บทที่ 1
บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ยา phenytoin เป็นยากันชักที่ใช้มานาน ตั้งแต่การค้นพบในปี ค.ศ. 1938 ปัจจุบันยังคงมีการใช้กว้างขวางในการป้องกันและรักษาโรคลมชักชนิด generalized seizure และ partial seizure สามารถป้องกัน head trauma-induced seizure ได้[1,2] การใช้ phenytoin ทางคลินิกมีความจำเป็นที่จะต้องติดตามตรวจวัดระดับยาในเลือดเนื่องจากเหตุผลต่าง ๆ ดังนี้

1. ยาจับโปรตีนในพลาสมาได้สูงมากคือประมาณ 90% จึงต้องระมัดระวังในการใช้ยาในผู้ป่วยที่มี albumin ต่ำ เช่น ทารกเกิดก่อนกำหนด ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่มีภาวะบกพร่องของการทำงานของตับและไต มิฉะนั้นยาที่อยู่ในรูปอิสระจะสูงกว่าปกติมากและอาจทำให้เกิดพิษจากยาได้[3]

2. ยามี therapeutic range แคบ ระดับความเข้มข้นของยา phenytoin ที่ให้ผลในการรักษาอยู่ในช่วง 10-20 mg/L อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จะสัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาที่สูงกว่า 20 mg/L ถ้าระดับยา phenytoin ในเลือดมากกว่า 20 mg/L จะเกิด lethargy ได้ ผู้ป่วยบางรายอาจจะทน (tolerate) ต่อระดับยาที่สูงโดยไม่แสดงอาการพิษใด ๆ แต่ผู้ป่วยบางรายอาจจะตอบสนองแม้ต่อระดับยาที่ต่ำกว่า 10 mg/L เนื่องจากยา phenytoin จับกับโปรตีนในพลาสมาได้สูงถึงประมาณ 90% จึงมียาอยู่ในรูปอิสระประมาณ 10% ดังนั้นความเข้มข้นของยา phenytoin ในรูปอิสระที่ให้ผลในการรักษาจึงมีค่าอยู่ในช่วง 1-2 mg/L[3]

3. ระดับยาในพลาสมาเข้าสู่สภาวะคงที่ (steady-state plasma concentration) ช้า มีผู้พบว่าต้องใช้เวลานาน 7-35 วันจึงจะเข้าสู่สภาวะคงที่[4] หรือเมื่อทำ simulation analysis ของการรับประทานยา phenytoin (ใช้ระเบียบวิธีเชิงตัวเลขในการแก้สมการเชิงอนุพันธ์ตามสูตรของรังเงกัตตาอันดับ 4[5] และใช้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร (population pharmacokinetic parameters) ของยานี้มาใช้ทำนาย ก็พบว่าระดับยาที่สภาวะคงที่ทางทฤษฎีของผู้ป่วยที่ใช้ยาครบถ้วนถูกต้อง จะเกิดขึ้นได้หลังจากเวลาล่วงไปประมาณ 4-6 สัปดาห์ ในทางปฏิบัติ มีผู้วิจัยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสำหรับโรคเรื้อรัง เช่น phenytoin และ theophylline มักจะรับประทานยาไม่สม่ำเสมอถึง 63%[6] ผู้ป่วย epilepsy อย่างเดียวมักจะรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ 13-61% (เฉลี่ย 24%)[7] และผู้ป่วยที่ใช้ยาไม่สม่ำเสมอไม่สามารถควบคุมอาการชักได้[8] นอกจากนั้น การเปลี่ยนผลิตภัณฑ์ที่มีค่า bioavailability ต่างกันมีผลต่อความเข้มข้นของยาที่

สภาวะคงที่ได้เช่นกัน[11] เช่น เมื่อเปลี่ยนยาจากที่ผลิตโดยบริษัทหนึ่งไปเป็นอีกบริษัทหนึ่ง ทำให้ระดับยาในเลือดลดลง 31%[12] ดังนั้นหากผู้ป่วยมีปัญหาความร่วมมือในการรับประทานยา (noncompliance) ระดับยาในพลาสมาเข้าสู่สภาวะคงที่จะเกิดได้ยากและจะใช้เวลานานขึ้น

4. ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์มีช่วงกว้าง (มีความผันแปรสูง) และไม่เป็นอิสระจากกัน มีการ simulate โดยการใส่ข้อมูลค่า (input) K_M, Vm ที่สมมุติขึ้น และวิเคราะห์หา K_M, Vm ที่มี error ของการ simulate เกิดขึ้นน้อยสุด[13] เช่น ค่า Michaelis-Menten constant (K_M) มีค่า 1-15 mg/L และอัตราการแปรสภาพยาสูงสุด (maximum rate of metabolism, Vm) มีค่า 100-1000 mg/L เนื่องจากค่าที่ใช้มีความผันแปรสูง (large variability) ทำให้ลดความน่าเชื่อถือของพารามิเตอร์ในการนำมาประยุกต์ใช้ทางคลินิก

5. การกำจัดยามีพฤติกรรมไม่เป็นเส้นตรง (nonlinear pharmacokinetic)[14] นั่นคือ มีการกำจัดยาแบบ Michaelis-Menten kinetic ซึ่งมีสภาวะอิ่มตัวในการแปรสภาพยา (saturable metabolism) ทำให้การกำจัดยาไม่แปรผันตามความเข้มข้นของระดับยาในเลือด ผลคือการปรับเปลี่ยนขนาดยา (dosage adjustment) จะไม่เป็นสัดส่วนกับความเข้มข้นของยาที่ระดับยาในพลาสมาเข้าสู่สภาวะคงที่ จึงมีความยุ่งยากในการปรับขนาดยา เพราะการกำจัดยาออกไม่แปรผันตามปริมาณยาที่ได้รับ และระดับยาเข้าสู่สภาวะคงที่ช้า จึงนิยมเลี่ยงไปใช้วิธีคำนวณที่ง่าย แต่ไม่สมจริง เช่น ใช้แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์เป็น one-compartment model ที่มีการกำจัดยาแบบปฏิกิริยาอันดับศูนย์ (zero order reaction) หรือไปใช้วิธีอื่น เช่น สมมุติว่าระดับยาถึงสภาวะคงที่โดยไม่คำนึงถึงปัญหาเรื่องการเกิด noncompliance

เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่มีผลต่อความเข้มข้นของยาในเลือดดังกล่าว และยา phenytoin มี therapeutic range แคบ จึงมีความจำเป็นที่ต้องติดตามระดับยาในเลือดและปรับขนาดยาเพื่อให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละคน

ข้อมูลจากโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ในช่วงเวลา พ.ศ. 2545 พบว่ามีการตรวจวัดระดับยาในเลือดของยา phenytoin 309 ครั้ง ซึ่งคิดเป็น 80% ของการวัดระดับยาในเลือดของกิจกรรม therapeutic drug monitoring (TDM) ทั้งหมดในโรงพยาบาล (มีกิจกรรม TDM ของ digoxin, phenobarbital และ theophylline) โดยในปัจจุบัน ใช้วิธี mass-balance algorithm ในการคำนวณ

ในการทำนายระดับยาในเลือดตามวิธี mass-balance algorithm ที่ใช้อยู่ (ดูภาคผนวกที่ 4) มีเงื่อนไขทางทฤษฎีว่า ต้องรอให้ระดับยาถึงสภาวะคงที่ จึงจะเจาะเลือดมาวัดได้ นั่นคือ ใช้ความเชื่อว่าผู้ป่วยมีความร่วมมือในการรับประทานยา (good compliance) เป็นอย่างดี ซึ่งหากผู้ป่วยไม่ร่วมมือ ก็ไม่สามารถใช้วิธี mass-balance algorithm ได้

