

การบริหารจัดการทางเภสัชกรรมต่อผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่ได้รับการรักษาด้วยยาลาโมไตรจิน

ณัฐวัฒน์ วังวิเศษ¹, ทัดดา ศรีบุญเรือง², สุภกิจ ดำรงค์พิวัฒน์¹, สิริพรรณ พัฒนาฤดี²

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีธัญญา

²ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินผลการบริหารจัดการทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่ได้รับการรักษาด้วยยาลาโมไตรจิน เป็นครั้งแรก **วิธีการ:** การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองที่คลินิกผู้ป่วยนอก โดยแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็นกลุ่มควบคุม 56 รายและกลุ่มทดลอง 61 ราย ด้วยวิธี block randomization กลุ่มควบคุมได้รับการบริการตามปกติ กลุ่มทดลองได้รับการบริหารจัดการทางเภสัชกรรม ผู้วิจัยติดตามผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มเมื่อผู้ป่วยมาพบแพทย์ในช่วงเวลา 8-12 สัปดาห์ ผลลัพธ์ของการศึกษา ได้แก่ การแพ้ยา จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นไปตามแนวทางการใช้ยา จำนวนผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา และคะแนนความรู้ ผลการวิจัย: การศึกษาพบการแพ้ยาในกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 17.9) ซึ่งมีแนวโน้มมากกว่ากลุ่มทดลอง (ร้อยละ 6.6) จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นไปตามแนวทางการใช้ยาในกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 57.1) น้อยกว่ากลุ่มทดลอง (ร้อยละ 88.5) ($P < 0.001$) จำนวนผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาในกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 58.9) มีแนวโน้มน้อยกว่ากลุ่มทดลอง (ร้อยละ 70.5) ความรู้ของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นทั้ง 2 กลุ่ม ($P < 0.001$) แต่พบว่ากลุ่มทดลองมีคะแนนความรู้เพิ่มขึ้น (4.9 ± 2.8 คะแนน) มากกว่ากลุ่มควบคุม (1.8 ± 2.8 คะแนน) ($P < 0.001$) **สรุป:** การให้บริหารจัดการทางเภสัชกรรมมีแนวโน้มลดความเสี่ยงการเกิดผื่นแพ้ยา เพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นไปตามแนวทางการใช้ยาและเพิ่มระดับคะแนนความรู้ รวมทั้งมีแนวโน้มการเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา

คำสำคัญ: การบริหารจัดการทางเภสัชกรรม การแพ้ยา ลาโมไตรจิน

รับต้นฉบับ: 22 มิ.ย. 2562, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 30 ก.ค. 2562, รัปลงตีพิมพ์: 17 ส.ค. 2562

ผู้ประสานงานบทความ: สิริพรรณ พัฒนาฤดี ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 E-mail: siripan.p@pharm.chula.ac.th

Pharmaceutical Care for Bipolar Disorder Patients Treated with Lamotrigine

Thinnawat Vongvises¹, Tatta Sriboonruang², Supakit Dumrongpiwat¹, Siripan Phattanaarudee²

¹Department of Pharmacy, Srithanya Hospital

²Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmacy, Chulalongkorn University

Abstract

Objectives: To assess the outcomes of pharmaceutical care for bipolar disorder patients receiving lamotrigine for the first time. **Method:** This research was an experimental study in out-patient department. The subjects were allocated into control group (n=56) and experimental group (n=61) using block randomization. The control group received usual care from the pharmacy department, whereas the experimental group received pharmaceutical care. The researchers followed up both groups of patients during their hospital visit 8-12 weeks later. Study outcomes included hypersensitivity, number of patients receiving the drug in accordance with the guidelines, number of patients with medication compliance and knowledge scores. **Results:** The study found that drug allergies in the control group (17.9%) were more likely than the experimental group (6.6%). Proportion of patients receiving drug in accordance with the guidelines in the control group (57.1%) was less than that in the experimental group (88.5%) ($P < 0.001$). The number of patients with medication compliance in the control group (58.9%) was lower than that in the experimental group. Knowledge increased in both groups of patients ($P < 0.001$) but the experimental group had a bigger increase in knowledge scores (4.9 ± 2.8 points) compared to the control group (1.8 ± 2.8 points) ($P < 0.001$). **Conclusion:** Pharmaceutical care was likely to reduce the risk of drug allergy, increase the number of patients receiving lamotrigine conforming to the guidelines, increase knowledge and also number of patients with medication compliance.

Keywords: pharmaceutical care, hypersensitivity, lamotrigine

บทนำ

lamotrigine เป็นยากันชักตัวหนึ่งที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคทางจิตเวช โดยสามารถรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วชนิดซึมเศร้า (bipolar depression) ทั้งการควบคุมอาการและการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ (1) อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยยาอาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงได้หลายระบบ จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าการใช้ยา lamotrigine ทำให้เกิดอาการข้างเคียงได้ร้อยละ 56.6 (2) ได้แก่ อาการทางระบบประสาท ง่วงซึม เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ อาการทางจิตเวช อาการทางระบบทางเดินอาหาร มือสั่น อ่อนเพลีย และพบว่ามีความเสี่ยงในการเกิดอาการเวียนศีรษะและเดินเซเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับยา lamotrigine ร่วมกับยา carbamazepine (3-8) นอกจากนี้ การใช้ยา lamotrigine ร่วมกับยา valproate สามารถพบอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ หูแว่ว ประสาทหลอน เอนไซม์ตับสูงขึ้น และเม็ดเลือดขาวต่ำกว่าปกติได้ (9)

นอกจากอาการอันไม่พึงประสงค์ที่ได้กล่าวไปแล้ว ยังพบว่ายา lamotrigine สามารถทำให้เกิดผื่นแพ้ยาได้ร้อยละ 22 (10) โดยพบผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงได้ประมาณ 1 ใน 300 รายของผู้ที่มีการใช้ยา ได้แก่ anticonvulsant hypersensitivity syndrome (AHS), severe cutaneous adverse reactions (SCARs), Stevens Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) และ exfoliative dermatitis ซึ่งทำให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ (3, 4, 6, 11, 12) มาตรการป้องกันความเสี่ยงในการเกิดผื่นแพ้ยา ได้แก่ การปรับขนาดยาอย่างช้า ๆ ตามคำแนะนำของบริษัทผู้ผลิตยา (13) การศึกษาแสดงให้เห็นว่า การให้คำแนะนำในด้านการเกิดผื่นแพ้ยาร่วมกับการปรับขนาดยาอย่างช้า ๆ ทำให้การเกิดผื่นแพ้ยาลดลงได้ (14) การเกิดผื่นแพ้ยาจากยา lamotrigine ส่วนใหญ่มักเกิดขึ้นเมื่อเริ่มใช้ยาครั้งแรกและเกิดขึ้นในระยะเวลา 8 สัปดาห์แรกของการเริ่มใช้ยา (12) ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดผื่นแพ้ยา ได้แก่ เพศหญิง (15) การใช้ยาขนาดสูงเมื่อเริ่มใช้ยาครั้งแรก การศึกษาพบการเกิดผื่นแพ้ยาร้อยละ 25.4 เมื่อเริ่มต้นการบริหารยาในขนาดสูง (3) เภสัชกรเป็นบุคลากรทางการแพทย์ที่มีหน้าที่ให้ข้อมูลด้านยาแก่สหวิชาชีพผู้ดูแลสุขภาพจิต รวมถึงการให้คำแนะนำในการใช้ยาแก่ผู้ป่วย (16) ในการให้บริบาลทางเภสัชกรรม เภสัชกรสามารถค้นหาปัญหาที่เกี่ยวกับยาที่อาจจะเกิดขึ้นโดยเน้นผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง เพื่อให้ผู้ป่วยมี

