

บทที่ 2

วิธีการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการเปรียบเทียบความสามารถในการทำนายระดับยา phenytoin ในซีรัม โดยใช้วิธีการทำนาย 2 วิธี เป็นการศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) และมีขั้นตอนในการดำเนินการวิจัยดังนี้

2.1 กรอบวิธีดำเนินการวิจัย

2.1.1 คัดเลือกประชากรที่จะเข้ารับการศึกษาตามเกณฑ์ (ภาคผนวก 2)

2.1.2 ให้ข้อมูลการวิจัยแก่ผู้ป่วย เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย เจาะเลือดครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 โดยห่างกัน 4-6 ชั่วโมง

2.1.3 ถ้าเจาะเลือดผู้ป่วยครั้งที่ 1 มีระดับยาอยู่ในระดับเกิน 40 mg/L แสดงว่าระดับยาสูง จะต้องรอประมาณ 3 วัน แล้วจึงวัดระดับยาในเลือดเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสม โดยกำหนดเวลาเจาะเลือดคือ ครั้งที่ 1 หลังจากได้รับยาครั้งใหม่แล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (เพื่อให้แน่ใจว่าการดูดซึมยาเสร็จสิ้นแล้ว) และเจาะเลือดครั้งที่ 2 หลังจากครั้งแรก 4-6 ชั่วโมง เพื่อนำค่าที่ได้มาคำนวณอัตราเร็วการขับยาออกในสภาวะ non steady-state

2.1.4 นำผลระดับยาในเลือดครั้งที่ 1 และ 2 มาใช้ทำนายระดับยาในเลือดโดยใช้ Bayesian method (วิธีคำนวณแสดงในภาคผนวก 3) และ mass-balance algorithm (วิธีคำนวณแสดงใน ภาคผนวก 4) หากขนาดยาไม่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายจะปรับขนาดยาใหม่ โดยใช้ mass-balance algorithm ในการคำนวณ เพราะเป็นขั้นตอนการปฏิบัติงาน TDM ของโรงพยาบาลมหาราช นครศรีธรรมราชตามปกติอยู่แล้วซึ่งจะทำให้การวิจัยนี้ไม่มีผลกระทบต่อการตัดสินใจในกระบวนการรักษาขณะนั้น ๆ

2.1.5 จ่ายยา phenytoin ตามขนาดยาที่คำนวณได้ให้ผู้ป่วยพร้อมตารางการรับประทานยา และนัดวันเจาะเลือดครั้งที่ 3 แก่ผู้ป่วย การเจาะเลือดครั้งนี้จะใช้ประเมินความถูกต้องของการทำนายของทั้งสองวิธี

2.1.6 เปรียบเทียบผลการทำนายระดับยาในเลือดที่ใช้ Bayesian method และที่ใช้ mass-balance algorithm กับระดับยาที่วัดได้ในครั้งที่ 3 เพื่อหาสัดส่วนการทำนายผิดพลาดของทั้ง 2 วิธี

2.1.7 วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดย การทดสอบสัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาด

2.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ใช้ยา phenytoin แบบรับประทาน ในช่วงเวลาดังแต่เดือนเมษายน 2548 ถึงเดือนสิงหาคม 2548 และได้รับการรักษา ณ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราชซึ่งเป็นโรงพยาบาลขนาด 1,000 เตียง และมีคุณลักษณะที่สอดคล้องตามเกณฑ์คัดเลือกตัวอย่างในข้อ 2.2.2

2.2.1 ขนาดตัวอย่าง

จากการศึกษาของ Choy⁽²¹⁾ ใช้ขนาดตัวอย่างในการทดลอง 50 คน สำหรับทดลองสัดส่วนการทำนายผิดพลาด ซึ่งการทำนายผิดพลาดคือการทำนายที่ได้ต่างจากที่วัดระดับยาในเลือดเกิน ± 5 mg/L และพบว่าทั้งสองวิธีคือ Bayesian method และ mass-balance algorithm ทำนายได้ไม่แตกต่างกัน จึงใช้ตัวเลขจากงานวิจัยดังกล่าวในการประมาณการ