อย่างไรก็ตาม มีวิธีคำนวณชนิดอื่นที่สามารถใช้กับระดับยาที่ไม่ถึงสภาวะคงที่ได้ เช่น ใช้วิธี nonlinear regression โดยใช้ Bayesian objective function (ซึ่งต่อจากนี้ไป จะขอเรียกว่า Bayesian method) ซึ่งมีแนวคิด คือ สามารถวัดระดับยาในเลือดโดยไม่จำเป็นต้องรอจนถึงสภาวะคงที่ ก็สามารถทำนายระดับยาในเลือดได้ การที่ใช้ Bayesian objective function จะทำให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยรายคนมีค่าใกล้เคียงค่าพารามิเตอร์ของประชากร และยังทำนายระดับยาในเลือดได้ดี ดังนั้น หากวางแผนสุ่มตัวอย่างเจาะเลือดให้เหมาะสม วิธีนี้สามารถตัดตัวแปรรบกวนที่เกี่ยวข้องกับ noncompliance ได้ ซึ่งควรจะส่งผลให้เพิ่มความน่าเชื่อถือในการทำนายยิ่งขึ้นและลดระยะเวลาในการทราบผลค่าพารามิเตอร์เพื่อนำไปพิจารณาปรับเปลี่ยนขนาดยาได้อย่างมาก

แม้ว่ายา phenytoin จะใช้กันอย่างกว้างขวางและใช้มาเป็นระยะเวลานานในการรักษาโรคลมชักแต่ยังคงมีปัญหาในการปรับขนาดยาให้เหมาะกับผู้ป่วยแต่ละคน จากที่มีผู้ศึกษาไว้ว่าวิธีทำนายระดับยาที่ไม่จำเป็นต้องรอให้ถึงสภาวะคงที่เป็นวิธีที่ไม่ถูกรบกวนจาก noncompliance และการใช้ Bayesian method ให้ผลการทำนายที่ดี[21] การศึกษานี้จึงเปรียบเทียบผลการทำนายระดับยาในเลือด 2 วิธี ระหว่าง mass-balance algorithm ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้อยู่เดิม (ซึ่งมีข้อกำหนดเบื้องต้นในการใช้ว่าระดับยาอยู่ในสภาวะคงที่และผู้ป่วยร่วมมือในการใช้ยาเป็นอย่างดี) กับวิธี nonlinear regression โดยใช้ Bayesian objective function ซึ่งเป็นวิธีที่ตรวจวัดระดับยาโดยไม่จำเป็นต้องรอให้ถึงสภาวะคงที่เพื่อจะเปรียบเทียบความสามารถในการทำนายระดับยาในเลือดหลังจากทราบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์แล้ว

1.2 การตรวจเอกสาร

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาเกี่ยวกับ การเปรียบเทียบความสามารถในการทำนายระดับยา phenytoin ในเลือดระหว่าง Bayesian method และ mass-balance algorithm ในผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ผู้วิจัยได้ศึกษาค้นคว้ารวบรวมแนวคิดทฤษฎี วิธีที่ใช้ทำนายระดับยาในเลือดและปรับขนาดยารวมถึงงานวิจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องเพื่อใช้เป็นแนวทางการวิจัย

ยา phenytoin เป็นกรดอ่อนละลายน้ำได้น้อยมาก การดูดซึมจากทางเดินอาหารเป็นไปได้ช้า ส่วนใหญ่ดูดซึมที่ลำไส้เล็กส่วนต้น การเปลี่ยนแปลงการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร จะมีผลต่อการดูดซึมได้

มีรูปแบบยา (dosage form) รับประทานและฉีด ชนิดรับประทานมีตัวยา phenytoin sodium จะถูกดูดซึมได้ช้ามักอยู่ในรูปแคปซูลชนิดออกฤทธิ์เนิ่น (extended-release capsule)

เหมาะที่จะใช้เป็น maintenance dose ส่วน phenytoin acid ซึ่งถูกดูดซึมได้เร็วมักจะทำในรูปแบบที่ออกฤทธิ์ได้ทันที (prompt-release preparation)

