

### บทที่ 3

#### ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

การวิจัยเพื่อศึกษาเปรียบเทียบความสามารถในการทำนายระดับยา phenytoin ในซีรัมโดยใช้ Bayesian method และ mass-balance algorithm เพื่อให้ทราบความถูกต้องในการทำนายระดับยาในเลือดจากการรับประทานยา phenytoin กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย คือ ผู้ป่วยที่รับประทานยา phenytoin (Dilantin®) เป็นผู้ป่วยโรคเรื้อรังที่ต้องรับประทานยาทุกวัน ณ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ในการศึกษาใช้จำนวนตัวอย่าง 80 คน ผลข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างแสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ตัวแปร	N = 80	Mean± S.D.	Min	Max	Median
เพศชาย	46	-	-	-	-
เพศหญิง	34	-	-	-	-
น้ำหนัก (kg)	80	56.07±10.57	35.00	90.0	55.00
ส่วนสูง (cm)	80	160±6.95	148.00	177.0	155.00
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	80	21.55±4.68	15.50	35.5	20.95
อายุ (year)	80	37.79±13.18	18.00	60.0	35.00
ขนาดยา phenytoin (mg/day)	80	287.5±69.60	100.00	550.0	300.00
AST (U/L)	80	26.0±15.00	14.00	180.0	24.00
ALT (U/L)	80	29.0±11.00	5.00	164	28.50
ALB (g/dL)	80	4.43±0.32	3.80	5.0	4.50
Scr (mg/dL)	80	0.86±0.25	0.07	2.4	0.80
Clcr (mL/min)	80	98.34±27.30	49.18	175.6	90.00

จากตารางที่ 1 พบว่าลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง 80 ตัวอย่าง เพศชายจำนวน 46 คน คิดเป็น 57.5% เพศหญิงจำนวน 34 คนคิดเป็น 42.5% พบว่ามีเพศชายมากกว่าเพศหญิง 15% และมีอายุระหว่าง 18-60 ปี อายุส่วนใหญ่ 35 ปี กลุ่มตัวอย่างมีน้ำหนักในช่วง 35-90 กิโลกรัม ขนาด

ยา phenytoin ที่ผู้ป่วยรับประทานมีขนาด 100-550 mg/day ส่วนใหญ่รับประทานขนาด 300 mg/day และมีผู้ป่วยออกจากการศึกษา 3 คน เนื่องจากมีความผิดปกติของการทำงานของตับจึงไม่เข้าตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา ผู้ป่วยทุกรายมีค่าการทำงานของไตเข้าตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษา จึงมีผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย 77 คน

## ตารางที่ 2 แสดงระดับยา phenytoin ในเลือด

ข้อมูล	Mean±S.D.	Min	Max	Median
เพศชาย N=44				
ระดับยาครั้งที่ 1 (mg/L)	15.90±7.00	1.73	>40	15.00
ระดับยาครั้งที่ 2 (mg/L)	14.20±7.20	1.51	38.61	13.68
ระยะห่างของการเจาะเลือดครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 (ชั่วโมง)	4	4	4	4
เพศหญิง N=33				
ระดับยาครั้งที่ 1 (mg/L)	12.79±6.09	4.46	25.83	11.35
ระดับยาครั้งที่ 2 (mg/L)	11.01±6.00	2.50	23.96	9.86
ระยะห่างของการเจาะเลือดครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 (ชั่วโมง)	4.06±0.27	4	6	4
ข้อมูลรวม N=77				
ระดับยาครั้งที่ 1 (mg/L)	14.29±7.09	1.73	>40	13.41
ระดับยาครั้งที่ 2 (mg/L)	13.1±7.67	1.51	38.61	12.09
ระยะห่างของการเจาะเลือดครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 (ชั่วโมง)	4.06±0.27	4	6	4

