. กำหนดค่า k_m ของประชากร = 4 มิลลิกรัม/ลิตร
2. $V_{\max} = \frac{[(SFD)(k_m + C_{ss})]}{(C_{ss})(\tau)}$ หน่วยมิลลิกรัม/วัน
3. หาขนาดยาใหม่โดยกำหนด C_{ss} ที่ต้องการ

$$D = \frac{[(V_{\max})(C_{ss})(\tau)]}{[(k_m + C_{ss})FS]} \quad \text{หน่วยมิลลิกรัม}$$

4. กำหนดค่า C_{ss}

$$C_{ss} = \frac{k_m \left(\frac{SFD}{\tau} \right)}{\left[V_{max} - \left(\frac{SFD}{\tau} \right) \right]} \quad \text{หน่วยมิลลิกรัม/ลิตร}$$

กรณีที่มีระดับยา 2 ค่าให้คำนวณทั้ง k_m และ V_{max} ซึ่งสามารถสรุปได้ 4 ขั้นตอนดังนี้

$$1. \quad k_m = \frac{\left[\frac{SFD_2}{\tau} - \frac{SFD_1}{\tau} \right]}{\left[\frac{SFD_2}{C_{ss2}} - \frac{SFD_1}{C_{ss1}} \right]}$$

$$2. \quad V_{max} = \frac{[(SFD)(k_m + C_{ss})]}{(C_{ss})(\tau)} \quad \text{หน่วยมิลลิกรัม/วัน}$$

3. หาขนาดยาใหม่โดยกำหนด C_{ss} ที่ต้องการ

$$D = \frac{(V_{max})(C_{ss})(\tau)}{[(k_m + C_{ss})FS]} \quad \text{หน่วยมิลลิกรัม}$$

4. คำนวณค่า C_{ss}

$$C_{ss} = \frac{k_m \left(\frac{SFD}{\tau} \right)}{\left[V_{max} - \left(\frac{SFD}{\tau} \right) \right]} \quad \text{หน่วยมิลลิกรัม/ลิตร}$$

กรณีที่ระดับยาสูงเกินไป สามารถคำนวณหาเวลาในการหยุดยาดังสมการ

$$t = \frac{[C_0 - C_1 + (k_m) \ln(C_0 - C_1)]V_d}{V_{max}}$$

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา โดยเก็บรวบรวมข้อมูลแบบย้อนหลัง (Retrospective study) ของผู้ป่วยในที่ได้รับยาฟิไนโทอินซึ่งเข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลราชวิถี ในช่วงเดือน มกราคม – ธันวาคม พ.ศ. 2554

3.2 คำนิยามที่ใช้ในการศึกษา

1. รูปแบบการตรวจวัดระดับยาฟิไนโทอินในเลือด คือ สาเหตุการตรวจวัดระดับยา วันที่และเวลาที่เก็บตัวอย่างเลือด วันและเวลาที่ห้องเคมีคลินิกได้รับตัวอย่างเลือด วันและเวลาที่ห้องเคมีคลินิกรายงานผลระดับยาในเลือด ค่าระดับยาในเลือดเทียบกับค่าช่วงการรักษา
2. แบบแผนการสั่งจ่ายยาฟิไนโทอิน คือ ขนาดการให้ยา ช่วงเวลาของการให้ยาแต่ละครั้ง (dosing interval) รูปแบบยา (dosage forms)
3. แบบแผนการสั่งจ่ายยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนตรวจวัดระดับยา คือ แบบแผนการสั่งจ่ายก่อนการตรวจวัดระดับยาฟิไนโทอินในเลือดครั้งแรก หากผู้ป่วยมีการตรวจวัดระดับยาในเลือดมากกว่า 1 ครั้ง
4. ระดับยาในเลือดที่ให้ผลในการรักษา (Therapeutic level) คือ ระดับยาในเลือดที่อยู่ระหว่าง 10-20 มิลลิกรัม/ลิตร
Subtherapeutic level คือ ระดับยาฟิไนโทอินต่ำกว่าช่วงที่ให้ผลการรักษาหรือระดับยาในเลือดน้อยกว่า 10 มิลลิกรัม/ลิตร
Phenytoin toxicity คือ ภาวะที่ผู้ป่วยเกิดอาการพิษจากยาฟิไนโทอินหรือระดับยาในเลือดมากกว่า 10 มิลลิกรัม/ลิตร
5. ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์
 V_{max} คือ อัตราเร็วสูงสุดของการเกิด metabolism (มิลลิกรัม/วัน)
 k_m คือ ค่าความเข้มข้นของสารที่ทำให้อัตราเร็วของการดูดซึมเป็นครึ่งหนึ่งของ V_{max} (มิลลิกรัม/ลิตร)

- t90% คือ เวลาที่ใช้เพื่อให้ถึงร้อยละ 90 ของเวลาที่ทำให้ระดับยาในเลือดของผู้สภาวะคงที่
6. สภาวะคงที่ (Steady state) คือ สภาวะที่ยาได้ระดับคงที่ในเลือด หลังจากได้รับยาเข้าสู่ร่างกาย
 7. การปรับขนาดยา คือ การปรับลดหรือเพิ่มขนาดยา แต่ไม่รวมถึงการเปลี่ยนรูปแบบยาในขนาดยาเท่าเดิม
 8. ค่าอัลบูมินต่ำกว่าเกณฑ์ (Hypoalbuminemia) คือ ค่าระดับอัลบูมินในเลือดต่ำกว่า 3.5 กรัม/เดซิลิตร

3.3 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้ป่วยในที่ได้รับยาฟินัยโตอิน และมีการตรวจวัดระดับยาในเลือด ณ โรงพยาบาลราชวิถี

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยในที่ได้รับยาฟินัยโตอินและมีการตรวจวัดระดับยาในเลือด ณ โรงพยาบาลราชวิถี ในช่วงเดือนมกราคม – ธันวาคม พ.ศ. 2554

3.4 การคัดเลือกตัวอย่าง

1. เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้ามาในการศึกษา (Inclusion criteria)
 - ผู้ป่วยในที่ได้รับยาฟินัยโตอินและมีการตรวจวัดระดับยาในเลือด ณ โรงพยาบาลราชวิถี ในช่วงเดือนมกราคม – ธันวาคม พ.ศ. 2554
2. เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)
 - ผู้ป่วยในที่ได้รับยาฟินัยโตอิน และมีการตรวจวัดระดับยาในเลือด ณ โรงพยาบาลราชวิถี ในช่วงเดือนมกราคม – ธันวาคม พ.ศ. 2554 แต่ไม่มีข้อมูลในแฟ้มประวัติข้อมูลผู้ป่วย

3.5 ขนาดตัวอย่าง

ขนาดตัวอย่าง คือ จำนวนผู้ป่วยในที่ได้รับยาฟินัยโตอินและมีการตรวจวัดระดับยาในเลือด ณ โรงพยาบาลราชวิถี ในช่วงเดือนมกราคม – ธันวาคม พ.ศ. 2554 ซึ่งมีจำนวนทั้งสิ้น 65 คน โดยมีการตรวจวัดระดับยาฟินัยโตอินในเลือดจำนวน 92 ครั้ง

3.6 วิธีดำเนินการวิจัย

1. ศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับโรคลมชัก รวมถึงศึกษาเภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิไนโทอิน
2. จัดทำแบบเก็บข้อมูลการตรวจติดตามระดับยาฟิไนโทอินในเลือด
3. เก็บรวบรวมข้อมูล โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง (Retrospective study) จากข้อมูลซึ่งบันทึกอยู่ในแฟ้มประวัติของผู้ป่วยในและฐานข้อมูลงานเภสัชสนเทศของผู้ป่วยในที่ได้รับยาฟิไนโทอิน และมีการตรวจวัดระดับยาในเลือด ณ โรงพยาบาลราชวิถี ในช่วงปีเดือนมกราคม – ธันวาคม พ.ศ. 2554 ซึ่งข้อมูลที่รวบรวมได้แก่
 - ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ หรือ วันเดือนปีเกิด เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ผลทางห้องปฏิบัติการ ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ระดับอัลบูมิน ค่า Serum creatinine
 - ข้อมูลการใช้ยา ได้แก่ ขนาดยา รูปแบบของยา วิธีการบริหารยา ยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วม
 - ข้อมูลการตรวจวัดระดับยา ได้แก่ วันที่และเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาครั้งสุดท้ายก่อนได้รับการตรวจวัดระดับยาในเลือด สาเหตุการตรวจวัดระดับยาในเลือด วันที่และเวลาที่เก็บตัวอย่างเลือด วันและเวลาที่ห้องเคมีคลินิกได้รับตัวอย่างเลือด วันและเวลาที่ห้องเคมีคลินิกรายงานผลระดับยาในเลือด ค่าระดับยาในเลือดเทียบกับค่าช่วงการรักษา การปรับขนาดยาภายหลังทราบค่าระดับยา
4. วิเคราะห์ข้อมูล และประเมินผล

