

ความสม่ำเสมอในการกินยากันชักเฟนิทอีน

สักกรินทร์ สมศักดิ์*

นันทวัน สมศักดิ์*

บทคัดย่อ

เฟนิทอีนเป็นยาที่ใช้ในการป้องกันและรักษาผู้ป่วยโรคลมชัก. เนื่องจากการใช้ยา ยังมีปัญหาในทางเวชกรรมที่ต้องติดตามความสม่ำเสมอในการใช้ยาและระดับยาในเลือด เพราะยามีช่วงการรักษาแคบ, ระดับยาในพลาสมาเข้าสู่สภาวะคงที่ช้า, ค่าตัวชี้วัดประกอบทางเภสัชจลนศาสตร์มีช่วงกว้าง และลักษณะไม่เป็นเส้นตรง ทำให้บางครั้งเกิดภาวะพิษยาหรือไม่สามารถควบคุมการชักได้. ผลการศึกษาการใช้ยาเฟนิทอีนในผู้ป่วยของโรงพยาบาลพรหมคีรีจำนวน ๗๕ ราย, อายุ ๑๘-๖๐ ปี, อัตราส่วนชาย:หญิง ๑.๕๘:๑, น้ำหนักตัว ๓๘-๘๖ กิโลกรัม (เฉลี่ย ๔๖.๐๗ กก.), และผลตรวจการทำงานของตับและไตอยู่ในเกณฑ์ปกติ. ขนาดยาที่กิน ๑๐๐-๕๐๐ มก./วัน แต่ส่วนใหญ่กินวันละ ๓๐๐ มก. จากการศึกษาติดตามพบผู้ป่วยที่กินยาไม่สม่ำเสมอ ๑๕ ราย (ร้อยละ ๒๐ ของ ผู้ป่วยที่ศึกษา) จากการตรวจสอบนับเม็ดยา, อนุทินการกินยา, การสอบถาม, และการตรวจพบระดับยาในเลือดครั้งที่ ๑ แตกต่างจากระดับยาในเลือดครั้งที่ ๒ เกิน ๓ มิลลิกรัมต่อลิตร. ข้อมูลจากการศึกษานี้จะได้นำไปใช้วางแผนการรักษาที่เหมาะสมต่อไป เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับผลการรักษาและคุณภาพชีวิตที่ดีตามเป้าประสงค์.

คำสำคัญ: เฟนิทอีน, ความสม่ำเสมอในการใช้ยา

Abstract

Compliance in Taking Anticonvulsant Phenytoin

Sakkarin Somsak*, Nantawan Somsak*

*Promkiri Hospital, Nakhon Si Thammarat Province

Phenytoin is an anticonvulsant commonly prescribed for prophylaxis and the treatment of patients with generalized or partial seizures. Therapeutic drug monitoring of phenytoin is mandatory owing to its narrow therapeutic range, long duration to achieve steady-state plasma drug concentration, wide range of pharmacokinetic parameters and non-linear pharmacokinetics. This descriptive study was carried out to determine the patients' compliance in taking phenytoin at the Promkiri Hospital epileptic out-patient clinic during the period March to July 2007. The subjects were 75 patients aged 18-60 years; the male to female ratio was 1.58:1, with their average body weight being 46.07 kg, and all had normal liver and renal functions. The dose of phenytoin used varied from 100 to 500 mg/day; the median dose was 300 mg/day. Drug non-compliance was verified in 15 patients (20 per cent of the subjects) from pill counting, missing drug-taking days, and checking serum phenytoin concentrations. The result of this study would lead to urgent planning implemented for future patients' therapy in order to improve the success rate in the administration of phenytoin.

