การเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาฟีนิโทอินชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดระหว่างยาชื่อสามัญและยาต้นแบบในการรักษาและป้องกันอาการชัก

Comparison of Intravenous Phenytoin Efficacy and Safety Between Generic and Originator Brand for the Treatment and Seizure Prophylaxis

ปิยะวรรณ ศรีมณี ภ.ม.,
ดวงพล ศรีมณี พ.บ.,
วว. สาขาประสาทวิทยา
อรอนงค์ เหล่าตระกูล ภ.ม.,
โรงพยาบาลนครปฐม
จังหวัดนครปฐม

Piyawan Srimanee M.Pharm.,
Duangpol Srimanee M.D.,
Dip.,Thai Board of Neurology
Onanong Loatrakul M.Pharm.,
Nakhonpathom Hospital
Nakhon Pathom

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาฟีนิโทอินทางหลอดเลือดในการควบคุมอาการชัก ระหว่างยาชื่อสามัญกับยาต้นแบบ

วิธีการศึกษา: การวิจัยเชิงพรรณนา โดยการสังเกตจากเหตุไปผลแบบย้อนหลัง จากเวชระเบียนผู้ป่วยในในผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป ไม่เป็นผู้ป่วยระยะวิกฤต ให้ยาฟีนิโทอินทางหลอดเลือด เก็บข้อมูลเป็น 2 ระยะ คือ ระยะที่ 1 เป็นกลุ่มที่ได้ยาต้นแบบ ระหว่างกรกฎาคม–พฤศจิกายน 2565 และระยะที่ 2 เป็นกลุ่มที่ได้ยาชื่อสามัญ ระหว่างมกราคม–พฤษภาคม 2566 ประเมินผลการรักษาจากการควบคุมอาการชัก และอาการไม่พึงประสงค์

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ได้รับยาต้นแบบ 84 ราย และได้รับยาชื่อสามัญ 84 ราย พบว่า ยาชื่อสามัญมีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชัก และป้องกันอาการชักใน post-traumatic brain injury และ post-stroke ไม่แตกต่างกับยาต้นแบบ ทั้งระยะเวลาที่ควบคุมอาการชัก จำนวนวันนอน ค่าใช้จ่ายการใช้ยาฟีนิโทอินและสภาวะผู้ป่วยเมื่อจำหน่าย แต่ยาชื่อสามัญมีแนวโน้มใช้ยากันชักเพื่อร่วมรักษามากกว่า ปัจจัยที่เพิ่มระยะเวลาการใช้ยาฟีนิโทอินและยากันชักร่วมรักษา ในกลุ่มที่ได้ยาต้นแบบ ได้แก่ ประวัติโรคลมชักเดิมและการติดเชื้อ และในกลุ่มที่ได้ยาชื่อสามัญ ได้แก่ การติดเชื้อและการไม่ได้รับยา loading dose ผลการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน

สรุป: ในผู้ป่วยที่ไม่อยู่ในระยะวิกฤต ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากันชักฟีนิโทอินชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือด ไม่แตกต่างกันระหว่างยาชื่อสามัญและยาต้นแบบ

คำสำคัญ: ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย ยาฟีนิโทอิน ยาชื่อสามัญ ยาต้นแบบ ป้องกันอาการชัก
วารสารแพทย์เขต 4-5 2566 ; 42(3) : 361–380.

Abstract

Objectives : The purpose was to study the efficacy and safety of intravenously administered phenytoin in generic and originator brand.

Methods : This study used an observational retrospective method in descriptive study design. Data were collected from inpatient medical records of non-critically ill patients over 18 years old who receiving intravenous phenytoin. Data were collected in 2 phases: phase 1 was a control group using the originator brand between July and November 2022, and phase 2 was a sample group receiving generic brand between January and May 2023. We assessed the treatment effect of seizure control and adverse reactions from drug use that were found.

Results : A total of 168 patients satisfied the requirements, with 84 in the generic brand group and 84 in the originator brand group. Average ages were 48.79 $\pm$ 18.80 and 46.14 $\pm$ 18.19 years respectively. According to the study, phenytoin of the generic brand did effectively to prevent and control seizures in patients with post-stroke and post-traumatic brain injuries. There were no differences between the two groups in terms of seizure control durations, hospital length of stays, phenytoin treatment costs, or patient discharge status. In patients with infections who did not get an anticonvulsant loading dosage, the generic brand had a propensity to use anticonvulsant medications concurrently.

Conclusion : Intravenous phenytoin's efficacy and safety in non-critical patients are identical between the generic and originator brand.

Keyword: efficacy, safety, phenytoin, generic brand, originator brand, seizure prophylaxis
Received: Apr 11, 2023; Revised: May 1, 2023; Accepted: Jun 14, 2023
Reg 4-5 Med J 2023 ; 42(3) : 361–380.

บทนำ

โรคลมชักเป็นโรคทางระบบประสาทที่สามารถควบคุมอาการได้ แต่หากได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสมมักจะก่อให้ เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย ญาติ และบุคคลแวดล้อมทั่วไป โดยเป้าหมายในการรักษาลมชักได้แก่ การควบคุมอาการชักให้ได้อย่างสมบูรณ์ โดยไม่มีอาการชัก หรือมีอาการชักน้อยที่สุด และไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนหรือทุพลภาพจากการรักษา

ปัจจุบันมียากันชักที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติหลายรายการ และหนึ่งในยากันชักที่สำคัญที่ถูกนำมาใช้บ่อยครั้ง ในการควบคุมอาการชักชนิด partial-onset seizure และ generalized onset tonic-clonic seizures ได้แก่ ยากันชัก phenytoin ซึ่งมีทั้งรูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือด และชนิดรับประทาน ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการกำเริบและต้องการ ความรวดเร็วในการควบคุมอาการ อาจพิจารณาให้ยาในรูปแบบยาฉีดไปก่อน เพื่อให้ระดับยาในเลือดสูงมากพอที่จะควบคุม อาการชักได้อย่างรวดเร็ว ทั้งนี้ phenytoin ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดในท้องตลาดปัจจุบัน มีทั้งยาต้นแบบ (originator brand) และยาชื่อสามัญ (generic brand) โดยในการเลือกใช้ยานั้น จำเป็นต้องคำนึงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ทั้งนี้ คณะกรรมการอาหารและยา

กระทรวงสาธารณสุข ได้ออกกฎข้อบังคับให้บริษัทผู้ผลิตยาชื่อสามัญรายใหม่ ต้องทำการศึกษาชีวสมมูลของยาหรือศึกษา comparative clinical study เพื่อยืนยันว่ายาในขนาดและรูปแบบเดียวกันนั้น แม้ว่าผลิตด้วยกรรมวิธีและเทคโนโลยีที่แตกต่างกัน ก็ยังมีตัวยาสำคัญและให้ผลการรักษาที่เท่าเทียมกัน (therapeutic equivalent) สามารถนำมาใช้ทดแทนกันได้ จึงจะผ่านการขึ้นทะเบียนยาได้

เนื่องจาก phenytoin ที่เป็นยาชื่อสามัญชนิดฉีดเป็นผลิตภัณฑ์ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำโดยตรง ได้รับการยกเว้นไม่ต้องทำการศึกษาชีวสมมูลในร่างกายมนุษย์ และไม่อยู่ในขอบเขตการศึกษาเภสัชพลศาสตร์ในมนุษย์ (pharmacodynamic studies)[1,2,3] ที่ผ่านมาจึงมีการประกันคุณภาพของยาด้วยการตรวจวิเคราะห์อื่นๆหลายวิธี เช่น การสำรวจคุณภาพยาฉีด phenytoin sodium ในปี 2559 โดยสำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ซึ่งสุ่มตัวอย่างจากโรงพยาบาลของรัฐทั่วประเทศผ่านระบบแจ้งเตือนภัยและฐานข้อมูลคุณภาพความปลอดภัยผลิตภัณฑ์สุขภาพ จำนวน 19 ตัวอย่าง ผู้ผลิต 4 ราย 4 ทะเบียนตำรับ จากผู้ผลิตในประเทศ 6 ราย 8 ทะเบียนตำรับ ทำการตรวจวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ และความเป็นกรดด่าง โดยใช้วิธีมาตรฐานตามตำรายาของสหรัฐอเมริกา (USP 38) ผลการตรวจวิเคราะห์พบว่าตัวอย่างยาฉีด phenytoin sodium ทุกตัวอย่าง เข้าได้ตามมาตรฐานทุกหัวข้อที่ทำการทดสอบ และสรุปข้อมูลการสำรวจว่ายาฉีด phenytoin sodium ที่มีใช้ในประเทศไทยมีคุณภาพได้ตามมาตรฐาน[4-5] นอกจากนี้ การศึกษาโดยโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ เรื่องการวัดระดับยา phenytoin ในเลือด ในผู้ป่วยที่ได้รับยาชื่อสามัญ phenytoin ชนิดฉีด ภายหลังการให้ยา loading dose ตามด้วยขนาดปกติทุก 8 ชั่วโมงจนครบ 24 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่าระดับยา phenytoin ในเลือดอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานการรักษา[6]

