

การศึกษาแนวโน้มการใช้ยากันชัก ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีภาวะชักต่อเนื่อง

ปานจิศา มานะศิริสุข¹, นันทพรพรรณ เขียนธินันท์^{1,4}, สมศักดิ์ เทียมเมเก่า^{2,4}, ลุณี เลิศสินอุดม^{3,4},

ธัญญาพร สุนทรกาล¹, กลุ่มวิจัยโรคลมชักแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น⁴

¹งานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

³สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

⁴กลุ่มวิจัยโรคลมชักแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

หลักการและวัตถุประสงค์

ภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus; SE) เป็นภาวะฉุกเฉินทางระบบประสาท ปัจจุบันยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous antiepileptic drugs; IV AEDs) มีทั้งยากันชักกลุ่มมาตรฐานและยากันชักกลุ่มใหม่ จึงนำมาซึ่งการศึกษาแนวโน้มและมูลค่าการใช้ IV AEDs ในผู้ป่วย SE

วิธีการศึกษา

การศึกษาเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์โรงพยาบาลระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2558 - 30 กันยายน 2561 ในผู้ป่วย SE ที่ใช้ IV AEDs 4 รายการ ได้แก่ phenytoin, sodium valproate, phenobarbital และ levetiracetam ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์

ผลการศึกษา

ผู้ป่วย SE 190 คน เป็นชาย 93 คน และหญิง 97 คน มีอายุเฉลี่ย 39.14 ปี \pm 24.24 เมื่อพิจารณา

จำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษากับการใช้ยากันชักกลุ่มมาตรฐาน พบว่า phenytoin และ phenobarbital มีสัดส่วนลดลงในแต่ละปี (phenytoin; ปีงบประมาณ 2559 ร้อยละ 39.20, ปีงบประมาณ 2560 ร้อยละ 36.64, ปีงบประมาณ 2561 ร้อยละ 33.60 และ phenobarbital ปีงบประมาณ 2559 ร้อยละ 14.86, ปีงบประมาณ 2560 ร้อยละ 14.85, ปีงบประมาณ 2561 ร้อยละ 5.60) ส่วน sodium valproate พบว่ามีสัดส่วนเพิ่มขึ้นในปี 2561 (ปีงบประมาณ 2559 ร้อยละ 14.86, ปีงบประมาณ 2560 ร้อยละ 13.86, ปีงบประมาณ 2561 ร้อยละ 16.80) หากพิจารณาภาพรวมสัดส่วนจำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษาที่ใช้ยากันชักกลุ่มมาตรฐานพบว่ามีสัดส่วนลดลงในแต่ละปี (ปีงบประมาณ 2559 ร้อยละ 68.92, ปีงบประมาณ 2560 ร้อยละ 65.35, ปีงบประมาณ 2561 ร้อยละ 56.00) และยากันชักกลุ่มใหม่เพิ่มขึ้นในแต่ละปี (ปีงบประมาณ 2559 ร้อยละ 31.08, ปีงบประมาณ 2560 ร้อยละ 34.65, ปีงบประมาณ 2561 ร้อยละ 44.00) นอกจากนี้พบว่ายากันชักที่แพทย์เลือกใช้เป็น first-line

treatment ที่มีสัดส่วนเพิ่มมากขึ้น คือ ยากันชักกลุ่มใหม่ (ปีงบประมาณ 2559 ร้อยละ 28.57, ปีงบประมาณ 2560 ร้อยละ 30.00, ปีงบประมาณ 2561 ร้อยละ 47.78) ส่วนมูลค่าของยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำที่มีมูลค่าการสั่งใช้ยาสูงสุดคือ levetiracetam มีมูลค่า 12,552.71 USD รองลงมาคือ phenytoin มีมูลค่า 5,056.90 USD, sodium valproate มีมูลค่า 4,773.65 USD และ phenobarbital มีมูลค่า 1,089.64 USD ตามลำดับ

สรุป

จากแนวโน้มการเลือกใช้อายากันชักกลุ่มใหม่ ที่เพิ่มมากขึ้น แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มการเลือกใช้อายากันชัก IV AEDs ของแพทย์ที่เปลี่ยนแปลงไป ดังนั้นจึงควรนำมาประเมินการจัดการจัดหา และควบคุม กำกับกรการใช้ยาในโรงพยาบาลต่อไป เพื่อเป็นการใช้ยาที่สมเหตุผล รวมทั้งสามารถลดค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลได้

คำสำคัญ: แนวโน้ม, ยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

บทนำ

ภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus; SE) คือ การเกิดภาวะชักซ้ำนานมากกว่า 5 นาที แล้วไม่หยุดชักและไม่พบการฟื้นคืนสติในช่วงระหว่างการชัก ซึ่งถือว่าเป็นภาวะฉุกเฉินทางระบบประสาท ส่งผลทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะทุพพลภาพและเสียชีวิตได้ ภาวะนี้พบได้ทั้งภาวะชักต่อเนื่องเกร็งกระตุก (convulsive status epilepticus; CSE) และภาวะชักต่อเนื่องไม่เกร็งกระตุก (non-convulsive status epilepticus; NCSE)¹ โดยสาเหตุของการเกิดภาวะ SE เนื่องมาจากความไม่สมดุลระหว่างกระบวนการยับยั้งและการกระตุ้นให้เกิดชัก กล่าวคือกระบวนการกระตุ้นให้ชักมีมากกว่ากระบวนการยับยั้ง และถ้ากระบวนการดังกล่าวเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องภาวะ SE ก็จะดำเนินไปเป็น refractory SE ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาส่งผลให้มีอัตราการเสียชีวิตสูง โดยอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย SE กรณีที่สามารถควบคุมการชักได้ภายใน 1 ชั่วโมง หลังจากเริ่มมีอาการชักมีอัตราการเสียชีวิต