Key words: phenytoin, compliance

*โรงพยาบาลพรหมคีรี จังหวัดนครศรีธรรมราช

ภูมิหลังและเหตุผล

เฟนิอีโทอินเป็นยาที่ค้นพบตั้งแต่ พ.ศ. ๒๔๘๑. ปัจจุบันยังใช้กันอย่างกว้างขวางในการป้องกันและรักษาผู้ป่วยโรคลมชักทั้งชนิดทั่วร่างกายและบางส่วน และใช้ป้องกันการชักหลังรับอันตรายที่ศีรษะ^(๑,๒). การใช้เฟนิอีโทอินจำเป็นต้องกินยาสม่ำเสมอและต่อเนื่องเพื่อป้องกันการชักอย่างได้ผล รวมทั้งต้องติดตามตรวจระดับยาในเลือดเนื่องจากเหตุผลต่อไปนี้

๑. ยาจะจับกับโปรตีนในพลาสมาได้สูงถึงประมาณร้อยละ ๙๐ จึงต้องระมัดระวังในการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีอัลบูมินต่ำ และในผู้ป่วยที่การทำงานของตับและไตบกพร่อง ซึ่งจะทำให้ยาคงอยู่ในรูปอิสระสูงมากจนเกิดภาวะพิษจากยาได้^(๓).

๒. ยามีพิษยับยั้งตับ ระดับยาเฟนิอีโทอินที่ให้ผลในการรักษาอยู่ในช่วง ๑๐-๒๐ มก./ล. และมีอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ สัมพันธ์กับระดับยาที่สูงกว่า ๒๐ มก./ล.^(๓).

๓. ระดับยาในพลาสมาเข้าสู่สภาวะคงที่ช้า ใช้เวลานาน ๗-๓๕ วันจึงจะเข้าสู่สภาวะคงที่^(๔) ผู้ป่วยที่ใช้ยาไม่สม่ำเสมอจึงไม่สามารถควบคุมอาการชักได้^(๕-๗). การเปลี่ยนแปลงผลิตภัณฑ์ที่มีค่าเอื้อประโยชน์ทางชีวภาพ (bioavailability) ต่างกันมีผลต่อระดับยาที่สภาวะคงที่ในเลือดลดลงร้อยละ ๓๑^(๘,๙).

๔. ค่าตัวชี้วัดประกอบทางเภสัชจลนศาสตร์มีช่วงกว้างและไม่เป็นอิสระจากกัน. ค่าคงที่ Michaelis-Menten (KM) เท่ากับ ๑-๑๕ มก./ล. และอัตราเมแทบอลิซึมของยาสูงสุด (maximum rate of metabolism, Vm) เท่ากับ ๑๐๐-๑๐๐๐ มก./ล.^(๑๐).

๕. ลักษณะเภสัชจลนศาสตร์การกำจัดยาไม่เป็นเส้นตรง (nonlinear pharmacokinetic)^(๑๑) นั่นคือ มีการกำจัดยาแบบจลนศาสตร์ Michaelis-Menten ซึ่งมีสภาวะอิ่มตัวในเมแทบอลิซึมการกำจัดยาไม่แปรผันตามความเข้มข้นของยาในเลือด.

โรคลมชักเป็นโรคเรื้อรังที่ต้องได้รับการบำบัดโดยการกินยาอย่างต่อเนื่อง. การกินยาไม่สม่ำเสมอจะมีผลเสียต่อการรักษาและการควบคุมอาการชัก รวมถึงอันตรายถึงชีวิตของผู้ป่วยได้. เคยมีรายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสำหรับโรคเรื้อรัง เช่น

เฟนิอีโทอิน, ทีโอพีลลีน มักกินยาไม่สม่ำเสมอถึงร้อยละ ๖๓^(๕). ผู้ป่วยโรคลมชักมักกินยาไม่สม่ำเสมอร้อยละ ๑๓-๖๑ (เฉลี่ยร้อยละ ๒๔)^(๖) และผู้ป่วยที่ใช้ยาไม่สม่ำเสมอไม่สามารถควบคุมอาการชักได้^(๗) และเมื่อระดับยาในเลือดสูงผู้ป่วยจะมีผลข้างเคียงและภาวะพิษยาเพิ่มตามขนาดยาและระยะเวลาการใช้ยา.

