

ภาคผนวก

ภาคผนวก 1

การหาค่า creatinine clearance จาก serum creatinine คำนวณโดยใช้สมการ Cockcroft และ Gault

$$\text{creatinine clearance} = \frac{(140 - \text{Age})(\text{Weight})}{(\text{Scr})(72)} \quad (\text{males})$$

$$\text{creatinine clearance} = \frac{(140 - \text{Age})(\text{Weight}) * 0.85}{(\text{Scr})(72)} \quad (\text{females})$$

Where,

creatinine clearance (mL/min)

Age (years)

Weight (kg)

Scr (mg/dL)

ภาคผนวก 2
แบบคัดเลือกรักษาการเข้าการศึกษา

ชื่อ..... I.D. No..... อายุ.....ปี

ที่อยู่.....

โรคประจำตัว.....

โรคร่วม.....

ยาที่ใช้ปัจจุบัน 1. phenytoin ขนาด.....mg วันละครั้งก่อนนอน

2.....3.....

4.....5.....

6.....7.....

ยาอื่น ๆ ที่ใช้ภายใน 2 เดือน

.....

การทำงานของตับ

Aspartate transaminase (AST) U/L (< 42 U/L)

Alanine transaminase (ALT) U/L (< 50 U/L)

Albumin g/dL (3.6-5.0 g/dL)

การทำงานของไต Scr..... mg/dL มี ClcrmL/min (>30 mL/ min)

การตั้งครรภ์ มี ไม่มี

การรับประทานยา phenytoin สม่ำเสมอ เวลารับประทานยาในแต่ละวันไม่เกินเวลา
20.00 นาฬิกา อย่างต่อเนื่องไม่น้อยกว่า 1 เดือน

สม่ำเสมอ ไม่สม่ำเสมอ

ผลการคัดเลือกรักษาการเข้าการศึกษา ผ่าน ไม่ผ่าน

ภาคผนวก 3
การทำนายระดับยาโดยใช้ Bayesian method

โดยมีการเก็บข้อมูลดังนี้

ผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin
ที่เข้าการศึกษา

เจาะเลือดวัดระดับยา 3 ครั้ง
ครั้งที่ 1 เจาะหลังจากที่รับประทานยา phenytoin มากกว่า 8 ชั่วโมง
ครั้งที่ 2 เจาะห่างจากครั้งแรก 6 ชั่วโมง
ครั้งที่ 3 เจาะห่างจากครั้งแรก 45 วัน

ใช้ Michaelis-Menten elimination model โดยใช้วิธี nonlinear regression และใช้ Bayesian objective function เพื่อหาค่า K_M , V_m ของแต่ละคนและนำค่า K_M , V_m ใช้ในการทำนายระดับยาในเลือด

โปรแกรมในการคำนวณ nonlinear regression โดยใช้ Bayes objective function

โปรแกรมพัฒนาโดย: รศ. วิบูล วงศ์ภูวรักษ์

ภาษา: Basic

ตัวแปลภาษา (compiler): QuickBASIC version 3 (Microsoft Corp.)

ระบบปฏิบัติการ: DOS/Win95/Win98/WinME/WinXP

กรอบแนวคิดของโปรแกรม:

1. Module หลัก

สำหรับรับข้อมูลความเข้มข้นที่เวลาต่าง ๆ แล้วเรียกใช้ module สำหรับการคำนวณ nonlinear regression เมื่อเสร็จแล้ว จึงแสดงรายงานค่าพารามิเตอร์ที่ดีที่สุดที่ทำให้ค่า Bayes objective function มีค่าต่ำสุดเท่าที่จะเป็นไปได้

2. Module ในการคำนวณ Nonlinear regression

ในส่วนการคำนวณนี้ อ้างอิงค่าพารามิเตอร์ของประชากรในกลุ่มคนไทยจากงานวิจัย (ดูรายละเอียดในส่วนการทบทวนวรรณกรรม)

แนวคิดคือ ในแต่ละรอบการคำนวณมีรายละเอียดดังนี้

2.1 เคค่าพารามิเตอร์เริ่มต้นทุกตัว ให้มีค่าตัวเลขอยู่ในช่วง 0.01–120 ซึ่งเป็นช่วงค่าที่ครอบคลุมตัวเลขที่สมเหตุสมผล

2.2 ปรับค่าพารามิเตอร์เพื่อให้เกิดการลู่เข้าหาค่าต่ำสุดของ Bayes objective function (ในขั้นนี้ ต้องเรียกใช้ Module สำหรับการคำนวณ Bayes objective function อีกต่อหนึ่ง) โดยเริ่มจากการปรับเปลี่ยนหยาบ แล้วปรับให้กลายเป็นการปรับเปลี่ยนละเอียด จนไม่สามารถจะทำให้ค่า Bayes objective function ลดลงได้อีกแล้ว ซึ่งแนวคิดในการปรับเปลี่ยน ใช้แนวคิดหลายอย่างปนคละกันไป

เนื่องจากแนวคิดที่ใช้เขียนโปรแกรม ไม่สามารถรับประกันได้ว่าจะลู่เข้าหาค่าที่ดีที่สุดเสมอไป เพราะอาจลู่เข้าหาจุดต่ำสุดเฉพาะแห่ง (local minima) ของ Bayes objective function ซึ่งขึ้นกับการเดาค่าเริ่มต้นด้วย จึงทำซ้ำกระบวนการดังกล่าวจำนวน 200 รอบ แล้วคัดแต่กรณีที่ดีที่สุดมาใช้เพียงกรณีเดียว ซึ่งจะช่วยให้เพิ่มความเป็นไปได้ในการพบจุดต่ำสุดของทั้งหมด (global minima) ของ Bayes objective function เพิ่มขึ้น แม้ไม่สามารถรับประกันว่าจะเป็นจุดต่ำสุดของทั้งหมด แต่ก็จะได้จุดต่ำสุดเฉพาะแห่งที่ดีที่สุดพอสมควรโดยใช้เวลาคำนวณที่สมเหตุสมผล (ไม่เกิน 5 นาที)