ไม่เกิน ร้อยละ 10 แต่ถ้าวการชักนั้นไม่สามารถควบคุมได้ภายใน 1 ชั่วโมง หรือเกิดภาวะ RSE จะมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 50 ดังนั้นการรักษา SE ที่สำคัญ คือการควบคุมการชักให้หยุดได้ภายใน 1 ชั่วโมงแรกหลังจากมีอาการ^{2,3}

โดยยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำที่ใช้ในการรักษามี 2 กลุ่ม ยากันชักกลุ่มมาตรฐาน (conventional antiepileptic drugs) ที่นิยมใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ phenytoin, phenobarbital และ sodium valproate และยากันชักกลุ่มใหม่ (new antiepileptic drugs) ที่สามารถนำมาใช้ในการรักษาภาวะชักต่อเนื่อง ได้แก่ levetiracetam และ lacosamide^{4,5} แนวทางการรักษาภาวะชักต่อเนื่อง จาก European Federation of Neurological Societies guidelines (EFNS guideline) ยังคงแนะนำให้ใช้ phenytoin หรือ fosphenytoin เป็น first-line treatment สำหรับรักษาภาวะชักต่อเนื่องระยะที่ 2 (established SE) รวมถึงจาก Neurocritical Care Society and

the American Epilepsy Society พบว่าแนะนำ sodium valproate (คุณภาพของหลักฐานระดับ 1) phenytoin (คุณภาพของหลักฐานระดับ 2) และ levetiracetam (คุณภาพของหลักฐานระดับ 3)⁶ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Alvarez V และคณะ⁷ ได้ศึกษาายากันชักที่ใช้เป็น second-line treatment ภายหลังจากการได้รับยากลุ่ม benzodiazepine ในการรักษาภาวะชักต่อเนื่อง พบว่าความล้มเหลวในการควบคุมภาวะชักต่อเนื่องของยา sodium valproate ร้อยละ 25.4, phenytoin ร้อยละ 41.4 และ levetiracetam ร้อยละ 48.3 และพบว่าความล้มเหลวในการควบคุมภาวะชักต่อเนื่องของยา levetiracetam มากกว่า sodium valproate (levetiracetam: odds ratio 16.8, 95% confidence interval 6.0-31.4 และ sodium valproate : odds ratio 2.69, 95% confidence interval 1.19-6.08)

ซึ่งในโรงพยาบาลศรีนครินทร์มีทั้งยากลุ่มมาตรฐานและยากลุ่มใหม่หลายตัว เพื่อให้เห็นถึงแนวโน้มในการใช้ยาของผู้ป่วย และใช้ประกอบการตัดสินใจของแพทย์ในการเลือกใช้อย่างสมเหตุผลในการรักษาผู้ป่วย ทำให้ผู้วิจัยสนใจศึกษาแนวโน้มของการใช้ยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในยากันชักกลุ่มมาตรฐานและกลุ่มใหม่ในผู้ป่วยที่มีภาวะชักต่อเนื่อง

วัตถุประสงค์การศึกษา

1. เพื่อศึกษาแนวโน้มการใช้ยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีภาวะชักต่อเนื่อง ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

2. เพื่อศึกษามูลค่าการใช้ยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีภาวะชักต่อเนื่อง ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา

การศึกษาเชิงพรรณนา แบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective descriptive study)

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus) และได้รับยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 4 รายการ ได้แก่ phenytoin (250mg/vial), sodium valproate (400mg/vial), phenobarbital (200mg/vial) และ levetiracetam (500mg/vial) ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จากบันทึกเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์โรงพยาบาลระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2558 - 30 กันยายน 2561

วิธีการศึกษา

โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากบันทึกเวชระเบียน และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์โรงพยาบาล ประกอบด้วยข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ ชนิดของภาวะชัก และข้อมูลเกี่ยวกับการรักษา ได้แก่ จำนวนผู้ป่วย จำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ชนิดของยา จำนวนยา และมูลค่ายา โดยทำการศึกษาแนวโน้มระหว่างผู้ป่วยที่มีภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus)

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้ศึกษานำมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติ

เชิงพรรณนา (descriptive statistic) และนำเสนอข้อมูลโดยการแจกแจงความถี่ ร้อยละ และค่าเฉลี่ย

การศึกษานี้ได้ผ่านการเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่ HE621052 ลงวันที่ 17 มกราคม 2562

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่มีภาวะชักต่อเนื่อง จำนวน 190 คน เป็นเพศชาย 93 คน (ร้อยละ 48.95) และหญิง 97 คน (ร้อยละ 51.05) มีอายุตั้งแต่ 0-95 ปี (อายุเฉลี่ย 39.14 ปี) โดยพบว่าในช่วงอายุ 0-18 ปี 63 คน (ร้อยละ 33.16) และมากกว่า 18 ปีขึ้นไป 127 คน