ในขณะที่การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิก (comparative clinical studies) ยังมีค่อนข้างจำกัด ดังนั้น งานวิจัยนี้จึงมุ่งทำการศึกษาผลการรักษาทางคลินิก เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา phenytoin ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือด ระหว่างยาต้นแบบ (originator brand) และยาชื่อสามัญ (generic brand) เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง มีความมั่นใจในประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยามากยิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา phenytoin ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือด ในการควบคุมอาการชัก เปรียบเทียบระหว่างยาที่ผลิตโดยบริษัทยาชื่อสามัญ (generic brand) กับยาที่ผลิตโดยบริษัทต้นแบบ (originator brand)

วัตถุประสงค์รอง เพื่อศึกษาค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin ชนิดชื่อสามัญ (generic brand) กับยาต้นแบบ (originator brand)

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา (descriptive study) เพื่อติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา phenytoin ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือด ที่ผลิตโดยบริษัทต้นแบบ และที่ผลิตโดยบริษัทยาชื่อสามัญ ในผู้ป่วยโรคลมชักและผู้ป่วยที่ได้ยาในกรณีป้องกันอาการชักจาก post-traumatic brain injury หรือ post-stroke seizure ที่เข้ารับการรักษาในหอบริบาลผู้ป่วยในโรงพยาบาลนครปฐม ระหว่างเดือนกรกฎาคม 2565 ถึงเดือนพฤษภาคม 2566 บันทึกข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน ด้วยวิธีการศึกษาแบบสังเกต (observative study) จากเหตุไปผลแบบย้อนหลัง (retrospective design) เก็บข้อมูลเป็น 2 ระยะ แยกตามช่วงเวลาที่มีรายการยาใช้ในโรงพยาบาลนครปฐม ดังนี้

กลุ่มควบคุม เป็นกลุ่มตัวอย่างที่ได้ใช้ยาต้นแบบ phenytoin ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือด ที่ผลิต

โดยบริษัทต้นแบบ ระหว่างเดือนกรกฎาคม ถึงเดือนพฤศจิกายน 2565

กลุ่มทดลอง เป็นกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาชื่อสามัญ phenytoin ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือด ที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญ โดยเก็บข้อมูลระหว่างเดือนมกราคม ถึงเดือนพฤษภาคม 2566

ทั้งนี้ ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสองกลุ่ม จะได้รับการปฏิบัติเหมือนกันตลอดการเข้าร่วมวิจัย นั่นคือ ได้รับการดูแลตามมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยโรคลมชักตามแนวทางเวชปฏิบัติโรคลมชักสำหรับแพทย์ (Clinical Practice Guidelines for Epilepsy) โดยสถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ (ฉบับสมบูรณ์ 2564)

การศึกษานี้ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลนครปฐม เลขที่ CO No.008/2023 NPH-REC No. 048/2022

เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย/อาสาสมัคร (inclusion criteria)

1. เป็นผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี เข้ารับการรักษาในหอบริบาลผู้ป่วย โรงพยาบาลนครปฐม และได้ รับยา phenytoin ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดเป็นยาลำดับแรก หรือได้รับเป็นยาในลำดับที่สองต่อจากยา diazepam ชนิดฉีด ในการรักษาหรือป้องกันอาการลมชัก
2. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นลมชักชนิด focal/partial seizure, generalized tonic clonic seizure, หรือ status epilepticus
3. ได้รับยา phenytoin ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือด เนื่องจากสาเหตุ post-traumatic brain injury, postoperative seizure, post-craniotomy/craniectomy, หรือ poststroke seizure
4. ไม่มีประวัติแพ้ยา phenytoin และยากันชักอื่นๆในกลุ่มที่เป็น aromatic ring ได้แก่ carbamazepine, oxcarbazepine, fosphenytoin, lamotrigine, phenobarbital, และ zonisamide

เกณฑ์การคัดออกผู้เข้าร่วมวิจัย/อาสาสมัคร (Exclusion criteria)

1. เป็นผู้ป่วยระยะวิกฤต, ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (end of life), ผู้ป่วยมะเร็ง ระยะแพร่กระจายไปยังสมอง (brain metastasis), หรือผู้ป่วยสมองขาดออกซิเจน (cerebral hypoxia)
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นลมชักชนิด absence epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy, หรือ atonic/tonic seizure
3. หญิงตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร
4. ได้รับยา phenytoin ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือด เพื่อรักษาอาการอื่นๆที่ไม่เกี่ยวข้องกับการควบคุมอาการชัก

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในเก็บรวบรวมข้อมูลในการศึกษานี้ ประกอบด้วยแบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคล แบบบันทึกข้อมูล การเจ็บป่วย และแบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากันชัก แบบบันทึกข้อมูลที่สร้างขึ้นได้รับการตรวจสอบจาก ผู้เชี่ยวชาญ จำนวน 3 ท่าน มีการทดลองใช้ (try out) โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยาphenytoin ระหว่างเดือนเมษายน 2565 และหาค่าสัมประสิทธิ์แอลฟา (coefficient alpha) ของครอนบาค (Cronbach) มีค่าความเชื่อมั่นเท่ากับ 0.74

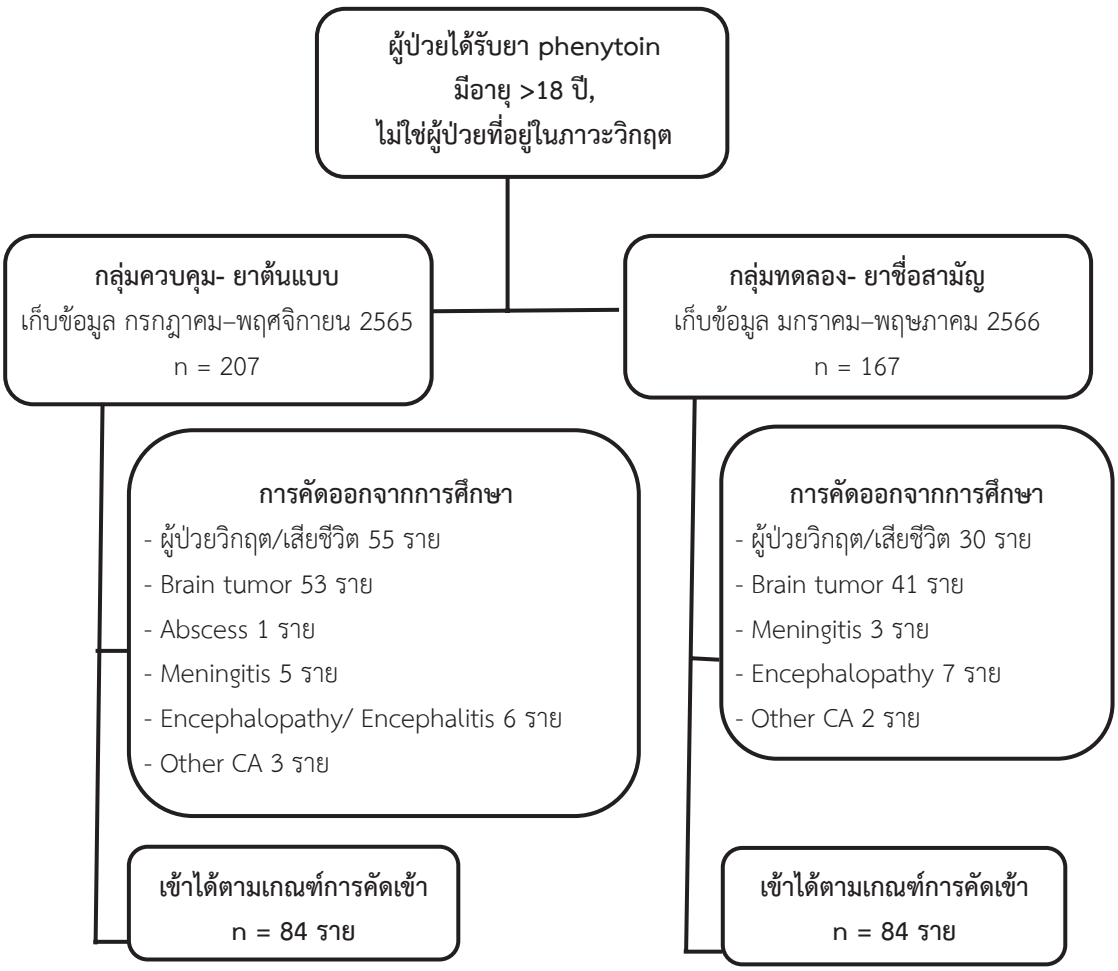
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล (Statistic for Data Analysis)

การวิจัยนี้ ประมวลผลและวิเคราะห์ข้อมูลโดยโปรแกรม SPSS กำหนดความเชื่อมั่นในการทดสอบทางสถิติที่ระดับ นัยสำคัญ .05 ในกรณีที่ข้อมูลมีการกระจายแบบปกติ จะใช้ parametric statistic analysis และในกรณีที่ข้อมูลมีการกระจายแบบไม่ปกติ จะใช้ non-parametric statistic analysis การวิเคราะห์ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย อธิบายด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