จากตารางที่ 2 ผลการตรวจระดับยาในเลือด เพศชาย 44 คน มีขนาดยาสูงมากกว่า 40 mg/L จำนวน 1 คน และไม่ได้มาตามนัดเพื่อเจาะเลือดครั้งที่ 1 ใหม่ จึงต้องออกจากการศึกษาและ ผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดน้อยกว่า 2.5 mg/L จำนวน 2 คน เหลือเพศชาย 41 คน เพศหญิง 33 คน มีระดับยาในเลือดน้อยกว่า 2.5 mg/L จำนวน 1 คน เหลือเพศหญิง 32 คน จึงเหลือผู้เข้างานวิจัยรวม

เป็น 73 คน ผลการตรวจระดับยาในเลือดเพศชาย พบว่าระดับยาในเลือดครั้งที่ 1 อยู่ในช่วง 3.50-38.68 mg/L เฉลี่ยระดับยาในเลือดเท่ากับ  $15.90 \pm 7.00$  mg/L ค่ากลางของข้อมูลระดับยาในเลือดครั้งที่ 1 เป็น 15.00 mg/L ระดับยาในเลือดครั้งที่ 2 อยู่ในช่วง 2.73-38.61 mg/L เฉลี่ยระดับยาในเลือดเท่ากับ  $14.20 \pm 7.20$  mg/L ค่ากลางของข้อมูลระดับยาในเลือดครั้งที่ 2 เป็น 13.68 mg/L ผลการตรวจระดับยาในเลือดเพศหญิงพบว่าระดับยาในเลือดครั้งที่ 1 อยู่ในช่วง 4.46-25.83 mg/L เฉลี่ยระดับยาในเลือดเท่ากับ  $12.79 \pm 6.09$  mg/L ค่ากลางของข้อมูลระดับยาในเลือดครั้งที่ 1 เป็น 11.35 mg/L ระดับยาในเลือดครั้งที่ 2 อยู่ในช่วง 2.50-23.96 mg/L เฉลี่ยระดับยาในเลือดเท่ากับ  $11.01 \pm 6.00$  mg/L ค่ากลางของข้อมูลระดับยาในเลือดครั้งที่ 2 เป็น 9.86 mg/L เพศชายและเพศหญิงมีระดับยาในเลือดไม่แตกต่างกัน ทั้งเพศชายและเพศหญิงมีผลระดับยาในเลือดที่วัดได้มีช่วงกว้างเนื่องมาจากขนาดยา phenytoin ที่ผู้ป่วยได้รับแตกต่างกัน มีช่วงของขนาดยาที่รับประทานตั้งแต่ 1.85 mg/kg ถึง 5.97 mg/kg มีผู้ป่วย 11 คนที่ระดับยาในเลือดในช่วง 1.51-6.0 mg/L ก็สามารถควบคุมอาการชักได้ แต่มีผู้ป่วย 5 คนมีระดับยาเกิน 25 mg/L ซึ่งพบว่านอกจากขนาดยา phenytoin ที่ผู้ป่วยได้รับแตกต่างกัน อีกส่วนหนึ่งอาจขึ้นกับความแตกต่างของการกำจัดยาออกจากร่างกาย โดยยา phenytoin มีคุณสมบัติเป็น genetic polymorphism ซึ่งทำให้การกำจัดยาโดยการแปรสภาพที่ตับโดย cytochrome P450 mixed function oxidase enzyme มีความแตกต่างกันในแต่ละคนโดยการถ่ายทอดทางพันธุกรรม มีผลให้ระดับยาในเลือดผู้ป่วยแต่ละคนแตกต่างกัน แม้จะรับประทานขนาดเดียวกัน<sup>(28)</sup> และระยะห่างที่ใช้ในการเจาะเลือดครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 มีระยะห่างแตกต่างกัน เป็นผลให้ระดับยาในเลือดลดลงแตกต่างกันโดยมีตั้งแต่ 4-6 ชั่วโมง โดยเฉลี่ย  $4.06 \pm 0.27$  ชั่วโมง มีจำนวน 70 รายซึ่งเป็นส่วนใหญ่ ที่ใช้ระยะห่าง 4 ชั่วโมง การเจาะเลือดวัดระดับยาในเลือดครั้งที่ 1 มีระดับยาในเลือดสูงกว่าระดับยาในเลือดครั้งที่ 2 ทุกคน เนื่องจากเจาะเลือดวัดระดับยาในเลือดในช่วงของการกำจัดยาออกจากร่างกาย