3. Module สำหรับคำนวณ Bayes objective function

$$\text{Bayes objective function} = \text{Minimize} \quad \sum_{i=1}^n \frac{(\overline{p}_i - \hat{p}_i)^2}{\sigma_{p_i}^2} + \sum_{i=1}^m \frac{(\overline{cp}_i - \hat{c}p_i)^2}{\sigma_{cp_i}^2}$$

\overline{p}	= population parameter
\hat{p}	= ค่า parameter ของผู้ป่วย
\overline{cp}	= ข้อมูลจากการทำนาย
$\hat{c}p$	= ข้อมูลดิบของระดับยาในเลือด
σ_{pi}^2	= standard error ของเครื่องมือวัด
σ_{cpi}^2	= ค่า standard error pharmacokinetics parameter

แนวคิดคือ หากกำหนดค่าพารามิเตอร์และนำไปทำนายเป็นค่าความเข้มข้นของยาแล้ว (โดยเรียกใช้งาน Module สำหรับแก้สมการเชิงอนุพันธ์อีกต่อหนึ่ง) มาคำนวณโดย Bayes objective function เพื่อชี้วัดว่า พารามิเตอร์ที่กำหนดให้ แตกต่างจากพารามิเตอร์ของประชากรมากเพียงใด และความเข้มข้นที่กำหนดให้ แตกต่างจากความเข้มข้นที่วัดได้จริงเพียงใด โดยนำ standard error ของพารามิเตอร์และของความเข้มข้นมารวมใช้ในการคำนวณตามสูตรดังกล่าว

4. Module สำหรับแก้สมการเชิงอนุพันธ์

ข้อมูลดิบมีอย่างน้อย 2 จุดที่เป็น post absorption phase ดังนั้น ระบบจะมีแต่การกำจัดยาออกโดยไม่มีปัจจัยรบกวนจากการดูดซึมยา จึงสามารถใช้สมการของ Michaelis-Menten มาอธิบายอัตราเร็วในการกำจัดยาได้

$$-dC/dt = V_m * C / (K_M + C)$$

สมการดังกล่าว สามารถแก้สมการเชิงอนุพันธ์โดยใช้วิธีเชิงตัวเลข (numerical method) ล้วน ๆ ก็ได้ เช่น วิธีของออยเลอร์, วิธีของรุงเง, ฯลฯ กล่าวคือ เมื่อแทนค่าพารามิเตอร์และค่าเริ่มต้นที่เกี่ยวข้องลงไป สามารถทราบความเข้มข้นที่เวลาต่าง ๆ ได้ ซึ่งแม้จะเป็นวิธีที่คำนวณไม่ยาก แต่จะทำงานช้ามากและเขียนโปรแกรมไม่สะดวก เพื่อให้การคำนวณง่ายขึ้น จึงใช้วิธีแก้สมการเชิงอนุพันธ์ดังกล่าวก่อน ได้เป็นสมการพีชคณิตที่อยู่ในรูปแบบฟังก์ชันโดยปริยาย (implicit function)

สมการพีชคณิตที่เป็นผลเฉลยของสมการเชิงอนุพันธ์ข้างต้นคือ

$$t V_m = K_M \ln(C_0/C) + (C_0 - C)$$

เมื่อกำหนดค่า C_0 , V_m , K_M ให้อยู่ จะยังไม่สามารถแทนค่า t แล้วแก้หาค่า C ได้โดยตรง แต่จะสามารถใช้วิธีการหาผลเฉลยโดยการค้นหาแบบทวิภาค (binary search) เพื่อหาค่าผลเฉลยที่มีความแม่นยำ 8 หลักของเลขนัยสำคัญ โดยการลองผิดลองถูกเพียง 30 ครั้ง เหตุผลที่สามารถใช้การค้นหาแบบทวิภาคได้ เพราะธรรมชาติของผลเฉลยสมการเชิงอนุพันธ์นี้จะเป็นฟังก์ชันทางเดียว (monotonic function) เสมอ เพราะร่างกายกำจัดยาตลอดเวลา

โดยรวมแล้ว เมื่อกำหนดค่าพารามิเตอร์และกำหนดความเข้มข้นเริ่มต้น สามารถเขียนโปรแกรมให้ทำนายค่าความเข้มข้นที่เวลาใด ๆ เมื่อทราบค่าพารามิเตอร์และค่าความเข้มข้นเริ่มต้น

ภาคผนวก 4

การทำนายระดับยาโดยใช้ mass-balance algorithm

ผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin
ที่เข้าการศึกษา

เจาะเลือดวัดระดับยา 3 ครั้ง
ครั้งที่ 1 เจาะหลังจากที่รับประทานยา phenytoin มากกว่า 8 ชั่วโมง
ครั้งที่ 2 เจาะห่างจากครั้งแรก 6 ชั่วโมง
ครั้งที่ 3 เจาะห่างจากครั้งแรก 45 วัน

วิธีการคำนวณทำนายระดับยาในเลือด

1. คำนวณค่า volume of distribution (V)