ข้อสมมติเบื้องต้น

1. นิยามของการทำนายผิดพลาด คือ ทำนายระดับยา phenytoin ในเลือดได้ต่างจากที่วัดระดับยาในเลือดเกิน ± 5 mg/L

2. ให้อัตราการทำนายที่ผิดพลาด คือ จำนวนครั้งที่ทำนายผิดพลาดต่อจำนวนครั้งที่ทำนายทั้งหมด

3. กำหนด P_1 และ P_2

การทำนายระดับยา phenytoin ในเลือดโดยใช้ Bayesian method ให้ค่าสัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาด (P_1) = 0.2

การทำนายระดับยา phenytoin ในเลือดโดยใช้ mass-balance algorithm ให้ค่าสัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาด (P_2) = 0.4

กำหนด อำนาจการทดสอบ = 80% $\beta = 0.20$

$$Z_{1-\beta} = Z_{0.80} = 0.84$$

ระดับนัยสำคัญ = 0.05 ทดสอบแบบสองทาง

$$Z_{\alpha/2} = 1.96$$

$$\text{จากสูตร}^{(23)} \quad N = \left[\frac{Z_{\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}}{P_1 - P_2} \right]^2$$

แทนค่าจากสูตรได้ $N = 80$ ดังนั้น ใช้กลุ่มตัวอย่าง 80 คน

2.2.2 เกณฑ์และวิธีการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าการศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือกประชากรเข้าศึกษา (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ใช้ยา phenytoin แบบรับประทานในช่วงเวลาระหว่าง เดือนเมษายน 2548 เดือนสิงหาคม 2548 ในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

2. ผู้ป่วยนอกที่รับประทานยา phenytoin ก่อนเวลา 20.00 นาฬิกา เพื่อให้เวลารับประทานยาของแต่ละคนใกล้เคียงกัน (วันละครั้งก่อนนอน) อย่างต่อเนื่องมานานไม่น้อยกว่า 30 วัน

3. มีอายุระหว่าง 18-60 ปี

4. มีค่าสภาวะการทำงานของตับปกติโดยมีค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ดังนี้⁽²³⁾

- Aspartate transaminase (AST) < 42 U/L

- Alanine transaminase (ALT) < 50 U/L

- Albumin (3.6-5.0 g/dL)

5. มีค่าสภาวะการทำงานของไตปกติ โดยมีค่า Clcr > 30 mL/min⁽²³⁾

6. ไม่ตั้งครรภ์

7. ไม่ใช้ยาทาง enteral feeding เพราะยาบางส่วนจะติดที่ nasogastric tube ทำให้ได้ขนาดยาที่แตกต่างจากการรับประทานทางปาก

8. ยินยอมให้เจาะเลือด วัดระดับยาในเลือด 3 ครั้ง

9. ไม่มีการใช้ยาที่มีผลต่อระดับยา phenytoin ในเลือด หรือเคยใช้ยา แต่หยุดยาก่อนการศึกษาไม่น้อยกว่า 2 เดือน ได้แก่ rifampicin, folic acid, cimetidine, ketoconazole, chloramphenicol, isoniazid และ valproate

เกณฑ์การคัดเลือกประชากรออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยไม่เข้าตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา 1 ข้อขึ้นไป

2. รับประทานยาไม่สม่ำเสมอหลังเจาะเลือดครั้งที่ 2 (การขาดรับประทานยาเพียง 1 มื้อจะถือว่ารับประทานยาไม่สม่ำเสมอ ตรวจสอบโดยการนับเม็ดยาและข้อมูลจากปฏิทินการรับประทานยา)

2.2.3 วิธีการดำเนินการวิจัย

บทบาทของบุคลากรที่เกี่ยวข้อง

1. แพทย์มีบทบาทดังนี้

- ร่วมพิจารณาคัดเลือกผู้ป่วยเข้าโครงการ
- เขียนคำสั่งเจาะเลือดวัดระดับยาผู้ป่วยที่เข้าโครงการหลังจากการรับประทานยาครั้งล่าสุดมาแล้วอย่างน้อย 8 ชั่วโมง