ยา phenytoin มีการกำจัดยาส่วนใหญ่ประมาณ 95% จะถูกกำจัดโดยการแปรสภาพ (metabolized) ที่ตับ โดย cytochrome P450 mixed function oxidase enzyme และอีก 5% จะขับออกทางปัสสาวะในรูปเดิมซึ่งน้อยมาก เพราะฉะนั้น creatinine clearance หรือการทำงานของไตจึงไม่มีผลต่อระดับยาในเลือด

ตารางที่ 3 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ( $K_M$ ,  $V_m$ ) ของ Bayesian method และ mass-balance algorithm

ข้อมูล	ค่าพารามิเตอร์	วิธี	Mean±S.D.	Min	Max	Median
ชาย N=41	$K_M$ (mg/L)	Bayesian	5.23±2.80	0.60	10.48	5.14
		Mass-balance	4.00±0.00	4.00	4.00	4.00
	$V_m$ (mg/kg/d)	Bayesian	12.01±1.79	8.13	16.69	11.95
		Mass-balance	6.41±1.30	3.45	9.15	6.25
หญิง N=32	$K_M$ (mg/L)	Bayesian	5.87±3.14	0.10	11.36	5.64
		Mass-balance	4.00±0.00	4.00	4.00	4.00
	$V_m$ (mg/kg/d)	Bayesian	10.94±3.22	0.66	18.56	11.41
		Mass-balance	6.14±1.50	2.02	8.65	6.16
รวม N=73	$K_M$ (mg/L)	Bayesian	5.51±2.95	0.10	11.36	5.17
		Mass-balance	4.00±0.00	4.00	4.00	4.00
	$V_m$ (mg/kg/d)	Bayesian	11.54±2.82	0.66	18.56	11.85
		Mass-balance	06.34±1.38	2.02	9.15	6.22

ตารางที่ 3 แสดงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ Bayesian method และ mass-balance algorithm ( $K_M$ ,  $V_m$ ) พบว่าเพศชาย และ เพศหญิงมีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่แตกต่างกัน และข้อมูลเมื่อวิเคราะห์รวมในผู้ป่วย 73 คน (ตัดออกจากการศึกษาเนื่องจากการทำงานของตับผิดปกติ 3 คน, ระดับยาในเลือดสูงเกิน 40 mg/L 1 คน และระดับยาในเลือดต่ำกว่า 2.5 mg/L 3 คน) พบว่า  $K_M$  ของ Bayesian method มีค่าตั้งแต่ 0.10-11.36 mg/L ค่าเฉลี่ย 5.51 mg/L ค่า  $K_M$  ของ mass-balance algorithm มีการกำหนดให้เท่ากับ 4.00 mg/L ส่วนค่า  $V_m$  ของ Bayesian method มีค่าตั้งแต่ 0.66-18.56 mg/kg/day มีค่าเฉลี่ย 11.54±2.95 mg/kg/day ค่า  $V_m$  ของ mass-balance algorithm มีค่าตั้งแต่ 2.02-9.15 mg/kg/day มีค่าเฉลี่ยเป็น 6.34±1.38 mg/kg/day ซึ่งพบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ Bayesian method กับ ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร ( $K_M$  เท่ากับ 1-15 mg/L และ  $V_m$  เท่ากับ 1.4-14 mg/kg/day) อยู่ในช่วง

เดียวกันและสามารถนำไปใช้ทำนายระดับยาในเลือดได้ เนื่องจากค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ Bayesian method เป็นค่าที่ได้จากผู้ป่วยแต่ละราย