วิเคราะห์ข้อมูลต่อไปนี้อยู่ใช้สถิติเชิงพรรณนา

 - สรุปข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ ระดับอัลบูมิน และค่า Serum creatinine ของผู้ป่วยแต่ละราย
 - วิเคราะห์รูปแบบการตรวจวัดระดับยาฟิไนโทอินในเลือด ได้แก่ สาเหตุการตรวจวัดระดับยา วันที่และเวลาที่เก็บตัวอย่างเลือด วันและเวลาที่ห้องเคมีคลินิกได้รับตัวอย่างเลือด วันและเวลาที่ห้องเคมีคลินิกรายงานผลระดับยาในเลือด ค่าระดับยาในเลือดเทียบกับค่าช่วงการรักษา

- วิเคราะห์แบบแผนการสั่งใช้ยาพินัยโตอิน เช่น ขนาดยา ช่วงเวลาของการให้ยาแต่ละครั้ง (dosing interval) และ รูปแบบยา (dosage forms)
 - วิเคราะห์อันตรกิริยาระหว่างยาพินัยโตอินกับยาอื่นและจำแนกลำดับความสำคัญ (Significant rating) โดยอ้างอิงจากหนังสือ Drug Interaction Fact Handbook 2011
5. อภิปรายและสรุปผลการวิจัย
 6. นำเสนอและเผยแพร่ผลงานวิจัย

3.7 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบเก็บข้อมูลการตรวจติดตามระดับยาพินัยโตอินในเลือด
2. โปรแกรม SPSS version 17.0
3. โปรแกรม Microsoft Office Excel 2010

บทที่ 4

ผลการวิจัยและอภิปรายผล

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยในที่ได้รับยาฟิไนโทอิน และมีการตรวจวัดระดับยาในเลือด ณ โรงพยาบาลราชวิถี ในช่วงเดือนมกราคม – ธันวาคม พ.ศ. 2554 จำนวน 80 คน ซึ่งสามารถรวบรวมเวชระเบียนผู้ป่วยได้ จำนวน 65 คน เป็นผู้ป่วยเพศชายจำนวน 33 คน (50.8%) และเพศหญิงจำนวน 32 คน (49.2%) มีอายุเฉลี่ย 54.1 ± 20.3 ปี (mean \pm SD) ค่ามัธยฐานของอายุผู้ป่วยคือ 59.0 ปี ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 61 ถึง 80 ปี มีจำนวนผู้ป่วย 27 คน (41.5%) นอกจากนี้ผู้ป่วยทั้งหมด 65 คน มีน้ำหนักตัวเฉลี่ย 55.6 ± 4.0 กิโลกรัม ระดับอัลบูมินเฉลี่ย 3.2 ± 0.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และค่า Serum creatinine เฉลี่ย 1.3 ± 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ทั้งนี้ไม่พบการบันทึกน้ำหนักตัวผู้ป่วยจำนวน 45 คน ส่วนสูง 65 คน และระดับอัลบูมิน 3 คน ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลคือ 54 ± 70 วัน (mean \pm SD) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ผู้ป่วยนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลคือ 27 วัน ซึ่งระยะเวลาส่วนใหญ่ที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาดังกล่าวในโรงพยาบาลอยู่ในช่วง 8 วันถึง 1 เดือน มีจำนวนผู้ป่วย 27 คน (41.5%) ดังแสดงตามตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยาฟิแนซโตอิน และมีการเจาะวัดระดับยาในเลือด ณ โรงพยาบาลราชวิถี ในช่วงเดือนมกราคม – ธันวาคม พ.ศ. 2554

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
เพศ (n=65)	
● ชาย	33 (50.8)
● หญิง	32 (49.2)
อายุ (ปี) (n=65)	
● ≤ 20	5 (7.7)
● 21 – 40	12 (18.5)
● 41 – 60	18 (27.7)
● 61 – 80	27 (41.5)
● ≥ 80	3 (4.6)
● mean \pm SD	54.1 \pm 20.3
● median (range)	59.0 (13.0, 88.0)
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม) (n=20)	
● mean \pm SD	55.6 \pm 4.0
ระดับอัลบูมิน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) (n=62)	
● < 3.5	36 (55.4)
● 3.5 - 5.0	26 (40)
● mean \pm SD	3.2 \pm 0.8
ค่า Serum creatinine (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) (n=65)	
● 0.4 – 1.2	49 (75.4)
● > 1.2	16 (24.6)
● mean \pm SD	1.3 \pm 1.5
ระยะเวลารวมที่ผู้ป่วยรักษาตัวในโรงพยาบาล (วัน) (n=65)	
● 1 วัน - 1 สัปดาห์	10 (15.4)
● 8 วัน – 1 เดือน	27 (41.5)
● > 1 เดือน – 3 เดือน	14 (21.5)
● > 3 เดือน – 6 เดือน	9 (13.8)
● > 6 เดือน ขึ้นไป	5 (7.7)
● mean \pm SD	54 \pm 70
● median (range)	27 1, 360)

4.2 แบบแผนการสั่งใช้ยาในผู้ป่วย

4.2.1 ขนาดการใช้ยา

จากการศึกษาข้อมูลการบันทึกแบบแผนการสั่งใช้ยาก่อนการตรวจวัดระดับยาฟิไนโดอิน ในเลือดของผู้ป่วย 65 ครั้ง* เป็นขนาดการใช้ยาแบบ loading dose จำนวน 7 ครั้ง โดยได้รับยาในขนาด 700 มิลลิกรัม หยดเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมง จำนวน 3 ครั้ง และขนาดยา 750 มิลลิกรัม หยดเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมง จำนวน 4 ครั้ง นอกจากนี้ขนาดการใช้ยาแบบ maintenance dose ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาในขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวัน มีจำนวน 55 ครั้ง (84.6%) ส่วนขนาดการใช้ยาน้อยกว่า 300 มิลลิกรัมต่อวัน มี 3 ครั้ง แบ่งเป็นขนาดการใช้ยา 200 มิลลิกรัมต่อวัน 2 ครั้ง และขนาดการใช้ยา 100 มิลลิกรัมต่อวัน 1 ครั้ง และขนาดการใช้ยาที่มากกว่า 300 มิลลิกรัมต่อวัน มีจำนวน 7 ครั้ง (10.8%) ดังแสดงตามตารางที่ 9

ทั้งนี้ขนาดการใช้ยาฟิไนโดอิน ทั้งในรูปแบบยาฉีดและยารับประทาน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาในขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวันเช่นกัน แบ่งเป็นได้รับยาฉีดจำนวน 18 ครั้ง (81.8%) และยารับประทานจำนวน 37 ครั้ง (86.0%) ดังแสดงตามตารางที่ 10 และ 11 ตามลำดับ

ตารางที่ 9 ขนาดการใช้ยาฟิไนโดอินแบบ maintenance dose

ขนาดยาที่ได้รับ (มิลลิกรัมต่อวัน)	จำนวนแบบแผนการสั่งใช้ยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนตรวจวัดระดับยา* (ครั้ง)	ร้อยละ
< 300	3	4.6
300	55	84.6
> 300	7	10.8
รวม	65	100

* เป็นแบบแผนการสั่งใช้ยาก่อนการตรวจวัดระดับยาฟิไนโดอินในเลือดครั้งแรก หากผู้ป่วยมีการตรวจวัดระดับยาในเลือดมากกว่า 1 ครั้ง

ตารางที่ 10 ขนาดการใช้ยาฟีนัยโตอินแบบ maintenance dose รูปแบบยาฉีด

ขนาดยาที่ได้รับ (มิลลิกรัมต่อวัน)	จำนวนแบบแผนการสั่งใช้ยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อน ตรวจวัดระดับยา* (ครั้ง)	ร้อยละ
< 300	0	0
300	18	81.8
> 300	4	18.2
รวม	22	100

