

ชื่อเรื่อง การประเมินความเหมาะสมของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ในการปรับขนาดยาเฟนิโทอินในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคลมชัก

คณะผู้ดำเนินการวิจัย	นายกฤษฎา วุฒิกุล นางสาวชนัดดา สุขจักร์ นางสาววิวิธรัตน์ บุตรแก้ว
อาจารย์ที่ปรึกษา	ดร.ศรารุณี อุฬุฒินันท์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ภญ.ระวีวรรณ ยัมแพร, ภญ.พรชนก แดงตมบูรณ์
ภาควิชา	เภสัชกรรมปฏิบัติ
ปีการศึกษา	2550

บทคัดย่อ

เฟนิโทอินเป็นยาที่ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคลมชักชนิด generalized และ/หรือ partial seizure ซึ่งการใช้ยาต้องมีการติดตามระดับยาในเลือดเนื่องจากยามีช่วงในการรักษาแคบ และมีเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เป็นเส้นตรง วัตถุประสงค์ของการศึกษาคือ ประเมินความเหมาะสมของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเฟนิโทอินในการนำมาใช้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคลมชัก และเปรียบเทียบวิธีในการคำนวณขนาดยาเฟนิโทอินระหว่างวิธี Michaelis - Menten (MM) และวิธี Bayesian การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง โดยทำการเก็บข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยนอกที่ใช้ยาเฟนิโทอินชนิดรับประทานในโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2538 - 2550 ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 4 ปีขึ้นไป และมีการตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยาเฟนิโทอินในซีรัมที่สภาวะคงที่ (Css) อย่างน้อย 2 ค่า หลังจากได้รับยาในขนาดที่แตกต่างกันอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ค่า Km และ Vmax ของผู้ป่วยแต่ละคนหาได้จากสมการ MM และนำไปคำนวณหาขนาดยาที่ผู้ป่วยควรได้รับจริงโดยมีระดับยาในเลือดเป้าหมายเท่ากับ 15 mg/L (ideal dose) ส่วนระดับยาเฟนิโทอินในเลือดที่วัดครั้งหลังสุด 1 ค่า จะถูกนำไปหาขนาดยาที่ระดับยาเป้าหมายเดียวกัน (predicted dose) โดยวิธี MM และ วิธี Bayesian ความสามารถในการทำนายของวิธีทั้งสองสามารถเปรียบเทียบได้โดยใช้ค่า mean prediction error (ME) ซึ่งวัด prediction bias และค่า root mean squared error (RMSE) ซึ่งวัดความแม่นยำของการทำนาย ผู้ป่วยที่ได้รับการวิเคราะห์ผลมีจำนวน 27 คน เป็นผู้ป่วยชาย 14 คน และหญิง 13 คน ค่า Km และ Vmax ของผู้ป่วยเท่ากับ 11.86 ± 16.59 mg/L และ 9.11 ± 3.96 mg/kg/day ตามลำดับ วิธี Bayesian เป็นวิธีที่มี prediction bias เปลี่ยนแปลงน้อย และส่วนใหญ่ต่ำกว่าวิธี MM ตลอดช่วงค่า population Km และ Vmax ที่ใช้ ตัวอย่างเช่น การใช้โปรแกรม Java PK (วิธี Bayesian) เมื่อใช้ค่า Km เท่ากับ 4.44 mg/L และ Vmax เท่ากับ 7.22 mg/kg/day (จาก Sheiner & Beal, 1980) เปรียบเทียบกับเมื่อใช้ค่า Km เท่ากับ 9.28 mg/L และ Vmax เท่ากับ 7.80 mg/kg/day (Chanawong และคณะ, 2002) พบว่ามี ME เท่ากับ -3.02 mg/day (95%CI, -15.07, 9.03) และ -4.56 mg/day (95%CI, -15.57, 6.45) และมีค่า RMSE เท่ากับ 4.38 mg/day (95%CI, 1.88, 10.21) และ 6.22 mg/day (95%CI, 2.87, 13.50) ตามลำดับ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับวิธี MM พบว่ามี prediction bias ที่เปลี่ยนแปลงไปมากกว่าในกรณีเดียวกัน คือ มี ME เท่ากับ 1.65 mg/day (95%CI, -15.54, 18.83) และ 7.90 mg/day (95%CI, -18.58, 34.39) และมีค่า RMSE เท่ากับ 4.88 mg/day (95%CI, 2.17, 10.96) และ 6.76 mg/day (95%CI, 3.52, 12.97) ตามลำดับ จากการศึกษาพบว่า วิธี Bayesian มีความสามารถในการทำนายขนาดยาเฟนิโทอินได้ดีในช่วงของค่า Km และ Vmax ต่างๆ ในขณะที่วิธี MM แม้ว่าจะสามารถทำนายขนาดยาได้ไม่แตกต่างจากวิธี Bayesian แต่อาจให้ขนาดยาที่สูงเกินจริงได้หากใช้ค่า Km และ Vmax ที่ไม่เหมาะสมกับประชากรผู้ป่วยที่ศึกษา