จากการใช้ mass-balance algorithm จะกำหนดค่า  $K_M$  ก่อนเสมอหนึ่งค่า หลังจากนั้นจะหาค่า  $V_M$  เพื่อใช้ทำนายระดับยาในเลือด หากมีการปรับขนาดยาให้ต่างไปจากเดิม จะมีค่าระดับยาในเลือดที่สถานะคงที่ค่าใหม่เป็นค่าหนึ่งเสมอ แต่ถ้าหากไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยา ค่าความเข้มข้นของระดับยาในเลือดที่สถานะคงที่ จะยังคงเดิมเท่ากับค่าที่วัดได้จริงในเลือดที่สถานะคงที่ครั้งแรก

สรุปข้อมูลในแผนการวิจัยครั้งนี้ไม่เพียงพอที่จะใช้ในการปรับค่า  $K_M$  ที่เหมาะสมใหม่โดยไม่ใช้  $K_M$  เท่ากับ 4 จากค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรใน mass-balance algorithm ได้ เพราะผู้ป่วยทุกรายในการวิจัยครั้งนี้ไม่มีการปรับเปลี่ยนขนาดยา

#### ตารางที่ 4 ผลการทำนายระดับยา phenytoin ในเลือดโดย Bayesian method และ mass-balance algorithm กับระดับยาในเลือดที่วัดจริงครั้งที่ 3

ข้อมูล	N	Mean±S.D.	Min	Max	Median
ระดับยาครั้งที่ 3 จากการทำนายโดยวิธี Bayesian	59	8.69±6.58	1.28	42.28	7.82
ระดับยาครั้งที่ 3 จากการทำนายโดยวิธี Mass-balance	59	13.40±7.20	1.73	38.68	12.21
ระดับในเลือดที่วัดจริงครั้งที่ 3	59	12.07±6.63	1.16	40.02	10.61

ผลการวิจัยพบผู้ป่วยรับประทานยา phenytoin ไม่สม่ำเสมอ 14 คน จากการนับเม็ดยาที่เหลือ การสอบถามผู้ป่วยเพิ่มเติมและจากพฤติกรรมการรับประทานยา ทำให้ทราบถึงความร่วมมือในการรับประทานยา รวมถึงจากที่ระดับยาของการเจาะระดับยาในเลือดครั้งที่ 1 และ ครั้งที่ 3 จะมีค่าระดับยาในเลือดแตกต่างกันมากจึงบ่งชี้ว่าผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ (ซึ่งถ้าผู้ป่วยรับประทานยาสม่ำเสมอ ระดับยาที่สถานะคงที่ในเลือดก็ควรจะคงที่ เพราะไม่มีการเปลี่ยนขนาดยาที่รับประทานต่อวันในผู้ป่วยที่เป็นคนเดิม) ทำให้ระดับยาในเลือดกวัดแกว่งและไม่ถึงสถานะคงที่ (เพราะแม้ว่าลิ้มรับประทานยา phenytoin เพียงหนึ่งมื้อก็ทำให้ระดับยาในเลือดลดลงและต้องใช้

เวลา 7-35 วันระดับยาจึงจะเข้าสู่สภาวะคงที่ การศึกษาในครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยโรคลมชัก ที่รับประทานยา phenytoin ไม่สม่ำเสมอ 14 คน คิดเป็น 19.25% ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา และได้นำผู้ป่วยที่รับประทานยาไม่สม่ำเสมอ 14 คน ออกจากการวิจัย จึงเหลือผู้ป่วยที่เข้าการวิจัย 59 คน