กรณีผู้ป่วยไม่อ้วน:

$$V = 0.65 \text{ L/kg (TBW)}$$

กรณีผู้ป่วยอ้วน > 120% ของ IBW:

$$V = 0.65 \text{ L/kg [BW + 1.3(TBW-IBW)]}$$

$$\text{IBW (ผู้ชาย)} = 50 + (2.3 \times \text{ความสูง (นิ้ว)}) > 60$$

$$\text{IBW (ผู้หญิง)} = 45 + (2.3 \times \text{ความสูง (นิ้ว)}) > 60$$

Total body weight (TBW) และ Ideal body weight (IBW) หน่วยเป็น กิโลกรัม

2. หาอัตราการกำจัดยาออกจากร่างกาย (R_{out}):

$$R_{out} = \frac{\sum SFD - (C_2 - C_1)V}{t}$$

R_{out} = อัตราการกำจัดยาออกจากร่างกาย หน่วย mg/hr,

C_1 = ความเข้มข้นของยาในเลือดเจาะครั้งที่ 1

C_2 = ความเข้มข้นของยาในเลือดเจาะครั้งที่ 2

S = fraction ของยาที่เป็น acid phenytoin (phenytoin capsules และ i.v. injection = 0.92, phenytoin oral suspension and chewable tablets = 1)

F = bioavailability (1.0 แบบ oral และ i.v.)

D = dose (mg)

t = เวลา (ชั่วโมง) ระหว่าง C_1 และ C_2

3. คำนวณหาความเข้มข้นเฉลี่ย (C_{av}):

$$C_{av} = \frac{C_1 + C_2}{2}$$

4. หาค่า maximum metabolic capacity (V_{max}):

$$V_{max} = \frac{R_{out}(K_M + C_{av})}{C_{av}}$$

ค่า Michaelis-Menten constant (K_M) = 4 mg/L

5. คำนวณหา loading dose (LD) (หน่วย mg) ที่จะได้ระดับยาในเลือดที่ต้องการ plasma concentration (C_{target}):

$$LD = \frac{(C_{target} - C_{observed})V}{(S)(F)}$$

6. คำนวณหา maintenance dose ใหม่ (D) เพื่อให้ระดับยาที่ steady-state (C_{ss}) ที่ต้องการ

$$D = \frac{(V_{max})(C_{ss})(\tau)}{(K_m + C_{ss})(S)(F)}$$

ภาคผนวก 5

ใบสมัครใจเข้าร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย: เปรียบเทียบความสามารถในการทำนายระดับยาต้านชักฟีนิโทอินในเลือดโดยใช้วิธีคำนวณแบบ **Bayesian method** และ **mass-balance algorithm**

วันที่ลงชื่อสมัครใจ.....

ข้าพเจ้า (ชื่อ/สกุล.....) ได้อ่านเอกสารใบเชิญชวนจำนวน 2 หน้า ข้างต้นแล้วและผู้วิจัย ญ. นันทวัน สมศักดิ์ ได้อธิบายด้วยวาจาให้ข้าพเจ้าทราบ ถึงวัตถุประสงค์ของโครงการ วิธีการวิจัย ความเสี่ยงที่อาจเกิดได้ และประโยชน์จากการเข้าร่วมโครงการ ความรับผิดชอบของผู้วิจัยที่มีต่อข้าพเจ้า สิทธิของข้าพเจ้าในฐานะเป็นอาสาสมัคร และข้าพเจ้าได้มีโอกาสซักถามผู้วิจัย จนเป็นที่พอใจและเข้าใจดีแล้ว โดยมีพยานคือ.....รับรู้ว่า ข้าพเจ้าเข้าใจดีว่า เมื่อข้าพเจ้าตัดสินใจเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าจะต้องได้รับการเจาะเลือด 3 ครั้ง โดยครั้งแรกและครั้งที่ 2 ในวันเดียวกันโดยห่างกัน 4-6 ชั่วโมง ครั้งที่ 3 ห่างจากครั้งแรก 6 สัปดาห์และข้าพเจ้าจะต้องปฏิบัติตามด้วยการรับประทานยาสม่ำเสมอทุกวัน การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เป็นความสมัครใจของข้าพเจ้า และข้าพเจ้าเข้าใจดีว่าข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะเปลี่ยนใจถอนตัวออกจากโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ โดยที่การถอนตัวจะไม่มีผลกระทบใด ๆ ต่อสิทธิและการปฏิบัติที่ข้าพเจ้าพึงได้รับ

ถ้าการกระทำของผู้วิจัยไม่เป็นที่ชัดเจน ข้าพเจ้าสามารถแจ้งต่อประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะเภสัชศาสตร์ หมายเลขโทรศัพท์ 074 288909-10 ในวันและเวลาราชการข้าพเจ้าขอลงชื่อสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ และผู้วิจัย ได้ให้ใบเชิญชวนและสำเนาใบสมัครใจนี้ ไว้กับข้าพเจ้าอย่างละ 1 ฉบับ

ลงชื่อ.....ผู้สมัครใจ ลงชื่อ.....ผู้วิจัย

ล ง ชื่ อ พ ย า น

ภาคผนวก 6

ปฏิทินการรับประทานยา และวันนัดตรวจระดับยาในซีก phenytoin

ชื่อ(นาย, นาง, นางสาว)..... I.D. No.....

มีนัดครั้งต่อไปวันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

รับประทานยา phenytoin ขนาด.....mg ยาที่ใช้ร่วมกันอื่น ๆ.....