กรณีเป็นตัวแปร จำนวนนับใช้สถิติ chi-squared test หรือ exact probability test ในกรณีเป็นตัวแปรตัวเลขต่อเนื่องใช้สถิติ independent t test ในการเปรียบเทียบกลุ่มการศึกษา การกำหนดขนาดตัวอย่างอ้างอิงในการศึกษา ใช้สมการคำนวณการกำหนดกลุ่มตัวอย่างของทาโร ยามาเน (Taro Yamane) ทำให้ต้องได้กลุ่มตัวอย่าง อย่างน้อยกลุ่มละ 83 ราย เพื่อให้ได้อำนาจ การทดสอบร้อยละ 90 ที่ค่าอัลฟ่า 0.025 และใช้สมมติฐานทางเดียว

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือด ที่มีอายุ ≥ 18 ปี ไม่ใช่ผู้ป่วยที่อยู่ภาวะวิกฤต ได้รับการ วินิจฉัยว่าเป็นลมชักชนิด focal/ partial seizure, generalized tonic clonic seizure, status epilepticus, postoperative seizure, หรือได้รับยาเนื่องจากสาเหตุ post-traumatic brain injury, post-craniotomy/ craniectomy หรือ poststroke seizure ในกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin ชนิดที่เป็นยาต้นแบบ ระหว่างเดือนกรกฎาคม ถึงเดือนพฤศจิกายน 2565 จัดให้เป็นกลุ่มควบคุม มีผู้ที่เข้าได้ตามเกณฑ์การคัดเข้าทั้งหมด 84 ราย ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา phenytoin ชนิดที่เป็นยาชื่อสามัญ ในระหว่างเดือนมกราคม ถึงเดือนพฤษภาคม 2566 จัดให้เป็นกลุ่มทดลอง มีผู้ที่เข้าได้ตามเกณฑ์การคัดเข้าทั้งหมด 84 ราย ตามลำดับ



ภาพที่ 1 แผนภาพ study flow

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	ยาต้นแบบ (n = 84)	ยาชื่อสามัญ (n = 84)	p-value
เพศชาย, ราย (%)	68 (80.6)	64 (76.2)	.35
อายุ, ปี (mean ± SD)	48.79 ± 18.80	46.14 ± 18.19	.45
สิทธิการรักษา, ราย (%)			
ประกันสุขภาพถ้วนหน้า	32 (38.1)	27 (32.1)	.46
ประกันสุขภาพถ้วนหน้า (refer)	18 (21.4)	26 (31.0)	.51
ข้าราชการ/เบิกได้/จ่ายตรง	4 (4.8)	6 (7.1)	.51
ชำระเงิน	8 (9.5)	9 (10.7)	.73
ประกันสังคม	10 (11.9)	9 (10.7)	.62
อื่นๆ	12 (14.3)	7 (8.3)	.23
โรคร่วม, ราย (%)			
Hypertension	36 (42.9)	14 (16.7)	.82
Previous stroke	20 (23.8)	16 (19.0)	.75
Diabetes Mellitus	20 (23.8)	13 (15.5)	.65
Epilepsy	17 (20.2)	22 (26.2)	.81
Dyslipidemia	9 (10.7)	8 (9.5)	.73
Chronic kidney disease	4 (4.8)	6 (7.1)	.51
Alcoholism	2 (2.4)	6 (7.1)	.42
Atrial fibrillation	3 (3.6)	3 (3.6)	1.0
Trauma brain injury	5 (6.0)	0	.07
Cirrhosis	1 (1.2)	3 (3.6)	.32
Psychosis	3 (3.6)	1 (1.2)	.32
AVR, MVR	0	1 (1.2)	.32
ประวัติการสูบบุหรี่, ราย (%)	21 (25.0)	19 (22.6)	.78
ประวัติการดื่มสุรา, ราย (%)	31 (36.9)	22 (26.2)	.67
ประวัติการใช้สารเสพติด, ราย (%)	4 (4.8)	5 (6.0)	.85
น้ำหนัก, กิโลกรัม (mean ± SD)	65.10 ±16.34	60.98 ± 12.95	.37
ส่วนสูง, เซนติเมตร (mean ± SD)	164.98 ± 9.82	164.92 ± 8.68	.48
BMI (mean ± SD)	23.78 ± 5.21	22.38 ± 4.48	.32

จากตารางที่ 1 ผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือด ในกลุ่มที่เป็นยาต้นแบบมีลักษณะข้อมูลพื้นฐานไม่แตกต่างกับกลุ่มยาชื่อสามัญ โดยพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาส่วนใหญ่ เป็นเพศชาย ร้อยละ 80.6 และ 76.2 มีอายุเฉลี่ย 48.79 ± 18.80 ปี และ 46.14 ± 18.19 ปี ตามลำดับ โดยโรคร่วมที่พบบ่อย

5 อันดับแรก ได้แก่ ความดันโลหิตสูง (hypertension), โรคหลอดเลือดสมอง (previous stroke), โรคเบาหวาน (diabetes mellitus), โรคลมชัก (epilepsy), และไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia) ตามลำดับ

ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มที่เป็นยาต้นแบบมีข้อมูลการเจ็บป่วยด้วยโรคลมชักในอดีต ไม่แตกต่างกับกลุ่มยาชื่อสามัญ ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับ phenytoin ชนิดยาต้นแบบ มีประวัติการเป็นโรคลมชักเดิม จำนวน 24 ราย คิดเป็นร้อยละ 28.6 ของทั้งหมด ในจำนวนนี้เป็นผู้ที่ได้การรักษาต่อเนื่องเพียง 9 ราย และอีก 15 ราย เป็นผู้ที่มีประวัติการใช้ยาไม่สม่ำเสมอ ขาดยา หรือขาดการรักษา ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาชื่อสามัญ มีประวัติการเป็นโรคลมชักเดิม จำนวน 27 ราย คิดเป็นร้อยละ 32.1 ของผู้ป่วยทั้งหมด ในจำนวนนี้มีเพียง 13 ราย ที่ได้รับการรักษาต่อเนื่องและอีก 14 ราย เป็นผู้ที่มีประวัติการใช้ยาไม่สม่ำเสมอ ขาดยา หรือขาดการรักษา

ตารางที่ 2 ข้อมูลการเจ็บป่วยด้วยโรคลมชักในอดีต

	ยาต้นแบบ (n = 84)	**ยาชื่อสามัญ (n = 84)**	**p-value**
ไม่เคยมีประวัติเป็นโรคลมชัก, ราย (%)	60 (71.4)	57 (67.9)	.62
เคยมีประวัติเป็นโรคลมชัก, ราย (%)	24 (28.6)	27 (32.1)	.29
ได้รับการรักษาต่อเนื่อง	9 (37.5)	13 (48.2)	.24
มีการใช้ยาไม่สม่ำเสมอ	2 (2.4)	2 (7.4)	
ขาดยา/ขาดการรักษา	13 (54.2)	12 (44.4)	
ยากันชักที่ใช้อยู่ประจำ, ราย (%)			
Phenytoin	9	13	
Sodium valproate	1	8	
Clonazepam	1	1	
Keppra	2	2	
Phenobarbital	1	0	

ตารางที่ 3 ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มที่เป็นยาต้นแบบ มีสาเหตุการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลไม่แตกต่างกับกลุ่มยาชื่อสามัญ โดยสาเหตุที่พบมากที่สุด ได้แก่ มาด้วยอาการชัก 36 และ 41 ราย (ร้อยละ 42.9 และ 48.8), traumatic/head injury 32 และ 21 ราย (ร้อยละ 38.1 และ 25.0), acute hemorrhagic stroke 15 และ 19 ราย (ร้อยละ 17.9 และ 22.6), และ acute ischemic stroke 1 และ 3 ราย (ร้อยละ 1.2 และ 3.6) ตามลำดับ

สาเหตุของการได้รับยา phenytoin ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่ามีการใช้ยาเพื่อควบคุมอาการชักแบบ generalized seizure 34 และ 37 ราย (ร้อยละ 40.5 และ 44.0), partial seizure 2 และ 2 ราย (ร้อยละ 2.4 และ 2.4), status epilepticus 0 และ 2 ราย (ร้อยละ 0 และ 2.4), post traumatic seizure 7 และ 8 ราย (ร้อยละ 8.3 และ 9.5), ใช้เพื่อป้องกันอาการชักจาก post-traumatic brain injury 25 และ 13 ราย (ร้อยละ 29.8 และ 22.6), ป้องกันอาการชักจาก post-stroke seizure ทั้งจาก ischemic stroke และ hemorrhagic stroke รวมกัน 16 และ 22 ราย (ร้อยละ 19.0 และ 26.2) ตามลำดับ

ตารางที่ 3 สาเหตุการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

	ยาต้นแบบ (n = 84)	ยาชื่อสามัญ (n = 84)	p-value
สาเหตุการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล, ราย (%)			
Epilepsy	36 (42.9)	41 (48.8)	.19
Traumatic / Head injury	32 (38.1)	21 (25.0)	.17
Acute hemorrhagic stroke	15 (17.9)	19 (22.6)	.11
Acute ischemic stroke	1 (1.2)	3 (3.6)	.09
สาเหตุการได้รับ phenytoin ครั้งนี้, ราย (%)			
Seizure control			
Generalized seizures	34 (40.5)	37 (44.0)	.12
Partial seizures	2 (2.4)	2 (2.4)	1.0
Status epilepticus	0	2 (2.4)	.11
Post traumatic seizure	7 (8.3)	8 (9.5)	.77
Seizure prophylaxis			
Post-traumatic brain injury	25 (29.8)	13 (15.5)	.089
Post-stroke seizure prophylaxis	16 (19.0)	22 (26.2)	.040