2. เกษัชกรผู้วิจัย 1 คนมีบทบาทดังนี้

- พิจารณาคัดเลือกผู้ป่วยเข้าโครงการอธิบายโครงการวิจัยให้ผู้ป่วยทราบและให้ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าโครงการวิจัยลงนามในใบยินยอม (ภาคผนวก 5)
- นัดผู้ป่วยมาเจาะเลือดครั้งที่ 3 โดยให้ปฏิบัติกรับประทานยา วันนัดตรวจระดับยา phenytoin (ภาคผนวก 6) และโทรศัพท์ก่อนถึงวันนัดจริง 3 วันพร้อมทั้งส่งไปรษณียบัตรก่อนถึงวันนัดจริง 7 วัน
- บันทึกผลตามแบบเครื่องมือที่สร้างขึ้นคือแบบเก็บข้อมูล (ภาคผนวก 7) และตารางบันทึกผล (ภาคผนวก 8) มีการทดสอบเครื่องมือโดยตรวจสอบและแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญในการทำ TDM
- รวบรวมข้อมูลเพื่อสรุปการวิจัย

3. พยาบาลมีบทบาทดังนี้

- เจาะเลือดผู้ป่วยตามแพทย์สั่ง

4. เจ้าหน้าที่งานเภสัชกรรมมีบทบาทดังนี้

- วัดระดับยาในเลือด

การเก็บข้อมูลผู้ป่วยโดยเกษัชกรผู้วิจัย

1. ติดต่อประสานงานล่วงหน้าไปยังผู้เกี่ยวข้อง ได้แก่ กลุ่มงานเภสัชกรรม งานเวชระเบียนและสถิติงานบริการผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ที่มีกลุ่มเป้าหมายเข้าร่วมการศึกษาในครั้งนี้คือ แพทย์ผู้สั่งตรวจระดับยาในเลือด พยาบาลเจาะเลือด ฝ่ายเวชระเบียนค้นหาประวัติผู้ป่วยตามนัด กลุ่มงานเภสัชกรรมวัดระดับยาในเลือด
2. เตรียมความพร้อมของหน่วยงานที่เกี่ยวข้องดังกล่าวข้างต้นโดยชี้แจงเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ กรอบวิธีดำเนินการวิจัยและประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับแก่ทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้อง

3. ศึกษาการใช้เครื่องมือวัดระดับยาในเลือด fluorescence polarization immunoassay (FPIA) model TDX serial number 18582 บริษัทแอบบอต แลบบอราทอรี และหาค่า standard error ของเครื่อง (ดูภาคผนวกที่ 9)

4. ตั้งชื่อน้ำยาที่เป็น antibody ที่ใช้วัดระดับยาในเลือด และสารเคมีต่าง ๆ

5. ศึกษาเวชระเบียนผู้ป่วยนอกที่ใช้ยา phenytoin ทุกคนที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้าในการศึกษา และรอผู้ป่วยที่มาตามนัดในแต่ละเดือน เพื่อคัดเลือกเข้าการศึกษา อธิบายให้ข้อมูลการศึกษาครั้งนี้ ตามคำชี้แจงสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย (ภาคผนวก 10) และหนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมการศึกษา (ภาคผนวก 5) พร้อมเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาในครั้งนี้ และให้ตารางวันนัดครั้งต่อไป (ภาคผนวกที่ 6)