ตารางที่ 1 จำนวนผู้ป่วยและจำนวนครั้งที่ได้รับการรักษาของผู้ป่วยภาวะชักต่อเนื่องที่ได้รับยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แยกตามชนิดของยา

ชนิดยากันชัก	จำนวนผู้ป่วย	จำนวนครั้งที่ได้รับการรักษา (ร้อยละ)
Phenytoin	80	108 (36.00)
Sodium valproate	43	46 (15.33)
Phenobarbital	28	33 (11.00)
Levetiracetam	87	113 (37.67)

*หมายเหตุ: ผู้ป่วย 1 คน อาจได้รับยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำมากกว่า 1 ชนิดต่อครั้งที่ได้รับการรักษา (ผู้ป่วยที่ได้รับยา 1 ชนิด = 119 คน, 2 ชนิด = 42 คน, 3 ชนิด = 24 คน และ 4 ชนิด = 5 คน ตามลำดับ)

จากการเปรียบเทียบจำนวนครั้งที่ได้รับการรักษาของผู้ป่วยภาวะชักต่อเนื่องที่ได้รับยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2559 - 2561 พบว่ายากันชักที่แพทย์เลือกใช้เป็น first-line therapy มากที่สุด คือ phenytoin (87 ครั้ง, ร้อยละ 41.63) รองลงมาคือ levetiracetam

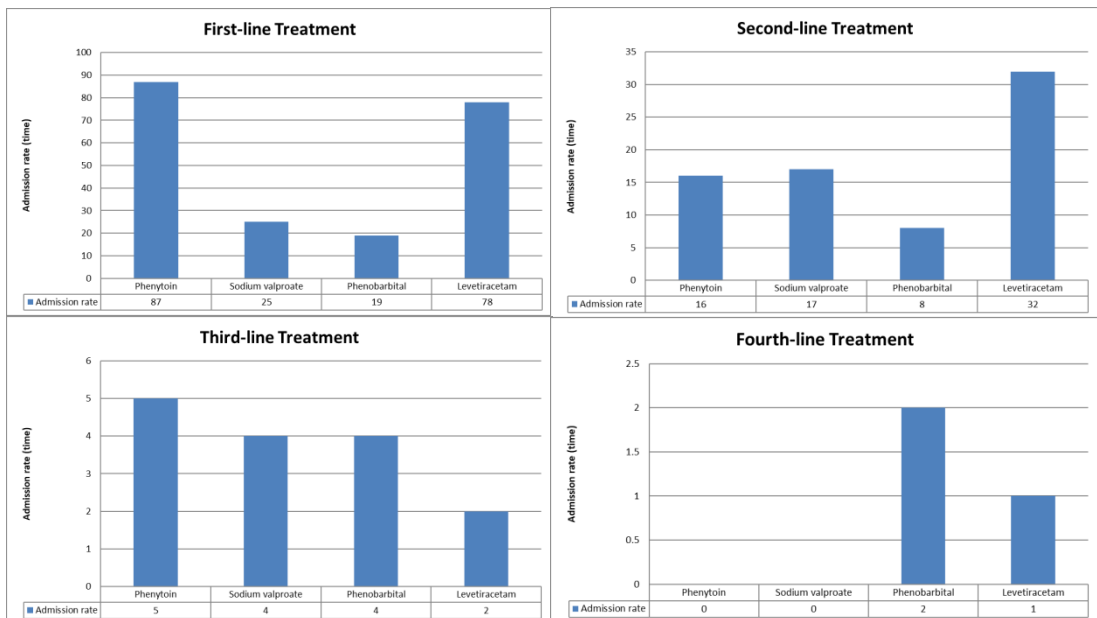
(ร้อยละ 66.84) จากผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้ารับการรักษาดังแต่ปีงบประมาณ 2559 - 2561 ซึ่งมีทั้งผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำชนิดเดียวหรือมากกว่า 1 ชนิด โดยมีจำนวนผู้ป่วยและจำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษาที่ใช้ยากันชักกลุ่มใหม่ (levetiracetam) จำนวน 87 คน จากการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล 113 ครั้ง และใช้ยากันชักกลุ่มมาตรฐานจำนวน 151 คน จากการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล 187 ครั้ง (phenytoin จำนวน 80 คน จากการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล 108 ครั้ง, sodium valproate 43 คน จากการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล 46 ครั้ง และ phenobarbital 28 คน จากการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล 33 ครั้ง) ดังแสดงในตารางที่ 1

(78 ครั้ง, ร้อยละ 37.32), sodium valproate (25 ครั้ง, ร้อยละ 11.96) และ phenobarbital (19 ครั้ง, ร้อยละ 9.09) ตามลำดับ ส่วนยาที่แพทย์เลือกใช้เป็น second-line therapy มากที่สุด คือ levetiracetam (32 ครั้ง, ร้อยละ 43.83) รองลงมาคือ sodium valproate (17 ครั้ง, ร้อยละ 23.29),