ตารางที่ 4 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อแรกรับ

Laboratory test	ยาต้นแบบ (n = 84)	ยาชื่อสามัญ (n = 84)	p-value
Hematocrit, g/dl*	38.48 ± 7.07	36.88 ± 7.04	.14
Blood sugar, mg/dl*	142.88 ± 49.16	167.21 ± 77.95	.30
Serum sodium, mg/dl*	137 ± 3.80	137.58 ± 4.82	.38
Serum magnesium, mg/dl*	2.02 ± 0.39	2.02 ± 0.43	.99
Serum calcium, mg/dl*	8.67 ± 1.19	9.05 ± 0.59	.04*
Serum potassium, mg/dl*	3.45 ± 0.83	3.45 ± 0.50	.98
Serum phosphate, mg/dl*	2.58 ± 0.90	3.06 ± 1.18	.13
Serum creatinine, mg/dl*	1.17 ± 1.50	1.08 ± 1.37	.68
Serum albumin, g/dl*	3.78 ± 0.42	3.91 ± 0.53	.18
ALT, U/L*	73.13 ± 57.35	75.67 ± 59.45	.42
AST, U/L*	76.63 ± 33.61	72.23 ± 38.91	.29

*p-value .05

จากตารางที่ 4 เมื่อเปรียบเทียบผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยเมื่อแรกรับ ในกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin ชนิดยาต้นแบบและยาชื่อสามัญ พบว่าส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกัน ยกเว้นค่า serum calcium (p = .04)

ตารางที่ 5 ปัจจัยกระตุ้นอาการชัก

ปัจจัยกระตุ้นอาการชัก	Seizure control			Seizure prophylaxis		
	ยาต้นแบบ (n = 43)	ยาชื่อสามัญ (n = 49)	p-value	ยาต้นแบบ (n = 41)	ยาชื่อสามัญ (n = 35)	p-value
Provoked seizure, ราย (%)	**35 (81.4)**	**47 (95.9)**	**.26**	**3 (7.3)**	**5 (14.3)**	**.52**
Antiepileptic drug withdrawal	6 (14.0)	15 (30.6)	.05*	0	2 (5.7)	.21
Hypo-hyperphosphatemia	8 (18.6)	13 (26.5)	.26	0	0	-
Old CVA	8 (18.6)	12 (24.5)	.33	0	0	-
Hypo-hypercalcemia	7 (16.3)	10 (20.4)	.51	0	0	-
Metabolic cause	6 (14.0)	7 (14.3)	.60	0	0	-
Head injury	5 (11.6)	5 (10.2)	.54	2 (4.9)	2 (5.7)	.29
Hypo-hypernatremia	6 (14.0)	4 (8.2)	.29	0	0	-
Hypo-hypermagnesemia	3 (7.0)	7 (14.3)	.22	0	0	-
Alcohol drinking	4 (9.3)	3 (6.1)	.42	0	0	-
Acute kidney injury	2 (4.7)	5 (10.2)	.27	0	0	-
Alcohol withdrawal	3 (7.0)	5 (10.2)	.43	0	0	-
Hypo-hyperglycemia	4 (9.3)	3 (6.1)	.43	0	0	-
Subtherapeutic antiepileptic drug level	3 (7.0)	0	.10	0	0	-
Benzodiazepine withdrawal	1 (2.3)	0	.47	0	0	-
Hypertension	0	1 (2.0)	.53	0	0	-
Drug abuse (benzodiazepine, tramadol, amphetamine, Kratom leaf)	1 (2.3)	3 (6.1)	.36	0	0	-
Sepsis	1 (2.3)	9 (18.4)	<.01*	0	0	-
Hepatitis	1 (2.3)	5 (10.2)	.14	0	0	-
Less sleep	1 (2.3)	2 (4.1)	.55	0	0	-
Unprovoked seizure, ราย (%)	**8 (18.6)**	**2 (4.1)**	**.03***	**38 (92.7)**	**30 (85.7)**	**.27**

*p-value < .05

จากตารางที่ 5 แสดงข้อมูลปัจจัยในการกระตุ้นอาการชัก พบว่า ผู้ป่วยที่เกิดอาการชักเนื่องจากมีปัจจัยกระตุ้น (provoked seizures) จำนวน 38 ราย (ร้อยละ 45.2) ในกลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบ และ 52 ราย (ร้อยละ 62.0) ในกลุ่มที่ได้รับยาชื่อสามัญ ทั้งนี้ปัจจัยจากการขาดยากันชัก (antiepileptic drug withdrawal) และภาวะการติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) ในกลุ่มที่ได้ยาชื่อสามัญ พบมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p < .05) ในขณะที่ปัจจัยการกระตุ้นในการเกิดอาการชักที่สำคัญ

5 อันดับแรกที่พบทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบและยาชื่อสามัญ ได้แก่ การขาดยากันชัก (antiepileptic drug withdrawal), ความผิดปกติของอิเล็กโทรไลท์ (electrolyte imbalance) เช่น hypo-hyperphosphatemia, hypo-hypercalcemia, hypo-hypernatremia, hypo-hypermagnesemia เป็นต้น, ประวัติการเป็นโรคหลอดเลือดสมอง (old CVA), ความผิดปกติทางเมทาบอลิก (metabolic cause), และภาวะบาดเจ็บที่ศีรษะ (head injury) ตามลำดับ

นอกจากนี้ยังพบว่า ในกลุ่มยาต้นแบบมีผู้ป่วยที่ได้รับยาเพื่อควบคุมอาการชัก โดยไม่มีปัจจัยกระตุ้น (unprovoked seizure) สูงกว่าในกลุ่มยาชื่อสามัญอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ร้อยละ 18.6 และ 4.1 ตามลำดับ (p = .03)

ตารางที่ 6 ยากันชักร่วมที่ใช้ในการควบคุมอาการชัก

Antiepileptic drugs	Seizure control			Seizure prophylaxis		
	ยาต้นแบบ (n = 43)	ยาชื่อสามัญ (n = 49)	p-value	ยาต้นแบบ (n = 41)	ยาชื่อสามัญ (n = 35)	p-value
Diazepam inj., n (%)	14 (32.6)	26 (53.1)	<.04*	9 (21.9)	16 (45.71)	<.03*
Sodium valproate inj. , n (%)	0	2 (6.1)	.28	3 (7.3)	3 (8.6)	.58
Levetiracetam inj. , n (%)	2 (4.7)	10 (20.4)	<.02*	3 (7.3)	3 (8.6)	.58
Midazolam inj. , n (%)	0	0	-	0	1 (2.9)	.46
Gabapentin, n (%)	2 (4.7)	5 (10.2)	.28	4 (9.8)	17 (48.6)	<.01*

*p-value < .05

Inj. = injection

ตารางที่ 7 จำนวนรายการยากันชักที่ใช้ร่วมกันเพื่อควบคุมอาการชัก

Antiepileptic drugs (AED)	Seizure control		Seizure prophylaxis	
	ยาต้นแบบ (n = 43)	ยาชื่อสามัญ (n = 49)	ยาต้นแบบ (n = 41)	ยาชื่อสามัญ (n = 35)
AED 1 ชนิด, n (%)	26 (60.5)	20 (40.8)	27 (65.9)	8 (22.9)
Phenytoin inj.	26	20	27	8
AED 2 ชนิด, n (%)	16 (37.2)	20 (40.8)	9 (22.0)	15 (42.9)
Phenytoin inj. + diazepam inj.	13	15	5	5
Phenytoin inj. + gabapentin	2	2	3	6
Phenytoin inj. + sodium valproate inj.	0	1	1	3
Phenytoin inj. + levetiracetam inj.	1	2	0	1
AED 3 ชนิด, n (%)	1 (2.3)	10 (20.4)	5 (12.1)	10 (28.6)
Phenytoin inj. + diazepam inj. + levetiracetam inj.	1	7	2	0
Phenytoin inj. + diazepam inj. + sodium valproate inj.	0	1	2	0

Inj. = injection

ตารางที่ 7 จำนวนรายการยากันชักที่ใช้ร่วมกันเพื่อควบคุมอาการชัก (ต่อ)

Antiepileptic drugs (AED)	Seizure control		Seizure prophylaxis	
	ยาต้นแบบ (n = 43)	ยาชื่อสามัญ (n = 49)	ยาต้นแบบ (n = 41)	ยาชื่อสามัญ (n = 35)
Phenytoin inj. + diazepam inj. + gabapentin	0	2	0	9
Phenytoin inj. + diazepam inj. + midazolam inj.	0	0	0	1
Phenytoin inj. + levetiracetam inj. + gabapentin	0	0	1	0
AED 4 ชนิด, n (%)	0	1 (2.0)	0	2 (5.7)
Phenytoin inj. + diazepam inj. + levetiracetam inj. + gabapentin	0	1	0	2

Inj. = injection

เมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ตามวัตถุประสงค์ในการใช้ยากันชัก phenytoin ได้แก่ กลุ่มที่ใช้ยาเพื่อควบคุมอาการชัก (seizure control) กลุ่มที่ใช้ยาเพื่อป้องกันอาการชัก (seizure prophylaxis) จาก post-traumatic brain injury และโรคหลอดเลือดสมอง (post-stroke seizure) ตามตารางที่ 6 และ 7 จะพบว่า