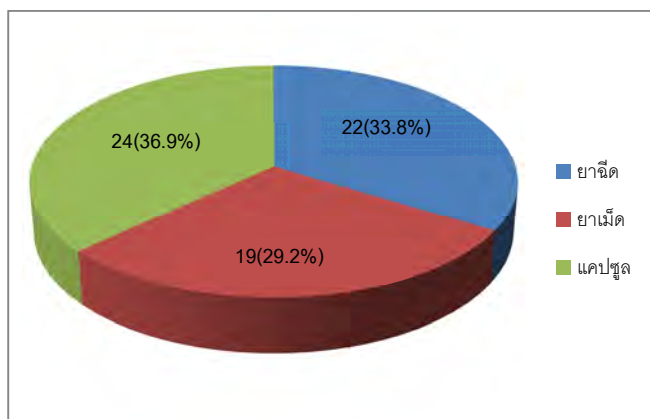
ตารางที่ 11 ขนาดการใช้ยาฟีนัยโตอินแบบ maintenance dose รูปแบบยารับประทาน

ขนาดยาที่ได้รับ (มิลลิกรัมต่อวัน)	จำนวนแบบแผนการสั่งใช้ยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อน ตรวจวัดระดับยา* (ครั้ง)	ร้อยละ
< 300	3	7.0
300	37	86.0
> 300	3	7.0
รวม	43	100

4.2.2 รูปแบบยา (Dosage forms)

รูปแบบยาฟีนัยโตอินในโรงพยาบาลราชวิถีมีหลายรูปแบบ ได้แก่ แคปซูลชนิดออกฤทธิ์นาน 100 มิลลิกรัม (extended phenytoin sodium capsules: phenytoin sodium 100 mg) ยาเม็ด 50 มิลลิกรัม (Dilantin infatab: phenytoin sodium 50 mg) และยาฉีด 50 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (phenytoin sodium 50-mg/ml vials) จากผลการศึกษาพบว่ารูปแบบยาที่แพทย์เลือกใช้มีความใกล้เคียงกัน ซึ่งแบ่งเป็นแคปซูลชนิดออกฤทธิ์นาน 100 มิลลิกรัม จำนวน 24 ครั้ง (36.9%) ยาฉีด 50 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จำนวน 22 ครั้ง (33.8%) และยาเม็ด 50 มิลลิกรัม จำนวน 19 ครั้ง (29.2%) ดังแสดงตามแผนภูมิที่ 1

แผนภูมิที่ 1 รูปแบบยาพินัยโตอินที่ผู้ป่วยได้รับก่อนการตรวจวัดระดับยาในเลือด



4.2.3 ช่วงเวลาของการให้ยาแต่ละครั้ง (Dosing interval)

ผลการศึกษาในด้าน Dosing interval ในการให้ยาพินัยโตอิน จำนวน 65 ครั้ง พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาที่มี Dosing interval เป็นการให้ยาทุก 8 ชั่วโมง มีจำนวน 40 ครั้ง (61.5%) รองลงมาคือการให้ยาทุก 24 ชั่วโมง มีจำนวน 23 ครั้ง (35.4%) และการให้ยาทุก 6 ชั่วโมง และ 12 ชั่วโมงมีจำนวนเท่ากัน คือ 1 ครั้ง (1.5%) ดังแสดงตามตารางที่ 12

ตารางที่ 12 Dosing interval ของแบบแผนการให้ยาพินัยโตอิน

Dosing interval	จำนวน Dosage regimen ที่ผู้ป่วยได้รับก่อนตรวจวัดระดับยา* (ครั้ง)	ร้อยละ
ให้ยาทุก 24 ชั่วโมง	23	35.4
ให้ยาทุก 12 ชั่วโมง	1	1.5
ให้ยาทุก 8 ชั่วโมง	40	61.5
ให้ยาทุก 6 ชั่วโมง	1	1.5
รวม	65	100

4.2.4 ช่วงเวลาของการให้ยาแต่ละครั้งและรูปแบบยา (Dosing interval และ Dosage forms)

จากผลการศึกษาในด้านการสั่งใช้ยาพบว่า แบบแผนการสั่งใช้ยาที่มีการสั่งใช้มากที่สุดคือ แคปซูลชนิดออกฤทธิ์นาน 100 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 3 เม็ด ให้ยาทุก 24 ชั่วโมง (300 มิลลิกรัมต่อวัน) จำนวน 22 ครั้ง รองลงมาคือ ยาฉีด 50 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งละ 100 มิลลิกรัม ให้ยาทุก 8 ชั่วโมง (300 มิลลิกรัมต่อวัน) มีจำนวน 21 ครั้ง และการสั่งใช้ยาเม็ด 50 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 2 เม็ด ให้ยาทุก 8 ชั่วโมง (300 มิลลิกรัมต่อวัน) มีจำนวน 17 ครั้ง ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 13 ทั้งนี้จากข้อมูลเอกสารกำกับยา ขนาดการใช้ยาปกติของยาฟินัยโตอินชนิดแคปซูลในผู้ใหญ่ คือ 300 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถให้ยารวันละ 1 ครั้งได้ แต่ยาเม็ดขนาด 50 มิลลิกรัมนั้นไม่สามารถให้วันละ 1 ครั้ง เนื่องจากไม่ใช่ยาที่ออกฤทธิ์เนิ่นนาน ซึ่งพบว่าผู้ป่วยได้รับยาเม็ด 50 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 2 เม็ด ให้ยาทุก 24 ชั่วโมง (100 มิลลิกรัมต่อวัน) มีจำนวน 1 ครั้ง การสั่งใช้ยาในรูปแบบดังกล่าว อาจไม่มีความเหมาะสม และอาจส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟินัยโตอินซึ่งอาจมีผลทำให้ระดับยาในเลือดของผู้ป่วยรายนี้ไม่อยู่ในช่วงที่ให้ผลในการรักษาตลอดทั้งวันได้

ตารางที่ 13 ข้อมูล Dosing interval และ Dosage forms ของผู้ป่วยที่ได้รับยาฟินัยโตอิน

Dosing interval	รูปแบบยา (ครั้ง)			รวม (ครั้ง)
	ยาฉีด	ยาเม็ด	ยาแคปซูล	
ให้ยาทุก 24 ชั่วโมง	-	1	22	23
ให้ยาทุก 12 ชั่วโมง	-	1	-	1
ให้ยาทุก 8 ชั่วโมง	21	17	2	40
ให้ยาทุก 6 ชั่วโมง	1	-	-	1
รวม	22	19	24	65

4.3 รูปแบบการตรวจวัดระดับยาพิษในเลือด

4.3.1 สาเหตุการเจาะวัดระดับยา

สาเหตุการตรวจวัดระดับยาในเลือดนั้นไม่ได้มีการบันทึกลงในเวชระเบียนผู้ป่วยอย่างชัดเจน แต่ในการศึกษานี้ได้สรุปจากข้อมูลที่บันทึกในเวชระเบียนผู้ป่วย พบว่าสามารถจำแนกออกเป็น 3 ประเภท ได้แก่

- สงสัยว่าผู้ป่วยมีระดับยาพิษในเลือดต่ำกว่าช่วงที่ให้ผลการรักษา กล่าวคือ มีการบันทึกในเวชระเบียนผู้ป่วยว่า ผู้ป่วยมีอาการชักเกร็ง แพทย์อาจสงสัยว่าผู้ป่วยมีระดับยาในเลือดต่ำกว่าปกติ จึงสั่งตรวจวัดระดับยาในเลือด
- สงสัยว่าผู้ป่วยเกิดอาการพิษจากยาพิษในเลือด กล่าวคือ มีการบันทึกในเวชระเบียนผู้ป่วยว่า ผู้ป่วยมีอาการพิษจากการใช้ยาพิษในเลือด เช่น ataxia, nystagmus, คลื่นไส้ อาเจียน ความดันโลหิตต่ำ เป็นต้น
- ไม่ทราบสาเหตุ ใช้ในกรณีไม่มีการบันทึกอาการผิดปกติที่กล่าวมาแล้ว 2 ข้อข้างต้น ซึ่งอาจเป็นการตรวจวัดระดับยาในเลือดเพื่อใช้เป็นข้อมูลในการปรับขนาดยาหรือเป็นการติดตามผลการรักษา

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 65 คนที่ได้รับยาพิษในเลือด และมีการตรวจวัดระดับยาในเลือดรวมกันเป็นจำนวน 92 ครั้ง ซึ่งสาเหตุที่แพทย์สั่งตรวจวัดระดับยาในเลือดมากที่สุดคือ ไม่ทราบสาเหตุ คิดเป็นจำนวน 42 ครั้ง (45.7%) รองลงมาคือ สงสัยว่าผู้ป่วยมีระดับยาพิษในเลือดต่ำกว่าช่วงที่ให้ผลการรักษา และสงสัยว่าผู้ป่วยเกิดพิษจากยาพิษในเลือด มีจำนวน 35 ครั้ง (38.0%) และ 15 ครั้ง (16.3%) ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 14

ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2554 – 31 ธันวาคม 2554 มีผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลราชวิถีและได้รับยาพิษในเลือดเป็นจำนวนทั้งสิ้น 399 คน ในจำนวนผู้ป่วยดังกล่าว มีผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวัดระดับยาพิษในเลือด 80 คน (20.1%) ทั้งนี้จากการศึกษาสามารถรวบรวมข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยได้จำนวนทั้งสิ้น 65 คน (16.3%)

ตารางที่ 14 สาเหตุการตรวจวัดระดับยาฟิไนโทอินในเลือด

สาเหตุการตรวจวัดระดับยา	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
สงสัยว่าผู้ป่วยมีระดับยาฟิไนโทอินต่ำกว่าช่วงที่ให้ผลการรักษา	35	38.0
สงสัยว่าผู้ป่วยเกิดอาการพิษจากยาฟิไนโทอิน	15	16.3
ไม่ทราบสาเหตุ	42	45.7
รวม	92	100

4.3.2 ระดับยาฟิไนโทอินในเลือด

จากการศึกษาระดับยาฟิไนโทอินในเลือดของผู้ป่วยทั้งหมด 92 ครั้ง มีระดับยาที่ผู้ป่วยมีอัลบูมินต่ำกว่าเกณฑ์คือน้อยกว่า 3.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จำนวน 61 ครั้ง ซึ่งจากการคำนวณระดับยาฟิไนโทอินในผู้ป่วยที่มีอัลบูมินต่ำกว่าเกณฑ์ พบว่ามีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 18.6 ± 18.6 มิลลิกรัมต่อลิตร ทั้งนี้ระดับยาดังกล่าว มีค่าอยู่ในช่วงที่ให้ผลการรักษา 10 – 20 มิลลิกรัมต่อลิตร จำนวน 16 ครั้ง (26.2%) ส่วนระดับยาที่อยู่นอกช่วงที่ให้ผลการรักษา ซึ่งแบ่งเป็นน้อยกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตร มีจำนวน 27 ครั้ง (44.3%) และมากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อลิตร มีจำนวน 18 ครั้ง (29.5%) ดังแสดงตามตารางที่ 15

ยาฟิไนโทอินเป็นยาที่จับกับโปรตีนในเลือดได้สูงประมาณ 90 % ดังนั้นผู้ป่วยที่มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำจะทำให้ระดับยาฟิไนโทอินในรูปอิสระสูงขึ้นจนอาจเกิดความเป็นพิษได้ และระดับยาที่วัดได้จะมีค่าต่ำกว่าความเป็นจริง ซึ่งระดับยาฟิไนโทอินที่ได้จากการคำนวณในผู้ป่วยที่มีอัลบูมินต่ำกว่าเกณฑ์ทั้งหมด 61 ครั้ง พบว่าระดับยาที่ได้จากการคำนวณสูงกว่าระดับยาที่ได้จากการตรวจวัดระดับยาในเลือดทั้งหมด ส่งผลให้เกิดความผิดพลาดในการแปลผลระดับยาในเลือดได้ จึงมีความจำเป็นในการคำนวณขนาดยาเพื่อเป็นประโยชน์ในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยกลุ่มนี้

ตารางที่ 15 ระดับยาฟิไนโทอินในเลือดของผู้ป่วย

ระดับยาฟิไนโทอิน (มิลลิกรัม/ลิตร)	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
< 10	27	44.3
10 – 20	16	26.2
> 20	18	29.5
รวม	61	100
ระดับยาเฉลี่ย (mean \pm SD)	18.6 \pm 18.6	

เมื่อศึกษาการตรวจวัดระดับยาฟิไนโทอินในเลือดของผู้ป่วยจำนวน 92 ครั้งซึ่งเป็นระดับยาที่ได้จากการคำนวณในผู้ป่วยที่ระดับอัลบูมินต่ำกว่าเกณฑ์ 61 ครั้ง และระดับยาในผู้ป่วยที่มีระดับอัลบูมินอยู่ในเกณฑ์ปกติ 31 ครั้ง พบว่ามีระดับยาเฉลี่ยอยู่ที่ 18.5 ± 17.9 มิลลิกรัมต่อลิตร (mean \pm SD) ทั้งนี้ระดับยาที่วัดได้นั้นอยู่ในช่วงที่ให้ผลการรักษาคือ 10 – 20 มิลลิกรัมต่อลิตร (Therapeutic levels) จำนวน 22 ครั้ง (23.9%) และระดับยาในเลือดที่อยู่นอกช่วงที่ให้ผลการรักษา มีจำนวน 70 ครั้ง (76.0%) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นระดับยาที่ต่ำกว่าช่วงที่ให้ผลการรักษา หรือระดับยาที่น้อยกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตร มีจำนวนทั้งสิ้น 43 ครั้ง (46.7%) ดังแสดงตามตารางที่ 16 ทั้งนี้ผู้ป่วยที่แพทย์สงสัยว่ามีระดับยาต่ำกว่าช่วงที่ให้ผลการรักษา ซึ่งแพทย์ได้ส่งตรวจวัดระดับยาในเลือดจำนวน 35 ครั้ง พบว่ามีระดับยาในเลือดต่ำกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตรจริง มีจำนวน 32 ครั้ง (34.7%) ส่วนระดับยาของผู้ป่วยที่มีระดับสูงกว่าช่วงที่ให้ผลการรักษา หรือระดับยามากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อลิตรมีจำนวน 13 ครั้ง (14.1%) จากทั้งหมด 15 ครั้งที่มีสาเหตุการส่งตรวจวัดระดับยาในเลือดจากการสงสัยว่าผู้ป่วยเกิดอาการพิษจากยาฟิไนโทอิน ดังตารางที่ 17 ทั้งนี้การตรวจวัดระดับยาฟิไนโทอินในเลือดของผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 92 ครั้ง มีระดับยาในเลือดที่อยู่ช่วง Steady state จำนวน 74 ครั้ง (80.4%) ส่วนที่เหลืออีก 18 ครั้ง (19.6%) เป็นระดับยาในเลือดที่ยังไม่ถึง Steady state ดังแสดงตามตารางที่ 18 สำหรับระยะเวลาโดยส่วนใหญ่ที่ตัวอย่างเลือดผู้ป่วยมาถึงห้องตรวจเคมีคลินิกคือ 9.00 นาฬิกา ทั้งนี้ไม่พบการบันทึกเวลาดังกล่าว จำนวน 3 ครั้ง และไม่พบการบันทึกเวลาที่เก็บตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย (Sampling time) จากข้อมูลในเวชระเบียนผู้ป่วยหรือใบแสดงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเลย

ตารางที่ 16 ระดับยาฟิไนโทอินในเลือดของผู้ป่วย

ระดับยาฟิไนโทอินในเลือด (มิลลิกรัม/ลิตร)	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
< 10	43	46.7
10 – 20	22	24.0
> 20	27	29.3
รวม	92	100
ระดับยาเฉลี่ย (mean ± SD)	18.5 ± 17.9	

ตารางที่ 17 สาเหตุการตรวจวัดระดับยา และระดับยาฟิไนโทอินในเลือดของผู้ป่วย

สาเหตุการตรวจวัด ระดับยา	ระดับยาฟิไนโทอินในเลือด (ครั้ง)			รวม (ครั้ง)
	< 10 มิลลิกรัม/ลิตร	10 – 20 มิลลิกรัม/ ลิตร	> 20 มิลลิกรัม/ลิตร	
สงสัยว่าผู้ป่วยมี ระดับยาฟิไนโทอิน ต่ำกว่าช่วงที่ให้ ผลการรักษา	32 (34.7%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	35 (38.0%)
สงสัยว่าผู้ป่วยเกิด อาการพิษจากยาฟิไน โทอิน	1 (1.1%)	1 (1.1%)	13 (14.1%)	15 (16.3%)
ไม่ทราบสาเหตุ	10 (10.9%)	19 (20.7%)	13 (14.1%)	42 (45.7%)
รวม	43 (46.7%)	22 (24.0%)	27 (29.3%)	92 (100%)

ตารางที่ 18 จำนวนครั้งของการตรวจวัดระดับยาฟิไนโทอินในเลือดที่อยู่หรือไม่อยู่ในช่วง Steady state