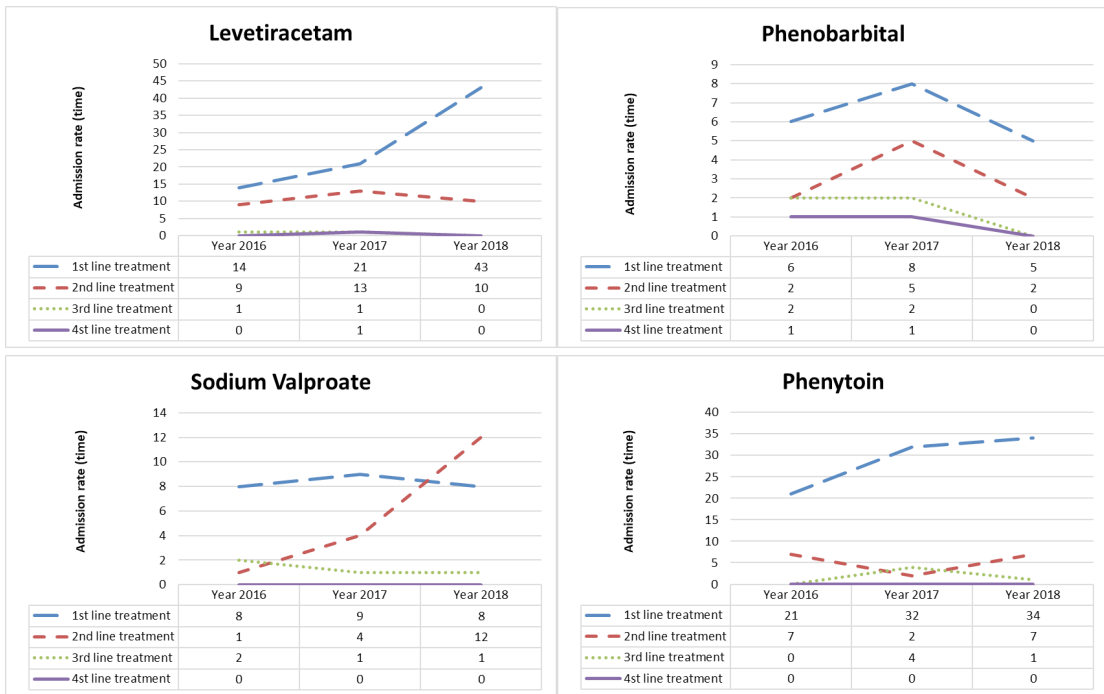
phenytoin (16 ครั้ง, ร้อยละ 21.92) และ phenobarbital (8 ครั้ง, ร้อยละ 10.96) ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 1

หากพิจารณาแนวโน้มการเลือกใช้ยาพบว่า ยากันชักกลุ่มใหม่มีสัดส่วนที่แพทย์เลือกใช้เป็น first-line treatment เพิ่มมากขึ้น (ปีงบประมาณ

2559 ร้อยละ 28.57, ปีงบประมาณ 2560 ร้อยละ 30.00, ปีงบประมาณ 2561 ร้อยละ 47.78) โดยพบว่าปีงบประมาณ 2561 มีจำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษาที่แพทย์เลือกใช้ levetiracetam เป็น first-line treatment มากกว่า phenytoin (34 และ 43 ครั้ง) ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 1 จำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษของผู้ป่วยภาวะชักต่อเนื่องที่ได้รับยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แยกตามอันดับการเลือกใช้ยา



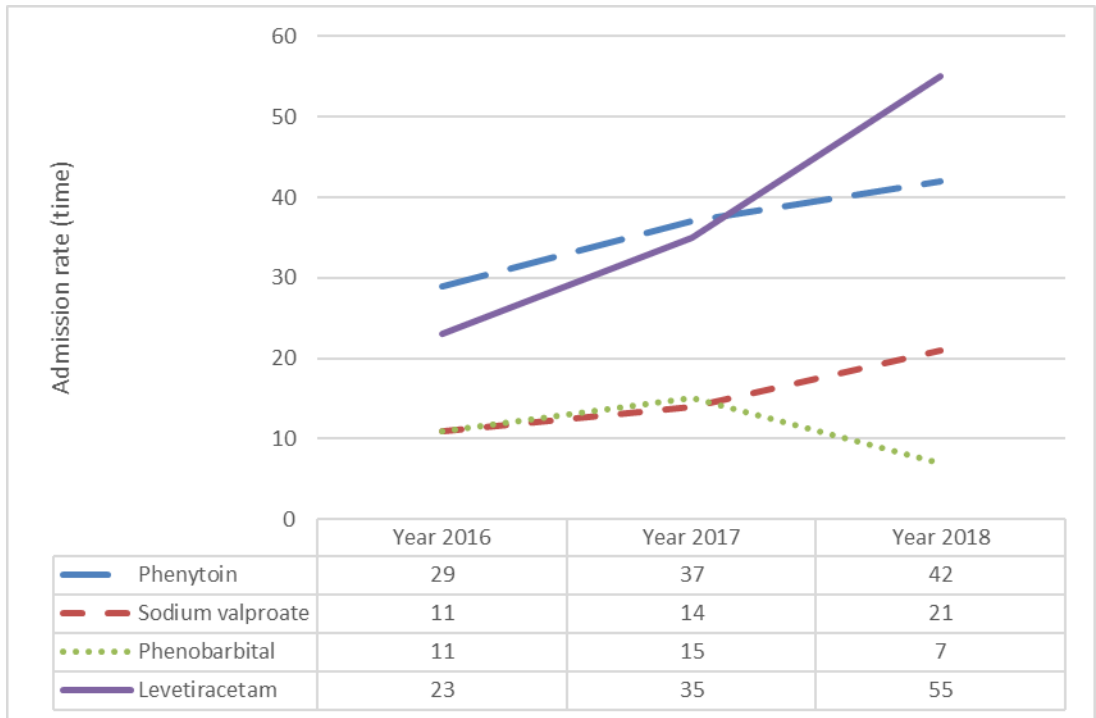
รูปที่ 2 แนวโน้มจำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษาของผู้ป่วยภาวะชักต่อเนื่องที่ได้รับยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำแต่ละชนิด แยกตามอันดับการเลือกใช้ยา

จากการเปรียบเทียบจำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษาของผู้ป่วยภาวะชักต่อเนื่องที่ได้รับยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2559 - 2561 พบว่าจำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษา มีสัดส่วนเพิ่มขึ้นในแต่ละปี ซึ่งปีงบประมาณ 2559 จำนวน 74 ครั้ง, ปีงบประมาณ 2560 จำนวน 101 ครั้ง และปีงบประมาณ 2561 จำนวน 125 ครั้ง ตามลำดับ หากพิจารณาจำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษา กับการใช้ยากันชักกลุ่มมาตรฐาน พบว่า phenytoin และ phenobarbital มีสัดส่วนลดลงในแต่ละปี (phenytoin; ปีงบประมาณ 2559 ร้อยละ 39.20, ปีงบประมาณ 2560 ร้อยละ 36.64, ปีงบประมาณ 2561 ร้อยละ 33.60 และ pheno-

barbital ปีงบประมาณ 2559 ร้อยละ 14.86, ปีงบประมาณ 2560 ร้อยละ 14.85, ปีงบประมาณ 2561 ร้อยละ 5.60) ส่วน sodium valproate พบว่ามีสัดส่วนเพิ่มขึ้นในปี 2561 (ปีงบประมาณ 2559 ร้อยละ 14.86, ปีงบประมาณ 2560 ร้อยละ 13.86, ปีงบประมาณ 2561 ร้อยละ 16.80) หากพิจารณาภาพรวมสัดส่วนจำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษาที่ใช้ยากันชักกลุ่มมาตรฐานพบว่าลดลงในแต่ละปี (ปีงบประมาณ 2559 ร้อยละ 68.92, ปีงบประมาณ 2560 ร้อยละ 65.35, ปีงบประมาณ 2561 ร้อยละ 56.00) และยากันชักกลุ่มใหม่เพิ่มขึ้นในแต่ละปี (ปีงบประมาณ 2559 ร้อยละ 31.08, ปีงบประมาณ 2560 ร้อยละ 34.65, ปีงบประมาณ

2561 ร้อยละ 44.00) และหากเปรียบเทียบตามชนิดของยา พบว่ายากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำที่มีจำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษามากที่สุด คือ levetiracetam (113 ครั้ง, ร้อยละ 37.67) รองลง

มาคือ phenytoin (108 ครั้ง, ร้อยละ 30.00), sodium valproate (46 ครั้ง, ร้อยละ 15.33) และ phenobarbital (33 ครั้ง, ร้อยละ 11.00) ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 จำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษของผู้ป่วยภาวะชักต่อเนื่องที่ได้รับยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แยกตามชนิดของยา

จากการเปรียบเทียบจำนวนยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำที่มีการสั่งใช้ ในผู้ป่วยที่มีภาวะชักต่อเนื่อง ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2559 - 2561 พบว่า levetiracetam เป็นยาที่มีจำนวนการสั่งใช้มากที่สุด คือ 858 vial (มูลค่า 12,553.23 USD)

รองลงมาคือ phenytoin จำนวน 524 vial (มูลค่า 5,059.92 USD), sodium valproate จำนวน 449 vial (มูลค่า 3,211.63 USD) และ phenobarbital จำนวน 326 vial (มูลค่า 1,089.64 USD) ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 จำนวนยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และมูลค่ายากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำที่มีการสั่งใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะชักต่อเนื่อง แยกตามชนิดของยา

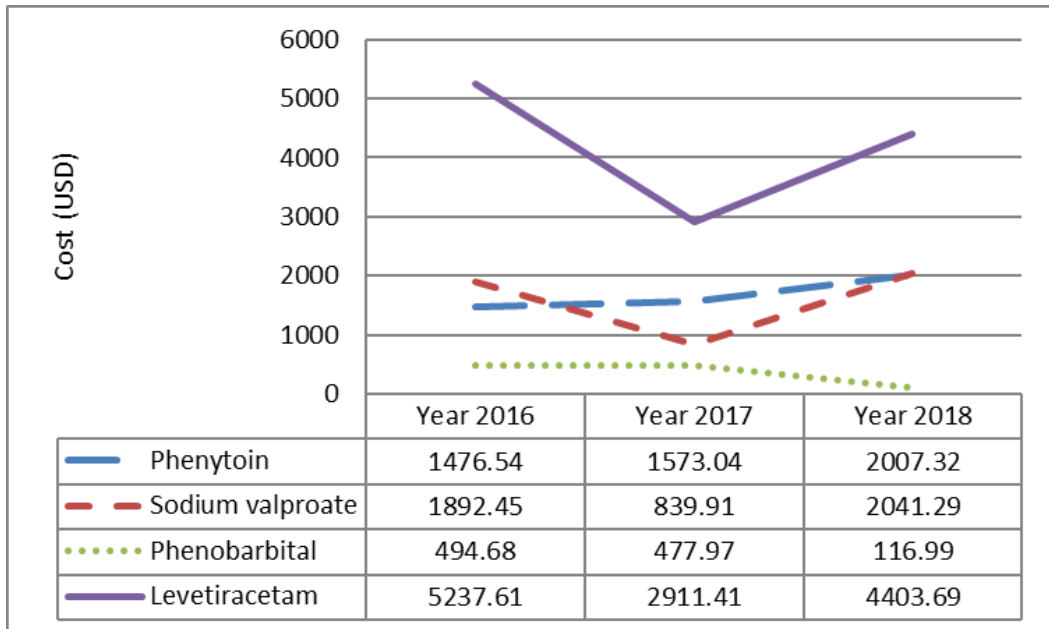
ชนิดยากันชัก	จำนวนยา (vial)	มูลค่ายา (USD)	มูลค่ายา (THB)
Phenytoin	524	5,059.92	166,521.97
Sodium valproate	449	3,211.63	105,694.73
Phenobarbital	326	1,089.64	35,860.05
Levetiracetam	858	12,553.23	413,126.80