1. ในกลุ่มที่ให้ยา phenytoin ด้วยวัตถุประสงค์เพื่อควบคุมอาการชัก (seizure control) มีการใช้ยากันชักเพื่อร่วมรักษา ได้แก่ diazepam และ levetiracetam ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือด ในกลุ่มยาชื่อสามัญ มากกว่าในกลุ่มยาต้นแบบ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ $p < .05$ และมีแนวโน้มในการใช้ยากันชักร่วมกัน 3–4 ชนิด มากกว่าในกลุ่มยาต้นแบบ คิดเป็นร้อยละ 22.4 และร้อยละ 2.3 ตามลำดับ โดยสูตรที่มีการใช้มากที่สุด ได้แก่ phenytoin + diazepam injection+ levetiracetam injection

2. ในกลุ่มที่ให้ยา phenytoin ด้วยวัตถุประสงค์เพื่อป้องกันอาการชัก (seizure prophylaxis) ในผู้ป่วย post- traumatic brain injury และ post-stroke seizure มีการใช้ยากันชักเพื่อร่วมรักษา ได้แก่ diazepam ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือด และ gabapentin ในกลุ่มยาชื่อสามัญ มากกว่าในกลุ่มยาต้นแบบ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ $p < .05$ และมีแนวโน้มในการใช้ยากันชักร่วมกัน 3–4 ชนิด มากกว่าในกลุ่มยาต้นแบบ คิดเป็นร้อยละ 34.2 และร้อยละ 12.1 ตามลำดับ โดยสูตรที่มีการใช้มากที่สุด ได้แก่ phenytoin injection + diazepam injection + gabapentin รองลงมา คือ phenytoin injection + gabapentin และ phenytoin injection + diazepam injection ตามลำดับ

ตารางที่ 8 รูปแบบการให้ยา phenytoin ในระยะ loading dose

	Seizure control			Seizure prophylaxis		
	ยาต้นแบบ (n = 43)	ยาชื่อสามัญ (n = 49)	p-value	ยาต้นแบบ (n = 41)	ยาชื่อสามัญ (n = 35)	p-value
Phenytoin- loading dose, n (%)			.23			.42
Proper dose	31 (72.0)	38 (77.6)		6 (14.6)	9 (25.7)	
Dose too low	1 (2.3)	2 (4.1)		1 (2.4)	0	
Dose too high	1 (2.3)	0		0	0	
No loading (new case)	7 (16.3)	7 (14.3)		29 (70.7)	23 (65.7)	
No loading (old case)	3 (7.0)	2 (4.1)		5 (12.2)	2 (5.7)	

*p-value < .05

จากตารางที่ 8 พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin เพื่อควบคุมอาการชัก ร้อยละ 72.0 และ 77.6 ตามลำดับ ได้รับยา loading dose ในขนาดที่เหมาะสมก่อนเริ่มยาในขนาด maintenance dose ในขณะที่กลุ่มที่ได้ phenytoin เพื่อป้องกันอาการชัก ถึงร้อยละ 70.7 และ 65.7 ไม่ได้รับยา loading dose แต่เริ่มยาในขนาด maintenance dose แทน

ปัจจัยที่มีผลต่อการใช้ยากันชักที่แตกต่างกันระหว่างยา phenytoin ต้นแบบและยาชื่อสามัญ

จากข้อมูลข้างต้น พบว่ามีการใช้ยากันชักเพื่อร่วมรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin ชื่อสามัญสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบ จึงได้นำมาข้อมูลปัจจัยพื้นฐานที่มีความแตกต่างกันของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมาวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยที่อาจส่งผลต่อระยะเวลาในการใช้ phenytoin และจำนวนการใช้ยากันชักร่วมรักษาที่แตกต่างกัน

ตารางที่ 9 ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาที่ได้ยา phenytoin และจำนวนยากันชักร่วมรักษา

		Correlations											
		ยาต้นแบบ						ยาชื่อสามัญ					
		Previous seizure	AED withdrawal	Infection/ Sepsis	No loading dose	ระยะเวลาที่ได้ยา phenytoin	จำนวนยากันชักร่วมรักษา	Previous seizure	AED withdrawal	Infection/ Sepsis	No loading dose	ระยะเวลาที่ได้ยา phenytoin	จำนวนยากันชักร่วมรักษา
Previous seizure	Pearson correlation	1.00	-.34	-.17	.17	.28	.56	1.00	-.73	.01	.10	.11	.00
	Sig.(2 tail)		.00*	.11	.13	.01*	.61		.00*	.96	.37	.33	1.00
	n	84	84	84	84	84	84	84	84	84	84	84	84
AED withdrawal	Pearson correlation	-.34	1.00	-.30	-.18	-.16	-.12	-.73	1.00	.12	-.18	-.04	-.04
	Sig.(2 tail)	.00*		.78	.11	.17	.28	.00		.29	.10	.74	.74
	n	84	84	84	84	84	84	84	84	84	84	84	84

ตารางที่ 9 ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาที่ได้ยา phenytoin และจำนวนยากันชักร่วมรักษา (ต่อ)

Infection / Sepsis	Pearson correlation	-.17	-.30	1.00	.02	+∞	-.88	.01	.12	1.00	-.26	-.76	-.22
	Sig.(2 tail)	.11	.78		.83	.00*	.49	.96	.29		.02*	.51	.05*
	n	84	84	84	84	84	84	84	84	84	84	84	84
No loading dose	Pearson correlation	.17	-.18	.02	1.00	.19	-.10	.10	-.18	-.26	1.00	.15	.31
	Sig.(2 tail)	.13	.11	.83		.09	.36	.37	.10	.02*		.19	.00*
	n	84	84	84	84	84	84	84	84	84	84	84	84
ระยะเวลาที่ได้ยา phenytoin	Pearson correlation	.28	-.16	+∞	.19	1.00	.23a	.11	-.04	-.76	.15	1.00	.24
	Sig.(2 tail)	.01*	.17	.00*	.09		.05	.33	.74	.51	.19		.03*
	n	84	84	84	84	84	76	84	84	84	84	84	84
จำนวนยากันชักร่วมรักษา	Pearson correlation	.06	-.12	-.08	-.10	.23	1.00	.00	-.04	-.22	.31	.24	1.00
	Sig.(2 tail)	.61	.28	.48	.36	.04*	84	1.00	.74	.05*	.00*	.03*	
	n	84	84	84	84	76		84	84	84	84	84	84

จากตารางที่ 9 พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin ต้นแบบ ระยะเวลาในการใช้ยา phenytoin มีความสัมพันธ์กับประวัติเป็นโรคลมชักเดิม ภาวะการติดเชื้อ และเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับจำนวนรายการยากันชักที่ใช้เพื่อร่วมรักษา นั่นคือ ผู้ป่วยที่มีประวัติการเป็นโรคลมชักเดิม หรือมีภาวะการติดเชื้อร่วมด้วย จะมีการใช้ยากันชัก phenytoin เป็นระยะเวลาที่นานขึ้น และยังพบว่าในผู้ที่มีการใช้ phenytoin เป็นระยะเวลานานขึ้น จะมีจำนวนรายการยากันชักที่ใช้ร่วมรักษาหลายรายการมากขึ้นอีกด้วย

ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา phenytoin ชื่อสามัญ พบว่าระยะเวลาที่ใช้ยา phenytoin มีความสัมพันธ์เป็นไปในทิศทางเดียวกันกับจำนวนรายการยากันชักที่ใช้ร่วมรักษา นั่นคือ ผู้ที่มีระยะเวลาการใช้ phenytoin นานขึ้น จะมีแนวโน้มในการใช้ยากันชักเพื่อร่วมรักษาหลายรายการมากขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่า จำนวนรายการยากันชักที่ใช้เพื่อร่วมรักษา มีความสัมพันธ์เป็นไปในทิศทางเดียวกันกับภาวะการติดเชื้อ การไม่ได้รับยา phenytoin loading dose ในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการใช้ยา phenytoin ต่อเนื่องมาก่อนหน้านี้อีกด้วย นั่นคือ ในผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อ หรือ sepsis และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากันชักสำหรับ loading dose จะมีการใช้ยากันชักเพื่อร่วมรักษาหลายรายการ สอดคล้องเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับระยะเวลาในการใช้ยา phenytoin ที่นานขึ้นอีกด้วย

ตารางที่ 10 การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

อาการไม่พึงประสงค์	ยาต้นแบบ (n = 84)	ยาชื่อสามัญ (n = 84)	p-value
Mental confusion	0	1 (1.2)	.37
Agitation	0	1 (1.2)	.32
Maculopapular rash	1 (1.2)	1 (1.2)	.32
Anaphylaxis	1 (1.2)	0	.32
Angioedema	0	1 (1.2)	.39
Thrombocytopenia	1 (1.2)	0	.32

