

ชื่อวิทยานิพนธ์ เปรียบเทียบความสามารถในการทำนายระดับยา phenytoin ในเลือด โดยใช้

Bayesian method และ mass-balance algorithm

ผู้เขียน นางนันทวัน สมศักดิ์

สาขาวิชา เกษษกรรมคลินิก

ปีการศึกษา 2549

บทคัดย่อ

บทนำ: phenytoin เป็นยาที่ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคลมชักชนิด generalized seizure และ partial seizure แต่การใช้ยายังมีปัญหาในทางคลินิก ที่ต้องติดตามระดับยาในเลือด เนื่องจากยาในช่วงในการรักษาแคบ, ระดับยาในพลาสมาเข้าสู่สภาวะคงที่ช้า, ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์มีช่วงกว้าง และมีลักษณะเป็น nonlinear pharmacokinetic

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบผลการทำนายระดับยา phenytoin ในเลือดโดยใช้ Bayesian method กับ mass-balance algorithm

วิธีการวิจัย: เป็นการศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วยที่ใช้ยา phenytoin ชนิดรับประทานในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ตั้งแต่เมษายน 2548-สิงหาคม 2548 ในผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 18-60 ปี มีสภาวะการทำงานของตับปกติ (albumin 3.6-5.0 g/dL, AST น้อยกว่า 42 units/L, ALT น้อยกว่า 50 units/L) ไม่มีภาวะไตวาย (Cl_{cr} มากกว่า 30 mL/min) ไม่ตั้งครรภ์และไม่รับประทานยาอื่นที่มีผลต่อระดับยา phenytoin ในเลือด หลังจากคัดเลือกประชากรเข้าการศึกษา ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่รับประทานยา phenytoin ต่อเนื่องสม่ำเสมอไม่น้อยกว่า 30 วัน เจาะเลือดผู้ป่วยครั้งที่ 1 หลังจากกินยารั้งสุดท้ายอย่างน้อย 8 ชั่วโมง และเจาะเลือดครั้งที่ 2 ห่างจากครั้งแรก 4-6 ชั่วโมง นำผลระดับยาในเลือดครั้งที่ 1 และ 2 ทำนายผลระดับยาในเลือดครั้งที่ 3 ซึ่งเจาะที่ประมาณ 6 สัปดาห์ต่อมา โดยใช้ Bayesian method และ mass-balance algorithm เปรียบเทียบสัดส่วนการทำนายผิดพลาด (ค่าการทำนายแตกต่างจากค่าจริง \leq 5 mg/L) ของทั้ง 2 วิธี และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยผลการทำนายระดับในเลือดของทั้งสองวิธี โดยใช้ Chi-square test และ Student's t-test ตามลำดับ

ผลการศึกษา: จากผู้ป่วย 80 รายที่คัดเข้ามาในการศึกษา มีผู้ป่วยออกจากการศึกษา 21 ราย จากภาวะความผิดปกติในการทำงานของตับ (3 ราย) ระดับยาในเลือดสูงกว่า 40 mg/L (1 ราย) ระดับยาในเลือดต่ำกว่า 2.5 mg/L (3 ราย) และการรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ (14 ราย) สัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาดของ Bayesian method และ mass-balance algorithm คือ 0.22 และ 0.24 ตามลำดับ ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ของการทำนายระดับยาในเลือดของ Bayesian method, mass-

balance algorithm และระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงครั้งที่ 3 ได้เป็น 8.69 (6.58) mg/L, 13.40 (7.20) mg/L และ 12.07 (6.63) mg/L ตามลำดับ ผลการทดสอบสัดส่วนการทำนายผิดพลาดโดยใช้ Bayesian method และ mass-balance algorithm พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p = 0.157$) แต่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผลการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดที่วัดจริงครั้งที่ 3 กับค่าเฉลี่ยการทำนายระดับยาในเลือดครั้งที่ 3 เมื่อใช้ Bayesian method ($p < 0.005$) และเมื่อใช้ mass-balance algorithm ($p = 0.048$) การทำนายระดับยาในเลือดโดย Bayesian method มีแนวโน้มได้ค่าน้อยกว่าระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงครั้งที่ 3 ส่วน mass-balance algorithm มีแนวโน้มได้ค่าทำนายสูงกว่าระดับยาในเลือดที่วัดได้ครั้งที่ 3 เมื่อลองเฉลี่ยรวมผลการทำนายโดยวิธี Bayesian method และ mass-balance algorithm เรียกว่า linear combination of prediction พบว่าค่าเฉลี่ยการทำนายระดับยาในเลือดไม่แตกต่างกันทางสถิติกับค่าเฉลี่ยของระดับยาในเลือดที่วัดจริงครั้งที่ 3 ($p = 0.384$) และมีสัดส่วนความผิดพลาดต่ำ (11.86%) ที่ยอมรับได้ในทางคลินิก