* หมายเหตุ: phenytoin 250mg/vial, sodium valproate 400mg/vial, phenobarbital 200mg/vial และ levetiracetam 500mg/vial

** หมายเหตุ: 1 USD = 32.91 THB ข้อมูลอัตราแลกเปลี่ยนวันที่ 14 ธันวาคม พ.ศ.2561

จากการเปรียบเทียบมูลค่ายากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำที่มีการสั่งใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะชักต่อเนื่อง พบว่ามูลค่าการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยประมาณ 2560 มูลค่าการสั่งใช้ยาน้อยที่สุด และผู้ป่วยประมาณ 2559 มูลค่าการสั่งใช้ยามากที่สุด เมื่อพิจารณามูลค่ายาในผู้ป่วยประมาณ 2559 พบว่ามีการสั่งใช้ยาคิดเป็นมูลค่ารวม 9,101.28 USD เมื่อเทียบกับผู้ป่วยประมาณ 2560 และ 2561 ที่มีมูลค่ารวม 5,802.23 USD และ 8,569.29 USD

ซึ่งถือว่าลดลง 3,299.05 USD และ 531.99 USD หรือลดลงร้อยละ 36.25 และ 5.85 ตามลำดับ โดยยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำที่มีมูลค่าการสั่งใช้ยาสูงสุดคือ levetiracetam มีมูลค่า 12,552.71 USD รองลงมาคือ phenytoin มีมูลค่า 5,056.90 USD, sodium valproate มีมูลค่า 4,773.65 USD และ phenobarbital มีมูลค่า 1,089.64 USD ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 4



(หมายเหตุ: 1 USD = 32.91 THB ข้อมูลอัตราแลกเปลี่ยนวันที่ 14 ธันวาคม พ.ศ.2561)

รูปที่ 4 เปรียบเทียบมูลค่ายากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำที่มีการสั่งใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะชักต่อเนื่อง (USB) แยกตามชนิดยา

อภิปรายผลการศึกษา

ยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในโรงพยาบาลศรีนครินทร์มีทั้งหมด 4 รายการ ได้แก่ phenytoin, sodium valproate, phenobarbital ซึ่งเป็นยากันชักกลุ่มมาตรฐาน (conventional antiepileptic drugs) และ levetiracetam ซึ่งเป็นยากันชักกลุ่มใหม่ (new antiepileptic drugs) โดยพบว่าสัดส่วนจำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษาที่ใช้ยากันชักกลุ่มใหม่เพิ่มขึ้นในแต่ละปี (ปีงบประมาณ 2559 ร้อยละ 31.08, ปีงบประมาณ 2560 ร้อยละ 34.65, ปีงบประมาณ 2561 ร้อยละ 44.00) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Beuchat I และคณะ⁹ พบว่ามีการใช้ยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำกลุ่มใหม่ (levetiracetam) มากขึ้น

และการใช้ยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำกลุ่มมาตรฐาน (phenytoin) ลดลง ส่วนการศึกษาของ Betjemann JP⁹ พบว่าในประเทศสหรัฐอเมริกา การใช้ยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำทั้งกลุ่มมาตรฐานและกลุ่มใหม่ โดย phenytoin หรือ fosphenytoin ยังคงเป็นยาที่มีแนวโน้มการใช้สูง หากพิจารณาอันดับการเลือกใช้ยา พบว่ายากันชักที่แพทย์เลือกใช้เป็น first-line treatment ที่มีสัดส่วนเพิ่มมากขึ้น คือ ยากันชักกลุ่มใหม่ (ปีงบประมาณ 2559 ร้อยละ 28.57, ปีงบประมาณ 2560 ร้อยละ 30.00, ปีงบประมาณ 2561 ร้อยละ 47.78) ส่วนยากันชักที่แพทย์เลือกใช้เป็น first-line treatment มากที่สุดคือ phenytoin (87 ครั้ง, ร้อยละ 41.63) รองลงมาคือ levetiracetam (78