ตารางที่ 10 ผลการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา phenytoin ในกลุ่มยาต้นแบบไม่แตกต่างจากกลุ่มยาชื่อสามัญ โดยในกลุ่มยาต้นแบบพบอาการไม่ประสงค์จากการใช้ยาจำนวน 3 ราย ได้แก่ maculopapular rash 1 ราย, anaphylaxis 1 ราย, และ thrombocytopenia 1 ราย ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาชื่อสามัญ พบอาการไม่ประสงค์จากการใช้ยาจำนวน 3 ราย โดยพบ mental confusion ร่วมกับ agitation 1 ราย, maculopapular rash 1 ราย, และ angioedema 1 ราย

ตารางที่ 11 สรุปผลการรักษา เมื่อผู้ป่วยจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

	Seizure control			Seizure prophylaxis		
	ยาต้นแบบ (n = 43)	ยาชื่อสามัญ (n = 49)	p-value	ยาต้นแบบ (n = 41)	ยาชื่อสามัญ (n = 35)	p-value
ระยะเวลาที่ควบคุมอาการชักได้, วัน (mean ± SD)	2.59 ± 1.67	2.58 ± 1.90	.75	3.23 ± 2.97	3.67 ± 3.67	.67
Length of stay (วัน)	6.75 ±5.93	5.76 ± 4.75	.08	12.05 ± 12.82	12.60 ± 10.66	1.0
ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาทั้งหมด	6129.01 ± 5829.14	3237.69 ± 3312.20	.19	8,835.40 ± 7,590.09	12,096.77 ± 15,879.27	<.01*
จำนวน phenytoin ที่ใช้ (vial)	8.29 + 4.88	8.43 + 5.28	.52	10.76 + 7.50	10.51 + 7.80	.89
ระยะเวลาที่มีการใช้ phenytoin (วัน)	3.10 + 1.63	2.81 + 0.76	.62	3.58 + 2.51	3.50 + 2.62	.52
ราคา/vial	249.31	200.00		249.31	200.00	
ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา phenytoin	1,826.34 + 1,323.40	1,685.71 + 1,055.15	.38	2,681.60 + 1,868.81	2,102.86 + 1,557.80	.38
D/C status						
Improve	39 (90.7)	49 (100.0)	.06	40 (97.6)	35 (100.0)	.54
Refer ไปสถานพยาบาลที่มีความพร้อม	3 (7.0)	0		1 (2.4)	0	
Against advised	1 (2.3)	0		0	0	

หมายเหตุ phenytoin ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือด originator brand ราคา 249.31 บาท/vial, ชนิด generic brand ราคา 200 บาท/vial อ้างอิงจากราคาทุนของโรงพยาบาลนครปฐม ณ วันที่ 1 สิงหาคม 2565 เมื่อเริ่มต้นการศึกษา และวันที่ 31 พฤษภาคม 2566 เมื่อสิ้นสุดการศึกษา

จากตารางที่ 11 แสดงสรุปผลการรักษาเมื่อผู้ป่วยจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ค่าใช้จ่ายทั้งหมดที่เกิดขึ้นในการรักษาขณะนอนโรงพยาบาล ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาทั้งหมด และค่าใช้จ่ายจากการใช้ยากันชัก phenytoin

1. กลุ่มที่ได้รับยา phenytoin เพื่อควบคุมอาการชัก (seizure control)

กลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบ มีจำนวนวันนอนไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ยาชื่อสามัญ คือ 6.75 + 5.93 วัน และ 5.76 + 4.75 วัน ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่า กลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบ มีจำนวน phenytoin ที่ใช้ ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา phenytoin และสภาพผู้ป่วยขณะจำหน่าย ในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

2. กลุ่มที่ได้รับยา phenytoin เพื่อป้องกันอาการชัก (seizure prophylaxis)

กลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบ มีจำนวนวันนอนไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ยาชื่อสามัญคือ 12.05 ± 12.82 วัน และ 12.60 ± 10.66 วัน ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าจำนวน phenytoin ที่ใช้ ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา phenytoin และสภาพผู้ป่วยขณะจำหน่าย ในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

จากการเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin เพื่อการควบคุมอาการชัก เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาเพื่อป้องกันอาการชัก พบว่าจำนวนวันนอนและค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นการจากใช้ยาทั้งหมด ในกลุ่มที่ได้ยาเพื่อป้องกันการชักจาก post-traumatic brain injury และ post-stroke seizure สูงกว่าในกลุ่มที่ใช้เพื่อการควบคุมอาการชัก เนื่องจากค่าใช้จ่ายด้านยาส่วนใหญ่เกิดจากค่ายาระหว่างการผ่าตัด การพักฟื้น และการป้องกันภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด ทำให้ต้องใช้เวลาในการรักษา การให้ยาปฏิชีวนะ และสังเกตอาการนานมากขึ้น

วิจารณ์

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา phenytoin ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือด ระหว่างยาชื่อสามัญ (generic brand) และยาต้นแบบ (originator brand) ด้วยวิธีการศึกษาแบบสังเกต (observative study) จากเหตุไปผลแบบย้อนหลัง (retrospective design) เพื่อใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นในการพิจารณาปรับยากันชัก phenytoin ชนิดฉีด ในกรณีที่ไม่สามารถจัดหายาต้นแบบได้

ในการศึกษานี้เก็บรวบรวมข้อมูล 2 ระยะ ได้แก่ ระยะที่ใช้ยาต้นแบบ และระยะที่ใช้ยาชื่อสามัญทดแทน โดยเว้นระยะในการเก็บข้อมูล 1 เดือนหลังสิ้นสุดการใช้ยาต้นแบบ เพื่อให้มั่นใจว่าผู้ป่วยกลุ่มถัดไปจะได้รับยาชื่อสามัญ ตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างพิจารณาจากผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin ตามช่วงเวลาที่กำหนด ในกลุ่มตัวอย่างที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปตามเกณฑ์ที่ระบุในการศึกษา โดยผู้ป่วยวิกฤต ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (end of life) ผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายไปยังสมอง (brain metastasis) และผู้ป่วยที่เสียชีวิต จะถูกคัดออกไม่นำมาวิเคราะห์ร่วมด้วย เนื่องจากมีปัจจัยเรื่องความรุนแรงของโรคร่วมเป็นตัวแปรกวนในการวิเคราะห์ข้อมูล ดังนั้น การศึกษานี้จึงไม่สามารถอ้างอิงประสิทธิภาพการใช้ยาในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤต หรือมีความรุนแรงของโรคร่วมอื่นๆได้

ในการวิเคราะห์ข้อมูลประสิทธิภาพของยา phenytoin นั้น ได้แบ่งออกเป็น 2 กรณี ตามวัตถุประสงค์ในการใช้ยา ได้แก่ กลุ่มที่ใช้ยาเพื่อควบคุมอาการชัก (seizure control) และกลุ่มที่ใช้ยาเพื่อป้องกันอาการชัก (seizure prophylaxis) ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1. ผลการศึกษาประสิทธิภาพของยา phenytoin ในการควบคุมอาการชัก

ผลการศึกษาพบว่า ยา phenytoin ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือด ชนิดที่เป็นยาต้นแบบ มีประสิทธิภาพ

ในการควบคุมอาการชักไม่แตกต่างกับยาชื่อสามัญ ทั้งในด้านระยะเวลาที่ควบคุมอาการชัก จำนวนวันนอนโรงพยาบาล และสภาวะของผู้ป่วยเมื่อจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (discharge status) ในผู้ป่วยที่มาด้วย generalized seizures, partial seizures, status epilepticus, และ post-traumatic seizure

ในประเทศไทยการศึกษาประสิทธิภาพของยากันชัก phenytoin ชนิดฉีด เปรียบเทียบระหว่างยาชื่อสามัญและยาต้นแบบยังมีค่อนข้างจำกัด แต่พบรายงานการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ของ Aaron และคณะ[17] ซึ่งศึกษาผลของการควบคุมอาการชักจากการใช้ยากันชักชื่อสามัญ และยาต้นแบบ 3 ชนิด ได้แก่ phenytoin (Dilantin), carbamazepine (Tegretol), และ valproic acid (Depakin) รวบรวมการศึกษาที่เป็น RCT และ meta analysis ระหว่าง ค.ศ. 1984 ถึง 2009 จำนวน 16 การศึกษา พบว่าประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชักของยาชื่อสามัญไม่แตกต่างกับยาต้นแบบ ในขณะที่กลุ่มยาชื่อสามัญพบความสัมพันธ์กับ “การสลับกลับมาใช้ยาต้นแบบ” และอัตราการใช้บริการด้านสุขภาพที่เพิ่มขึ้น ได้แก่ การติดตามผลของยาในเชิงเข้มข้นมากขึ้น จากการศึกษานี้พบว่ามีความสอดคล้องกับรายงานการทบทวนวรรณกรรมดังกล่าว ในด้านของประสิทธิภาพที่ไม่แตกต่างกันของยาชื่อสามัญและยาต้นแบบ แต่เนื่องจากช่วงที่มีการใช้ยาชื่อสามัญ เป็นช่วงที่โรงพยาบาลไม่มียาต้นแบบให้เลือกใช้หรือปรับสลับยาทำให้ไม่พบปัญหาการสลับกลับมาใช้ยาต้นแบบ แต่พบการปรับเพิ่มรายการยากันชักร่วมรักษาแทน ทั้งในกรณีที่ให้เพื่อป้องกันอาการชัก และในกรณีที่ยังไม่สามารถควบคุมอาการชักได้