การกระจายตัว (Distribution) หลังจากยาดูดซึมแล้ว ยาจะกระจายไปทั่วร่างกายรวมทั้งสมองได้อย่างรวดเร็ว ปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution) ของยานี้มีค่าประมาณ 0.6-0.8 L/kg ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับปริมาณน้ำทั้งหมด (total body water) ในร่างกาย ซึ่งคนอ้วนจะมีการกระจายตัวของยาเพิ่มขึ้น ยิ่งไปกว่านั้นยายังสามารถจับกับ albumin ซึ่งเป็นโปรตีนในพลาสมาได้สูง (protein binding 90%) จึงควรให้ยาอย่างระมัดระวังหรือให้ยาที่ต่ำลงในผู้ป่วยที่มี albumin ต่ำ เช่น ทารกเกิดก่อนกำหนด ทารกแรกเกิด ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องตับ/หรือปัญหาเรื่องไต เป็นต้น เพราะยาที่อยู่ในรูปอิสระจะสูงกว่าปกติมากทำให้เกิดพิษจากยาได้ เพราะการออกฤทธิ์เป็นยากันชักและความเป็นพิษของยาสัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาที่เป็นอิสระมากกว่าที่สัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาทั้งหมด นอกจากนี้ยาในรูปอิสระยังสามารถกระจายไปยัง transcellular fluids ต่าง ๆ เช่น น้ำลาย น้ำนม น้ำอสุจิ และสารคัดหลั่งในทางเดินอาหารได้อีกด้วย ในกรณีที่ยาในรูปอิสระมีปริมาณเพิ่มขึ้นพบว่า ค่าการชำระ (clearance) ของยาจะเพิ่มขึ้นด้วย และอาจทำให้ความเข้มข้นรวมหรือปริมาณยาทั้งหมด (ทั้งยาที่จับกับโปรตีนและยาในรูปอิสระ) ลดลง การที่เพิ่มความเข้มข้นของยาโดยไม่พิจารณาถึงยาในรูปอิสระก่อน อาจทำให้เกิดพิษจากยาได้

การกำจัดยา phenytoin ส่วนใหญ่ประมาณ 95% จะถูกกำจัดโดยการแปรสภาพ (metabolized) ที่ตับโดย cytochrome P450 mixed function oxidase enzyme ที่มีชื่อว่า arene oxidase ไปเป็น arene oxide และจะถูกเปลี่ยนไปเป็น para- และ meta-hydroxyphenyl phenylhydantoin ซึ่งเป็นรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ (inactive metabolites) อย่างรวดเร็ว จากนั้นจะเกิดปฏิกิริยา glucuronidation แล้วขับออกทางปัสสาวะ ในการเกิดปฏิกิริยาของกระบวนการแปรสภาพยามี arene oxidase enzyme เป็น rate-limiting step กระบวนการต่าง ๆ ของเอนไซม์มีความจุจำกัดหรือภาวะอิ่มตัว (capacity-limited หรือ saturable process) การกำจัดยาหรือการแปรสภาพยาที่ต้องอาศัยเอนไซม์จึงมีความจุจำกัด เมื่อให้ยา phenytoin ในขนาดที่สูงขึ้น การกำจัดยาจะไม่เป็นสัดส่วนกับปริมาณยาที่มีอยู่และตับจะทำลายยาได้ไม่เต็มที่ทำให้เภสัชจลนศาสตร์ของยาตัวนี้มีลักษณะเฉพาะที่เรียกว่า “เภสัชจลนศาสตร์ที่ไม่เป็นเส้นตรง’’ หรือ “nonlinear pharmacokinetics” กล่าวคือ เมื่อความเข้มข้นของยายังต่ำอยู่จะสามารถอธิบายกระบวนการต่าง ๆ ได้ด้วยเภสัชจลนศาสตร์ลำดับที่หนึ่ง (first-order kinetics) แต่เมื่อความเข้มข้นสูงขึ้นถึงขนาดหนึ่งจลนศาสตร์จะเปลี่ยนเป็นลำดับศูนย์ (zero-order kinetics) โดยจะมีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic parameters) ไม่คงที่ จะเปลี่ยนแปลงไปตามขนาด (dose) ของยาที่ได้รับ ค่าครึ่งชีวิตการกำจัดยายา (elimination half-life) จะมีค่ายาวนานขึ้นเมื่อขนาดยาที่ได้รับมีขนาดเพิ่มขึ้น