ครั้ง, ร้อยละ 37.32), sodium valproate (25 ครั้ง, ร้อยละ 11.96) และ phenobarbital (19 ครั้ง, ร้อยละ 9.09) ตามลำดับ ส่วนยาที่แพทย์เลือกใช้ เป็น second-line treatment มากที่สุดคือ levetiracetam (32 ครั้ง, ร้อยละ 43.83) รองลงมา คือ sodium valproate (17 ครั้ง, ร้อยละ 23.29), phenytoin (16 ครั้ง, ร้อยละ 21.92) และ phenobarbital (8 ครั้ง, ร้อยละ 10.96) ตามลำดับ พบว่า หากเปรียบเทียบกับแนวทางการรักษาภาวะชักต่อเนื่องในปัจจุบัน คือ สามารถเลือกใช้ยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำได้ทั้งกลุ่มมาตรฐาน และกลุ่มใหม่ โดยมีหลักฐานชัดเจนในการใช้ phenytoin, sodium valproate และ phenobarbital เป็น first-line treatment ในการรักษาฉุกเฉินในผู้ป่วยภาวะชักต่อเนื่อง และแนะนำให้ใช้ phenytoin ก่อนในการรักษาภาวะชักต่อเนื่อง ระยะที่ 2 (established SE)²⁶ แต่ก็ยังพบว่ามีการใช้ levetiracetam เป็น first-line treatment อยู่พอสมควร อาจเกิดจาก levetiracetam เป็นยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูง เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาน้อย รวมทั้งมีข้อดีทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยมี overall success rate ร้อยละ 65.4 ด้วยขนาดยาเริ่มต้น 2,000-3,000 mg นาน 15 นาที และอาการไม่พึงประสงค์ ร้อยละ 7.1 ซึ่งเป็นความรุนแรงระดับต่ำและเกิดแบบชั่วคราว¹⁰ ทำให้แพทย์สามารถเลือกใช้ levetiracetam ได้ในหลายกลุ่มผู้ป่วย อาทิเช่น หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยโรคตับ หรือผู้ป่วยที่ได้รับยา รวมทั้งมีอันตรกิริยากับยากันชักกลุ่มมาตรฐาน เป็นต้น^{11,12} อาจเป็นข้อจำกัดของการศึกษาที่ไม่

ได้ศึกษาถึงขนาดยา อัตราการบริหารยา และอาการไม่พึงประสงค์ของยา ซึ่งสามารถนำมาใช้ประกอบการพิจารณาเลือกใช้ยาของแพทย์ได้นอกจากนี้ ส่วนมากการใช้ยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ควรใช้กับผู้ป่วยภาวะชักต่อเนื่อง ซึ่งผลการวินิจฉัยของการศึกษานี้อาจต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากมีข้อจำกัดในการเก็บข้อมูลผลวินิจฉัยโดยแพทย์ โดยการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์โรงพยาบาล ซึ่งมีปัญหาในการลงข้อมูลผลวินิจฉัยของแพทย์ที่ไม่ครบถ้วน และแพทย์ที่ทำการวินิจฉัยเบื้องต้นในการลงข้อมูลวินิจฉัยโรคส่วนมากเป็นแพทย์ทั่วไป ไม่ใช่แพทย์เฉพาะทางอีกด้วย ส่วนของมูลค่ายา พบว่า levetiracetam มีมูลค่าของยาสูงกว่า phenytoin (มูลค่า levetiracetam 12,552.71 USD และ phenytoin 5,056.90 USD) จะเห็นว่า levetiracetam มีมูลค่ามากกว่า phenytoin 7,495.81 USD ทำให้อาจต้องนำไปพิจารณาถึงเรื่องต้นทุนประสิทธิภาพของยา levetiracetam ในด้านความคุ้มค่าในการรักษา เพื่อนำไปควบคุมกำกับการใช้ยาต่อไป แต่การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดจากการเก็บข้อมูลของการศึกษานี้ ได้นำผลวินิจฉัยที่อาจต่ำกว่าความเป็นจริงมาคัดกรองข้อมูลการใช้ยา ทำให้ข้อมูลการใช้ยาในแต่ละรายการอาจต่ำกว่าความเป็นจริงได้เช่นกัน อย่างไรก็ตามยังคงจำเป็นต้องศึกษาถึงการใช้อย่างสมเหตุสมผลต่อไป

ปัจจุบันประเทศไทยมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus) สูงขึ้น^{13,14} โดยผลการศึกษานี้พบว่าการใช้ยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในผู้ป่วยทั้งหมดมีแนวโน้มลด