2. ผลการศึกษาประสิทธิภาพของยา phenytoin ในการป้องกันอาการชัก

ปัจจุบันการพิจารณาเริ่มยากันชัก ในกรณีที่ผู้ป่วยถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชักแล้ว ตามคำจำกัดความของโรคลมชักของ International League Against Epilepsy (ILAE)[8] ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการชักอย่างน้อย 2 ครั้ง โดยไม่มีปัจจัยกระตุ้น และมีอาการชักห่างกันอย่างน้อย 24 ชั่วโมง แต่อาจพิจารณาเริ่มยากันชักในผู้ป่วยชักครั้งแรกที่ไม่มีตัวกระตุ้น แต่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดอาการชักซ้ำ หรือใช้เพื่อป้องกันการชักในผู้ที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ผู้ป่วยสมองบาดเจ็บรุนแรง เป็นต้น การศึกษานี้ มีการให้ยา phenytoin ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือด ในการป้องกันอาการชัก โดยจำแนกผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

2.1 การใช้ยาเพื่อป้องกัน post-traumatic brain injury : กรณีสมองบาดเจ็บ (traumatic brain injury : TBI) หลังได้รับ TBI operative แล้ว แนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บของราชวิทยาลัยประสาทศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย ฉบับปี 2562[9] ระบุเรื่องการพิจารณาให้ยากันชัก ในกลุ่มความเสี่ยงสูงเพื่อป้องกัน early post traumatic seizure (อาการชักภายใน 7 วันหลังสมองบาดเจ็บ) โดยพิจารณาดังต่อไปนี้ เป็นผู้ป่วยสมองบาดเจ็บรุนแรง[10,11] (severe TBI) ได้แก่ amnesia or loss of consciousness >24 hours, Glasgow coma scale 3–8 และ lesion-brain contusion, hematoma, เป็นผู้ป่วยที่มีอาการชักทันที หรือมีประวัติลมชักมาก่อน, ผู้ป่วยมี linear-depress skull fracture หรือ penetrating injury, posttraumatic amnesia > 30 นาที หรือเป็นผู้ป่วย chronic alcoholism ทั้งนี้ ได้แนะนำให้ใช้ยากันชัก phenytoin จนครบ 7 วันเพื่อป้องกัน early post traumatic seizure[12,13]

จากการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วย traumatic brain injury ได้รับ phenytoin ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดเพื่อป้องกัน early post traumatic seizure ทั้งหมด 38 ราย คิดเป็นร้อยละ 22.6 ของผู้ป่วยทั้งหมด มีระยะเวลาในการให้ยาเฉลี่ย 3.52 $\pm$ 2.53 วัน ก่อนปรับมาให้ในรูปแบบรับประทานต่อเนื่อง โดยประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชักของยาต้นแบบ ไม่แตกต่างกับยาชื่อสามัญ ทั้งในด้านระยะเวลาที่ควบคุมอาการชัก จำนวน

วันนอนโรงพยาบาล และสภาวะของผู้ป่วยเมื่อจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (discharge status) แต่พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาชื่อสามัญ มีการใช้ยากันชักอื่น ๆ ร่วมรักษามากกว่าในกลุ่มที่เป็นยาต้นแบบ

ผลของประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชักที่ไม่แตกต่างกันในการศึกษานี้สอดคล้องกับผลการศึกษาจากโรงพยาบาลสงขลานครินทร์[6]ก่อนหน้านี้ เรื่องการวัดระดับยา phenytoin ชนิด generic brand เพื่อใช้ป้องกัน early seizure ในผู้ป่วยบาดเจ็บที่ศีรษะ โดยวัดระดับยาในเลือดหลังได้รับยา phenytoin loading dose ตามด้วยขนาดปกติ ทุก 8 ชั่วโมง เจาะเลือดเมื่อให้ยาครบ 24 ชั่วโมง พบว่ามีผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาทั้งหมด 20 ราย และทุกรายมีระดับยา phenytoin ในเลือด อยู่ในระดับมาตรฐานที่มีผลต่อการรักษา (therapeutic level)

2.2 การใช้ยาเพื่อป้องกัน post-stroke seizure

การศึกษานี้ พบว่ามีการใช้ phenytoin ในการป้องกันอาการชักหลังการเกิด stroke (post-stroke seizure) ตามนิยามของ International League Against Epilepsy (ILAE) ระบุว่าผู้ป่วยที่มีภาวะชักครั้งแรกตามหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ถือว่าเป็นกลุ่มที่มีรอยโรคในสมอง (structural epilepsy) แล้ว มีโอกาสในการเกิดชักครั้งต่อไปได้สูงถึงราวร้อยละ 70[14] อาการชักที่เกิดขึ้นหลังจากการเกิดโรคหลอดเลือดสมองภายใน 7 วัน เรียกว่า early seizures หรือ acute symptomatic seizures เชื่อว่าเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึมเฉพาะที่ ส่งผลให้ seizure threshold ลดลงเพียงชั่วคราว และมักจะไม่เกิดขึ้นซ้ำอีก หากปัจจัยกระตุ้นนั้นหมดไป ในกรณีที่การชักเกิดขึ้นหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองไปแล้วมากกว่า 7 วัน เรียกว่า late seizure or poststroke epilepsy ซึ่งรอยโรคที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมองจะทำให้เกิด epileptogenesis คือ การเปลี่ยนแปลงของวงจรระบบประสาทอย่างถาวร

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในสมอง (hemorrhagic stroke) มีโอกาสเกิดอาการชักตามมาได้ถึงร้อยละ 16–42 โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีเลือดออกบริเวณผิวสมอง (cortical bleeding) อายุน้อย และมีเลือดออกปริมาณมาก ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน (ischemic stroke) พบว่าเกิดอาการชักตามมาได้ ประมาณร้อยละ 2.3–27 โดยมีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ตำแหน่งของหลอดเลือดอุดตันที่บริเวณผิวสมอง (cortical lesion) โดยเฉพาะ anterior circulation stroke การทำหัตถการทางสมองภายหลังการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน (neurosurgical procedure) การแนะนำการให้ยากันชัก เพื่อป้องกันการชักหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ในกรณีที่มีแนวโน้มในการเกิดภาวะชักได้สูง ได้แก่ ในระยะแรกของผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองจากหลอดเลือดแดงโป่งพอง (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงคือกลุ่มที่มีความหนาของ ลิ่มเลือดที่ออกมามาก (thickness of aSAH clot), มีภาวะเลือดออกในเนื้อสมองร่วมด้วย (associated intracerebral hematoma), มีภาวะเลือดออกซ้ำ (rebleeding), มีภาวะเนื้อสมองตายร่วมด้วย, อาการทางระบบประสาทรุนแรง, และมีประวัติความดันโลหิตสูง[15]

จากการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วย post stroke ได้รับ phenytoin ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือด เพื่อป้องกัน early seizures หรือ acute symptomatic seizures ทั้งหมด 38 ราย คิดเป็นร้อยละ 22.6 ของผู้ป่วยทั้งหมด มีระยะเวลาในการให้ยาเฉลี่ย 2.96 ± 1.20 วัน ก่อนปรับมาให้ในรูปแบบรับประทานต่อเนื่อง โดยประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชักของยาต้นแบบไม่แตกต่างกับยาชื่อสามัญ ทั้งในด้านระยะเวลาที่ควบคุมอาการชัก จำนวนวันนอนโรงพยาบาล และสภาวะของผู้ป่วยเมื่อจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (discharge status) แต่พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาชื่อสามัญมีการใช้ยากันชักอื่น ๆ ร่วมรักษามากกว่าในกลุ่มยาต้นแบบ

จากข้อมูลข้างต้น พบว่ามีแนวโน้มการใช้ยากันชักเพื่อร่วมรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin ชื่อสามัญ สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบ ทั้งในการให้ยาเพื่อควบคุมอาการและป้องกันอาการชัก จากการนำมาข้อมูลปัจจัยพื้นฐานที่มีความแตกต่างกันของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม มาวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยที่อาจส่งผลต่อระยะเวลาในการใช้ phenytoin และจำนวนการใช้ยากันชักร่วมรักษาที่แตกต่างกัน พบว่า

- กลุ่มที่ได้รับยา phenytoin ต้นแบบที่มีประวัติการเป็นโรคลมชักเดิม และการมีภาวะการติดเชื้อร่วมด้วย จะมีการใช้ยากันชัก phenytoin เป็นระยะเวลาที่นานขึ้น และมีความสัมพันธ์กับจำนวนรายการยากันชักที่ใช้ร่วมรักษาที่มากขึ้นอีกด้วย
- กลุ่มที่ได้รับยา phenytoin ชื่อสามัญ พบว่า ผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการใช้ phenytoin นานขึ้น จะมีแนวโน้มในการใช้ยากันชักเพื่อร่วมรักษาหลายรายการมากขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อ และในรายที่ไม่ได้รับยากันชักสำหรับ loading dose จะมีการใช้ยากันชักเพื่อร่วมรักษาหลายรายการมากขึ้น สอดคล้องเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับระยะเวลาในการใช้ยา phenytoin ที่นานขึ้นอีกด้วย