ความปลอดภัย และมีความร่วมมือในการใช้ยา (17) บทบาทนี้เป็นบทบาทหนึ่งในการดูแลผู้ป่วยที่แตกต่างจากสหวิชาชีพผู้ดูแลสุขภาพจิตอื่น (18) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการใช้ยา lamotrigine เภสัชกรสามารถช่วยป้องกันปัญหาการได้รับขนาดยา lamotrigine ที่ไม่เป็นไปตามแนวทางการใช้ยา โดยเภสัชกรให้ข้อมูลเพื่อให้แพทย์ได้พิจารณาเลือกใช้ขนาดยาที่มีความเหมาะสมกับผู้ป่วย มีการปรับขนาดการใช้ยาอย่างช้า ๆ ตามแนวทางการใช้ยาที่เหมาะสมซึ่งแนะนำโดยบริษัทผู้ผลิตยา (13) ในกรณีที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาชนิดเดิมที่ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้น ควรมีการพิจารณาความรุนแรงของผื่นที่เคยเกิดขึ้น ข้อดี/ข้อเสียในการใช้ยาซ้ำ การใช้เครื่องมือประเมินความเสี่ยงจากการเกิดผื่นในการใช้ยาชนิดเดิมซ้ำ (19) เช่น ผลระดับเม็ดเลือดขาว (white blood cell: WBC) ความผิดปกติในการทำงานของอวัยวะภายใน (20) และคัดกรองประวัติการแพ้ยาทางพันธุกรรม (21) เป็นต้น เภสัชกรสามารถให้ข้อมูลแก่ผู้ดูแลและผู้ป่วยเพื่อให้ทราบค่าเตือนและข้อควรระวังจากการใช้ยา (14)

เนื่องจากการรายงานการเกิดผื่นแพ้ยาจากยา lamotrigine ร่วมกับการที่ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยชาวไทยถึงผลของการให้บริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่มีการใช้ยา lamotrigine เป็นครั้งแรก ดังนั้น การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการให้บริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่ได้รับยา lamotrigine เป็นครั้งแรก ณ โรงพยาบาลศรีธัญญา โดยประเมินสัดส่วนการเกิดผื่นแพ้ยา จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา lamotrigine เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาที่เหมาะสม จำนวนผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา และระดับคะแนนความรู้

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของโรงพยาบาลศรีธัญญา เมื่อวันที่ 5 เมษายน พ.ศ.2561 รหัสโครงการ COA.STY001/2561

ตัวอย่าง

เกณฑ์คัดตัวอย่างเข้าในการวิจัย คือ เป็นผู้ป่วยนอกโรคอารมณ์สองขั้วที่รับการรักษาในโรงพยาบาลศรีธัญญาและได้รับยา lamotrigine เป็นครั้งแรกระหว่างวันที่ 5 เมษายน-30 พฤศจิกายน พ.ศ.2561 สามารถสื่อสารได้

อย่างเข้าใจ ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาโดยสมัครใจ และมีอายุระหว่าง 18-60 ปี เกณฑ์คัดออกคือ มีประวัติไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาในกรณีเคยรักษาโรคทางจิตเวชมาก่อน โดยจากการสัมภาษณ์พบว่า ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา มีการบริหารยาน้อยกว่าร้อยละ 80 จากจำนวนมือที่ต้องบริหารยาทั้งหมด ค่าทางห้องปฏิบัติการ aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP) หรือ total bilirubin ค่าใดค่าหนึ่งมากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าจากค่าปกติ หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร เกณฑ์ยุติการศึกษา คือ การย้ายการรักษาไปโรงพยาบาลอื่น

ขั้นตอนการศึกษา

การศึกษาแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มควบคุม และกลุ่มทดลองด้วย block randomization ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมได้รับการบริการจากแผนกเภสัชกรรมตามปกติในทุกครั้งที่มาพบแพทย์ กลุ่มทดลองได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรม (2 ครั้ง) โดยผู้วิจัย

การบริการตามปกติจากแผนกเภสัชกรรม คือ การที่เภสัชกรประจำเป็นผู้ส่งมอบยาให้ผู้ป่วยทุกรายที่จุดจ่ายยา พร้อมคำแนะนำปรึกษาเบื้องต้นในเรื่องโรค ยา การปฏิบัติตัวแก่ผู้ป่วย ในกรณีที่ได้รับยาจิตเวชชนิดใดก็ตามเป็นครั้งแรก เภสัชกรตรวจสอบและประสานรายการยาและให้ความช่วยเหลือในกรณีที่แพทย์ส่งตัวผู้ป่วยมาให้เภสัชกรค้นหาและจัดการปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา รวมทั้งประเมินผื่นแพ้ยา หากพบว่าเป็นผื่นแพ้ยา เภสัชกรติดสติ๊กเกอร์แพ้ยาลงในเวชระเบียนและออกบัตรแพ้ยาให้ผู้ป่วยเพื่อป้องกันการแพ้ซ้ำ

สำหรับการให้การบริบาลทางเภสัชกรรม เภสัชกรผู้วิจัยปฏิบัติเช่นเดียวกับเภสัชกรประจำดังรายละเอียดข้างต้นและได้เพิ่มเติมงานด้านต่าง ๆ ได้แก่ 1) ค้นหาปัญหาจากการใช้ยาทุกชนิดที่ผู้ป่วยได้รับทุกราย ไม่ได้จำกัดเฉพาะปัญหาที่แพทย์หรือผู้ป่วยแจ้งเภสัชกรเท่านั้น การศึกษาจำแนกปัญหาออกเป็น 7 ด้านตามแนวคิดของ Cipolle, Strand และ Morley (17) คือ การได้รับยาที่ไม่จำเป็น ควรได้รับยาเพิ่มเติม มีการใช้ยาที่ไม่มีประสิทธิภาพต่อโรคที่เป็น การเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การได้รับขนาดยาที่น้อยเกินไป การได้รับขนาดยาที่สูงเกินไป และการไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา (2)