เวลาที่ใช้ให้ยาสะสมถึงสภาวะคงที่ (steady-state) ก็จะเพิ่มขึ้น และความเข้มข้นของยาที่สภาวะคงที่ที่เพิ่มขึ้นก็ไม่เป็นอัตราส่วนกับขนาดยาที่เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยแต่ละรายก็มีความแตกต่างกันแม้ว่าจะมีการบริหารยาที่เหมือนกัน ดังนั้นการใช้ยา phenytoin จึงมีความจำเป็นที่ต้องปรับขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย ขนาดยาที่ใช้ในผู้ใหญ่ ถ้าเป็น loading dose เท่ากับ 18-20 mg/kg ส่วน maintenance dose เท่ากับ 5-6 mg/kg/day โดยมีระยะห่างการให้ยา (dosing interval) เท่ากับ 24 ชั่วโมง โดยทั่วไปขนาดรับประทานปกติ คือ 300 mg/day เนื่องจากยา phenytoin ถูกดูดซึมได้ช้า มีการจับกับโปรตีนในพลาสมาได้สูงและยังมีคุณสมบัติเหนี่ยวนำให้มีการสร้างเอนไซม์ที่แปรสภาพยาเพิ่มมากขึ้นได้ (enzyme inducer) จึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นได้มาก ได้แก่ rifampicin, folic acid, cimetidine, ketoconazole, chloramphenicol, isoniazid และ valproate นอกจากนั้นยา phenytoin ยังมีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ผลข้างเคียงและพิษของยาจะเพิ่มขึ้นตามขนาดของยาและระยะเวลาในการใช้ยา โดยมีพิษเฉียบพลันที่ระดับยาในเลือดสูงกว่าช่วงของการรักษา ทำให้เกิด vestibulo-ocular disturbance ซึ่งขึ้นกับความเข้มข้นของยาในเลือด และพิษเรื้อรัง ซึ่งภาวะนี้จะมีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาและระยะเวลาที่ใช้ยา โดยที่ใช้ยานาน ๆ จะเกิดภาวะเหงือกหนา (gingival hyperplasia) เกิดสิวหรือหน้ามัน มีขนขึ้นตามตัวได้[5]

ยา phenytoin มีเภสัชจลนศาสตร์ที่สลับซับซ้อนทำให้เกิดปัญหาการใช้ยาทางคลินิกค่อนข้างมาก ดังนั้นการติดตามระดับยาในเลือดจึงมีความจำเป็นและเป็นบทบาทหนึ่งในการปฏิบัติวิชาชีพของเภสัชกรเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดในการใช้ยาที่มุ่งเน้นประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา

การติดตามระดับยาในเลือดเป็นของ phenytoin ที่นิยมใช้ในปัจจุบันแบ่งเป็น 2 วิธี

1. กลุ่มวิธีที่ติดตามวัดระดับยาเมื่อระดับยาต้องถึงสภาวะคงที่
2. กลุ่มวิธีที่ติดตามวัดระดับยาเมื่อระดับยาไม่จำเป็นต้องถึงสภาวะคงที่

กลุ่มวิธีที่ติดตามวัดระดับยาเมื่อระดับยาถึงสภาวะคงที่[15] มีข้อดีคือคำนวณง่าย มีสูตรซึ่งได้รับการยอมรับแพร่หลาย แต่ผู้ป่วยต้องรับประทานยาสม่ำเสมอ ถ้ามีปัญหา noncompliance วิธีนี้ก็จะไม่น่าเชื่อถือ และไม่สามารถใช้ปรับขนาดยาในสภาวะเร่งด่วนได้