ให้ผู้ป่วยกรอกข้อมูลโดย ระบุเวลาในการรับประทานยาในแต่ละวันลงในช่อง

ปฏิทินการรับประทานยากันชักชื่อ phenytoin						
เดือน.....พ.ศ.....						
อาทิตย์	จันทร์	อังคาร	พุธ	พฤหัสบดี	ศุกร์	เสาร์
ก่อนนอน	ก่อนนอน	ก่อนนอน	ก่อนนอน	ก่อนนอน	ก่อนนอน	ก่อนนอน

เดือน.....พ.ศ.....

อาทิตย์	จันทร์	อังคาร	พุธ	พฤหัสบดี	ศุกร์	เสาร์
ก่อนนอน	ก่อนนอน	ก่อนนอน	ก่อนนอน	ก่อนนอน	ก่อนนอน	ก่อนนอน

มีปัญหาการใช้ยา phenytoin หรือข้อสงสัยเกี่ยวกับการวิจัยโปรดติดต่อ

ภญ.นันทวัน สมศักดิ์ โทรศัพท์ 05-8984908 วันนัดห่างจากครั้งแรก 6 สัปดาห์

ภาคผนวก 7
แบบเก็บข้อมูล

ชื่อ(นาย, นาง, นางสาว)..... I.D. No.....
 เพศ.....อายุ.....ปี น้ำหนัก.....กิโลกรัม ส่วนสูง.....เซนติเมตร
 ที่อยู่.....เบอร์โทรศัพท์.....
 โรคประจำตัว.....ภาวะโรคร่วม.....
 ประวัติการใช้ยา phenytoin.....
 ความสม่ำเสมอในการรับประทานยา สม่ำเสมอ ไม่สม่ำเสมอ
 ขนาดยา phenytoin ในปัจจุบัน.....(รับประทานยาในแต่ละวันไม่เกิน 20.00 น.)
 ยาที่ใช้ร่วมอื่น ๆ.....

ผลการตรวจของห้องปฏิบัติการ (ตรวจพร้อมกับวัดระดับยาในเลือดครั้งแรก)
 AST.....U/L, SCr..... mg/dL, CrCl.....mL/min
 ALT..... U/L, Albumin.....g/dL
 วัดระดับยาในเลือด ครั้งที่ 1..... mg/L (เจาะเลือดเวลา น.)
 ครั้งที่ 2..... mg/L (เจาะเลือดเวลา น.)
 Therapeutic Range = 10-20 mg/L
 ผลทำนายระดับยา phenytoin ในเลือดโดย Bayesian method mg/L
 ขนาดที่ปรับใหม่..... mg/day
 ผลทำนายระดับยา phenytoin ในเลือดโดย mass-balance algorithm.....mg/L
 ขนาดที่ปรับใหม่.....mg/day
 วัดระดับยาในเลือดครั้งที่ 3..... mg/L
 (เจาะเลือดวันที่..... เวลา.....)

ภาคผนวก 8
ตารางบันทึกผล

ชื่อ (นาย, นาง, นางสาว)..... I.D. No.....

วัดระดับในเลือด (mg/L)	ครั้งที่ 1.....	ครั้งที่ 2.....
ทำนายระดับยาในเลือดวิธี	Bayesian method	mass-balance algorithm
ปรับขนาดยาใหม่ (mg/day)
การรับประทานยาระหว่าง การตรวจเลือดครั้งที่ 2 และ ครั้งที่ 3	<input type="checkbox"/> สม่่าเสมอ <input type="checkbox"/> ไม่สม่่าเสมอ	
วัดระดับยาในเลือดครั้งที่ 3mg/L		

ภาคผนวก 9
ค่า standard error ของเครื่องวัดระดับยาในเลือด

ความเข้มข้น (mg/L)	ความเข้มข้นที่วัดได้ (mg/L)						ค่าความผิดพลาดจากการวัด (mg/L)					
	1	2	3	4	5	ค่าเฉลี่ย	1	2	3	4	5	ค่าเฉลี่ย ความคลาด เคลื่อน
0.00	0.17	0.04	0.07	0.15	0.18	0.12	+0.17	+0.04	+0.07	+0.15	+0.18	±0.12
2.50	2.37	2.42	2.43	2.48	2.41	2.42	-0.13	-0.08	-0.07	-0.02	-0.09	±0.07
5.00	5.08	4.89	4.92	5.06	4.88	4.96	+0.08	-0.11	-0.08	+0.06	-0.12	±0.09
10.00	9.88	9.92	10.04	10.12	10.20	10.03	-0.12	-0.08	+0.04	+0.12	+0.20	±0.11
20.00	19.98	20.19	19.91	19.88	19.85	19.96	-0.02	+0.19	-0.09	-0.12	-0.15	±0.11
30.00	30.16	30.05	29.88	30.20	29.86	30.03	+0.16	+0.05	-0.12	+0.20	-0.14	±0.13

ค่า standard error ของเครื่องวัดระดับยาในเลือด เท่ากับ 0.12 mg/L

ภาคผนวก 10

คำชี้แจงสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย: เปรียบเทียบความสามารถในการทำนายระดับยาต้านชักฟิไนโทอินในเลือดโดยใช้วิธีคำนวณแบบ **Bayesian method** และ **mass-balance algorithm**

ผู้ดำเนินการวิจัย: ญ.นันทวัน สมศักดิ์ นักศึกษาหลักสูตรปริญญาโท สาขาเภสัชกรรมคลินิก
 สังกัดภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
 เรียน ท่านผู้อ่านที่นับถือ