Title: Assessment of pharmacokinetic parameter values used in dosage adjustment of phenytoin
in Thai patients with epilepsy

By: Krisada Wuttikul
Chanadda Sookjak
Wirunrat Butkaew

Advisor: Dr.Sarawut Oo-puthinan

Co-advisor: Raweewan Yimprae, Pornchanok Tangsomboon

Department: Pharmacy Practice

Academic Year: 2550

Abstract

Phenytoin is a commonly used anticonvulsant for prophylaxis and treatment of generalized and/or partial seizures. Therapeutic drug monitoring of phenytoin is usually required owing to its narrow therapeutic range and non-linear pharmacokinetics. The study objectives were to assess pharmacokinetic parameter values used in dosage adjustment of phenytoin in Thai patients with epilepsy and to compare the predictive performance between Michaelis - Menten (MM) and Bayesian method. This study was a retrospective analytical study. The data was collected from epileptic out-patients who were treated with oral phenytoin at Buddhachinaraj hospital, Phitsanulok from 1995 to 2007. The patients were more than 4 years of age and two separate steady-state serum phenytoin concentrations (at least 2 weeks after the dose) measured on two different daily dosages were available from each patient. The MM equation was used to determine the individual K_m and V_{max} in each patient, which were then used to calculate the ideal dose for the target level of 15 mg/L. The predicted doses for the same target level obtained from MM and Bayesian method based on one last measured phenytoin level were compared to the ideal dose. The predictive performance of two methods was compared by mean prediction error (ME) for bias and root mean squared error (RMSE) for precision. There were 27 patients subjected to the analysis, 14 were male and 13 were female. The average K_m and V_{max} values of patients were 11.86 ± 16.59 mg/L and 9.11 ± 3.96 mg/kg/day, respectively. The prediction bias of the Bayesian method was mostly low and was slightly changed in the range of population K_m and V_{max} values used in this study. For instances, the Java program (Bayesian method) using K_m of 4.44 mg/L and V_{max} of 7.22 mg/kg/day (from Sheiner & Beal, 1980) compared with K_m of 9.28 mg/L and V_{max} of 7.80 mg/kg/day (from Chanawong et al., 2002) provided ME of -3.02 mg/day (95%CI, -15.07, 9.03) vs. -4.56 mg/day (95%CI, -15.57, 6.45) and RMSE of 4.38 mg/day (95%CI, 1.88, 10.21) vs. 6.22 mg/day (95%CI, 2.87, 13.50) respectively. The MM method when compared to the Bayesian method in the same case, was associated with the greater change in ME, 1.65 mg/day (95%CI, -15.54, 16.83) vs. 7.90 mg/day (95%CI, -18.58, 34.39) and in RMSE, 4.88 mg/day (95%CI, 2.17, 10.96) vs. 6.76 mg/day (95%CI, 3.52, 12.97), respectively. In conclusion, the Bayesian method provided good predictive performance for phenytoin dosing in a wide range of K_m and V_{max} . The MM method has similar predictive performance. however, it can give overestimated doses if inappropriate K_m values are used.

กิตติกรรมประกาศ

ปริญญานิพนธ์เรื่อง การประเมินความเหมาะสมของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ในการปรับขนาดยาเฟนิโทอินในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคลมชักฉบับนี้สำเร็จลุล่วงโดยได้รับความกรุณาและความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก ดร.ศราวุฒิ อู่พุดมินันท์ (อาจารย์ที่ปรึกษา) ที่กรุณาตลอดเวลาให้ข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ในการทำปริญญานิพนธ์ในครั้งนี้ด้วยดีตลอดมา คณะผู้จัดทำจึงขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ ที่นี้

ขอขอบคุณเภสัชกรหญิงระวีวรรณ ยิ้มแพร, เภสัชกรหญิงพรชนก แต่งสมบุรณ์ (อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม) บุคลากรในแผนกเภสัชกรรมและเจ้าหน้าที่ฝ่ายทะเบียนของโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ที่คอยเอื้อเพื่อการเก็บข้อมูลประวัติผู้ป่วยนอกที่ใช้ยาเฟนิโทอินและคณาจารย์คณะเภสัชศาสตร์ที่ได้ประสิทธิภาพความรู้ให้คณะผู้จัดทำมีองค์ความรู้ในการดำเนินงานปริญญานิพนธ์ฉบับนี้ ตลอดจนผู้มีส่วนเกี่ยวข้องที่ได้เอื้อนามในที่นี้ทุกท่านที่ได้ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจมาโดยตลอด

ท้ายสุดปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดีโดยได้รับกำลังใจ ความห่วงใยและการสนับสนุนจากคุณพ่อคุณแม่และครอบครัวตั้งแต่เริ่มต้นจนการศึกษาครั้งนี้สำเร็จไปด้วยดี

กฤษฎา

วุฒิมิกุล

ชนัดดา

สุขจักร์

จิรัญรัตน์

บุตรแก้ว

มหาวิทยาลัยนเรศวร