เภสัชกรผู้วิจัยยังให้ความรู้แก่ผู้ป่วยโดยอธิบายตามเอกสารเพื่อให้ความรู้สำหรับกลุ่มทดลอง โดยมี

รายละเอียดคือ ลักษณะอาการของโรคอารมณ์สองขั้ว การรักษา ผลข้างเคียงจากยา lamotrigine การเกิดผื่นแพ้ยา การจัดการอาการข้างเคียง การหลีกเลี่ยงปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจทำให้เกิดผื่นแพ้ยา การรับประทานยาอย่างต่อเนื่อง และการปฏิบัติตนสู่ความสำเร็จในการรักษา หลังจากนั้น ผู้วิจัยให้บัตรคำเตือนการใช้ยา lamotrigine ร่วมกับยาชนิดอื่น ๆ เพื่อป้องกันการได้รับยาที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (3) ตรวจทานการปรับขนาดยา lamotrigine ตามแนวทางการใช้ยาที่เหมาะสม ในกรณีที่แพทย์เริ่มต้นให้ยาในขนาดสูงหรือมีการปรับขนาดยาที่เร็วจนเกินไป เภสัชกรผู้วิจัยให้ข้อมูลแก่แพทย์เพื่อให้ปรับขนาดยา lamotrigine ตามแนวทางการใช้ยาที่เหมาะสมตามที่บริษัทยากำหนดไว้ (13) โดยสามารถแยกเป็น 3 ลักษณะ คือ

กลุ่มที่ 1 กรณีที่ไม่ได้รับกลุ่มยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งหรือเหนี่ยวนำเอนไซม์ UGT ร่วมด้วย ให้เริ่มต้นยา lamotrigine ที่ 25 มก./วัน เป็นเวลา 2 สัปดาห์ และปรับเพิ่มขึ้นเป็น 50 มก./วัน (สัปดาห์ที่ 3 และ 4), 100 มก./วัน (สัปดาห์ที่ 5) จนถึงขนาด 200 มก./วัน (สัปดาห์ที่ 6 เป็นต้นไป)

กลุ่มที่ 2 กรณีที่ผู้ป่วยได้รับกลุ่มยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ UGT ร่วมด้วย ให้เริ่มต้นใช้ lamotrigine ที่ 25 มก./วัน วันเว้นวัน ใน 2 สัปดาห์แรก และปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นในเวลาต่อมา โดยมีขนาดยาเป็นครึ่งหนึ่งของขนาดยาที่กำหนดให้ในกลุ่มที่ 1

กลุ่มที่ 3 กรณีที่ผู้ป่วยได้รับกลุ่มยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ UGT ร่วมด้วย ให้เริ่มต้นใช้ lamotrigine ที่ 50 มก./วัน ใน 2 สัปดาห์แรก และปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นในเวลาต่อมา โดยจะมีขนาดยาเป็นสองเท่าของขนาดยาที่กำหนดให้ในกลุ่มที่ 1

เนื่องด้วยแพทย์นัดผู้ป่วยมาติดตามการรักษาครั้งแรกประมาณ 2-6 สัปดาห์ และต่อมาคือ 8-12 สัปดาห์ถัดมา หลังได้รับการรักษาด้วยยา lamotrigine ดังนั้นเภสัชกรผู้วิจัยจึงติดตามผู้ป่วย 3 ครั้งได้แก่ ครั้งที่ 1 คือ baseline (ก่อนเริ่มรับประทานยา lamotrigine) ครั้งที่ 2 คือ 2-6 สัปดาห์หลังได้รับยา lamotrigine และครั้งที่ 3 คือ 8-12 สัปดาห์หลังได้รับยา lamotrigine ผู้ป่วยกลุ่มทดลองได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรมจากเภสัชกรผู้วิจัย 2 ครั้ง คือในการมาพบแพทย์ครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 รวมทั้งหากว่ามีปัญหาหรือข้อซักถามใด ๆ จากผู้ป่วย เภสัชกรผู้วิจัยจะให้การช่วยเหลือและเพิ่มเติมความรู้ให้แก่ผู้ป่วยด้วยเช่นกันในสองครั้งนี้ เภสัชกรผู้วิจัยติดตามผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเพื่อ

ประเมินผลการศึกษาโดยประเมินสัดส่วนการเกิดผื่นแพ้ยา จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา lamotrigine เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาที่เหมาะสม จำนวนผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา และระดับคะแนนความรู้

เภสัชกรผู้วิจัยสัมภาษณ์ผู้ป่วยเพื่อประเมินความร่วมมือในการใช้ยา โดยผู้ป่วยที่สามารถรับประทานยาครบทุกมื้อตามแพทย์สั่งในช่วงระยะเวลาที่พบแพทย์ครั้งล่าสุดจนกระทั่งถึงปัจจุบันจึงจัดเป็นผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา แต่หากมีการลืมนับรับประทานยาแม้เพียงมือเดียวก็จะถือว่าผู้ป่วยขาดความร่วมมือในการใช้ยา

เครื่องมือ

ในการประเมินอาการอันไม่พึงประสงค์ ผู้วิจัยใช้ Naranjo algorithm ส่วนการประเมินความรู้ใช้แบบวัด “โรคอารมณ์สองขั้ว ยา lamotrigine และการปฏิบัติตัว” ซึ่งผู้วิจัยพัฒนาขึ้นเอง ประกอบด้วยคำถาม 20 ข้อ แบบวัดผ่านการตรวจสอบความตรงเชิงเนื้อหาและความเหมาะสมของภาษาจากผู้เชี่ยวชาญจำนวน 3 คน โดยตรวจสอบเนื้อหาของคำถามว่าสอดคล้องกับสิ่งที่ต้องการประเมินหรือไม่ ค่าดัชนีความสอดคล้องระหว่างคำถามกับความรู้ที่วัดต้องมากกว่า 0.50 จึงจะถือว่าใช้ได้ ผลการทดสอบพบว่า มี 4 คำถามที่มีค่า IOC คือ 0.33 จึงถูกตัดออก ผู้วิจัยปรับปรุงภาษาและข้อความตามคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญ และให้ผู้เชี่ยวชาญพิจารณาครั้งที่ 2 จากนั้นนำแบบวัดความรู้ไปทดสอบในผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 30 ราย เพื่อตรวจสอบความยากง่ายและค่าอำนาจจำแนกของแต่ละข้อคำถาม ผลการทดสอบเหลือข้อคำถาม 13 ข้อ ซึ่งมีค่า Cronbach's alpha เท่ากับ 0.791 แบบวัดความรู้มี 4 ด้าน ได้แก่ ด้านโรคอารมณ์สองขั้ว 2 ข้อ ด้านยา lamotrigine 3 ข้อ ด้านความปลอดภัยในการใช้ยา 4 ข้อ และด้านการปฏิบัติตัวเมื่อได้รับการรักษา 4 ข้อ