ผู้วิจัยขอเชิญท่านที่ใช้ยากันชักที่เป็นแคลซูลซึ่งรับประทาน 3 เม็ดก่อนนอนชื่อยา ฟิไนโทอิน (phenytoin) หรือ ไดแลนติน (**Dilantin**[®]) เป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยข้างต้น เพื่อประกอบการตัดสินใจของท่าน ผู้วิจัยขอให้อ่านข้อมูลเกี่ยวกับโครงการวิจัยนี้กับท่าน ขอให้ท่านใช้เวลาอ่านและทำความเข้าใจรายละเอียดตามเอกสารที่ท่านได้รับจำนวน 2 หน้านี้ ถ้าท่านไม่เข้าใจหรือสงสัยประการใด ท่านสามารถซักถามผู้วิจัยได้อย่างเต็มที่ ไม่ต้องเกรงใจ และถ้าท่านสมัครใจเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอให้ท่านลงชื่อในใบสมัครใจ งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาวิธีที่น่าเชื่อถือและถูกต้องในการทำนายระดับยาต้านชักในเลือด ถ้าท่านสมัครใจเข้าร่วมในโครงการวิจัยผู้วิจัยขอนัดหมายให้ท่านมาพบอีกครั้งในวันที่ 18 พฤษภาคม 2548 เวลา 8.00 น. ณ หน้าห้องฉีดยา ทำแผล ซึ่งอยู่ด้านหน้าของตึกผู้ป่วยนอก เพื่อเจาะเลือด 2 ครั้ง ครั้งละ 3-10 มิลลิลิตรห่างกัน 4-6 ชั่วโมง ท่านจะมีความรู้สึกเจ็บเหมือนเจาะเลือดทั่วไป โดยพยาบาลจะเจาะเลือดครั้งแรกเพื่อดูการทำงานของตับ, ไต และตรวจระดับยาต้านชักในเลือด เจาะเลือดท่านครั้งที่ 2 เพื่อตรวจระดับยาต้านชักในเลือดโดยท่านจะต้องอยู่ที่โรงพยาบาลจนได้รับการเจาะเลือดครบทั้ง 2 ครั้งระหว่างที่รอ ท่านจะได้พักบริเวณหน้าห้องฉีดยา โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช และในกรณีที่พบว่าระดับยาในเลือดของท่านสูงหรือต่ำกว่าช่วงการรักษาผู้วิจัยจะคำนวณขนาดยาใหม่ที่เหมาะสมให้ท่านรับประทาน และแนะนำให้ท่านรับประทานยาสม่ำเสมอทุกวันในระยะเวลาที่เข้าโครงการ จะนัดท่านเจาะเลือดครั้งที่ 3 หลังจากครั้งแรก 6 สัปดาห์ เพื่อดูระดับยาต้านชักในเลือดที่สภาวะคงที่ การตรวจเลือดทั้ง 3 ครั้งไม่มีค่าใช้จ่ายใด ๆ และท่านจะได้รับค่าเดินทางเป็นเงิน 100 บาท ข้อมูลที่ได้จากท่านจะเก็บเป็นความลับเฉพาะผู้ที่เกี่ยวข้องกับกรวิจัยเท่านั้นที่จะเข้าถึงข้อมูลและการนำเสนอข้อมูลในภาพรวมไม่ระบุตัวบุคคล และถ้ามีการบาดเจ็บอันเกิดขึ้นจากการวิจัย ผู้วิจัยจะรับผิดชอบให้การดูแลรักษาทางการแพทย์อย่างเหมาะสม และเมื่อมีคำถามหรือปัญหาเกี่ยว

กับการวิจัย ท่านสามารถติดต่อผู้วิจัยหรือแจ้งต่อประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะเภสัชศาสตร์ หมายเลขโทรศัพท์ (074) 288909-10 ในวันและเวลาราชการ

ข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยครั้งนี้จะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการทำนายระดับยาในเลือดและปรับขนาดยากันชักฟิโนโทอินให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละคนที่ต้องรับประทานยานี้เช่นเดียวกับท่านเพื่อป้องกันการชักและหลีกเลี่ยงปัญหาจากการใช้ยา เนื่องจากยาที่ท่านรับประทานอยู่จะเกิดผลในการรักษาถ้าระดับยาในเลือดอยู่ในระดับที่เหมาะสม และเกิดพิษหรือไม่สามารถป้องกันการชักได้ ถ้าระดับยาในเลือดไม่อยู่ในระดับที่เหมาะสม การวัดจริงหรือทำนายระดับยาในเลือดต้องการวิธีที่น่าเชื่อถือและถูกต้อง หากท่านต้องการถอนตัวหรือไม่เข้าร่วมงานวิจัยระหว่างการวิจัย ท่านมีสิทธิขอยกเลิกกับผู้วิจัยได้ทันที โดยไม่ต้องระบุเหตุผลและการตัดสินใจของท่านจะไม่มีผลกระทบต่อ การรักษาและการบริการที่ท่านจะได้รับจากทางโรงพยาบาลมหาราช นครศรีธรรมราช