ข้อมูลของโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ในช่วง พ.ศ. ๒๕๔๙ พบว่ามีการตรวจวัดระดับยาในเลือดของยาเฟนิอีโทอิน ๓๕๐ ครั้ง ซึ่งคิดเป็นร้อยละ ๘๓ ของการวัดระดับยาในเลือดของกิจกรรมเฝ้าติดตามการรักษาทางยา (TDM) ในโรงพยาบาล.

แม้ว่ายาเฟนิอีโทอินจะใช้กันอย่างกว้างขวางมาเป็นเวลานานในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักแต่ยังมีปัญหาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ซับซ้อนในการใช้ยาก่อนข้างมาก^(๑๒). การศึกษาในครั้งนี้เกิดจากความต้องการทราบความสม่ำเสมอในการใช้ยากันชักเฟนิอีโทอินของผู้ป่วย เพื่อจะได้นำไปใช้ประโยชน์วางแผนในการรักษาผู้ป่วยต่อไป.

ระเบียบวิธีศึกษา

การวิจัยเป็นแบบเชิงพรรณนาในผู้ป่วยที่กินเฟนิอีโทอิน ๗๕ ราย อายุ ๑๘-๖๐ ปี ซึ่งเป็นช่วงอายุที่มีค่าการทำงานของตับ ไต ไกล่เคียงกันโดยไม่มีผลรบกวนระดับยาในเลือด. ทำการศึกษาในช่วงเดือนมีนาคม-กรกฎาคม ๒๕๕๐.

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลได้แก่ แบบบันทึกข้อมูลทั่วไป, ตารางวันนัด, อนุทินการกินยา (ได้อธิบายแก่ผู้ป่วยให้เข้าใจการลงข้อมูลและแนะนำการใช้ยาอย่างถูกต้อง), การนับเม็ดยา, และได้เจาะเลือดวัดระดับยาเฟนิอีโทอิน ๒ ครั้ง, เจาะครั้งที่ ๑ ในวันแรกที่รับเข้าโปรแกรมเพื่อดูการทำงานของตับไต และระดับยาในเลือด, เจาะครั้งที่ ๒ ห่างจากครั้งแรก ๔ สัปดาห์ เพื่อเปรียบเทียบระดับยาในเลือดทั้ง ๒ ครั้ง เป็นตัวชี้วัดประกอบช่วยบอกความสม่ำเสมอในการกินยาด้วย. เกณฑ์บ่งชี้การกินยาไม่สม่ำเสมอของผู้ป่วยได้แก่การขาดยามากกว่า ๒ ครั้งใน ๑ เดือน หรือระดับยาในเลือดที่เจาะทั้ง ๒ ครั้งแตกต่างกันเกิน ๓ มก./ล.

การวิเคราะห์ข้อมูลและแสดงผลใช้สถิติเชิงพรรณนา



วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป และใช้ค่าการทดสอบที; เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดที่วัดได้ในครั้งที่ ๑ และครั้งที่ ๒^(๑๓).

ผลการศึกษา

กลุ่มประชากรตัวอย่างที่ศึกษา ๗๕ คน เป็นชาย ๔๖ คน และหญิง ๒๙ คน. ทุกคนไม่มีการตั้งครรภ์ หรือกินยาอื่นที่มีผลต่อระดับยาในเลือดที่วัดได้ในตารางที่ ๑.