ในกลุ่มวิธีที่ติดตามวัดระดับยาเมื่อระดับยาไม่อยู่ในสภาวะคงที่ มีข้อดีคือ ไม่ต้องรอสภาวะที่มีระดับยาคงที่ซึ่งทำให้ตัดปัจจัยรบกวนเกี่ยวกับ noncompliance แต่จะมีปัญหาคือการคำนวณจะยุ่งยากซับซ้อนกว่า ต้องใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์คำนวณ วิธีหนึ่งที่น่าสนใจได้แก่ การใช้ nonlinear regression ร่วมกับ Bayes objective function เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้อง ซึ่งเป็นวิธีที่จะทำให้ได้ค่าพารามิเตอร์ใกล้เคียงค่าของประชากรและทำนายระดับยาได้ดี[15]

จากการศึกษาโดยใช้ simulation method[13] พบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ มีความไว (sensitive) ต่อความผิดพลาดจากการวัดระดับยาในเลือดอย่างยิ่ง กล่าวคือ แม้มีความผิดพลาดในการวัดเพียงเล็กน้อยแต่ค่าพารามิเตอร์ที่ได้จะแปรปรวนมาก (ค่า confidence interval ของพารามิเตอร์มีช่วงกว้าง) ซึ่งผลการวิจัยนี้บ่งเป็นนัยว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่จำเป็นต้องมีความหมายที่แท้จริงทางกายภาพ แม้จะยังใช้ทำนายระดับยาในเลือดและปรับขนาดยาได้ก็ตาม

มีการศึกษาในผู้ป่วย 70 คน พบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร ที่ใช้ใน Bayesian method สามารถทำนายขนาดยา phenytoin ได้โดยมีค่าที่ยอมรับได้ทางคลินิก[17] และมีผู้พบว่า Bayesian method สามารถใช้จำนวนตัวอย่างน้อย[18] และได้มีการศึกษาเปรียบเทียบ Bayesian method กับวิธี weighted least square โดยใช้ข้อมูลสมมุติอิงจากแบบจำลอง Michaelis-Menten พบว่า Bayesian method ใช้เจาะตัวอย่าง 1-2 จุด ซึ่งง่ายกว่า weighted least square ที่ต้องใช้ตัวอย่าง 4 จุด โดยผลที่ได้ไม่แตกต่างกัน

การศึกษาของ Armigo[19] ได้สร้าง nomogram ที่ใช้ง่ายในการทำนายขนาดยา phenytoin ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ แต่ต้องใช้ระดับยาที่สภาวะคงที่อย่างน้อย 2 ค่าขึ้นไป จึงไม่สามารถใช้ในกรณีที่มี noncompliance

นอกจากนั้น ยังมีผู้ศึกษาเปรียบเทียบการปรับขนาดยา 3 วิธี[20]

1. วิธี phenytoin predictive algorithm ใช้ข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin 2 regimens คือที่ขนาดยา phenytoin 300 และ 400 mg แล้วคำนวณหาค่า Vm และ K_M ของผู้ป่วยแต่ละคนได้เพื่อใช้ในการปรับขนาดยาต่อไป

2. วิธี pharmacokinetic-based dosing methods (nomogram)[20] ต้องทราบข้อมูล 2 ค่า คือ ขนาดยาที่รับประทานอยู่ในขณะนั้น (current dose) และระดับยาในสภาวะคงที่ ได้มีการเปรียบเทียบถึงความน่าเชื่อถือของการทำนายโดยที่ใช้ข้อมูล 1 คู่ (ขนาดยาที่รับประทานอยู่และระดับยาที่สภาวะคงที่ค่าหนึ่ง) เปรียบเทียบกับใช้ข้อมูล 2 คู่ (ขนาดยาที่รับประทานอยู่ 2 ขนาด แต่ละขนาดก็จะมีระดับยาที่สภาวะคงที่ค่าหนึ่ง) พบว่าการใช้ข้อมูล 2 คู่ ทำนายขนาดยาได้น่าเชื่อถือกว่า