ผู้วิจัยขอขอบคุณในความร่วมมือของท่านมา ณ โอกาสนี้ด้วย

ภญ. นันทวัน สมศักดิ์ ผู้วิจัย

ภาคผนวก 11
ลักษณะข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ลำดับที่ผู้ป่วย	อายุ (ปี)	น้ำหนัก (กิโลกรัม)	ส่วนสูง (cm)	BMI (kg/m ²)	ขนาดยาที่รับประทาน (มิลลิกรัม)/วัน	AST (U/L)	ALT (U/L)	Alb (g/dL)	SCr (mg/dL)
1	31	55	162	21	350	18	5	4.0	0.70
2	31	49	160	19	300	41	36	3.8	0.70
3	25	49	155	20	200	20	11	4.2	0.70
4	41	56	160	21	300	20	14	4.5	0.60
5	32	35	150	16	300	33	49	4.6	0.80
6	24	40	152	17	100	18	20	3.8	0.80
7	38	90	160	35	300	20	22	4.2	0.80
8	29	43	154	18	300	17	11	3.8	0.70
9	60	60	155	24	300	29	19	3.9	0.70
10	59	59	163	23	300	40	34	4.2	0.40
11	26	40	156	18	200	20	14	4.6	0.70
12	60	48	155	19	200	23	12	4.3	0.80
13	27	49	153	21	200	19	27	4.8	1.20
14	43	70	169	24	300	26	36	4.7	0.70
15	28	61	172	20	350	20	22	4.8	0.70
16	37	52	162	19	350	23.2	29	5.0	0.95
17	20	61	170	21	300	23	32	4.9	0.96
18	32	46	153	20	350	30	39	4.2	0.88
19	31	49	160	19	200	24	20	4.2	0.70
20	48	53	165	19	300	25	10	3.8	0.80
21	53	72	175	24	300	24	25	4.6	1.15
22	18	41	155	18	200	15	15	5.3	0.60

				ภาค ผนวก 11					
ลำดับที่	อายุ (ปี)	น้ำหนัก (กิโลกรัม)	ส่วน สูง (cm)	BMI (kg/m ²)	ขนาดยาที่รับ ประทาน (มิลลิกรัม)/วัน	AST (U/L)	ALT (U/L)	Alb (g/dL)	SCr (mg/dL)
23	33	39	157	17	200	25	34	4.6	0.77
24	35	50	165	19	100	28	30	4.2	0.70
25	38	60	168	24	100	17	20	4.2	0.84
26	28	59	165	23	300	26	36	4.7	0.70
27	28	48	148	21	300	41	36	3.9	0.80
28	60	71	172	26	300	40	28	4.3	0.90
29	52	50	167	18	300	28	33	4.2	0.70
30	26	48	165	17	300	30	32	4.2	1.10
31	36	62	155	24	300	25	19	4.8	0.80
32	23	61	157	22	300	25	28	4.2	0.80
33	31	46	153	17	300	17	20	4.1	0.70
34	35	75	155	25	300	20	29	4.2	0.80
35	40	55	158	19	300	28	38	4.0	0.70
36	55	48	160	21	300	33	45	4.6	0.80
37	43	64	163	25	300	40	36	4.3	0.74
38	26	61	157	23	300	25	29	4.2	0.70
39	21	48	155	18	250	32	39	4.4	0.80
40	18	60	158	22	300	28	40	4.2	0.70
41	48	70	150	25	250	23	41	4.6	0.81
42	43	67	155	25	200	25	24	4.7	1.08
43	45	62	174	24	300	33	33	4.5	1.25

44	51	55	168	21	350	17	39	4.9	1.10
45	43	50	170	19	300	14	19	4.7	0.76
46	25	57	165	19	300	22	35	4.6	0.70
47	40	52	150	21	300	41	33	4.2	0.82
48	40	58	158	23	300	14	15	4.5	0.81
ลำดับที่	อายุ (ปี)	น้ำหนัก (กิโลกรัม)	ส่วน สูง (cm)	BMI (kg/m ²)	ขนาดยาที่รับ ประทาน (มิลลิกรัม)/วัน	AST (U/L)	ALT (U/L)	Alb (g/dL)	SCr (mg/dL)
49	53	65	165	24	300	38	45	4.6	0.79
50	18	41	160	16	300	16	30	4.7	0.76
51	24	55	157	20	300	19	19	5.0	1.06
52	44	55	156	24	300	14	24	4.3	0.95
53	56	44	170	17	300	21	23	4.9	0.88
54	35	60	158	23	300	15	24	4.1	1.04
55	20	60	155	23	400	24	22	4.4	0.90
56	59	70	162	27	300	28	29	4.6	1.21
57	52	52	157	20	300	22	33	4.5	0.92
58	27	45	165	17	300	25	53	4.7	1.01
59	54	55	158	21	300	30	34	4.3	1.00
60	41	45	170	18	300	42	32	4.1	1.11
61	30	49	167	18	300	19	19	5.1	0.91
62	60	50	155	20	200	33	33	4.5	0.83
63	60	41	150	19	300	180	164	4.2	0.84
64	33	60	177	21	300	27	42	4.7	0.98
65	33	52	167	20	300	30	49	4.5	0.99
66	52	60	165	26	200	20	20	4.5	0.89
67	55	64	160	23	400	26	28	4.3	0.87
68	60	54	158	21	100	23	17	4.5	1.22
69	39	45	155	20	300	31	15	4.2	0.75

70	50	60	165	20	300	22	39	5.0	0.91
71	27	67	168	28	400	17	13	4.5	0.76
72	23	60	155	20	300	18	31	4.6	0.78
73	18	45	153	20	150	14	17	4.2	0.68
ลำดับที่	อายุ (ปี)	น้ำหนัก (กิโลกรัม)	ส่วน สูง (cm)	BMI (kg/m ²)	ขนาดยาที่รับ ประทาน (มิลลิกรัม)/วัน	AST (U/L)	ALT (U/L)	Alb (g/dL)	SCr (mg/dL)
74	33	61	167	21	350	26	27	5.1	0.93
75	21	85	158	29	300	21	27	4.5	0.80
76	27	57	174	22	550	25	32	4.3	0.74
77	60	56	156	21	300	29	22	4.7	0.76
78	53	75	174	26	300	21	44	5.0	0.99
79	28	68	159	23	300	15	12	5.0	0.02
80	18	58	167	20	300	15	13	4.7	0.86