จากข้อมูลตารางนัดและอนุทินการกินยาที่บ้านที่กเวลาให้กินยาใน ๔ สัปดาห์ และนัดอีก ๔ สัปดาห์ถัดไป พบว่าผู้ป่วยมาตรงตามวันนัด ๗๐ คน และมาผิดนัดในสัปดาห์ถัดไป ๕ คน อ้างว่ามียาเหลือจึงไม่มาตามวันนัด. ผู้ป่วยส่งบันทึกอนุทินการกินยามา ๗๓ คน อีก ๒ คน ไม่ได้ส่งบันทึก เนื่องจากผู้ป่วย ๑ รายไม่สามารถกินยาเองได้ ญาติผู้ป่วยเป็นผู้ให้ผู้ป่วยกินยา จึงไม่ได้บันทึก และอีก ๑ รายทำอนุทินหาย. ผู้ป่วยที่ส่งบันทึกอนุทินการกินยาลงข้อมูลทุกวัน ๖๘ คน ลงข้อมูลไม่กินยาเกิน ๒ วัน ๕ คน. การนับจำนวนเม็ดยาที่เหลือพบว่าผู้ป่วยกินยาสม่ำเสมอเพียง ๖๐ คน. ผู้ป่วยที่กินยาไม่สม่ำเสมอ มียาเหลือเกิน ๒ วัน ๑๕ คน ซึ่งส่งบันทึกข้อมูลในอนุทินการกินยาตามกำหนด ๙ คน ที่มีเม็ดยาเหลือเกิน ๒ วัน และมี ๕ คนในกลุ่มนี้ที่มาผิดนัด. ส่วนผู้ป่วยรายที่ทำอนุทินหายมีเม็ด

ยาเหลือเกิน ๒ วันเช่นกัน.

เมื่อเปรียบเทียบระดับยาเฟนิโทอินในเลือด ครั้งที่ ๑ ๓.๙๘-๓๑.๔๒ มก./ลิตร (ค่ามัธยฐาน ๑๐.๗๘, ค่าเฉลี่ย ๑๒.๗๒±๖.๕๘) กับครั้งที่ ๒ ๔.๙๒-๓๒.๒๑ มก./ลิตร (ค่ามัธยฐาน ๑๒.๘๘, ค่าเฉลี่ยที่ ๑๔.๐๘±๘.๑๒) และระดับยาในเลือดที่เจาะทั้ง ๒ ครั้งในผู้ป่วยที่เหลือยาเกิน ๒ วัน มีระดับยาแตกต่างกันเกิน ๓ มก./ล. ซึ่งบ่งชี้ว่ากินยาไม่สม่ำเสมออยู่ ๒ คน และค่าเฉลี่ยของการวัดระดับยาในเลือดครั้งที่ ๒ สูงกว่าค่าเฉลี่ยของการวัดระดับยาในเลือดครั้งที่ ๑ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าพี = ๐.๐๐๕) และ ๙๕% CI เท่ากับ -๓.๘, ๒.๖.

เพศไม่มีผลต่อความสม่ำเสมอของการกินยา แต่อายุมีผลต่อการกินยาโดยพบว่าผู้ป่วยที่กินยาไม่สม่ำเสมอ (ดูจากการมาตามนัดและอนุทิน) เกณฑ์อายุ ๔๖-๖๐ ปีมีร้อยละ ๕๗.๑, อายุ ๑๘-๓๐ ปี มีร้อยละ ๒๘.๖, อายุ ๓๑-๔๕ ปีมีร้อยละ ๑๔.๓. ส่วนเกณฑ์อายุกับจำนวนผู้ป่วยที่กินยาไม่สม่ำเสมอ (ดูจากการนับเม็ดยา, ข้อมูลจากอนุทิน และระดับยาในเลือด) พบว่าเกณฑ์อายุ ๔๖-๖๐ ปี มีร้อยละ ๘๐, อายุ ๑๘-๓๐ ปีมีร้อยละ ๑๓.๓ และอายุ ๓๑-๔๕ ปี มีร้อยละ ๖.๗.