จากตารางที่ 4 เปรียบเทียบผลการทำนายระดับยาในเลือดของทั้ง 2 วิธีกับระดับยาในเลือดที่วัดจริงในครั้งที่ 3 พบว่า การทำนายระดับยา phenytoin วิธี Bayes มีค่าอยู่ในช่วง 1.28-42.28 mg/L มีค่าเฉลี่ยเป็น  $8.69 \pm 6.58$  mg/L มีค่ากลางของข้อมูลเป็น 7.82 mg/L ผลการทำนายระดับยาวิธี mass-balance มีค่าอยู่ในช่วง 1.73-38.68 mg/L มีค่าเฉลี่ยเป็น  $13.4 \pm 7.20$  mg/L มีค่ากลางของข้อมูลเป็น 12.21 mg/L ผลระดับยาในเลือดที่วัดจริงในครั้งที่ 3 ค่าอยู่ในช่วง 1.16-40.02 mg/L มีค่าเฉลี่ยเป็น  $12.07 \pm 6.63$  mg/L มีค่ากลางของข้อมูลเป็น 10.61 mg/L ผลการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของการทำนายระดับยาในเลือดของทั้งสองวิธีโดยใช้ student's t-test (มีการกระจายของข้อมูลเป็น normal distribution) ผลการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการทำนายระดับยาในเลือด Bayesian method แตกต่างกับค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงในครั้งที่ 3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (student's t-test;  $p = 0.005$ ) ผลการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการทำนายระดับยาในเลือด mass-balance algorithm แตกต่างกับค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงในครั้งที่ 3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (student's t-test;  $p = 0.048$ ) การทำนายระดับยาในเลือดโดย Bayesian method มีค่าเฉลี่ยน้อยกว่าระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงในครั้งที่ 3 แต่ mass-balance algorithm มีค่าเฉลี่ยสูงกว่าระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงในครั้งที่ 3 การทำนายระดับยาในเลือดของทั้งสองวิธีคือ Bayesian method และ mass-balance algorithm ไม่มีความแม่นยำในการทำนายระดับยาในเลือด โดย mass-balance algorithm ได้ถูกกำหนดค่า  $K_M$  เท่ากับ 4 mg/L ซึ่งผู้ป่วยแต่ละคนอาจจะมีค่า  $K_M$  ที่ไม่ใช่เท่ากับ 4 mg/L ทำให้การทำนายระดับยาในเลือดของ mass-balance algorithm มีค่าเฉลี่ยสูงกว่าค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงในครั้งที่ 3 และ mass-balance algorithm ต้องใช้ระดับยาในสภาวะคงที่เท่านั้น ถ้าผู้ป่วยไม่รับประทานยาให้สม่ำเสมอก็ไม่สามารถใช้วิธีนี้ได้ ส่วน Bayesian method หาค่า  $K_M$ ,  $V_m$  ของผู้ป่วยแต่ละคน แต่ข้อมูลเริ่มต้นเพื่อใช้ในการหาค่า  $K_M$ ,  $V_m$  ที่เหมาะสมในแต่ละคนนั้นก็ได้จากค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรซึ่งได้จากการศึกษาที่ผ่านมาแต่ก็มีตัวอย่างในการวิจัยน้อย และเป็นตัวแทนของประชากรบางกลุ่ม ซึ่งค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เริ่มต้นที่ใช้ขึ้นนี้อาจจะไม่เหมาะสมจึงทำให้วิธีการทำนายของ Bayesian method มีค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดต่ำกว่าค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงในครั้งที่ 3