ภาคผนวก 12
ผลการวัดระดับยาในเลือด

ลำดับที่	ระดับยาครั้งที่ 1 (mg/L)	ระดับยาครั้งที่ 2 (mg/L)	ระยะเวลา (hr)*
1	25.83	23.96	4.0
2	9.57	8.40	4.0
3	10.77	8.60	4.0
4	7.42	6.37	4.0
5	24.16	22.49	4.0
6	3.15	2.188	4.0
7	3.53	2.73	4.0
8	24.00	22.85	4.0
9	11.57	11.02	4.0
10	19.86	18.61	4.0
11	12.21	10.71	4.0
12	22.98	20.84	4.0
13	25.32	22.97	4.0
14	16.08	9.85	4.5
15	22.53	22.06	4.0
16	21.74	18.81	4.0
17	23.28	19.37	4.0
18	19.57	17.81	4.0
19	5.80	2.60	4.0
20	19.50	15.04	4.0
21	6.85	6.12	4.5
22	4.28	4.20	4.0
23	5.60	4.23	4.0

24	38.68	38.61	4.5
ลำดับที่	ระดับยาครั้งที่ 1 (mg/L)	ระดับยาครั้งที่ 2 (mg/L)	ระยะเวลา (hr)*
25	1.73	1.51	4.0
26	15.88	13.71	4.0
27	10.12	9.09	4.0
28	23.11	19.22	4.0
29	11.76	9.69	4.0
30	24.58	21.60	5.0
31	6.35	4.29	4.0
32	15.00	14.20	6.0
33	13.28	12.09	4.0
34	7.24	5.02	4.0
35	20.84	18.53	4.0
36	13.41	12.25	4.0
37	21.05	18.20	4.0
38	12.21	10.63	4.0
39	10.93	10.43	4.0
40	14.82	14.44	4.0
41	6.84	4.92	4.0
42	15.08	13.12	4.0
43	18.29	16.13	4.0
44	21.24	18.18	4.0
45	12.47	8.87	4.0
46	11.16	9.82	4.0
47	7.33	6.28	4.0
48	5.97	4.02	4.0
49	10.28	8.84	4.0
50	12.26	10.04	4.0
51	12.19	10.28	4.0

52	8.71	6.32	4.0
ลำดับที่	ระดับยาครั้งที่ 1 (mg/L)	ระดับยาครั้งที่ 2 (mg/L)	ระยะเวลา (hr)*
53	15.28	13.04	4.0
54	10.94	9.01	4.0
55	19.53	18.02	4.0
56	25.04	24.68	4.0
57	14.92	13.68	4.0
59	10.12	8.79	4.0
61	HI**	HI**	4.0
62	4.46	3.98	4.0
64	14.02	12.54	4.0
65	20.71	19.17	4.0
66	5.07	4.64	4.0
67	10.97	9.51	4.0
68	1.99	1.54	4.0
69	19.88	16.49	4.0
70	10.39	9.61	4.0
71	15.69	14.11	4.0
72	14.20	12.93	4.0
73	9.18	7.98	4.0
75	8.59	7.24	4.0
76	17.37	15.85	4.0
77	21.97	20.82	4.0
78	14.07	13.02	4.0
79	18.35	17.30	4.0
80	20.29	18.98	4.0

* เป็นตัวเลขที่ใช้ในการคำนวณค่า pharmacokinetic parameters

** มีระดับยาสูงกว่า 40 mg/L

ภาคผนวก 13

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์คำนวณโดยใช้ Bayesian method และ mass-balance algorithm (K_M , V_m)

ลำดับที่ ผู้ป่วย	K_M (mg/L)		V_m (mg/kg/day)	
	Bayesian	Mass-balance	Bayesian	Mass-balance
1	5.70	4	13.40	6.73
2	6.40	4	11.75	7.94
3	0.10	4	18.56	5.14
4	6.45	4	11.89	7.53
5	6.95	4	12.57	9.15
6	2.87	4	11.85	5.20
7	4.86	4	11.95	6.43
9	11.36	4	7.13	6.16
10	8.86	4	10.65	5.61
11	5.17	4	8.76	6.07
12	3.38	4	14.46	4.48
15	10.55	4	6.27	6.17
16	5.39	4	11.28	8.40
17	9.85	4	9.89	6.05
18	8.10	4	5.35	8.65
21	1.50	4	10.36	8.05
22	8.80	4	0.66	2.02
23	10.20	4	10.08	5.05
24	2.70	4	12.17	5.84

26	8.06	4	11.13	7.90
ลำดับที่ ผู้ป่วย	K_M (mg/L)		V_m (mg/kg/day)	
	Bayesian	Mass-balance	Bayesian	Mass-balance
27	3.87	4	11.72	7.24
29	10.70	4	8.27	5.73
31	7.810	4	11.30	7.80
32	2.16	4	14.98	6.22
33	8.19	4	11.17	7.41
35	4.66	4	13.03	6.00
36	4.89	4	10.90	6.50
38	4.46	4	11.52	5.84
39	0.59	4	12.37	5.19
40	2.68	4	13.67	3.45
41	2.96	4	14.82	5.43
42	5.14	4	10.36	6.60
43	5.30	4	11.90	8.21
46	0.60	4	12.85	7.99
47	4.76	4	12.20	5.89
49	2.03	4	13.22	6.66
50	1.27	4	14.31	7.89
51	1.70	4	13.20	6.25
53	7.40	4	12.30	7.72
54	10.48	4	8.13	4.56
55	7.88	4	11.30	6.74
59	5.91	4	12.54	5.89

