บทที่ 4
สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงเปรียบเทียบในการทำนายระดับยา phenytoin ในซีรัมโดยใช้ Bayesian method และ mass-balance algorithm เพื่อทราบความถูกต้องระดับยาในเลือดจากการรับประทานยา phenytoin เพื่อใช้ปรับขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละคนให้สามารถควบคุมการชักและป้องกันปัญหาจากการใช้ยาและเป็นทางเลือกในการปฏิบัติงานที่เกี่ยวกับ TDM ของยา phenytoin เพิ่มขึ้น

เกณฑ์ในการคัดประชากรที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้คือ ผู้ป่วยที่รับประทานยา phenytoin ที่โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช มีอายุระหว่าง 18-60 ปี ค่าภาวะการทำงานของตับ aspartate transaminase น้อยกว่า 42 U/L, alanine transaminase น้อยกว่า 50 U/L albumin อยู่ในช่วง 3.6-5.0 g/dL ค่าภาวะการทำงานของไตมี Clcr มากกว่า 30 mL/min ผู้หญิงไม่อยู่ในภาวะการตั้งครรภ์ ไม่มีการให้ยาทาง enteral feeding และยินยอมให้เจาะเลือดวัดระดับยาในเลือดครบ 3 ครั้ง ไม่มีการใช้ยาที่มีผลต่อระดับยา phenytoin ในเลือดหรือหากเคยใช้ยาต้องหยุดยาก่อนการศึกษาไม่น้อยกว่า 2 เดือน

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยและเก็บรวบรวมข้อมูลครั้งนี้ มีเครื่องมือวัดระดับยาในเลือดเป็นเครื่องมือชนิด fluorescence polarization immunoassay (FPIA) สารเคมีและน้ำยาที่ใช้ในการวัดระดับยาในเลือด แบบเก็บข้อมูลคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ ปฏิทินการรับประทานยาและตารางวันนัดครั้งต่อไป แบบเก็บข้อมูลการทำนายระดับยาในเลือดและระดับยาในเลือดครั้งที่ 3 ที่วัดได้จริง มีการตรวจสอบเครื่องมือวัดระดับยาในเลือดโดยการหาค่า standard error ของเครื่องได้เท่ากับ 0.12 mg/L ซึ่งมีความน่าเชื่อถือได้ในทางคลินิกและมีการ calibrate เครื่องก่อนใช้ทุกครั้ง

ในการวิจัยมีกลุ่มตัวอย่าง 80 คน เป็นผู้ชายจำนวน 46 คน เพศหญิง 34 คน มีอัตราส่วนคือ 57.5:42.5 มีอายุระหว่าง 18-60 ปี เป็นช่วงที่มีการทำงานของตับ ไต ใกล้เคียงกัน โดยมีอายุเฉลี่ยที่ 37.79 ปี และกลุ่มตัวอย่างมีน้ำหนักระหว่าง 35-90 กิโลกรัม เฉลี่ยมีน้ำหนักที่ 56.07 กิโลกรัม ขนาดยา phenytoin ที่ใช้รับประทานมีขนาด 100-550 mg/day ผู้ป่วยส่วนใหญ่รับประทานขนาด 300 mg/day การทำงานของตับ และไตซึ่งเป็นอวัยวะสำคัญที่มีผลต่อระดับยาในเลือดนั้นปรากฏว่าผลการทำงานของไต พบว่ามี Clcr อยู่ในช่วง 49.18-175.6 mg/dL มีค่าเฉลี่ย 98.34 mg/dL การทำงานของตับมีค่า AST ในช่วง 14-41 U/L เฉลี่ยที่ 24.6 U/L มีผู้ป่วย 2 คนที่มีค่า AST เกิน 42 U/L ส่วนค่า ALT อยู่ระหว่าง 5-49 U/L มีค่าเฉลี่ย 27.28 U/L

มีผู้ป่วย 2 คนที่มีค่า ALT เกิน 50 U/L ส่วนค่า Alb ในกลุ่มตัวอย่างอยู่ในช่วง 3.8-5.0 g/dL เฉลี่ยที่ 4.43 g/dL ซึ่งกลุ่มตัวอย่างทั้ง 80 คนมีค่า Alb อยู่ในช่วงที่กำหนดคือ 3.6-5.0 g/dL สภาวะผลการทำงานของตับและไตไม่อยู่ในช่วงที่กำหนด (AST < 42 U/L, ALT < 50 U/L) 3 คน จึงเหลือกลุ่มตัวอย่าง 77 คน และผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนไม่มีการตั้งครรภ์ และรับประทานยาอื่นที่มีผลต่อระดับยา phenytoin ในเลือด