จากการวิเคราะห์โดย linear regression analysis หาความสัมพันธ์ของตัวแปร พบว่า อายุมีความสัมพันธ์ต่อความสม่ำเสมอของการกินยา คือเมื่ออายุมากขึ้นการกินยาไม่

ตารางที่ ๑ ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ๗๕ คน

ข้อมูล	ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ต่ำสุด	สูงสุด	มัธยฐาน
น้ำหนักตัว (กก.)	๕๖.๐๓ ± ๑๑.๓๖	๓๘.๐๐	๘๖.๐	๕๔.๐๐
ส่วนสูง (ซม.)	๑๖๑ ± ๑.๕๗	๑๔๕.๐๐	๑๘๐.๐๐	๑๕๕.๐๐
ดัชนีมวลกาย (กก./ตร.ม.)	๒๐.๕๕ ± ๔.๘๐	๑๓.๕๐	๓๓.๕	๒๐.๕๕
อายุ (ปี)	๓๕.๕๕ ± ๑๔.๒๘	๒๒.๐๐	๕๖.๐	๓๕.๐๐
ขนาดยาเฟนิโทอิน (มก./วัน)	๒๘๒.๕ ± ๕๕.๖๐	๑๐๐.๐๐	๕๐๐.๐	๓๐๐.๐๐
แอสพาร์เทส ทรานสมีเนส (หน่วย/ล.)	๒๕.๐ ± ๑๑.๐๐	๑๔.๐๐	๓๘.๐	๒๔.๐๐
แอลานีน ทรานสมีเนส (หน่วย/ล.)	๒๕.๐ ± ๑๒.๐๐	๘.๐๐	๔๗.๖	๒๘.๕๐
แอลบูมิน (ก./ดล.)	๔.๔๓ ± ๐.๓๒	๓.๘๐	๔.๘	๔.๕๐
ครีอะทีนีนในซีรัม (มก./ดล.)	๐.๘๖ ± ๐.๒๕	๐.๐๗	๒.๔	๐.๘๐
การชำระครีอะทีนีน (มล./นาที)	๕๖.๓๓±๒๒.๕๐	๕๒.๑๘	๑๖๗.๗	๘๕.๐๐

สม่ำเสมอมากขึ้นที่ระดับนัยสำคัญ ๐.๐๕. ส่วนเพศไม่มีความสัมพันธ์ต่อการกินยาที่ระดับนัยสำคัญเท่ากับ ๐.๐๕.

วิจารณ์

การกินยาเฟนิโทอินรักษาผู้ป่วยโรคลมชักต้องสม่ำเสมอ เพราะถ้าขาดยาเพียง ๑ ครั้ง ก็จะทำให้ระดับยาในเลือดถึงระดับคงที่ช้า และอาจเกิดอาการชักได้. จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงได้ผลการรักษา (๑๐-๒๐ มก./ล.) และไม่พบอาการพิษยา. โดยทั่วไปผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นของยาสูงกว่า ๒๐ มก./ล. จะมีอาการซึม เชื่อง สับสน (lethargy) แม้ระดับยาไม่ถึง ๔๐ มก./ล. แต่ผู้ป่วยบางรายอาจทนยาในระดับสูงได้โดยไม่แสดงอาการพิษใด ๆ, หรือในทางตรงข้ามผู้ป่วยอาจตอบสนองแม้ต่อระดับยาที่ต่ำกว่า ๑๐ มก./ล. ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีเพียงภาวะเหงือกอักเสบ (gingival hyperplasia).