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองในเรื่องการเกิดผื่นแพ้จากยา lamotrigine ในช่วงระยะเวลา 12 สัปดาห์ การได้รับยา lamotrigine เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาที่เหมาะสม และความร่วมมือในการใช้ยาใช้ chi-square test สำหรับการเปรียบเทียบความรู้ระหว่างกลุ่มในครั้งที่ 1 และในครั้งที่ 3 ใช้ Mann-Whitney U test และเปรียบเทียบค่าการเปลี่ยนแปลงของคะแนนใช้ Wilcoxon signed ranks test การศึกษากำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ผลการวิจัย

การศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวน 200 คนที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้า แต่มีเพียง 117 คนที่เข้าร่วมการศึกษาได้ครบตามระยะเวลาที่กำหนด โดยขาดการรักษาและไม่สามารถติดต่อได้ 35 คน ขอถอนตัวออกจากการศึกษา 23 คน แพทย์มีคำสั่งการใช้ยาให้หยุดยา lamotrigine ในช่วงระยะเวลาที่ติดตาม 19 คน ย้ายการรักษาไปยังโรงพยาบาลอื่น 4 คน ตั้งครรภ์ 1 คน และเสียชีวิต 1 คน ผู้ป่วยจำนวน 117 คน แบ่งเป็นกลุ่มควบคุมจำนวน 56 คนและกลุ่มทดลองจำนวน 61 คน

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ผู้ป่วยได้รับยาจิตเวชอื่นร่วมด้วย ได้แก่ ยาที่ทำให้อารมณ์สงบ (ร้อยละ 100) ยาต้านเศร้า (ร้อยละ 28.2) ยาคลายความวิตกกังวล (ร้อยละ 44.4) ยาต้านโรคจิต (ร้อยละ 29.1) ยาที่มีการใช้มาก 2 อันดับแรกของแต่ละกลุ่ม คือ valproate (ร้อยละ 45.3) topiramate (ร้อยละ 10.3) (กลุ่มยาที่ทำให้อารมณ์สงบ); sertraline (ร้อยละ 28.2) fluoxetine (ร้อยละ 19.7) (กลุ่มยาด้านเศร้า); clonazepam (ร้อยละ 44.4) lorazepam (ร้อยละ 29.1) (กลุ่มยาคลายความวิตกกังวล); risperidone (ร้อยละ 29.1) quetiapine (ร้อยละ 12.0) (กลุ่มยาด้านโรคจิต)

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นข้อมูลในด้านของระยะเวลาที่เคยใช้ยาจิตเวช จำนวนผู้ป่วยที่จัดเตรียมยาด้วยตนเอง และขนาดยา lamotrigine ($P < 0.05$) สำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในการศึกษานี้ ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่แพ้ยาในกลุ่มยากันชัก แต่เป็นการแพ้ยาและสารเคมีชนิดอื่น ๆ ได้แก่ alcohol, ibuprofen, mefenamic acid, paracetamol, spiramycin, sulfonamide, penicillin, oxytoxin, doxycycline, diclofenac, orphenadrine, และ tranexamic acid สำหรับขนาดยาสูงสุดเฉลี่ยของยา lamotrigine ที่ผู้ป่วยได้รับในช่วงระยะเวลาติดตาม 12 สัปดาห์ คือ 67.7 ± 45.8 มก./วัน (ตารางที่ 1)

ผื่นแพ้ยา

จากการศึกษาพบผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยจำนวน 14 คน (ร้อยละ 11.97) โดยผื่นที่พบ ได้แก่ photosensitivity (ร้อยละ 0.85), angioedema (ร้อยละ 0.85), erythema multiforme (ร้อยละ 1.71), urticaria (ร้อยละ 1.71), macular papular rash (MP) (ร้อยละ 5.14) และ SJS (ร้อยละ 1.71)

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูล	กลุ่มควบคุม (n=56)	กลุ่มทดลอง (n=61)	P ¹
อายุ, ปี, ค่าเฉลี่ย (SD)	33.5 (10.3)	30.7 (8.9)	0.135
น้ำหนัก, กก., ค่าเฉลี่ย (SD)	63.9 (18.0)	60.5 (13.1)	0.432
ส่วนสูง, เมตร, ค่าเฉลี่ย (SD)	1.6 (0.8)	1.6 (0.7)	0.219
BMI, กก./เมตร ² , ค่าเฉลี่ย (SD)	23.6 (5.7)	22.7 (4.2)	0.552
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)			0.177
ชาย	16 (28.6)	11 (18.0)	
หญิง	40 (71.4)	50 (82.0)	
สถานะการสมรส, จำนวน (ร้อยละ)			0.655
โสดหรือหย่า	38 (67.9)	39 (63.9)	
สมรส	18 (32.1)	22 (36.1)	
อาชีพ, จำนวน (ร้อยละ)			0.321
ข้าราชการหรือพนักงานรัฐวิสาหกิจ	9 (16.1)	5 (8.2)	
พนักงานหน่วยงานเอกชนหรือลูกจ้าง	15 (26.8)	26 (42.6)	
ธุรกิจส่วนตัว	16 (28.6)	12 (19.7)	
นักเรียน/นักศึกษา	8 (14.3)	10 (16.4)	
ไม่ได้ประกอบอาชีพ	8 (14.3)	8 (13.1)	
ระดับการศึกษาสูงสุด, จำนวน (ร้อยละ)			0.814
ประถมศึกษา-มัธยมศึกษาตอนปลาย-ปวช	14 (25.0)	17 (27.9)	
ปวส-ปริญญาตรี	7 (66.1)	37 (60.7)	
ปริญญาโท	5 (8.9)	7 (11.5)	
สิทธิการรักษา, จำนวน (ร้อยละ)			0.521
หลักประกันสุขภาพหรือประกันสังคม	16 (28.6)	16 (26.2)	
ข้าราชการหรือรัฐวิสาหกิจ	9 (16.1)	6 (9.8)	
ชำระเงินเอง	31 (55.4)	39 (63.9)	
จำนวนผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา, จำนวน (ร้อยละ)	3 (5.4)	9 (14.8)	0.094
ระยะเวลาที่เคยใช้ยาจิตเวช, เดือน, ค่าเฉลี่ย (SD)	30.1 (36.2)	10.5 (20.1)	0.002
จำนวนผู้ป่วยที่จัดเตรียมยาด้วยตนเอง, จำนวน (ร้อยละ)	39 (69.6)	54 (88.5)	0.012
ขนาดยา lamotrigine จากการติดตามครั้งที่ 1, มก./วัน, ค่าเฉลี่ย (SD)	24.6 (7.5) (12.5-50.0)	21.5 (5.7) (12.5-25.0)	0.028
ขนาดยา lamotrigine สูงสุดที่ผู้ป่วยได้รับในช่วงระยะเวลาติดตาม 12 สัปดาห์, มก./วัน, ค่าเฉลี่ย (SD)	62.9 (48.7) (12.5-250.0)	72.1 (43.0) (12.5-250.0)	0.065
จำนวนผู้ป่วยที่ได้ valproate, จำนวน (ร้อยละ)	29 (51.8)	24 (39.3)	0.177
ขนาดยา valproate ^a , มก./วัน, ค่าเฉลี่ย (SD)	451.7 (202) (200-1000)	370.8 (201) (200-1000)	0.432