6. เก็บข้อมูล (ภาคผนวก 7) ได้แก่

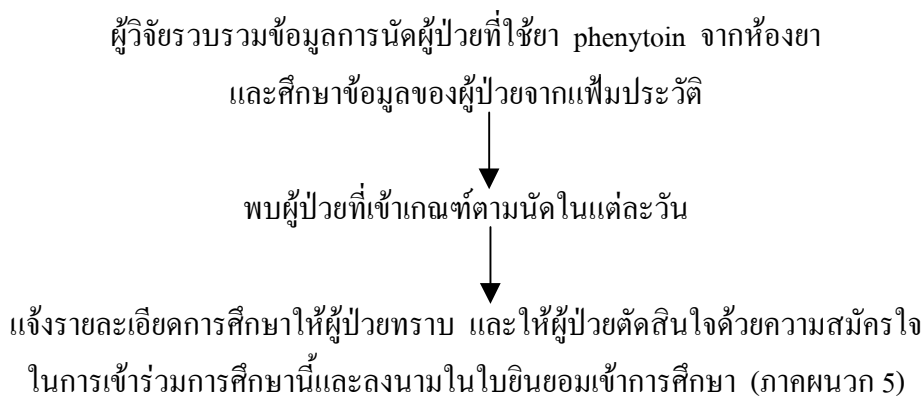
: ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เช่น อายุ เพศ ที่อยู่ โรคประจำตัว น้ำหนัก ส่วนสูง ภาวะโรคร่วม โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและสอบถามผู้ป่วย

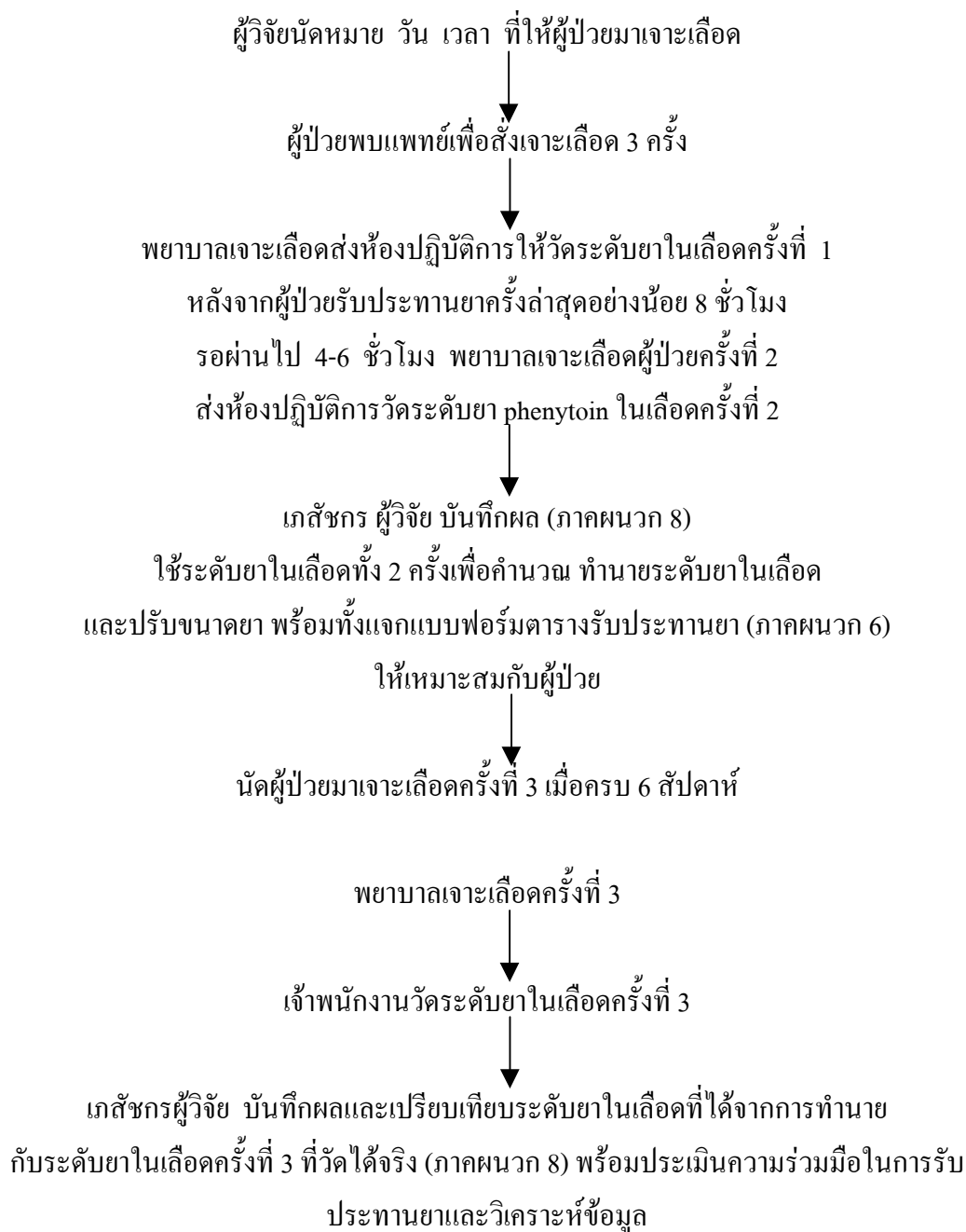
: ข้อมูลทางคลินิก เช่น ประวัติการใช้ยา phenytoin ขนาด phenytoin ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันและยาอื่น ๆ ที่ใช้ร่วมโดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและสอบถามผู้ป่วย

: ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การทำงานของตับ, ไต และระดับยาในเลือด

: ข้อมูลความร่วมมือในการใช้ยาโดยการนับเม็ดยาเมื่อผู้ป่วยมาเจาะเลือดเพื่อวัดระดับยาในเลือดครั้งที่ 3 และให้ญาติผู้ป่วยหรือผู้ดูแลผู้ป่วยบันทึกการรับประทานยาในปฏิทินการรับประทานยาที่แจกให้ในวันที่เจาะเลือดครั้งที่ 1 และ 2 และเก็บคืนปฏิทินการรับประทานยาเมื่อผู้ป่วยมาเจาะเลือดครั้งที่ 3 เช่นกัน (ภาคผนวก 7) รวมทั้งจากการสอบถามผู้ป่วยเพื่อเปรียบเทียบจำนวนยาที่เหลือกับข้อมูลการรับประทานยาเพื่อดูความสม่ำเสมอของการรับประทานยาของผู้ป่วย

แผนผังการปฏิบัติงาน





2.2.4 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. เครื่องวัดระดับยาในเลือด FPIA model TDX serial number 18582 บริษัท แอบบอต แลบบอราทอรี จำกัด เป็นการใช้วัดระดับยาในเลือดซึ่งเหมาะกับสารโมเลกุลเล็กเพราะธรรมชาติสารจะมีการเคลื่อนที่ตลอดเวลา ทำให้ไม่สามารถวัดระดับยาในเลือดได้ ถ้าหาแอนติบอดีมาจับสารนั้นให้เกิดเป็น Ag-Ab complex เพื่อให้โมเลกุลมีขนาดใหญ่ขึ้นและเคลื่อนที่ไม่สะดวก ทำให้สามารถวัดระดับยาในเลือดได้ง่ายขึ้น ร่วมกับปฏิกิริยาแย่งจับกันระหว่างสารในสิ่งส่งตรวจและสารที่

ติดสารเรืองแสง ถ้าในสิ่งส่งตรวจมีสารที่จะตรวจมากจะทำให้มี polarization น้อย ในทางกลับกัน ถ้าในสิ่งส่งตรวจมีสารที่จะตรวจน้อยจะมี polarization มาก

มีการทดสอบเทียบ (calibrate) เครื่องก่อนใช้ทุกครั้ง และมีการคำนวณหา standard error ของเครื่องโดยใช้ตัวอย่างจำนวน 30 ตัวอย่าง ได้ค่า 0.12 mg/L

2. นำยาแอนติบอดี ที่ใช้ในการตรวจระดับยา phenytoin ในเลือด
3. แบบบันทึกข้อมูล (ภาคผนวก 5, 6, 7 และ 8) ที่สร้างขึ้นและมีการทดสอบเครื่องมือโดยการตรวจสอบและแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญในการทำ TDM
4. ตารางวันนัดครั้งต่อไป และปฏิทินการรับประทานยา (ภาคผนวก 6)

2.2.5 วิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิจัย

งานวิจัยนี้จะใช้สถิติ SPSS ในการจัดการและวิเคราะห์ข้อมูลโดยมีการวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไปวิเคราะห์และแสดงผลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา
2. การทดสอบสมมุติฐานการวิจัยจะใช้สถิติ Chi-square test สำหรับการทดสอบสัดส่วน