หลังจากมีการเจาะเลือดกลุ่มตัวอย่างครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 โดยมีเวลาห่างกัน 4-5 ชั่วโมง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีเวลาห่างกัน 4 ชั่วโมง ผลของการตรวจระดับยาในเลือด พบผู้ป่วยมีระดับยาในเลือดสูงเกิน 40 mg/L เพียง 1 คนและได้ออกจากการวิจัย จึงเหลือกลุ่มตัวอย่าง 76 คน ระดับยาในเลือดครั้งที่ 1 อยู่ในช่วง 1.73-38.69 mg/L เฉลี่ยที่ 14.29 mg/L ระดับยาในเลือดครั้งที่ 2 อยู่ในช่วง 1.51-42.92 mg/L เฉลี่ยที่ 13.10 mg/L ผู้ป่วยมีระดับในเลือดต่ำกว่า 2.5 mg/L 3 คน และได้นำออกจากการวิจัยจึงเหลือผู้ป่วย 73 คน ผลของระดับยาในเลือดครั้งที่ 1 มากกว่าครั้งที่ 2 ในผู้ป่วยทุกคน เมื่อนำระดับยาในเลือดที่ได้จากครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 คำนวณหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ Bayesian method และ mass-balance algorithm (K_M, Vm) ค่า K_M ของ mass–balance algorithm ใช้จากประชากรที่ได้มีการศึกษามาแล้วเท่ากับ 4 mg/L และค่า Vm หาได้จากการแทนค่า K_M เท่ากับ 4 เข้าไปในสูตร พบว่าค่า Vm อยู่ในช่วง 2.02-9.37 mg/kg/day เฉลี่ยที่ 6.44 mg/kg/day ส่วนของ Bayesian method สามารถหาค่า K_M, Vm ได้จากผู้ป่วยเฉพาะรายไม่จำเป็นต้องใช้จากของประชากร ทำให้ผู้ป่วยแต่ละคนใช้ค่า K_M, Vm คำนวณระดับยาในเลือดได้เป็นของแต่ละคน พบว่าค่า K_M อยู่ระหว่าง 0.01-88.6 mg/L ค่าเฉลี่ยที่ 5.73 mg/L ค่า Vm มีค่าตั้งแต่ 0.66-36.33 mg/kg/day เฉลี่ยที่ 13.14 mg/kg/day ซึ่งทั้งสองค่ามีช่วงกว้างและความผันแปรสูง

การศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin รับประทานยาไม่สม่ำเสมอมี 14 คน โดยตรวจสอบจากการนับเม็ดยา ปฏิทินการรับประทานยาและการสอบถาม ทำให้ต้องคัดผู้ป่วยที่รับประทานยาไม่สม่ำเสมอออกจากงานวิจัยอีก 14 คน เหลือกลุ่มตัวอย่างในการวิเคราะห์ผล 59 คน บางคนระดับยาในเลือดครั้งที่ 3 แตกต่างจากระดับยาในเลือดครั้งที่ 1 มาก เนื่องจากผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ (noncompliance) พบว่าบางส่วนมีระดับยาในเลือดครั้งที่ 3 มากกว่าครั้งที่ 1 บางส่วนมีระดับยาในเลือดครั้งที่ 3 น้อยกว่าครั้งที่ 1 จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่รับประทานยา phenytoin บางกลุ่มต้องมีคนดูแลอย่างใกล้ชิด เพราะผู้ป่วยบางคน รับประทานยาด้วยตัวเองไม่ได้ บางคนเขียนชื่อตัวเองไม่ได้ ถ้าไม่มีการดูแลอย่างใกล้ชิดเรื่องการรับประทานยา ผู้ป่วยจะได้รับยาไม่สม่ำเสมอและอาจผิดขนาดที่รับประทานด้วย พบผู้ป่วยรับประทานยา phenytoin ไม่สม่ำเสมอในการศึกษานี้คิดเป็น 19.20%

การทำนายระดับยาในเลือดของทั้งสองวิธี มีผลการเปรียบเทียบสัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาดของระดับยาในเลือดทั้ง 2 วิธีพบว่า Bayesian method มีสัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาด 0.22 และ mass-balance algorithm มีสัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาด 0.24 ทดสอบสัดส่วนโดย Chi-square test พบว่ามีสัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาดไม่แตกต่างกันทางสถิติ (Chi-square test; p = 0.157) ซึ่งค่าสัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาดของ Bayesian method มีค่าใกล้เคียงกับ การศึกษาของ Choy ซึ่งมีทั้งสองวิธีทำนายผลการทำนายที่ผิดพลาดไม่แตกต่างกัน[22]

ผลการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของการทำนายระดับยาในเลือด กับระดับยาในเลือดที่วัดจริงครั้งที่ 3 ใช้ student's t-test วิเคราะห์พบว่า Bayesian method มีค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือด เท่ากับ 8.69±6.58 mg/L ของ mass–balance algorithm มีค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดเท่ากับ 13.40±7.22 mg/L ระดับยาในเลือดที่วัดจริงครั้งที่ 3 มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 12.07±6.63 mg/L เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับยาในเลือด Bayesian method กับ mass-balance algorithm พบว่า mass-balance algorithm มีค่าเฉลี่ยของระดับยาในเลือดมากกว่า Bayesian method อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (student's t-test; p = 0.005) 95% CI เท่ากับ (-6.2)–(-3.1) และผลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการทำนายระดับยาในเลือด Bayesian method กับระดับยาในเลือดที่วัดจริงครั้งที่ 3 พบว่าค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดที่วัดจริงครั้งที่ 3 สูงกว่าค่าเฉลี่ยการทำนายระดับยาในเลือด Bayesian method อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (student's t-test; p = 0.005) 95% CI เท่ากับ (-4.0)-(02.1) ค่าเฉลี่ยวิธีการทำนายระดับยาในเลือด mass–balance algorithm สูงกว่า ค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดที่วัดจริงครั้งที่ 3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (student's t-test; p = 0.048) มี 95% CI เท่ากับ 0.3-2.8

พบว่าค่าเฉลี่ยของการทำนายระดับยาในเลือดด้วย Bayesian method จะมีค่าต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของการทำนายระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงครั้งที่ 3 และค่าเฉลี่ยของการทำนายระดับยาในเลือดด้วย mass-balance algorithm ได้ผลการทำนายมีค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดสูงกว่าค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดที่วัดจริงครั้งที่ 3 แต่ทั้งสองวิธีมีสัดส่วนของการทำนายที่ผิดพลาดไม่แตกต่างกัน

เมื่อได้วิเคราะห์เพิ่มเติมการทำนายแบบ linear combination of prediction ที่ได้เฉลี่ยค่าทั้งสองวิธีคือ Bayesian method และ mass-balance algorithm ด้วยกัน พบว่าการทำนายระดับยาในเลือดมีความแม่นยำมากกว่า Bayesian method และ mass-balance algorithm เพียงวิธีเดียว เพราะการเปรียบเทียบ ค่าเฉลี่ยในการทำนายระดับยาในเลือดของ linear combination of prediction กับระดับยาในเลือดครั้งที่ 3 ได้ผลไม่แตกต่างกันทางสถิติ (student's t-test; p = 0.384) มีสัดส่วนความผิดพลาดเพียง 0.11 และเมื่อให้การทำนายที่ผิดพลาดไม่เกิน ±2 mg/mL (เป็นความผิดพลาดที่ยอมรับได้ทางคลินิก) จากระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงจริงครั้งที่ 3 วิธี linear combination of

prediction สามารถทำนายระดับยาในเลือดได้มีความผิดพลาดต่ำ วิธีนี้เป็นวิธีที่น่าจะมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

โรคเรื้อรังเป็นโรคที่ต้องได้รับการรักษาและรับประทานยาอย่างต่อเนื่อง พบว่าการรับประทานยาที่สม่ำเสมอมีผลต่อการรักษาและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย แต่มีผู้วิจัยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสำหรับโรคเรื้อรัง เช่น phenytoin และ theophylline มักจะรับประทานยาไม่สม่ำเสมอถึง 63%[6], ผู้ป่วย epilepsy อย่างเดียวมักจะรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ 13-61% (เฉลี่ย 24%)[7] และผู้ป่วยที่ใช้ยาไม่สม่ำเสมอไม่สามารถควบคุมอาการชักได้[8] จากการศึกษาในครั้งนี้ผู้ป่วยที่ใช้ยากันชัก phenytoin รับประทานยาไม่สม่ำเสมอพบ 19.20% ซึ่งไม่แตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมา และพบว่าผู้ป่วยบางรายจะมีความตั้งใจในการรับประทานยาให้สม่ำเสมอ (compliance) มากขึ้นเมื่อเข้าการศึกษา เนื่องจากการวิจัยมีการติดตามการรับประทานยาของผู้ป่วย โดยใช้ปฏิทินเพื่อตรวจการรับประทานยาที่สม่ำเสมอ และการตรวจนับเม็ดยาเมื่อถึงวันนัด รวมทั้งการแนะนำการรับประทานยาที่ถูกต้องและอธิบายเกี่ยวกับผลที่เกิดจากการใช้ยาไม่สม่ำเสมอ ให้ผู้ป่วยและญาติเข้าใจถึงโรค อาการและความจำเป็นในการรับประทานยาที่สม่ำเสมอ ทำให้ผู้ป่วยและญาติตระหนักถึงความสำคัญของการรับประทานยามากขึ้น ช่วยกันดูแลการรับประทานยามากขึ้น ซึ่งการเพิ่มการรับประทานยาให้สม่ำเสมอ ให้ผู้ป่วยก็เป็นส่วนหนึ่งในการรักษาและป้องกันอาการแทรกซ้อนของโรค โดยเฉพาะโรคเรื้อรังและโรคติดต่อบางโรค เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคหอบหืด โรคเอดส์ โรคลมชัก วัณโรค ซึ่งเป็นโรคที่ต้องรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่อง เพื่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น