ระดับยาฟิไนโทอินในเลือด	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
อยู่ในช่วง Steady state	74	80.4
ไม่อยู่ในช่วง Steady state	18	19.6
รวม	92	100

4.3.3 การปรับขนาดยาหลังการตรวจวัดระดับยาในเลือด

จากการศึกษาพบว่า จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือด 65 คน มีจำนวนครั้ง การตรวจวัดระดับยาเท่ากับ 92 ครั้ง โดยจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวัดระดับยาในเลือด 1 ครั้ง มีจำนวนมากที่สุด คือ 51 คน (78.5%) ส่วนจำนวนการตรวจวัดระดับยาในเลือด 2, 3, 5 และ 7 ครั้ง มีจำนวนผู้ป่วยเท่ากับ 9, 2, 2 และ 1 คน ตามลำดับ ดังแสดงตามตารางที่ 19

ตารางที่ 19 จำนวนครั้งการสั่งเจาะวัดระดับยาในเลือดของผู้ป่วย

จำนวนครั้งการสั่งเจาะวัดระดับยาในเลือด	จำนวนผู้ป่วย (คน) (ร้อยละ)
1 ครั้ง	51 (78.5)
2 ครั้ง	9 (13.8)
3 ครั้ง	2 (3.1)
5 ครั้ง	2 (3.1)
7 ครั้ง	1 (1.5)

จากผลการตรวจวัดระดับยาในเลือดของผู้ป่วยที่มีอัลบูมินต่ำกว่าเกณฑ์มีจำนวน 61 ครั้ง พบว่า แพทย์มีการปรับขนาดยาหลังการตรวจวัดระดับยาในเลือด จำนวน 21 ครั้ง (34.4%) ดังแสดงตามตารางที่ 20 ทั้งนี้แบ่งเป็นผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดน้อยกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตร มีการปรับขนาดยาจำนวน 12 ครั้ง (78.6%) ผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดมากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อลิตร มีการปรับขนาดยาจำนวน 5 ครั้ง (29.4%) และผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดอยู่ในช่วง 10 – 20 มิลลิกรัมต่อลิตร มีการปรับขนาดยาจำนวน 4 ครั้ง (25.0%) ซึ่งจำนวนดังกล่าวนี้ มี 3 ครั้งเป็นการปรับเพิ่มขนาดยา และมี 1 ครั้งที่แพทย์สั่งหยุดใช้ยา ส่วนผลระดับยาในเลือดของผู้ป่วยที่มีอัลบูมินอยู่ในเกณฑ์ มีจำนวน 31 ครั้ง พบว่าแพทย์มีการปรับขนาดยาหลังการตรวจวัดระดับยาในเลือด จำนวน 14 ครั้ง (45.2%) ดังแสดงตามตารางที่ 21 ทั้งนี้แบ่งเป็นผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดน้อยกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตร มีการปรับขนาดยาจำนวน 6 ครั้ง (40.0%) ผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดมากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อลิตร มีการปรับขนาดยาจำนวน 7 ครั้ง (70.0%) และผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดอยู่ในช่วง 10 – 20 มิลลิกรัมต่อลิตร มีการปรับขนาดยาจำนวน 1 ครั้ง (16.7%) คือแพทย์สั่งหยุดใช้ยาฟิโนโดอิน

ผลระดับยาในเลือดของผู้ป่วยที่ระดับอัลบูมินต่ำกว่าเกณฑ์และอยู่ในเกณฑ์ปกติ มีจำนวนทั้งหมด 92 ครั้ง พบว่าแพทย์มีการปรับขนาดยาหลังการตรวจวัดระดับยาในเลือด จำนวน 35 ครั้ง (38.0%) ดังแสดงตามตารางที่ 22 และแผนภูมิที่ 2

ตารางที่ 20 เปรียบเทียบจำนวนครั้งของระดับยาในเลือดกับจำนวนครั้งของระดับยาในเลือดที่มีการปรับขนาดยาในแต่ละช่วงของระดับยาในเลือด ในผู้ป่วยที่มีอัลบูมินต่ำกว่าเกณฑ์

ระดับยาฟิแนโตอินในเลือด (มิลลิกรัม/ลิตร)	จำนวน (ครั้ง)	การปรับขนาดยา (ครั้ง)	ร้อยละของการ ปรับขนาดยา
< 10	28	12	78.6
10 – 20	16	4	25.0
> 20	17	5	29.4
รวม	61	21	34.4

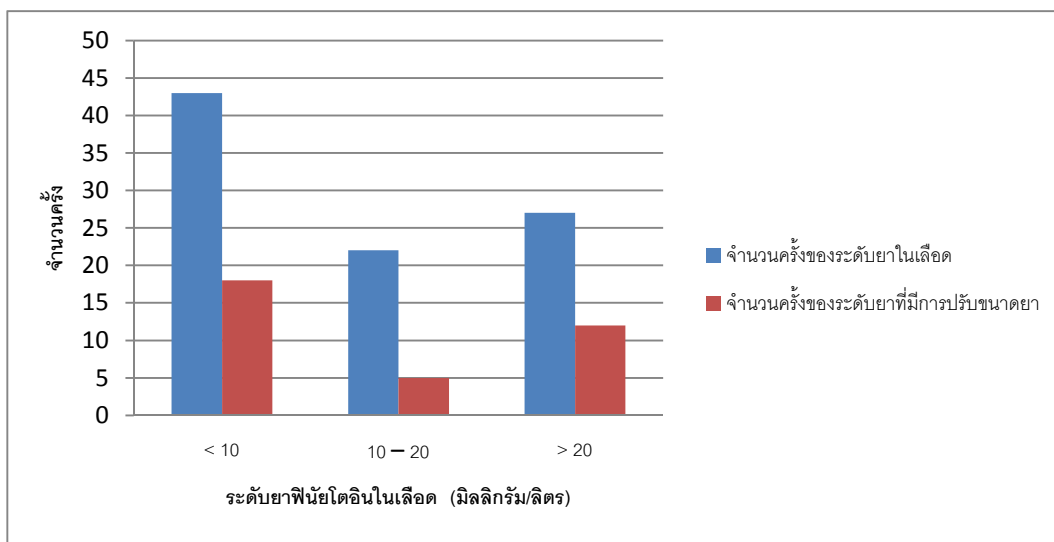
ตารางที่ 21 เปรียบเทียบจำนวนครั้งของระดับยาในเลือดกับจำนวนครั้งของระดับยาในเลือดที่มีการปรับขนาดยาในแต่ละช่วงของระดับยาในเลือด ในผู้ป่วยที่ระดับอัลบูมินอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ระดับยาฟิแนโตอินในเลือด (มิลลิกรัม/ลิตร)	จำนวน (ครั้ง)	การปรับขนาดยา (ครั้ง)	ร้อยละของการ ปรับขนาดยา
< 10	15	6	40.0
10 – 20	6	1	16.7
> 20	10	7	70.0
รวม	31	14	45.2

ตารางที่ 22 เปรียบเทียบจำนวนครั้งของระดับยาในเลือดกับจำนวนครั้งของระดับยาในเลือดที่มีการปรับขนาดยาในแต่ละช่วงของระดับยาในเลือด ในผู้ป่วยที่ระดับอัลบูมินต่ำกว่าเกณฑ์และอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ระดับยาฟิแนโตอินในเลือด (มิลลิกรัม/ลิตร)	จำนวน (ครั้ง)	การปรับขนาดยา (ครั้ง)	ร้อยละของการ ปรับขนาดยา
< 10	43	18	41.9
10 – 20	22	5	22.7
> 20	27	12	44.4
รวม	92	35	38.0

แผนภูมิที่ 2 เปรียบเทียบจำนวนครั้งของระดับยาในเลือดกับจำนวนครั้งของระดับยาในเลือดที่มีการปรับขนาดยาในแต่ละช่วงของระดับยาในเลือด