64	10.90	4	8.90	5.45
65	4.78	4	12.56	7.82
ลำดับที่ ผู้ป่วย	K_M (mg/L)		V_m (mg/kg/day)	
	Bayesian	Mass-balance	Bayesian	Mass-balance
66	5.99	4	11.55	5.10
67	10.05	4	9.23	6.35
69	6.06	4	13.02	6.86
70	8.10	4	11.30	5.88
71	5.10	4	10.30	3.67
72	4.56	4	12.50	4.73
73	6.42	4	12.36	8.29
75	9.80	4	9.90	6.37
76	2.20	4	10.30	4.71
77	7.40	4	9.70	4.95
78	8.23	4	10.94	5.66
79	1.01	4	16.69	5.20
80	2.02	4	13.22	8.47

ภาคผนวก 14

เปรียบเทียบผลการทำนายระดับยาในเลือดของทั้ง 2 วิธีกับระดับยาในเลือดครั้งที่ 3

ลำดับที่ผู้ป่วย	ผลการทำนายระดับยาในเลือด (mg/L)		ผลที่วัดระดับยาในเลือดครั้งที่ 3 (mg/L)	ความผิดพลาดในการทำนาย (mg/L)	
	Bayesian	Mass-balance		Bayesian	Mass-balance
1	3.18	29.83	10.23	-7.05	19.60
2	8.63	9.57	8.92	-0.29	0.65
3	6.36	7.42	11.94	-5.58	4.00
4	21.31	24.16	25.12	-3.81	-0.96
5	2.80	3.15	3.75	-0.95	-0.60
6	2.80	3.53	5.82	-3.02	-2.29
7	11.21	11.57	11.48	-0.27	0.09
8	11.56	19.86	13.33	-1.77	6.53
9	10.15	12.21	12.89	-2.74	-0.68
10	1.28	22.98	14.19	-12.91	8.79
11	22.30	22.53	22.22	0.08	0.31
12	18.70	19.57	18.13	0.57	1.44
13	5.28	6.85	5.88	-0.60	0.97
14	14.56	4.28	13.22	1.34	-8.94
15	4.40	5.60	4.32	0.08	1.28
16	42.28	38.68	40.02	2.26	-1.34
17	1.52	1.73	1.62	-0.10	0.11

18	7.87	15.88	9.65	-1.78	6.23
19	7.98	10.12	12.34	-4.36	-2.22
ลำดับที่ ผู้ป่วย	ผลการทำนายระดับยาในเลือด (mg/L)		ผลที่วัดระดับ ยาในเลือด ครั้งที่ 3 (mg/L)	ความผิดพลาดในการทำนาย (mg/L)	
	Bayesian	Mass-balance		Bayesian	Mass-balance
20	2.87	6.35	10.97	-8.10	-4.62
21	9.80	15.00	17.38	-7.58	-2.38
22	7.24	13.28	23.04	-15.80	-9.76
23	3.46	20.84	12.21	-8.75	8.63
24	13.88	13.41	13.90	-0.02	-0.49
25	2.94	18.29	5.28	-2.34	13.01
26	7.37	10.93	10.81	-3.44	0.12
27	7.82	14.82	14.88	-7.06	-0.06
28	4.22	6.84	8.62	-4.40	-1.78
29	2.20	15.08	10.30	-8.10	4.78
30	12.19	20.29	13.22	-1.03	7.07
31	8.54	11.16	12.14	-3.60	-0.98
32	8.16	7.33	9.00	-0.84	-1.67
33	2.95	5.97	6.75	-3.80	-0.78
34	5.02	10.28	5.75	-0.73	4.53
35	3.38	12.19	7.91	4.53	-4.28
36	5.26	8.71	8.85	-3.59	-0.14
37	5.20	15.28	12.14	-6.94	3.14
38	4.81	10.94	9.67	-4.86	1.27
39	13.75	19.53	15.22	-1.47	4.31
40	16.12	25.04	21.91	-5.79	3.13

41	11.68	14.92	12.32	-0.64	2.60
42	6.98	10.12	7.20	-0.22	2.92
ลำดับที่ ผู้ป่วย	ผลการทำนายระดับยาในเลือด (mg/L)		ผลที่วัดระดับ ยาในเลือด ครั้งที่ 3 (mg/L)	ความผิดพลาดในการทำนาย (mg/L)	
	Bayesian	Mass-balance		Bayesian	Mass-balance
43	9.01	4.66	7.00	2.01	-2.34
44	6.52	14.02	8.56	-2.04	5.46
45	9.42	20.71	10.22	-0.80	10.49
46	5.28	5.07	4.63	0.65	0.44
47	7.42	10.97	7.33	0.09	3.64
48	1.32	1.99	1.16	0.16	0.83
49	13.20	10.39	12.69	0.51	-2.30
50	15.73	15.69	15.82	-0.09	-0.13
51	8.69	14.20	22.06	-13.37	-7.86
52	4.27	9.18	6.28	-2.01	2.90
53	8.11	22.75	12.43	4.32	-10.32
54	4.23	8.59	7.19	-2.96	1.40
55	15.00	17.37	16.22	-1.22	1.15
56	16.94	21.97	18.69	-1.75	3.28
57	8.27	14.07	10.32	-2.05	3.75
58	8.84	18.35	12.22	-3.38	6.13
59	4.75	12.21	15.33	-10.58	-3.12