3. วิธี Bayesian method ซึ่ง Randy[20] ศึกษาเฉพาะที่สภาวะระดับยาในเลือดคงที่ พบว่า Bayesian method จะให้ค่า mean absolute error ต่ำได้ค่าที่น่าเชื่อถือ กรณีระดับยาที่สภาวะไม่คงที่ Ludden[21] ได้พัฒนา Bayesian regression analysis program ขึ้นเพื่อทำนายระดับยาที่สภาวะไม่คงที่โดยมีการเปรียบเทียบการเจาะเลือดวัดระดับยาในเลือด 3 ครั้ง เทียบกับ เจาะเลือดวัดระดับยาในเลือดเพียง 1 ครั้ง พบว่าวัดระดับยาในเลือด 3 ครั้งทำนายขนาดยาได้น่าเชื่อถือกว่าการใช้ระดับยา

ในเลือดเพียงค่าเดียว นอกจากนั้นยังได้ศึกษาระดับยาที่สภาวะคงที่ โดยเปรียบเทียบกับกรณีระดับยาที่สภาวะไม่คงที่ พบว่าระดับยาที่สภาวะไม่คงที่นั้น ถ้าทราบระดับยาจำนวนมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ครั้ง จะทำนายได้ถูกต้องอย่างมีนัยสำคัญและไม่มีอคติ[21] Killilea[22] ได้ศึกษาการใช้ Bayesian regression analysis ที่ระดับยาสภาวะไม่คงที่ เพื่อประเมินการทำนายขนาดยา phenytoin พบผลเช่นเดียวกันว่าให้ผลการทำนายเป็นที่น่าพึงพอใจเมื่อตรวจวัดระดับยาในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ครั้ง

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อเปรียบเทียบสัดส่วนการทำนายผิดพลาดของยา phenytoin ในเลือดโดยใช้ Bayesian method กับ mass-balance algorithm

1.4 สมมุติฐานการวิจัย

$\mathbf{H_0}$: Bayesian method มีสัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาดเท่ากับ mass-balance algorithm

$\mathbf{H_1}$: Bayesian method มีสัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาดน้อยกว่า mass-balance algorithm 20%

1.5 นิยามศัพท์

ระดับยาที่สภาวะคงที่ (steady-state concentration) หมายถึง ระดับยาที่ถึงสภาวะคงที่ในเลือด

ระดับยาที่ไม่ใช่สภาวะคงที่ (non steady-state concentration) หมายถึง ระดับยาที่ยังไม่ถึงสภาวะคงที่ในเลือด

Prediction error หมายถึง ความคลาดเคลื่อนของการทำนายระดับยาในเลือดเมื่อเทียบกับระดับยาในเลือดที่วัดจริงครั้งที่ 3

Mean error หมายถึง ค่าเฉลี่ยของความคลาดเคลื่อนของการทำนายระดับยาในเลือดเมื่อเทียบกับระดับยาในเลือดที่วัดจริงครั้งที่ 3

อัตราการทำนายที่ผิดพลาด หมายถึง อัตราการทำนายระดับยาในเลือดคลาดเคลื่อนเมื่อเทียบกับระดับยาในเลือดที่วัดจริงครั้งที่ 3 เกิน ±5 mg/L

ขนาดยาเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย หมายถึง ขนาดยาที่สามารถควบคุมอาการชักของผู้ป่วยได้โดยไม่เกิดพิษจากยา

TDM (Therapeutic drug monitoring) หมายถึง การติดตามตรวจวัดระดับยาในเลือด เพื่อนำข้อมูลมาใช้ในการปรับเปลี่ยนขนาดยาในการรักษาให้เหมาะสม

การรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ หมายถึง การไม่ได้รับประทานยา phenytoin ทุกมื้อตามแพทย์สั่งในช่วงเวลาการวิจัย

creatinine clearance (Clcr) หมายถึง การหาค่า creatinine clearance จาก serum creatinine โดยใช้สมการของ Cockroft และ Gault (ภาคผนวก 1)

1.6 ความสำคัญของการวิจัย

การวิจัยนี้จะทำให้ทราบความแม่นยำในการทำนายระดับยาในเลือดจากการรับประทานยา phenytoin เพื่อใช้ปรับขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละคน และเพื่อตรวจสอบทางเลือกในการปฏิบัติงานที่เกี่ยวกับ TDM ของยา phenytoin ในสภาวะ non steady-state