4.3.4 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิไนโทอิน

การวิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิไนโทอิน ได้แก่ k_m (ค่าความเข้มข้นของสารที่ทำให้อัตราเร็วของการดูดซึมเป็นครั้งหนึ่งของ V_{max}) และ V_{max} (อัตราเร็วสูงสุดของการเกิด metabolism) จากการศึกษาการตรวจวัดระดับยาในเลือดทั้ง 92 ครั้ง พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวัดระดับยาในเลือด 1 ครั้ง ซึ่งมีระดับยาในเลือด 1 ค่า จำนวน 51 คน สามารถคำนวณหาค่า V_{max} ได้ทั้งหมด 39 คน โดยสมมติให้ค่า k_m ของผู้ป่วยมีค่าเท่ากับ 4 มิลลิกรัมต่อลิตร ซึ่งเป็นค่า k_m ของประชากร (population k_m) พบว่าค่า V_{max} เฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 39 คน มีค่าเท่ากับ 336.66 ± 390.28 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนผู้ป่วยอีก 12 คน ไม่สามารถคำนวณหาค่า V_{max} ได้ เนื่องจากว่าระดับยาในเลือดยังไม่ถึง steady state นอกจากนี้มีผู้ป่วยอีก 14 คนที่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือดตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป ซึ่งมีระดับยาในเลือดอย่างน้อย 2 ค่า ทำให้สามารถคำนวณหาค่า k_m และ V_{max} ได้ พบว่ามีผู้ป่วย 3 คนที่สามารถคำนวณหาค่าพารามิเตอร์ดังกล่าวได้ ซึ่งทั้ง 3 คน มีค่า k_m เท่ากับ 12.33, 10.63 และ 11.79 มิลลิกรัมต่อลิตร และ V_{max} มีค่าเท่ากับ 206.93, 158.05 และ 309.00 มิลลิกรัมต่อวัน ทั้งนี้ผู้ป่วยที่เหลืออีก 11 คนในกลุ่มนี้ไม่สามารถหาค่า k_m ได้ ต้องสมมติค่า k_m เท่ากับ 4 มิลลิกรัมต่อลิตร เพื่อใช้ในการคำนวณหาค่า V_{max} ดังแสดงตามตารางที่ 23 สำหรับสาเหตุที่ไม่สามารถคำนวณค่า k_m ในผู้ป่วยจำนวน 11 คน ที่ได้รับการตรวจวัดระดับยาฟิไนโทอินตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป ได้แก่ ผู้ป่วยได้รับยาฟิไนโทอินในขนาดเท่าเดิมจำนวน 6 คน ผู้ป่วยที่มีระดับยาค่าเดียว

ที่เข้าสู่ steady state จำนวน 1 คน และไม่ทราบสาเหตุแน่ชัดจำนวน 1 คน ดังแสดงตามตารางที่ 24 ซึ่งค่า V_{\max} เฉลี่ยทั้งหมด 53 คน มีค่าเท่ากับ 301.56 ± 344.72 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งมีค่าที่ต่ำลงจากการคำนวณค่า V_{\max} เฉลี่ยของผู้ป่วยใน 39 คน ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น

ตารางที่ 23 ค่า k_m และ V_{\max} ของผู้ป่วยที่มีการตรวจวัดระดับยาฟิไนโทอินตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป

ผู้ป่วยรายที่	k_m (มิลลิกรัมต่อลิตร)	V_{\max} (มิลลิกรัมต่อวัน)
1	4	301.89
2	4	110.49
3	4	130.33
4	4	112.83
5	12.33	206.93
6	10.63	158.05
7	4	102.84
8	4	112.28
9	4	133.52
10	11.79	309.00
11	4	480.44
12	4	124.50
13	4	434.44
14	4	135.37

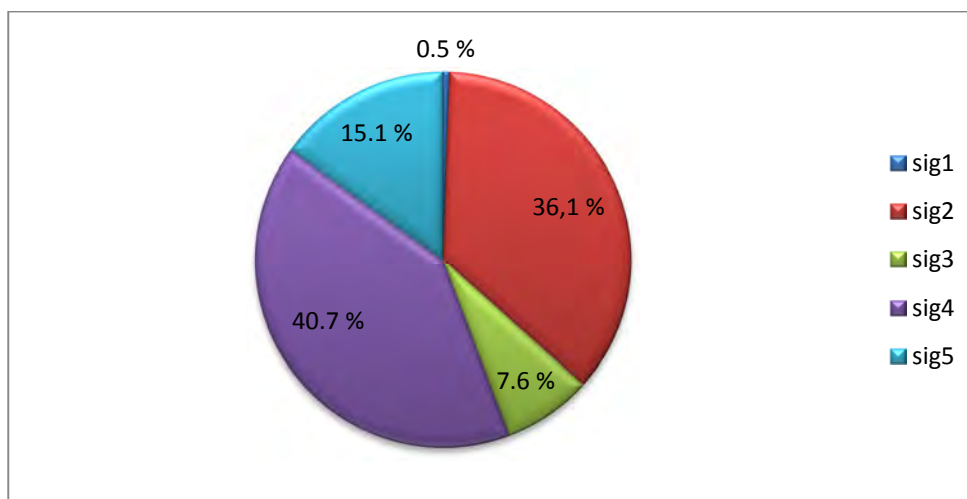
ตารางที่ 24 สาเหตุที่ไม่สามารถคำนวณค่า k_m ในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวัดระดับยาฟิไนโทอินตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป

สาเหตุ	จำนวนผู้ป่วย (คน)
ผู้ป่วยได้รับยาฟิไนโทอินในขนาดเท่าเดิม	6
ผู้ป่วยที่มีระดับยาค่าเดียวที่เข้าสู่ steady state	1
ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด	4
รวม	11

4.4 อันตรกิริยาของยาฟิไนโดอินกับยาอื่นๆ

จากการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยตลอดช่วงที่รักษาอยู่ในโรงพยาบาล พบว่าจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยได้รับยาซึ่งเกิดอันตรกิริยากับฟิไนโดอินที่มีระดับนัยสำคัญของปฏิกิริยาลำดับที่ 1, 2, 3, 4 และ 5 คือ 44, 2964, 626, 3342 และ 1235 ครั้งตามลำดับ ซึ่งผู้ป่วยได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาฟิไนโดอินที่มีระดับนัยสำคัญของปฏิกิริยาลำดับที่ 4 มีจำนวนมากที่สุดคือ 3342 ครั้ง (40.7%) รองมาเป็นยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาฟิไนโดอิน มีระดับนัยสำคัญของปฏิกิริยาลำดับ 2 เป็นจำนวน 2964 ครั้ง (36.1%) ดังแสดงตามแผนภูมิที่ 3

แผนภูมิที่ 3 จำนวนครั้งของผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาฟิไนโดอิน ตามระดับนัยสำคัญของปฏิกิริยา (significant rating)



จากการศึกษา พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับยาซึ่งเกิดอันตรกิริยากับยาฟิไนโดอินที่มีระดับนัยสำคัญของปฏิกิริยาลำดับที่ 1 จำนวน 44 ครั้ง (0.5%) เกิดจากการใช้ยาโดปามีน (Dopamine) ร่วมกับยาฟิไนโดอินในผู้ป่วยจำนวน 12 คน ดังแสดงตามตารางที่ 25 การใช้ยาดังกล่าวเป็นการใช้ร่วมกันในระยะสั้น ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดความดันโลหิตต่ำ หรือภาวะหัวใจหยุดเต้น (cardiac arrest) กลไกที่เกิดขึ้นยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจากยาโดปามีน ทำให้มี catecholamines ลดลง ซึ่งเกิดขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยาฟิไนโดอินที่มีผลลดการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ ดังนั้นควรระมัดระวังเป็นอย่างยิ่งเมื่อมีการให้ยาฟิไนโดอิน ในขณะที่ให้ยาโดปามีนหยุดเข้าทางหลอดเลือดดำ จึงควรติดตามผลความดันโลหิตและ

อัตราการเต้นของหัวใจของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดและหยุดใช้ยาฟีนัยโตอินเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ

ตารางที่ 25 จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาฟีนัยโตอิน
ซึ่งมีระดับนัยสำคัญของปฏิกิริยาลำดับที่ 1

ยาที่เกิดอันตรกิริยากับ ยาฟีนัยโตอิน ซึ่งมีระดับนัยสำคัญของปฏิกิริยา ลำดับที่ 1	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา ร่วมกับยาฟีนัยโตอิน (คน)	จำนวนครั้งที่ได้รับยา ร่วมกับยาฟีนัยโตอิน (ครั้ง)
Dopamine	12	44