ลง ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Nuntasaeen T และคณะ¹⁵ ได้ศึกษาถึงแนวโน้มการใช้ยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ พบว่า ปี 2559 มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ใช้ยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำสูงกว่าปี 2548 ถึง 2.2 เท่า อาจมีสาเหตุเนื่องจากการให้ความรู้แก่แพทย์ในการเลือกใช้อันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำทำให้แพทย์เลือกใช้อันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำใช้มากยิ่งขึ้นจากการศึกษาของ สมศักดิ์ เทียมเก่า และคณะ¹⁶ พบว่ามีการใช้ยา phenytoin อย่างไม่เหมาะสมถึงร้อยละ 15.7 โดยส่วนมากเกิดจากการใช้ยาสำหรับการป้องกันแบบปฐมภูมิก่อนผ่าตัดสมอง (primary prophylaxis before brain surgery) หรือผู้ป่วย traumatic brain injury ซึ่งอาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดอาการข้างเคียง อีกทั้งโรงพยาบาลศรีนครินทร์เป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ ในช่วง 3 ปีที่ผ่านมามีนโยบายส่งตัวให้ผู้ป่วยรักษาที่โรงพยาบาลต้นสังกัด ซึ่งมีการขยายเครือข่ายโรคลมชักไปยังโรงพยาบาลต่างๆ ร่วมด้วย จึงเป็นเหตุผลที่ทำให้จำนวนผู้ป่วยลดลง หากเปรียบเทียบกับช่วงเวลา 3 ปีก่อนที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์จะมี levetiracetam คือในช่วงปีงบประมาณ 2550 - 2552 พบว่า phenytoin ยังคงเป็นยาที่มีจำนวนการสั่งใช้มากที่สุด 10,859 vial, 124,065.15 USD รองลงมาคือ sodium valproate 4,953 vial, 88,193.80 USD และ phenobarbital 2,125 vial, 6,973.56 USD ตามลำดับ¹⁵ แสดงให้เห็นว่า phenytoin ซึ่งเป็นยากันชักกลุ่มมาตรฐานที่มีแนวโน้มการใช้มากขึ้น และยังคงเป็นยาอันดับแรกที่ใช้รักษาผู้ป่วยภาวะชักต่อเนื่อง และคาดการณ์

ได้ว่ายานี้มีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดี อีกทั้งการศึกษาไม่ได้พิจารณาถึงยา diazepam และ midazolam เนื่องจากการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากระบบฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลทำให้มีข้อจำกัดทำให้ไม่สามารถระบุข้อบ่งชี้ของยา diazepam และ midazolam ในผู้ป่วยได้ว่าใช้ในการรักษาอาการชักหรือภาวะอื่น ดังนั้นจึงไม่นำยา diazepam และ midazolam มาพิจารณาในการศึกษา

สรุปผลการศึกษา

จากแนวโน้มการเลือกใช้อันชักกลุ่มใหม่ที่เพิ่มมากขึ้น แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มการเลือกใช้อันชัก IV AEDs ของแพทย์ที่เปลี่ยนแปลงไป ดังนั้นจึงควรนำมาประเมินการจัดหายา และควบคุมกำกับการใช้ยาในโรงพยาบาลต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents* 2016; 16: 48-61.
2. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, LaRoche SM, Rivello Jr. JJ, Shutter L, Sperling MR, Treiman DM, Vespa PM. Guidelines for the evaluation and manage-

- ment of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012; 17: 3-23.
3. Jones S, Pahl C, Trinka E, Nashef L. A protocol for the in-hospital emergency drug management of convulsive status epilepticus in adults. *Pract Neurol* 2014; 14: 194-197.
 4. Karlov VA, Lebedeva AV, Stepanenko AI, Rudakova IG, Vlasov PN, Lipatova LV, et al. [Possibilities of using intravenous forms of antiepileptic drugs in epileptic seizures]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2014; 114 (4 Pt 2): 66-75.
 5. Wheless JW, Treiman DM. The role of the newer antiepileptic drugs in the treatment of generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 9): 74-8.
 6. Zaccara G, Giannasi G, Oggioni R, Rosati E, Tramacere L, Palumbo P. Challenges in the treatment of convulsive status epilepticus. *Seizure* 2017; 47: 17-24.
 7. Alvarez V, Januel J-M, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia* 2011; 52: 1292-6.
 8. Beuchat I, Novy J, Rossetti AO. Newer antiepileptic drugs in status epilepticus: prescription trends and outcomes in comparison with traditional agents. *CNS Drugs* 2017; 31: 327-334.
 9. Betjemann JP. Current trends in treatment of status epilepticus and refractory status epilepticus. *Semin Neuro* 2015; 35: 621-628.
 10. Trinka E, Dobesberger J. New treatment options in status epilepticus: a critical review on intravenous levetiracetam. *Ther Adv Neurol Disord* 2009; 2: 79-91.
 11. Abou-Khalil B. Levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4: 507-523.
 12. Eden BP, Marson AG, Rink MN, Ramirez F, Tofighy A, Werhahn KJ, Wild I, Trinka E. Comparative effectiveness of levetiracetam, valproate and carbamazepine among elderly patients with newly diagnosed epilepsy: subgroup analysis of the randomized, unblinded KOMET study. *BMC Neurol*. 2016; 16: 149.
 13. Tiamkao S, Pranboon S, Thepsuthamarat K, Sawanyawisuth K. Incidences and outcomes of status epilepticus: A 9-year longitudinal national study. *Epilepsy Behav* 2015; 49: 135-7.

14. Tiamkao S, Pranboon S, Thepsuthamarat K, Sawanyawisuth K. Status epilepticus in the elderly patients: A national data study in Thailand. *J Neurol Sci* 2017; 372: 501-5.
15. Nuntasaeen T, Chainirun N, Tiamkao S, Lertsinudom S. Trends of intravenous antiepileptic drugs used in patients at Srinagarind Hospital, Thailand. *J Med Assoc Thai* 2019; 102: 19-24.
16. Tiamkao S, Chittravas N, Jitpimolmard S, Sawanyawisuth K. Appropriateness of intravenous loading dose of phenytoin treatment in Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2005; 88: 1638-41.