สรุป: ผลการทำนายระดับยา phenytoin ในเลือดโดยวิธี Bayesian method และ mass-balance algorithm ทำนายระดับยาในเลือดได้ไม่แม่นยำ การทำนายโดยใช้ Bayesian method ให้ค่าทำนายระดับยาในเลือดต่ำกว่า ส่วน mass-balance algorithm จะทำนายระดับยาในเลือดสูงกว่าค่าระดับยาที่วัดได้จริง การใช้ค่าเฉลี่ยของทั้งสองวิธีช่วยให้ทำนายระดับยาในเลือดได้ดีขึ้น จากผลการทดลองชี้ว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ในทั้งสองวิธีอาจไม่ใช่ค่าที่เหมาะสมที่สุด จึงควรมีการศึกษาต่อไปเพื่อหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสมกว่านี้สำหรับการคำนวณขนาดยาที่เหมาะสม

Thesis Title Comparing the Predictability of Serum Phenytoin Concentrations Between Bayesian Method and Mass-balance Algorithm

Author Mrs. Nantawan Somsak

Major Program Clinical Pharmacy

Academic Year 2006

ABSTRACT

Introduction: Phenytoin is a commonly used anticonvulsant for the prophylaxis and treatment of generalized and partial seizures. Therapeutic drug monitoring of phenytoin is required as the drug has a narrow therapeutic range, long duration to achieve steady-state plasma concentration, wide range of pharmacokinetic parameters, and nonlinear pharmacokinetics.

Objectives: Predictability of the two methods, Bayesian method (non steady-state assumption) and mass-balance algorithm (steady-state assumption), used for predicting serum phenytoin concentrations was compared.

Materials and Methods: From a prospective study design epileptic adult out patients who were treated with phenytoin at Maharaj Nakhonsithammarat Hospital from April 2005 to August 2005 were included. The patients aged 18-60 years who had no liver dysfunction (serum albumin 3.6-5.0 g/d/L, ALT < 50 U/L, AST < 42 U/L), or no renal dysfunction (Clcr > 30 ml/min)] and had taken phenytoin regularly for at least 30 days. The study exclusion criteria were pregnancy, co-administration with drugs potentially interacted with phenytoin. Three blood samples were drawn from each patient for phenytoin blood level measurement. Two blood samples were collected on the first visit, the first one was collected at least 8 hours after the last phenytoin administration and the second one was collected 4-6 hours apart. Two predicted steady-state serum phenytoin concentrations obtained from using Bayesian method and mass-balance algorithm were compared with the actual blood levels collected 6 weeks thereafter. The proportions of error prediction (the difference between the predicted and the actual values exceeding ± 5 mg/L) of the two methods were compared using Chi-square test. Mean phenytoin concentration predicted by each method was compared with the mean actual value using Student's t-test.

Results: Of 80 patients included in the study, 21 patients dropped-out due to liver dysfunction (3 patients), phenytoin blood level > 40 mg/L (1 patient), phenytoin blood levels < 2.5 mg/L (3 patients) and drug non-compliance (14 patients). The proportion of predicted error in serum phenytoin using Bayesian method and mass-balance algorithm were 0.22 and 0.24, respectively. The mean (S.D.) serum phenytoin concentration predicted from Bayesian method, mass-balance algorithm and the actual serum phenytoin concentrations were 8.69 (6.58) mg/L, 13.40 (7.20) mg/L and 12.07 (6.63) mg/L, respectively. There was no statistically significant difference in proportions of predicted error in serum phenytoin between Bayesian method and mass-balance algorithm ($p = 0.157$). There were statistically significant differences of mean actual serum phenytoin concentration and predicted value obtained from Bayesian method ($p < 0.005$) and that obtained from mass-balance algorithm ($p = 0.048$). We observed that Bayesian method seemed to underestimate while the other seemed to overestimate the phenytoin concentrations. When the predicted values obtained from both prediction methods were linearly combined, they were dosed to the third actual serum phenytoin concentrations with no significant difference ($p = 0.384$).

Conclusion: Bayesian method and mass-balance algorithm could not provide the good prediction of steady state serum phenytoin concentrations. The mass-balance algorithm biased toward the overestimation, while the Bayesian method biased toward the underestimation of the actual values. The results suggest that a linear combination of prediction from both methods might improve the prediction. The pharmacokinetic parameters used in both methods may not be optimal that limit the predictability of these methods and further studies aimed to fine-tuning of the proper values of the pharmacokinetic parameters is encouraged.