จากการศึกษา มีผู้ป่วยได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาฟีนัยโตอินซึ่งมีระดับนัยสำคัญของปฏิกิริยาลำดับที่ 2 พบว่ายาที่ใช้ร่วมกันมากที่สุดคือยาโฟลิกแอซิด (Folic acid) จำนวน 779 ครั้ง รองลงมาคือยาเด็กซามิทาโซน (Dexamethasone) และยาลิวโปโรอิกแอซิด (Valproic acid) จำนวน 481 และ 428 ครั้งตามลำดับ ดังแสดงตามตารางที่ 26 ซึ่งการใช้ยาฟีนัยโตอิน ร่วมกับยาโฟลิกแอซิด จะทำให้ระดับยาฟีนัยโตอินลดลง ซึ่งกลไกของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเกิดได้จากยาโฟลิกแอซิด ทำให้โคแฟกเตอร์สำหรับเมตาบอลิซึมของยาฟีนัยโตอินยังคงมีอยู่ จึงส่งผลให้การขับออกของยาฟีนัยโตอินเพิ่มขึ้น จึงควรติดตามระดับยาฟีนัยโตอินในเลือดและสังเกตอาการทางคลินิกและผลตรวจห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของผลจากยาฟีนัยโตอินเมื่อเริ่มหรือหยุดยาโฟลิกแอซิด

การใช้ยาฟีนัยโตอิน ร่วมกับยาเด็กซามิทาโซน อาจทำให้ระดับยาเด็กซามิทาโซนในเลือดลดลง ซึ่งกลไกของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นยาฟีนัยโตอินเป็น Enzyme induction จึงมีผลเพิ่มเมแทบอลิซึมของยาเด็กซามิทาโซน โดยผ่าน 6-beta-hydroxylation ส่วนยาเด็กซามิทาโซนอาจจะลดระดับยาฟีนัยโตอินในเลือด ซึ่งกลไกของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นคือยาเด็กซามิทาโซนอาจเพิ่ม hepatic clearance แต่มีการศึกษาพบว่าการใช้ร่วมกันอาจเพิ่มหรือลดระดับยาฟีนัยโตอิน จึงยังมีการโต้เถียงถึงผลที่เกิดจากการใช้ร่วมกัน แต่หากหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกันไม่ได้ ควรติดตามระดับยาฟีนัยโตอินในเลือดและปรับขนาดยาให้เหมาะสม

การใช้ยาฟินัยโตอิน ร่วมกับยาลิวาโลโปรอิกแอซิด อาจทำให้ระดับยาฟินัยโตอินเพิ่มขึ้น จากกลไกคือยาลิวาโลโปรอิกแอซิดแย่งจับโปรตีนในเลือดและยับยั้งการเมแทบอลิซึมของยาฟินัยโตอิน แต่มีการศึกษาพบว่าการใช้ยาร่วมกันอาจเพิ่ม ลด หรือไม่ส่งผลกระทบต่อระดับยาฟินัยโตอินในเลือด ในทางกลับกันการใช้ยาร่วมกัน อาจทำให้ยาลิวาโลโปรอิกแอซิดลดลง จากกลไกคือยาฟินัยโตอินไปเพิ่ม การเมแทบอลิซึมของยาลิวาโลโปรอิกแอซิด ดังนั้นจึงควรติดตามระดับยาในเลือดของยาฟินัยโตอินและ ยาลิวาโลโปรอิกแอซิด

ตารางที่ 26 จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาพินัยโตอิน
ซึ่งมีระดับนัยสำคัญของปฏิกิริยา ลำดับที่ 2

ยาที่เกิดอันตรกิริยากับ ยาพินัยโตอิน ซึ่งมีระดับนัยสำคัญของปฏิกิริยา ลำดับที่ 2	จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา ร่วมกับ ยาพินัยโตอิน (คน)	จำนวนครั้งที่ได้รับยา ร่วมกับ ยาพินัยโตอิน (ครั้ง)
Paracetamol	33	136
Folic acid	24	779
Warfarin	8	33
Dexamethasone	27	481
Cotrimoxazole	9	39
Fluconazole	5	94
Triamcinolone	14	11
Amitriptyline	3	64
Prednisolone	10	40
Vecuronium	8	2
Valproic acid	13	428
Theophylline SR	2	24
levodopa and benserazide	1	271
Etoposide	1	2
Carboplatin	1	2
Codeine+paracetamol	1	21
Enoxaparin	1	23
Amiodaron	3	38
Fluoxetine	2	31
Cosyntropin	1	1
Aminophylline	3	261
Budesonide	3	129
Silver Sulfadiazine	1	2
Isoniacid	1	23
Rifampin	1	23

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาการตรวจติดตามวัดระดับยาฟิแนยโตอินในเลือดของผู้ป่วยในที่ได้รับยาฟิแนยโตอิน ซึ่งเข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลราชวิถี ในช่วงเดือนมกราคม – ธันวาคม พ.ศ. 2554 จำนวน 65 คน พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาฟิแนยโตอินในรูปแบบรับประทานในขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งรูปแบบที่ได้รับคือ แคปซูลชนิดออกฤทธิ์นาน 100 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 3 เม็ด ให้ยาทุก 24 ชั่วโมง และยารูปแบบอื่นๆ ได้แก่ ยาเม็ด 50 มิลลิกรัมและยาฉีด 50 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร สาเหตุในการตรวจวัดระดับยาฟิแนยโตอินในเลือดมีดังนี้ สงสัยว่าผู้ป่วยมีระดับยาฟิแนยโตอินต่ำกว่าช่วงที่ให้ผลการรักษาร้อยละ 38.0 สงสัยว่าผู้ป่วยเกิดอาการพิษจากยาฟิแนยโตอินร้อยละ 16.3 และไม่ทราบสาเหตุร้อยละ 45.7 จากการศึกษการตรวจวัดระดับยาในเลือดทั้งหมด 92 ครั้ง พบว่าระดับยาที่วัดได้อยู่ในช่วงที่ให้ผลการรักษาร้อยละ 24.0 และระดับยาในเลือดที่อยู่นอกช่วงที่ให้ผลการรักษาร้อยละ 76.0 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นระดับยาที่ต่ำกว่าช่วงที่ให้ผลการรักษาหรือระดับยาที่น้อยกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตร ร้อยละ 46.7 ทั้งนี้จากการคำนวณระดับยาฟิแนยโตอินในผู้ป่วยที่มีอัลบูมินต่ำกว่าเกณฑ์จำนวน 61 ครั้ง พบว่าระดับยามีค่าอยู่ในช่วงที่ให้ผลการรักษาร้อยละ 26.2 ส่วนระดับยาที่อยู่นอกช่วงที่ให้ผลการรักษา ซึ่งแบ่งเป็นน้อยกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตร ร้อยละ 44.3 และมากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อลิตร ร้อยละ 29.5 ทั้งนี้ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำจะทำให้ระดับยาฟิแนยโตอินรูปอิสระในเลือดสูงขึ้นได้ เพราะยาฟิแนยโตอินเป็นยาที่จับกับโปรตีนในเลือดได้สูงมาก พบว่าระดับยาที่ได้จากการคำนวณสูงกว่าระดับยาที่ได้จากการตรวจวัดระดับยาในเลือด ส่งผลให้เกิดความผิดพลาดในการแปลผลวัดระดับยาในเลือดได้ จึงมีความจำเป็นในการคำนวณขนาดยาเพื่อเป็นประโยชน์ในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ ส่วนการปรับขนาดยาหลังการตรวจวัดระดับยาในเลือด จำนวน 35 ครั้ง พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดน้อยกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตร มีการปรับขนาดยาจำนวน 18 ครั้ง ผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดมากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อลิตร มีการปรับขนาดยาจำนวน 12 ครั้ง และผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดอยู่ในช่วง 10 – 20 มิลลิกรัมต่อลิตร มีการปรับขนาดยาจำนวน 5 ครั้ง ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิแนยโตอินในการศึกษานี้ ได้แก่ ค่า k_m ในผู้ป่วยจำนวน 3 คน มีค่า k_m สูงกว่าค่าเฉลี่ยในประชากรส่วนใหญ่ ส่วนผู้ป่วยที่เลือดต้องสมมติให้ค่า k_m มีค่าเท่ากับ 4 มิลลิกรัมต่อลิตร ซึ่งเป็นค่า k_m ของประชากร เพื่อใช้ในการคำนวณหาค่า V_{max} พบว่าค่า V_{max} เฉลี่ยทั้งหมด 53 คน

มีค่าเท่ากับ 301.56 ± 344.72 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งมีความใกล้เคียงกับค่าเฉลี่ยของประชากร สำหรับอันตรกิริยาระหว่างยาฟิแนยโดอินกับยาอื่นที่ได้รับร่วมกัน พบว่าผู้ป่วยได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาฟิแนยโดอินที่มีระดับนัยสำคัญของปฏิกิริยาลำดับที่ 4 มีร้อยละมากที่สุดคือ 40.7 ส่วนยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาฟิแนยโดอินที่มีระดับนัยสำคัญของปฏิกิริยาลำดับที่ 2 ที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกันมากที่สุดคือยาโพลีแกแมซิด