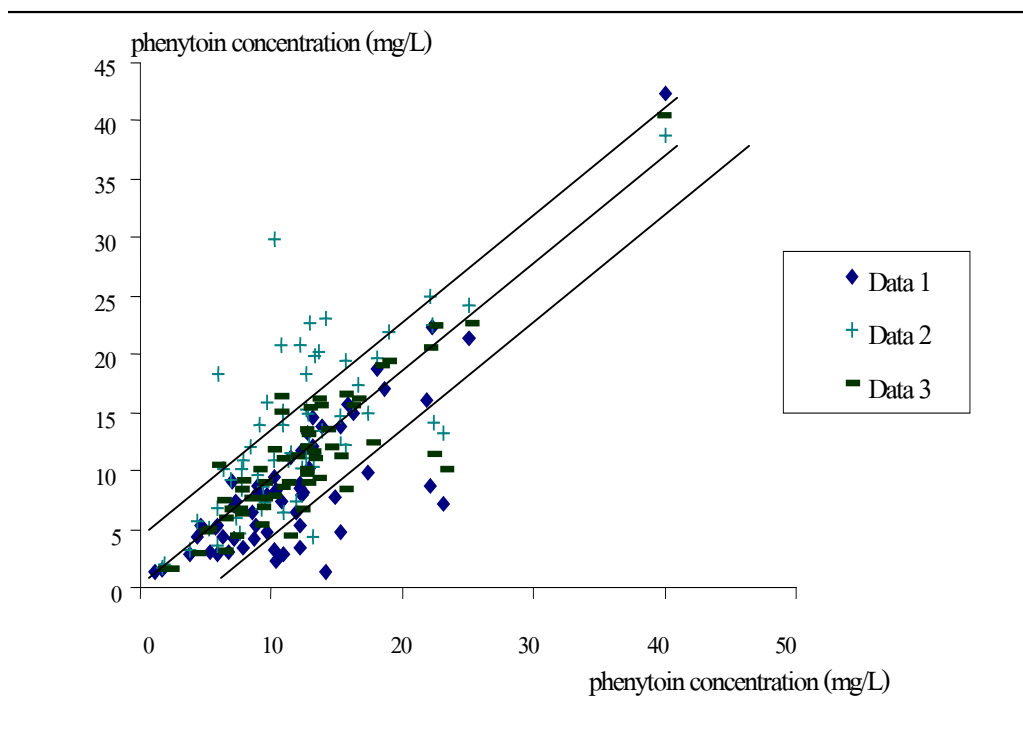
**ตารางที่ 5 สัดส่วนผลการทำนายที่ผิดพลาดของระดับยา phenytoin ในเลือดโดย Bayesian method และ mass-balance algorithm**

วิธีการทำนาย	ความถี่ที่ทำนายผิดพลาด	สัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาด
Bayesian	13/59	0.22
Mass-balance	14/59	0.24

จากตารางที่ 5 ผลการทดสอบสัดส่วนของการทำนายที่ผิดพลาดของทั้งสองวิธี ด้วย Chi-square test พบว่าสัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาดของ Bayesian method และ mass-balance algorithm ไม่แตกต่างกันทางสถิติ (Chi-square test;  $p = 0.157$ ) สอดคล้องกับข้อสมมุติฐานการวิจัย  $H_0$  (Null Hypothesis) เพราะฉะนั้นการนำไปใช้ปรับขนาดยา phenytoin ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคนในการทำนายของทั้งสองวิธีไม่แตกต่างกัน (Chi-square test;  $p = 0.157$ )

จากการศึกษาพบว่า Bayesian method มีค่าเฉลี่ยการทำนายระดับยาในเลือดได้ต่ำกว่าระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงครั้งที่ 3 และ mass-balance algorithm มีค่าเฉลี่ยการทำนายระดับยาในเลือดสูงกว่าระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงครั้งที่ 3 เพราะฉะนั้นน่าจะมีค่าที่เหมาะสมระหว่าง 2 วิธีดังกล่าว ผู้วิจัยจึงได้ทดลองนำค่าการทำนายที่ได้จากทั้ง 2 วิธีมาเฉลี่ยรวมกัน (linear combination of prediction)

รูปที่ 1 กราฟแสดงค่าความแตกต่างของค่าที่ได้จากการทำนายแต่ละวิธีเทียบกับระดับยาในเลือดครั้งที่ 3 ที่วัดได้จริง



