

การสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อทำนายผลระดับยาในเลือด ของยาฟีนิลโตอินโดยใช้โปรแกรม STELLA™

กานต์ธิดา เมธาเศรษฐี¹, กอบธัม สติรกุล², ทรงพล ลิ้มพิสูจน์³, ธิตอนันต์ กุลศิริรัตน์³, สุชีรา ลีโทชวลิต⁴,
นพคุณ จุลสม⁵, ชญานันท์ เอี่ยมสำอางค์⁶, จิตรวดี กฤษณพันธ์⁷, ภัทรวิทย์ รัชษ์ทอง^{8*}

¹เภสัชกรประจำโรงพยาบาลธรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ จังหวัดปทุมธานี 12120

²รองศาสตราจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร 10400

³นักวิจัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร 10400

⁴เภสัชกรชำนาญการพิเศษ ประจำศูนย์การแพทย์ปัญญานันทภิกขุชุลประทาน มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

⁵นักเทคนิคการแพทย์ชำนาญการพิเศษ ประจำศูนย์การแพทย์ปัญญานันทภิกขุชุลประทาน มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

⁶นักวิจัย ศูนย์นาโนเทคโนโลยีแห่งชาติ สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ ปทุมธานี 12120

⁷ผู้ช่วยศาสตราจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ จังหวัดนครนายก 26120

⁸อาจารย์ประจำ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ จังหวัดนครนายก 26120

* ติดต่อผู้พิมพ์: ภัทรวิทย์ รัชษ์ทอง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ จังหวัดนครนายก 26120 e-mail: pattarawit@g.swu.ac.th

บทคัดย่อ

การสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อทำนายผลระดับยาในเลือดของยาฟีนิลโตอิน โดยใช้โปรแกรม STELLA™

กานต์ธิดา เมธาเศรษฐี¹, กอบธัม สติรกุล², ทรงพล ลิ้มพิสูจน์³, ธิตอนันต์ กุลศิริรัตน์³, สุชีรา ลีโทชวลิต⁴, นพคุณ จุลสม⁵, ชญานันท์ เอี่ยมสำอางค์⁶,
จิตรวดี กฤษณพันธ์⁷, ภัทรวิทย์ รัชษ์ทอง^{8*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2562; 15(2) : 44-50

รับบทความ : 28 พฤศจิกายน 2560

แก้ไขบทความ: 17 ธันวาคม 2561

ตอบรับ: 19 ธันวาคม 2561

ฟีนิลโตอินเป็นยาหลักในการรักษา partial seizure และ generalized tonic – clonic seizure เนื่องจากยามีช่วงการรักษาแคบ มีเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบไม่เป็นเส้นตรง (nonlinear pharmacokinetic) และมีความผันแปรระหว่างบุคคลสูง จึงมีการตรวจวัดระดับยาในเลือดเพื่อให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย อย่างไรก็ตาม การตรวจวัดระดับยาในเลือดมีค่าใช้จ่ายสูงและใช้เวลารอผลนาน นอกจากนี้การคำนวณเพื่อการทำนายระดับยาในเลือดอาจก่อให้เกิดความผิดพลาดได้ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีนิลโตอินด้วยโปรแกรม STELLA™ เพื่อใช้ในการทำนายระดับยาฟีนิลโตอินในเลือด

การวิจัยนี้เก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง (retrospective) ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยาฟีนิลโตอินรูปแบบ sustained – release capsule ที่มีข้อมูลระดับยาในเลือดจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลของโรงพยาบาลศูนย์การแพทย์ปัญญานันทภิกขุ ชุลประทาน มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ 2558 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ 2559 จากนั้นนำมาสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีนิลโตอิน ด้วยโปรแกรม STELLA™ โดยใช้แบบจำลองแบบ one compartment model เพื่อทำนายค่า maximum initial velocity (V_{max}) ของผู้ป่วย การตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลองพิจารณาจากค่า root mean square error (RMSE) ที่ได้จากแบบจำลองเปรียบเทียบกับวิธี orbit graph โดยใช้วิธีการวิเคราะห์ความถดถอยเชิงเส้นอย่างง่าย (simple linear regression analysis) นอกจากนี้ใช้โปรแกรม STELLA™ ทำการสุ่มแบบแจกแจงปกติ (normal distribution) เพื่อหาช่วงค่าระดับยาในเลือดที่ขนาดยา 200 และ 300 mg โดยใช้ค่าเฉลี่ยและความแปรปรวนของ V_{max} และน้ำหนักตัวของผู้ป่วย และดูผลของยาลับปรอิกแอซิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาฟีนิลโตอินร่วมกับยาลับปรอิกแอซิดต่อค่า Michaelis-Menten constant (K_{m1}) ของฟีนิลโตอินจากผลการศึกษาพบว่าค่า RMSE ของระดับยาที่ทำนายจาก orbit graph และแบบจำลอง มีค่า 7.65 และ 7.77 ตามลำดับ ดังนั้นการทำนายระดับยาในเลือดโดยใช้ orbit graph มีค่าใกล้เคียงกับการใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าแบบจำลองที่สร้างขึ้นสามารถทำนายระดับยาในเลือดได้ และนอกจากนี้ช่วงค่าระดับยาในเลือดที่ขนาดยา 200 และ 300 mg มีค่าอยู่ในช่วง 1.53 – 4.947 และ 3.00 – 19.450 $\mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ ผู้ป่วยที่ได้รับฟีนิลโตอินร่วมกับยาลับปรอิกแอซิด แสดงให้เห็นถึงผลของยาลับปรอิกแอซิดที่ทำให้ความชอบจับของฟีนิลโตอินกับเอนไซม์ที่ใช้ในการกำจัดยาลดลง ค่า K_{m1} จึงมีค่ามากขึ้น