1: การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มใช้ Mann-Whitney U test, การเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยระหว่างกลุ่มใช้ chi-square test

ตารางที่ 2. จำนวน (ร้อยละ) ผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา

	การติดตามครั้งที่ 1	การติดตามครั้งที่ 3	P ¹
กลุ่มควบคุม (56 ราย)	32 (57.1)	33 (58.9)	1.000
กลุ่มทดลอง (61 ราย)	35 (57.4)	43 (70.5)	0.185
P ²	0.980	0.190	

1: การเปรียบเทียบภายในกลุ่มใช้ McNemar test

2: การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มใช้ chi-square test

การศึกษาพบแนวโน้มของการเกิดผื่นแพ้ยาในกลุ่มควบคุม (10 รายหรือร้อยละ 17.9) ที่มากกว่ากลุ่มทดลอง (4 รายหรือร้อยละ 6.6) (P=0.060) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การได้รับยาตามแนวทาง

การที่เภสัชกรผู้วิจัยแจ้งแพทย์ให้ทราบถึงขนาดและระยะเวลาการปรับยาให้ถูกต้องเหมาะสม ทำให้ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองได้รับยา lamotrigine ที่เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาที่เหมาะสมมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001) คือ 54 ราย (ร้อยละ 88.5) และ 32 ราย (ร้อยละ 57.1) ตามลำดับ

ความร่วมมือในการรับประทานยา

จำนวนผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาครบทุกมื้อตามแพทย์สั่งตลอดระยะเวลาการศึกษา แสดงในตารางที่ 2 ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มจากการติดตามครั้งที่ 1 และครั้งที่ 3 การเปรียบเทียบภายในกลุ่มก็ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน อย่างไรก็ตาม กลุ่มทดลองพบแนวโน้มการมีผู้ป่วยที่ร่วมมือในการใช้ยาจากการติดตามครั้งที่ 3 เพิ่มขึ้นมากกว่า

ความรู้

จากตารางที่ 3 ความรู้ที่ประเมินในการติดตามครั้งที่ 1 ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการประเมินความรู้ในการติดตามครั้งที่ 3 พบว่า ความรู้ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มเพิ่มขึ้นจากครั้งที่ 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001 ทั้งสองกลุ่ม) อย่างไรก็ตาม กลุ่มทดลองมีความรู้เพิ่มขึ้น (4.9±2.8 คะแนน) มากกว่ากลุ่มควบคุม (1.8±2.8 คะแนน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001)

นอกจากความรู้ซึ่งเป็นคะแนนรวมแล้ว ยังพบว่า กลุ่มทดลองมีความรู้ในแต่ละด้านที่มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ด้านโรคอารมณ์สองขั้ว (P=0.002) ด้านยา lamotrigine (P<0.001) ด้านความปลอดภัยในการใช้ยา (P<0.001) และด้านการปฏิบัติตัวเมื่อได้รับการรักษา (P<0.001) รวมทั้งกลุ่มทดลองมีผู้ตอบคำถามถูกต้องมากกว่ากลุ่มควบคุมในทุกข้อคำถามอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05 ในทุกข้อคำถาม)

การอภิปรายผล

การศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นถึงบทบาทของเภสัชกรในการให้บริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่ได้รับยา lamotrigine เป็นครั้งแรก โดยมีการค้นหาปัญหา

ตารางที่ 3. ค่าเฉลี่ย (SD) ของความรู้เรื่อง “โรคอารมณ์สองขั้ว ยา lamotrigine และการปฏิบัติตัวของผู้ป่วย”

	การติดตามครั้งที่ 1	การติดตามครั้งที่ 3	คะแนนที่เปลี่ยนแปลง	P ¹
กลุ่มควบคุม (56 ราย)	7.9 (3.0)	9.7 (3.3)	1.8 (2.8)	< 0.001
กลุ่มทดลอง (61 ราย)	7.8 (2.7)	12.8 (0.7)	4.9 (2.8)	< 0.001
P ²	> 0.05	< 0.001	< 0.001	

1: การเปรียบเทียบภายในกลุ่มใช้ Wilcoxon signed ranks test

2: การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มใช้ Mann-Whitney U test

การได้รับ lamotrigine ในขนาดที่ไม่เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาและแจ้งแพทย์ทราบเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสม นอกจากนี้เภสัชกรผู้วิจัยยังได้ให้ความรู้เรื่อง “โรคอารมณ์สองขั้ว ยา lamotrigine และการปฏิบัติตัวของผู้ป่วย” แก่ผู้ป่วย

การศึกษาในอดีตชี้ว่า ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดผื่นแพ้ยา lamotrigine คือ การเริ่มต้นใช้ยาในขนาดสูง การปรับเพิ่มขนาดยาอย่างรวดเร็วโดยทันที ผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี การมีประวัติการแพ้ยากันชักชนิดอื่น ๆ (5, 12, 22) จากข้อมูลดังกล่าว ผู้วิจัยจึงได้นำข้อมูลมาเป็นแนวทางที่เภสัชกรใช้ดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา lamotrigine เป็นครั้งแรก เพื่อให้มีการเริ่มต้นใช้ยาในขนาดที่ถูกต้องและการปรับขนาดยาตามระยะเวลาที่ถูกต้อง เมื่อใดที่ตรวจพบความคลาดเคลื่อนในการสั่งใช้ยา เภสัชกรผู้วิจัยจะแจ้งแพทย์ทราบ ผลการวิจัยแสดงให้เห็นว่า วิธีการดังกล่าวสามารถลดจำนวนผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาลงได้ ผลการศึกษานี้มีความสอดคล้องกับการศึกษาของ Steiner และคณะ (23) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา lamotrigine เป็นครั้งแรกเพื่อป้องกันไมเกรน ซึ่งพบว่า กลุ่มที่เริ่มต้นให้ยาในขนาดที่สูงทันที (200 มก./วัน) โดยไม่มีการปรับขนาดยา (กลุ่มควบคุม) เกิดผื่นแพ้ยา มากกว่ากลุ่มที่มีการปรับขนาดยาตามแนวทางที่บริษัทผู้ผลิตแนะนำ ทั้งนี้จำนวนผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาในกลุ่มควบคุม คือ ร้อยละ 39 และกลุ่มที่มีการปรับขนาดยาตามแนวทางการใช้ยา คือ ร้อยละ 21