จากรูปที่ 1 ข้อมูลชุดที่ 1 (รูปสี่เหลี่ยม) เป็นการทำนายระดับยาในเลือดที่ผิดพลาดของ Bayesian method ข้อมูลชุดที่ 2 (รูปเครื่องหมาย +) เป็นการทำนายระดับยาในเลือดที่ผิดพลาดของ mass-balance algorithm ข้อมูลชุดที่ 3 (รูปเครื่องหมาย -) เป็นการทำนายระดับยาในเลือดที่ผิดพลาดของวิธี linear combination of prediction โดยมีตัวอย่าง 59 ตัวอย่างที่ใช้ในการวิเคราะห์ พบว่า Bayesian method มีข้อมูลการทำนายระดับยาในเลือดที่ส่วนใหญ่ต่ำกว่าระดับยาในเลือดที่วัดได้ในครั้งที่ 3 และ mass-balance algorithm มีข้อมูลการทำนายระดับยาในเลือดที่ส่วนใหญ่สูงกว่าระดับยาในเลือดที่วัดได้ในครั้งที่ 3 ส่วน linear combination of prediction มีข้อมูลการทำนายระดับยาในเลือดที่ส่วนใหญ่ใกล้เคียงกับระดับยาในเลือดที่วัดได้ในครั้งที่ 3 ซึ่งผลการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของการทำนายระดับยาในเลือดของวิธี linear combination of prediction กับระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงครั้งที่ 3 โดยใช้ student's t-test วิเคราะห์พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.384$ ) ความถี่ในการทำนายที่ผิดพลาดต่างจากระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงครั้งที่ 3 ไม่เกิน  $\pm 5$  mg/L ของทั้งสามวิธี คือ Bayesian method, mass-balance และ linear



combination of prediction พบว่าความถี่ของการทำนายผิดพลาดเท่ากับ 13/59, 14/59 และ 7/59 ตามลำดับ และสัดส่วนของการทำนายที่ผิดพลาดเท่ากับ 0.22, 0.24 และ 0.11 ตามลำดับ ดังตารางที่ 6 เมื่อให้การทำนายที่ผิดพลาดไม่เกิน  $\pm 3$  mg/L คือการทำนายที่ผิดพลาดจากระดับยาในเลือดครั้งที่ 3 ไม่เกิน  $\pm 3$  mg/L พบว่าความถี่ในการทำนายที่ผิดพลาดของ linear combination of prediction มีค่าความถี่น้อยที่สุดคือ 13/59 ส่วนของวิธี Bayes และ mass-balance มีความถี่ในการทำนายที่ผิดพลาดเป็น 25/59 และ 28/59 ตามลำดับ และเมื่อให้การทำนายที่ผิดพลาดไม่เกิน 2 mg/L คือการทำนายที่ผิดพลาดจากระดับยาในเลือดครั้งที่ 3 ไม่เกิน  $\pm 2$  mg/L พบว่าความถี่ในการทำนายที่ผิดพลาดของ linear combination of prediction มีค่าความถี่น้อยที่สุดคือ 22/59 ส่วนของวิธี Bayes และ mass-balance มีความถี่ในการทำนายที่ผิดพลาดเป็น 31/59 และ 34/59 ตามลำดับ และสัดส่วนของการทำนายที่ผิดพลาดไม่เกิน  $\pm 2$  mg/L เท่ากับ 0.37, 0.52 และ 0.57 ตามลำดับ ซึ่ง linear combination of prediction มีสัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาดต่ำและเป็นการทำนายที่มีความผิดพลาดจากระดับยาในเลือดจริง ไม่เกิน  $\pm 2$  mg/L ซึ่งมีความน่าเชื่อถือทางคลินิก

ตารางที่ 6 ความถี่ผลการทำนายที่ผิดพลาดโดย Bayesian method และ mass-balance algorithm

วิธีการทำนาย	ความถี่ที่ทำนาย ผิดพลาด $\pm 5$ mg/L	ความถี่ที่ทำนาย ผิดพลาด $\pm 3$ mg/L	ความถี่ที่ทำนาย ผิดพลาด $\pm 2$ mg/L	สัดส่วนการทำนาย ที่ผิดพลาด $\pm 5$ mg/L
Bayesian	13/59	25/59	31/59	0.22
Mass-balance	14/59	28/59	34/59	0.24
Linear combination of prediction	7/59	13/59	22/59	0.11

จากการศึกษาในครั้งนี้ไม่มีผู้ป่วยแพ้ยา และผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะเหงือกหนา (gingival hyperplasia) บางคนมีภาวะเซื่องซึม สับสน แม้ว่าจะระดับยาไม่ถึง 40 mg/L จึงต้องมีญาติคอยดูแลเอาใจใส่ผู้ป่วยในการรับประทานยา การรับการรักษาอย่างต่อเนื่อง