3. ผลการศึกษาความปลอดภัยจากการใช้ยา

ผลการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา phenytoin ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน โดยในกลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบ พบอาการไม่ประสงค์จากการใช้ยาจำนวน 3 ราย เป็น maculopapular rash 1 ราย, anaphylaxis 1 ราย, และthrombocytopenia 1 ราย ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาชื่อสามัญ พบอาการไม่ประสงค์จากการใช้ยาจำนวน 3 ราย โดยพบ mental confusion ร่วมกับ agitation 1 ราย, maculopapular rash 1 ราย, และ angioedema 1 ราย

4. การเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจากการใช้ยากันชัก phenytoin

กลุ่มที่ให้ยา phenytoin ด้วยวัตถุประสงค์**เพื่อควบคุมอาการชัก** (seizure control) พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบและยาชื่อสามัญ มีจำนวนวันนอน จำนวน phenytoin ที่ใช้ ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา phenytoin และสภาวะของผู้ป่วยเมื่อจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลไม่แตกต่างกัน

กลุ่มที่ให้ยา phenytoin ด้วยวัตถุประสงค์**เพื่อป้องกันอาการชัก** (seizure prophylaxis) จาก post-traumatic brain injury และโรคหลอดเลือดสมอง (post-stroke seizure) พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบและยาชื่อสามัญ มีจำนวนวันนอน จำนวน phenytoin ที่ใช้ ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา phenytoin และสภาวะของผู้ป่วยเมื่อจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลไม่แตกต่างกัน

ราคายาที่ใช้ในการคำนวณในการศึกษานี้อ้างอิงจากราคาทุนที่โรงพยาบาลนครปฐมซื้อจากบริษัทผู้จำหน่ายโดย ตรง ซึ่งมีราคาคงที่ตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา นั่นคือ phenytoin ชนิดยาต้นแบบ ราคา 249.31 บาท/vial ชนิดยาชื่อสามัญ ราคา 200 บาท/vial การปรับยาต้นแบบเป็นยาชื่อสามัญในการศึกษานี้ สามารถลดค่าใช้จ่ายจากการใช้ยา phenytoin เท่ากับ 15,910.43 บาท แต่อาจต้องปรับเพิ่มค่ายากันชักร่วมรักษาอื่นๆ ในผู้ป่วยบางราย

การศึกษานี้ยังพบข้อจำกัดหลายประการทั้งการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง ไม่ได้พิจารณาผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤต หรือมีความรุนแรงของโรคร่วมอื่นๆ ด้วย จึงไม่สามารถอ้างอิงการศึกษานี้ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้ การคำนวณกลุ่มตัวอย่างเบื้องต้นพิจารณาจากประชากรที่มีการใช้ยาทั้งหมดในโรงพยาบาล แต่ในการวิเคราะห์ผลจำเป็นต้องจำแนกกลุ่มตัวอย่างออกเป็น 2 กลุ่มตามวัตถุประสงค์ในการใช้ยา ได้แก่ การใช้เพื่อควบคุมอาการชัก และเพื่อป้องกันอาการชักจาก post-traumatic brain injury หรือ post-stroke seizure ส่งผลในกลุ่มตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์ในแต่ละกลุ่มมีจำนวนลดลง จนพบความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐาน

ของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ทั้งนี้ การเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างในทั้ง 2 กลุ่มให้มากขึ้น รวมถึงการปรับเกณฑ์การคัดเลือก โดยพิจารณาแยกระหว่างการได้ยาเพื่อควบคุมอาการหรือป้องกันอาการชักออกจากกัน จะทำให้การวิเคราะห์ข้อมูลมีความน่าเชื่อถือยิ่งขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่า การพิจารณาบันทึกข้อมูลการหยุดชัก มาจากดุลยพินิจของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น ไม่ได้ใช้เครื่องมือ EEG ในการยืนยันผลการควบคุมอาการชัก ซึ่งเป็นสาเหตุของความคลาดเคลื่อนในการคำนวณระยะเวลาที่ควบคุมอาการชักอีกด้วย

สรุป

ยากันชัก phenytoin ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือด generic brand มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชัก และป้องกันอาการชัก ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป และไม่อยู่ในระยะวิกฤต ไม่แตกต่างกับยาที่เป็นยาต้นแบบ ทั้งในด้านระยะเวลาที่ควบคุมอาการชัก จำนวนวันนอนโรงพยาบาล ค่าใช้จ่ายในการใช้ยา phenytoin และสภาวะของผู้ป่วยเมื่อจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (discharge status) แต่ในกลุ่มที่เป็นยาชื่อสามัญ มีแนวโน้มในการใช้ยากันชักเพื่อร่วมรักษามากกว่า โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบ ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาการใช้ยา phenytoin ที่เพิ่มขึ้น และการใช้ยากันชักร่วมรักษาที่มากขึ้น ได้แก่ ประวัติการเป็นโรคลมชักเดิม และการมีภาวะการติดเชื้อร่วมด้วย ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาชื่อสามัญ พบว่าภาวะการติดเชื้อ และการไม่ได้รับยากันชักสำหรับ loading dose มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาในการใช้ยา phenytoin ที่เพิ่มขึ้น และการใช้ยากันชักเพื่อร่วมรักษาหลายรายการมากขึ้น ผลการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณท่านผู้อำนวยการโรงพยาบาลนครปฐม ท่าน นพ.สุรชัย โชคครรชิตไชย ที่กรุณาให้คำปรึกษาและสนับสนุนให้เกิดงานวิจัยนี้ขึ้นมา ทีมอายุรแพทย์และศัลยแพทย์ สาขาประสาทวิทยา โรงพยาบาลนครปฐม ที่กรุณาให้คำปรึกษาและแนะนำเรื่องการเก็บข้อมูล งานวิจัยนี้สามารถสำเร็จลุล่วงด้วยดีจากความร่วมมือและแรงสนับสนุนของทีมบริบาลเภสัชกรรม กลุ่มงานเภสัชกรรม ทีมพยาบาลประจำหอผู้ป่วย Stroke unit, ไอซียู ศัลยประสาท และจากความกรุณาของ ภญ.นริศรา ตั้งเฮงอนันต์, ภญ.กนิษฐา สวัสดิวิชัย สำหรับการช่วยเก็บข้อมูล ผู้วิจัยขอขอบพระคุณทุกท่านที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการศึกษาวิจัยมา ณ ที่นี้

เอกสารอ้างอิง

1. Center for Drug Evaluation and Research, United States Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry: Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an ANDA, 2013. https://www.fda.gov/media/87219/download. Accessed December 14, 2019.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicine Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr**,2010. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation bioequivalence-rev1_en.pdf. Accessed December 10, 2019.

3. ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioequivalence Studies, Revision 1, 2015. http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law04-Notification-ThFDA/ASEAN-Guideline-Conduct-Bioequivalence-1.PDF. Accessed December 8, 2019.
4. รายการผลิตภัณฑ์ยาสามัญใหม่ที่มีความเท่าเทียมในการบำบัดรักษากับยาต้นแบบ ฉบับที่ 5 (พ.ศ. 2552– 2558). สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. 2557.
5. สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข.https://website.bdn.go.th/th/service/ detail/ nGW4ZDWewEb3QWewEb3Q
6. สงวนสิน รัตนเลิศ, ศักดิ์ชัย แซ่เฮ้ง, ฐากูร เอี้ยวสกุล. ระดับยาฟีไนทอย (Phenytoin) ณ 24 ชั่วโมงแรกหลังได้รับยาในผู้ป่วยบาดเจ็บที่ศีรษะ. วารสารประสาทศัลยศาสตร์. ปีที่ 1 ฉบับที่ 1 มกราคม–มีนาคม 2553; 8–11.
7. สมศักดิ์ เทียมเก่า, พิมพร พรหมคำตัน, ศิริพร เทียมเก่า: ประสิทธิภาพการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักด้วยยา levetiracetam ชื่อสามัญ : Thai journal of Neurology 2022;38(2):39–47.
8. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia 2014;55:475–82.
9. ราชวิทยาลัยประสาทศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย, กรมการแพทย์, สถาบันประสาทวิทยา และคณะ. แนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บ (clinical practice guidelines for traumatic brain injury) พ.ศ. 2562 นนทบุรี :)
10. Chang BS, Lowenstein HD :Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: Neurology 2003;60:10–6.
11. Rebecca M Verellen ,Jose E Cavazos : Post-traumatic epilepsy :an overview. Therapy 2010;7(5):527–31
12. Chen JW, Ruff RL, Eavey R, Wasterlain CG: Posttraumatic epilepsy and treatment. J. Rehabil. Res. Dev. 2009;46(6): 685–96.
13. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. Epilepsia 2009; 50: 1102–8.
14. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. Stroke 2012; 43: 1711–37.
15. Krittika Siritanan. Poststroke seizure and poststroke epilepsy. J Thai Stroke Soc. 2020; Vol 19 (1): 33–42.
16. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Antiepileptic drugs: updated advice on switching between different manufacturers' products. https://www.gov.uk/drug-safety-update/antiepileptic-drugs-updated-advice-on-switching-between-different-manufacturers-products
17. Aaron S, Margaret R, Ellen J, et al. Seizure Outcomes Following Use of Generic vs. Brand-Name Antiepileptic Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs. 2010 Mar 26; 70(5): 605–21.