การศึกษานี้พบผื่นแพ้ยาร้อยละ 11.97 และเป็นผื่นชนิดต่าง ๆ ได้แก่ photosensitivity, angioedema, erythema multiforme, urticaria, maculopapular rash และ SJS โดย maculopapular rash เป็นผื่นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด ทั้งนี้ผื่นต่าง ๆ เหล่านี้ หายไปได้เองภายหลังจากที่หยุดยาและได้รับการรักษาด้วยยาต้านฮีสตามีนและ/หรือ corticosteroid ตามที่แพทย์สั่งใช้ สำหรับผู้ป่วยที่เกิด SJS ได้รับการดูแลในเบื้องต้นและได้รับการส่งตัวไปยังโรงพยาบาลศูนย์เพื่อการรักษาที่เหมาะสมต่อไป ผู้ป่วยทุกรายได้รับบัตรระบุถึงการแพ้ยา lamotrigine ติดตัวเพื่อแจ้งให้แพทย์ทราบต่อไป สำหรับชนิดของผื่นแพ้ยาและร้อยละการเกิดผื่นแพ้ยาที่พบในการศึกษานี้มีความใกล้เคียงกับการศึกษาโดย Terao และคณะ (24) ซึ่งพบผื่นแพ้ยาจากการใช้ยา lamotrigine คือ ร้อยละ 10.1 และเป็นผื่นไม่รุนแรง (ร้อยละ 9.1) และชนิดรุนแรง (ร้อยละ 1)

การศึกษาพบว่า กลุ่มทดลองมีแนวโน้มให้ความร่วมมือในการใช้ยาเพิ่มขึ้นหลังจากที่ได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรม ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Mishra และคณะ (25) ที่แสดงให้เห็นว่า การให้ความรู้แก่ผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วส่งผลให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาเพิ่มขึ้น ในการศึกษาครั้งนี้ คะแนนความร่วมมือในการใช้ยาของกลุ่มทดลองมากกว่ากลุ่มควบคุมในทุกครั้งที่มีการติดตามผู้ป่วยจำนวน 3 ครั้ง

ในการศึกษานี้ ความรู้เรื่อง “โรคอารมณ์สองขั้ว ยา lamotrigine และการปฏิบัติตัวของผู้ป่วย” ของทั้งสองกลุ่มในการติดตามครั้งที่ 1 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่สะท้อนให้เห็นว่าผู้ป่วยมีความรู้ในด้านโรคและยาอยู่บ้างแล้ว ผู้ป่วยกลุ่มทดลองมีความรู้เพิ่มมากขึ้นในการติดตามครั้งที่ 3 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ทั้งนี้การมีความรู้เพิ่มมากขึ้นอาจส่งผลทำให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยาให้เป็นไปตามแพทย์สั่ง ดังจะเห็นได้จากในกลุ่มทดลองมีร้อยละการรับประทานยาครั้งที่ 3 มากกว่าครั้งที่ 1 และลดการเกิดผื่นแพ้ยาลงได้ การศึกษาของ Kupapan และคณะ (26) และ Aljumah และคณะ (27) ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าก็ให้ผลการศึกษาในลักษณะเดียวกันคือ การให้การบริบาลทางเภสัชกรรมสามารถเพิ่มความรู้ของผู้ป่วยและเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาได้ แต่ยังไม่พบการศึกษาที่เปรียบเทียบความรู้ของผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วระหว่างกลุ่มที่ได้รับและกลุ่มที่ไม่ได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรม

สำหรับเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกในการศึกษานี้ ไม่ได้คัดเลือกผู้ป่วยที่มีภาวะต่าง ๆ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา ผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร และผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติจากค่าทางห้องปฏิบัติการ ทั้งนี้เป็นเพราะผู้ป่วยที่มีประวัติไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาอาจไม่สามารถรับประทานยาตามแพทย์สั่งได้ ซึ่งจะส่งผลต่อความน่าเชื่อถือในด้านของการเกิดผื่นแพ้ยา ที่จำเป็นต้องมีการรับประทานยาตรงตามที่แพทย์ได้ปรับขนาดยาให้ สำหรับผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรนั้น ผู้วิจัยเกรงว่าจะเป็นการรบกวนผู้ป่วยที่ต้องใช้เวลากับการทำแบบวัดความรู้และการต้องได้รับการติดตามจากเภสัชกรผู้วิจัย จึงไม่ได้กำหนดให้เข้าร่วมการศึกษา แต่ทั้งนี้ไม่ได้มีปัญหาในด้านของข้อห้ามใช้ของยา lamotrigine ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร รวมทั้งการที่ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มยังคงได้รับการดูแลและให้คำแนะนำโดย

เภสัชกรตามมาตรฐานโรงพยาบาลและได้รับคำแนะนำให้ไปพบแพทย์ของโรงพยาบาลฝ่ายกายเพื่อการดูแลที่เหมาะสมต่อบุตรในครรภ์หรือการดูแลเด็กก่อนที่เหมาะสมสำหรับการคัดผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติออก มีเหตุผลเพราะยา lamotrigine มีการขับออกทางตับเป็นหลัก (28) ดังนั้นในกรณีที่ผู้ป่วยมีความบกพร่องของการทำงานของตับ ก็อาจส่งผลกระทบต่อระดับของยาและมีโอกาสเกิดผื่นแพ้ยาขึ้นได้ถึงแม้จะได้รับยา lamotrigine ในขนาดที่เหมาะสมแล้ว

ในประเด็นการกำหนดขนาดยาในช่วง maintenance phase เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคนี้จนถึงแม้ว่าจะมีการระบุว่า คือ 200 มก./วัน เป็นขนาดยาเป้าหมาย อย่างไรก็ตามขนาดยาที่แนะนำโดยทั่วไป ได้มีการระบุไว้ในช่วง 50-300 มก./วัน (29) ทั้งนี้ในขนาด 50 มก./วัน ได้มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่ามีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (30) และพบว่าขนาด 200 มก./วัน ก็ทำให้ผู้ป่วยมีอาการต่าง ๆ ที่ดีขึ้นมากกว่ายาหลอกและมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาในขนาด 50 มก./วัน