ผู้ป่วยที่กินยาเฟนิโทอินไม่สม่ำเสมอในการศึกษาครั้งนี้ ร้อยละ ๒๐ ไม่แตกต่างจากผลการศึกษารายอื่น และพบว่าผู้ป่วยหลายรายมีความตั้งใจกินยาให้สม่ำเสมอขึ้นเมื่อเข้าการศึกษา เพราะพบว่าผลเฉลี่ยของระดับยาในเลือดครั้งที่ ๒ มากกว่าผลเฉลี่ยของระดับยาในเลือดครั้งที่ ๑ จากการติดตามการกินยาของผู้ป่วย โดยใช้ฮุนทินตรวจการกินยา, การตรวจนับเม็ดยาเมื่อถึงวันนัด, และการแนะนำการกินยาให้ถูกต้อง พร้อมทั้งอธิบายเกี่ยวกับผลที่เกิดจากการขาดยาให้ผู้ป่วยและญาติ เข้าใจ และมีความจำเป็นต้องกินยาสม่ำเสมอ ทำให้ผู้ป่วยและญาติตระหนักถึงความสำคัญของการกินยามากขึ้น จึงช่วยกันดูแลการกินยาเข้มข้นขึ้น นับเป็นตัวแปรกวนวนตัวหนึ่งต่อผลการศึกษานี้. แต่เป็นผลดีทำให้ทราบวิธีเพิ่มความตั้งใจให้ผู้ป่วย. ช่วงอายุของผู้ป่วยเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ต้องให้ความรู้ การติดตามผู้ป่วยเพิ่มขึ้น ซึ่งก็เป็นส่วนหนึ่งที่ประยุกต์ในการรักษาและป้องกันอาการแทรกซ้อนของโรคเรื้อรังอื่นและโรคติดต่อบางโรคได้ด้วย เช่น โรคเบาหวาน, โรคความดันโลหิตสูง, โรคหืด, โรคเอชไอวี, วัณโรค ซึ่งโรคเหล่านี้จำเป็นต้องกินยาอย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่อง. ดังนั้นการศึกษารายการติดตามการ

กินยาและระดับยาในเลือดของผู้ป่วยจึงมีความจำเป็นและเป็นบทบาทหนึ่งในเวชปฏิบัติวิชาชีพแพทย์ เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดในการใช้ยาที่มุ่งเน้นประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา.

เอกสารอ้างอิง

๑. North JB, Penhall RK, Hanieh A, Frewin DB, Taylor WB. Phenytoin and postoperative epilepsy: a double-blind study. *J Neurosurg* 1983;58:672-7.
๒. Temkin NR, Kikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 1990;323:497-502.
๓. Gerald ES. *The drug monit.* East Norwalk: Appleton & Lange; 1995. p. 367-74.
๔. Wylie CR, Louis CB. *Advanced engineering mathematics.* 5th Ed. Tokyo: McGraw-Hill Book Company; 1985. p. 271.
๕. Dowse R, Fulter WT. Outpatient compliance with theophylline and phenytoin therapy. *S Afr Med J* 1991;7:80:550-3.
๖. Cramer JA, Mattson RH, Prevay ML. How often is medication taken as prescribed: A novel assessment technique. *JAMA* 1989; 261:3273-7.
๗. Desai BT. Active noncompliance as a cause of uncontrolled seizures. *Epilepsia* 1978;19:447-52.
๘. Thomas ML. Sensitivity analysis of the effect of bioavailability or dosage form content on mean steady state phenytoin concentration. *Ther Drug Monit* 1991;13:120-5.
๙. Borgheini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand name psychoactive drug. *Clin Ther* 2003;25:1578-92.
๑๐. Carl MM. Computation problems of compartment models. Michaelis Menten-type elimination. *J Pharm Sci* 1981;70:733-7.
๑๑. Shargel L. *Appl Biopharm Pharmacokinet.* 4th ed. New York: York Production Services; 1999. p. 449-74.
๑๒. อภรณ์ ไชยคำ. การติดตามตรวจวัดระดับยาในเลือด. ขอนแก่น: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น; ๒๕๔๓. หน้า ๑๑๕-๕๖.
๑๓. สัจจวาลย์ รัศมีเผ่า. ระเบียบวิธีวิจัยและสถิติในการวิจัยทางคลินิก. เชียงใหม่: คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; ๒๕๓๘. หน้า ๔๘๕-๕๓๖.