ข้อจำกัดการวิจัย

- เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง จึงไม่พบการบันทึกเวลาในการเก็บตัวอย่างเลือด (Sampling time) ในการตรวจวัดระดับยาฟิแนยโดอินในเลือด อีกทั้งเวลาในการให้ยาก่อนตรวจวัดระดับยาในเลือดไม่สามารถระบุเวลาที่แน่ชัดได้ จึงทำให้ไม่สามารถคำนวณขนาดยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายได้ นอกจากนี้ไม่พบการบันทึกน้ำหนักตัวผู้ป่วยจำนวน 45 คน ส่วนสูง 65 คน และระดับอัลบูมิน 3 คน
- การตรวจวัดระดับยาฟิแนยโดอินในเลือด บางครั้งตรวจวัดในขณะที่ระดับยาในเลือดยังไม่ถึง steady state แต่ทั้งนี้อาจขึ้นอยู่กับการตัดสินใจทางการรักษาของแพทย์ เนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจอยู่ในภาวะฉุกเฉินที่ต้องเฝ้าระวังติดตามระดับยาอย่างใกล้ชิด
- จำนวนผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาครั้งนี้ อาจไม่ใช่ตัวแทนที่ดีในการแปลผลข้อมูลเพื่อไปปรับใช้กับประชากรกลุ่มเป้าหมาย เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยอาจน้อยเกินไป อีกทั้งมีข้อจำกัดในการเก็บข้อมูลจากแฟ้มประวัติและฐานข้อมูลผู้ป่วยในโรงพยาบาล

ข้อเสนอแนะ

- เนื่องจากการศึกษาวิจัยในครั้งนี้เป็นการศึกษาการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง ซึ่งทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ครบถ้วนสมบูรณ์ ดังนั้นในการวิจัยครั้งถัดไปจึงควรศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (Prospective study) เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ครบถ้วนสมบูรณ์
- นำเสนอข้อมูลต่อหน่วยตรวจวัดระดับยาในเลือด ให้มีการบันทึกข้อมูลเวลาในการเก็บตัวอย่างเลือด ทุกครั้งที่มีการตั้งตรวจวัดระดับยาในเลือด
- เสนอแนะให้เภสัชกร โรงพยาบาลเข้ามามีบทบาทในการตรวจติดตามวัดระดับยาในเลือด เพื่อให้มีขั้นตอนของการตรวจวัดและผลจากการตรวจวัดระดับในเลือดที่ถูกต้อง เหมาะสมได้ ข้อมูลระดับยาในเลือดที่สามารถนำไปปรับเปลี่ยนแผนการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายได้ดีที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย แนวทางการรักษาโรคลมชัก สำหรับแพทย์ Clinical Guideline for epilepsy.[online]. 2554 [cited 2012 Feb 15]. Available from: http://www.thaiepilepsysociety.com/sites/default/files/Epilepsycpg_forwebsite.pdf
2. Nation RL, Evans AM, Miline RW. Pharmacokinetic drug interactions with Phenytoin (Part I). *Clinical Pharmacokinetics*. 1990; 18(1):37-60.
3. Rowland M. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics : concepts and applications*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott William & Wilkins; 2011:445-82.
4. Brunton LL, Blumenthal DK, Murri N, Dandan RH, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2005:501-24.
5. Kostrzewsk AD. *Clinical Pharmacokinetics*. London: The Pharmaceutical Press; 2006:193-215.
6. Engel J, Pedley TA. *Epilepsy A Comprehensive textbook*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2011:1609-20.
7. John EM. *Clinical Pharmacokinetics*. 4th ed. Maryland: American society of health-System Pharmacists; 2008:247-64.
8. Shorvon S, Percucca E, Engel J. *The treatment of epilepsy*. 3rd ed. Malden: Blackwell Publishing; 2009: 605-17.
9. สุวัฒนา จุฬารัตนพล. การติดตามวัดระดับยาในเลือด. ใน: บุญบา จินดาวิจักษณ์, เนติ สุขสมบุญรณ์, บรรณาธิการ. *เภสัชกรรมบำบัดในโรงพยาบาล*. กรุงเทพฯ: ไทยมิตรการพิมพ์ 2539. หน้า 96-110.
10. วิวรรธน์ อัครวิเชียร. การตรวจตราติดตามวัดระดับยาเพื่อการรักษา (Therapeutic drug monitoring). ใน: วิวรรธน์ อัครวิเชียร, บรรณาธิการ. *เภสัชกรรมคลินิก (Clinical pharmacy)*. ขอนแก่น: ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก มหาวิทยาลัยขอนแก่น 2541. หน้า 96-117.
11. Grasela TH, Sheiner LB, Rambeck B, Boenigk HE, Dunlop A, Mullen PW, et al. Steady-state pharmacokinetics of phenytoin from routinely collected patient data. *Clin Pharmacokinetic*. 1983: 355-64.
12. Yukawa E, Higuchi S, Aoyama T. Population pharmacokinetics of phenytoin from routine clinical data in Japan. *J Clin Pharm Ther*. 1989:71-7.
13. Tatro DS. *Drug Interaction Facts™* The Authority on Drug Interactions. St. Louis: Wolters Kluwer Health; 2011:518,938.

14. Garg SK, Gupta MC, Handu SS, Bhargava VK. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drug- a preliminary experience. *Indian J Pharmacol.* 2000:28-30.
15. Nayyar AS, Nataraju B, Subhas GT. Phenytoin-Folate Interactions: How Far is Safe Folate Supplementation in Phenytoin Treated Epileptic Patients?. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* 2012:230-35.
16. พีรศักดิ์ แก้วภิบาล. ผลกระทบของเภสัชกรต่อการใช้บริการตรวจติดตามระดับยาในเลือดของยา phenytoin, carbamazepine และ valproic acid ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์. (วิทยานิพนธ์) สงขลา. มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2551.

ภาคผนวก

แบบเก็บข้อมูลการตรวจติดตามระดับยา Phenytoin ในเลือด

รหัสผู้ป่วย (AN) _____ หอผู้ป่วย _____ วันที่เก็บข้อมูล _____

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

เพศ ชาย หญิง

อายุ _____ ปี น้ำหนัก _____ กิโลกรัม ส่วนสูง _____ เซนติเมตร

วันที่เข้ารับการรักษา _____ วันที่ออกจากโรงพยาบาล _____

อาการนำหรืออาการสำคัญ _____

ประวัติความเจ็บป่วยในปัจจุบัน _____

ประวัติความเจ็บป่วยในอดีต _____

ประวัติการแพ้ยาและอาหาร _____

ยาที่ได้รับก่อนมาโรงพยาบาล

ชื่อยาและความแรงของยา	รูปแบบการบริหารยา	หมายเหตุ

ส่วนที่ 2 ค่าทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง

ระดับ albumin ในเลือด _____ กรัม/เดซิลิตร (ปกติ 3.5-5.5 กรัม/เดซิลิตร)

ระดับ serum creatinine _____ มิลลิกรัม/เดซิลิตร (ปกติ 0.6-1.2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร)

ส่วนที่ 3 ข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วยระหว่างการรักษาในโรงพยาบาล

ชื่อยา/ความแรง/รูปแบบการบริหาร	วัน/เดือน/ปี ที่เริ่มใช้ยา	วัน/เดือน/ปี ที่หยุดใช้ยา	หมายเหตุ

ส่วนที่ 4 ผลการตรวจติดตามระดับยา Phenytoin ในเลือด

วันและ แพทย์สั่ง เจาะวัด ระดับยา	สาเหตุที่สั่ง เจาะวัดระดับ ยา	Dosage regimen และ วันและเวลาที่ให้ยา (ก่อนเจาะวัดระดับยา)	ระดับยา ที่วัดได้ (mg/L)	Dosage regimen ใหม่ และวันและเวลาที่ให้ยา (หลังเจาะวัดระดับยา)	Therapeutic range
					10-20 mg/L

การแปรผลระดับยา Phenytoin ในเลือดที่วัดได้

- Subtherapeutic level (< 10 mg/L) Therapeutic level (10-20 mg/L)
 Suptherapeutic level (> 20 mg/L) ไม่สามารถประเมินได้

การปรับเปลี่ยนแผนการรักษา