ขนาดยาที่แนะนำไว้โดยบริษัทผู้ผลิตยา คือ 200 มก./วัน ในสัปดาห์ที่ 6 เป็นต้นไป ขนาดยา lamotrigine ที่ผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้รับ คือ 67.7 ± 45.8 มก./วัน ซึ่งน้อยกว่า 200 มก./วัน ที่เป็นขนาดยาเป้าหมาย ทั้งนี้อาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยา lamotrigine ในขนาดต่ำ ทำให้แพทย์ไม่ปรับขนาดยาให้เพิ่มสูงขึ้น หรืออาจเป็นเพราะมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง (53 ราย หรือร้อยละ 45.3) ได้รับ valproate ร่วมด้วย ทำให้ขนาดยา lamotrigine ที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับมีขนาดลดลงครั้งหนึ่งเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยา lamotrigine เพียงชนิดเดียว การศึกษาโดย Kikkawa และคณะ (31) ได้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยาในขนาดไม่ถึง 200 มก./วัน ในการควบคุมอาการต่าง ๆ ได้ โดยพบว่า ขนาดยาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับ คือ 91.7 ± 28.9 มก./วัน (โดยประเมินที่ 6 สัปดาห์หลังได้รับยา) และมีผู้ป่วยที่ได้รับยา valproate ร่วมด้วย คือ ร้อยละ 8

กรณีผู้เสียชีวิต 1 รายนั้นเกิดขึ้นเนื่องจากผู้ป่วยฆ่าตัวตาย การฆ่าตัวตายในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วมีรายงานประมาณร้อยละ 6-7 ของผู้ป่วย (1) แม้ว่าจะไม่ทราบถึงสาเหตุการฆ่าตัวตายในผู้ป่วยรายนี้ได้ แต่จากข้อมูลเท่าที่รวบรวมได้จากประวัติการรักษาที่โรงพยาบาลและการสัมภาษณ์โดยเภสัชกรผู้วิจัย ทำให้ทราบว่า ผู้ป่วย

กำลังใช้ยา sertraline 100 มก./วัน clonazepam 2 มก./วัน และ lamotrigine 50 มก./วัน ผู้ป่วยรายนี้อยู่ในกลุ่มทดลองที่รักษาด้วยยา lamotrigine และอยู่ในช่วงที่แพทย์กำลังปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น โดยใช้ยา lamotrigine มาเป็นระยะเวลา 37 วัน อย่างไรก็ตาม ข้อมูลในเวชระเบียนระบุว่า ผู้ป่วยได้หยุดใช้ยา lamotrigine ก่อนเสียชีวิต นอกจากนี้ผู้ป่วยยังมีประวัติการทำร้ายตนเอง (ใช้บุหรี่ปริศจี้ตามร่างกายและใช้มีดกรีดตนเอง) แม้ผู้ป่วยได้รับการบริหารทางเภสัชกรรม แต่ก็ยังไม่สามารถป้องกันเหตุการณ์ฆ่าตัวตายของผู้ป่วยรายนี้ได้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงเสนอให้มีการประเมินถึงการทำร้ายตนเอง ความคิดฆ่าตัวตาย หรือการมีพฤติกรรมเสี่ยงต่าง ๆ ทั้งนี้เพราะการศึกษาระบาดวิทยาของผู้ทำร้ายตนเอง พ.ศ. 2547 ของกรมสุขภาพจิต พบว่า ผู้ที่ทำร้ายตนเองมีความคิดฆ่าตัวตายร้อยละ 5.4 (32) และการมีความคิดฆ่าตัวตายเป็นจุดเริ่มต้นของกระบวนการเกิดพฤติกรรมฆ่าตัวตายไปถึงการฆ่าตัวตายสำเร็จได้ (33)

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ได้แก่ การมีเภสัชกรผู้วิจัยเป็นทั้งผู้ให้ความรู้และวัดผลการศึกษาซึ่งอาจมีผลต่อผู้ป่วยได้ การติดตามการเกิดผื่นแพ้ยาใช้ระยะเวลาสั้นไป การศึกษาในอนาคตอาจกำหนดให้มีเภสัชกรผู้ให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและเภสัชกรผู้ประเมินเป็นคนละบุคคล รวมทั้งกำหนดระยะเวลาการติดตามการเกิดผื่นแพ้ยาให้มีระยะเวลานานเกิน 12 สัปดาห์หลังจากใช้ยา lamotrigine ทั้งนี้เพราะยังมีผู้ป่วยเกิดผื่นแพ้ยาภายหลังได้ ในด้านขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับนั้นซึ่งมีขนาดน้อยกว่า 200 มก./วัน อาจส่งผลต่อสัดส่วนการเกิดผื่นแพ้ยา ทำให้มีสัดส่วนที่แตกต่างจากการศึกษาอื่นที่อาจจะสามารถปรับขนาดยาให้สูงได้ถึงขนาดเป้าหมายหรือ 200 มก./วันได้ ขนาดตัวอย่งที่น้อยทำให้การทดสอบทางสถิติไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเนื่องจากอำนาจการทดสอบที่ต่ำ

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การให้บริหารทางเภสัชกรรมต่อผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่ได้รับการรักษาด้วยยา lamotrigine เป็นครั้งแรกมีแนวโน้มลดความเสี่ยงการเกิดผื่นแพ้ยาจากยา lamotrigine ได้ มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา lamotrigine เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาที่เหมาะสมมากขึ้น มีแนวโน้มการมีจำนวนผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยามากขึ้น และมีระดับคะแนนความรู้ของเรื่อง “โรคอารมณ์สองขั้ว ยา lamotrigine และการปฏิบัติตัว

ของผู้ป่วย” เพิ่มมากขึ้น ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้สามารถนำไปปรับใช้เพื่อดูแลผู้ป่วยที่ใช้ยา lamotrigine เป็นครั้งแรกได้ต่อไปในอนาคต โดยให้มีการให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับ “โรคอารมณ์สองขั้ว ข้อมูลยา lamotrigine และการปฏิบัติตัว” เมื่อได้รับการดูแลรักษาในครั้งแรกที่เริ่มต้นใช้ยา lamotrigine และติดตามผู้ป่วยอีกอย่างน้อย 1 ครั้ง โดยอาจกำหนดขึ้น ณ เวลา 2-6 สัปดาห์หลังจากใช้ยาเพื่อเพิ่มเติมความรู้ให้แก่ผู้ป่วย นอกจากนี้การมีเภสัชกรช่วยตรวจทานในด้านของขนาดยา lamotrigine ให้เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาที่เหมาะสม สามารถก่อให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจช่วยลดการเกิดผื่นแพ้ยาของผู้ป่วยได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณโรงพยาบาลศรีธัญญา ที่ได้ให้โอกาสในการศึกษา ขอขอบคุณ พญ. ดร.อรวรรณ ศิลปกิจ ตำแหน่ง นายแพทย์ทรงคุณวุฒิ นพ.นรวิทย์ พุ่มจันทร์ ตำแหน่ง นายแพทย์เชี่ยวชาญ คุณสมศรี กิตติพงศ์พิศาล ตำแหน่ง นักจิตวิทยาคลินิกเชี่ยวชาญ พญ.ทัตกมล พรหมมา ตำแหน่งนายแพทย์เชี่ยวชาญ ญ.รมณา ณิชรัตน์ ตำแหน่ง เภสัชกรชำนาญการพิเศษ คุณศิริลักษณ์ สว่างวงศ์สิน ตำแหน่งพยาบาลวิชาชีพชำนาญการพิเศษ สังกัดกรมสุขภาพจิต คณาจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผศ. ญ. ดร.สุรชาติพิชัย พิชญาไพบูลย์ ผศ. ญ. ดร.ธิตติมา วัฒนวิจิตรกุล ผศ. ญ. ดร.ณัฐธิดา อารีเปี่ยม และผู้เกี่ยวข้องทุกท่านที่ได้ให้ความรู้ คำปรึกษาและคำแนะนำที่เป็นประโยชน์ในการศึกษาวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD). 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018; 20: 97-170
2. Giri V, Giri O, Khan F, Kumar N, Kumar A, Haque A. Valproic acid versus lamotrigine as first-line monotherapy in newly diagnosed idiopathic generalized tonic-clonic seizures in adults - A

- randomized controlled trial. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10: FC01-4.
3. Hurley S. Lamotrigine update and its use in mood disorders. *Ann Pharmacother.* 2002; 36: 860-73.
4. Botts S, Raskind J. Gabapentin and lamotrigine in bipolar disorder. *Am J Health Syst Pharm.* 1999; 56: 1939-44.
5. Willmore L, Messenheimer J. Adult experience with lamotrigine. *J Child Neurol.* 1997; 12 Suppl 1: S16-8.
6. Richens A. Safety of lamotrigine. *Epilepsia.* 1994; 35 Suppl 5: S37-40.
7. Betts T, Goodwin G, Withers R, Yuen A. Human safety of lamotrigine. *Epilepsia.* 1991; 32 Suppl 2: S17-21.
8. Biton V, Shneker B, Naritoku D, Hammer A, Vuong A, Caldwell P, et al. Long-term tolerability and safety of lamotrigine extended-release: pooled analysis of three clinical trials. *Clin Drug Investig.* 2013; 33: 359-64.
9. Faught E, Morris G, Jacobson M, French J, Harden C, Montouris G, et al. Adding lamotrigine to valproate: incidence of rash and other adverse effects. *Epilepsia.* 1999; 40: 1135-40.
10. Watanabe Y, Hongo S. Long-term efficacy and safety of lamotrigine for all types of bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017; 13: 843-54.
11. Kaur S, Dogra A. Toxic epidermal necrolysis due to concomitant use of lamotrigine and valproic acid. *Indian J Dermatol.* 2013; 58: 406.
12. Guberman A, Besag F, Brodie M, Dooley J, Duchowny M, Pellock J, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia.* 1999; 40: 985-91.
13. GlaxoSmithKline. NC: Highlights of prescribing information: The GSK group of companies [online]. 2016 [cited Nov 7, 2017]. Available from: www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Lamictal/pdf/LAMICTAL-PI-MG.PDF.

14. Ketter TA, Greist JH, Graham JA, Roberts JN, Thompson TR, Nanry KP. The effect of dermatologic precautions on the incidence of rash with addition of lamotrigine in the treatment of bipolar I disorder: a randomized trial. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67: 400-6.
15. Wong I, Mawer G, Sander J. Factors influencing the incidence of lamotrigine-related skin rash. *Ann Pharmacother*. 1999; 30: 1037-42.
16. Bell JS, Rosen A, Aslani P, Whitehead P, Chen TF. Developing the role of pharmacists as members of community mental health teams: perspectives of pharmacists and mental health professionals. *Res Social Adm Pharm*. 2007; 3: 392-409.
17. Cipolle RJ, Strand L, Morley P. *Pharmaceutical care practice: the patient centered approach to medication management services*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
18. Nicholas J. Pharmacist scope of practice. *Ann Intern Med*. 2002; 136: 79-85.
19. Aiken CB, Orr C. Rechallenge with lamotrigine after a rash: a prospective case series and review of the literature. *Psychiatry (Edgmont)*. 2010; 7: 27-32.
20. Yasui- Furukori N, Hashimoto K, Tsuruga K, Nakamura K. Comorbidity of Stevens- Johnson syndrome and neutropenia associated with lamotrigine: a case report. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014; 36: 761 e9-11.
21. Man CB, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng AS, et al. Association between HLA-B* 1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*. 2007; 48: 1015-8.
22. Wang XQ, Lv B, Wang HF, Zhang X, Yu SY, Huang XS, et al. Lamotrigine induced DIHS/ DRESS: Manifestations, treatment, and outcome in 57 patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015; 138: 1-7.
23. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia*. 1997; 17: 109-12.
24. Terao T, Ishida A, Kimura T, Yoshida M, Hara T. Assessment of safety and efficacy of lamotrigine over the course of 1-year observation in Japanese patients with bipolar disorder: post- marketing surveillance study report. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017; 13: 1441-8.
25. Mishara A, Krishna G.S., Alla S, Kurian TD, Kurian J, Ramesh M, et al. Impact of pharmacist- psychiatrist collaborative patient education on medication adherence and quality of life of bipolar affective disorder patients. *Front Pharmacol*. 2017; 8.
26. Kupapan T, Chusakul T, Kanjanasilp J, Sutthiruksa S. Increasing drug adherence by using multimedia and pharmaceutical care for patients with major depressive disorder [independent study]. Mahasarakham: Mahasarakham University; 2014
27. Aljumah K, Hassali MA. Impact of pharmacist intervention on adherence and measurable patient outcomes among depressed patients: a randomised controlled study. *BMC Psychiatry*. 2015; 15: 219.
28. Anderson GD. Children versus adults: pharmacokinetic and adverse- effect differences. *Epilepsia*. 2002; 43 Suppl 3: 53-9.
29. Shannon JD, Benjamin W. Bipolar disorder. In: Joseph TD, Robert LT, Gary CY, Gary RM, Barbara GW, editors. *Pharmacotherapy: A pathophysiology approach*. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. p. 1141-60.
30. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60: 79-88.
31. Kikkawa A, Kitamura Y, Aiba T, Hiraki K, Sendo T. Correlation between the efficacy of lamotrigine and the serum lamotrigine level during the remission phase of acute bipolar ii depression: a naturalistic

and unblinded prospective pilot study. *Biol Pharm Bull.* 2017; 40: 413-8.

32. Department of Mental Health. Annual Report [online]. 2010 [cited Jul 22, 2019]. Available from: dmh.go.th/download/Ebooks/rpt53.pdf
33. Phongto K, Lueboonthavatchaail O. Effect of the resilience enhancement programe on suicidal ideation in suicidal attempter. *Journal of Psychiatric Nursing and Mental Health.* 2014; 28: 121-32.