คำสำคัญ: ฟีนิลโตอิน, ลมชัก, แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์, โปรแกรม STELLA™



Pharmacokinetic Modeling to Predict the Phenytoin Level in Blood by Using STELLA™ Program

Kanthida Methaset¹, Korbtham Sathiraku², Songpol Limpisood³, Thitianan Kulsirirat³, Sucheera Leethochawalit⁴,
Noppakun Chulsom⁵, Jayanant lemsam-arn⁶, Chutwadee Krisanapun⁷, Pattarawit Rukthong^{8*}

¹Department of Pharmacy, Thammasat University Hospital, PathumThani, 12110

²Associate Professor, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok, 10400

³ Researcher, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok, 10400

⁴Senior Professional Level, pharmacist, Department of Pharmacy Panyananthapikkhu Chonprathan Medical Center (PCMP), Thailand

⁵Senior Professional Level, MedicalTechnologist, Panyananthapikkhu Chonprathan Medical Center (PCMP), Thailand

⁶ Researcher, National Nanotechnology Center, National Science and Technology Development Agency, Pathumthani, 12120

⁷Assistant Professor, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, Nakhon-Nayok Province, 26120

⁸Lecturer, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, Nakhon-Nayok Province, 26120

*Corresponding author: PattarawitRukthong, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, Nakhon-Nayok Province, 26120, Thailand,
e-mail: pattarawit@gs.wu.ac.th

Abstract

Pharmacokinetic Modeling to Predict the Phenytoin Level in Blood by Using STELLA™ Program

Kanthida Methaset¹, Korbtham Sathiraku², Songpol Limpisood³, Thitianan Kulsirirat³, Sucheera Leethochawalit⁴, Noppakun Chulsom⁵,
Jayanant lemsam-arn⁶, Chutwadee Krisanapun⁷, Pattarawit Rukthong^{8*}

IJPS, 2019; 15(2) : 44-50

Received: 28 November 2017

Revised: 17 December 2018

Accepted: 19 December 2018

Phenytoin, has become the drug of choice for partial seizure and generalized tonic – clonic seizure. Due to its narrow therapeutic index, nonlinear pharmacokinetic and considerable therapeutic variation among patients, dose adjustment based on therapeutic drug monitoring (TDM) is required. However, TDM is not feasible for all patients due to its time and cost consuming. Presently, blood level prediction of phenytoin is based on calculation, which might lead to misinterpretations. Therefore, the aims of this study were to develop a pharmacokinetic model using STELLA™ software for phenytoin blood level prediction, and to evaluate the validity of the pharmacokinetic model in comparison to the empirical phenytoin blood level of epileptic patients at Chonprathan Medical Center, Srinakharinwirot University.

The retrospective study was conducted on epileptic patients treated with phenytoin sustained – release capsule. Their phenytoin blood level was ethically collected from medical records of Chonprathan Medical Center, Srinakharinwirot University between February 2015 to February 2016. The one compartment pharmacokinetic model of phenytoin was developed using STELLA™ software for the prediction of patient's maximum initial velocity value (V_{max}). The validity of the pharmacokinetic model was evaluated by comparing the results from orbit graph using simple linear regression analysis. The estimated phenytoin blood level at doses of 200 and 300 mg based on V_{max} and body weight (mean \pm SD) were used. Moreover, the effect of valproic acid on K_{m1} values in patients with co-administration of phenytoin and valproic acid was evaluated. Root mean square error (RMSE) between the result of phenytoin blood levels from TDM and orbit graph and between the result of phenytoin blood levels from TDM and the pharmacokinetic model were 7.65 and 7.77, respectively. The phenytoin blood level predicted by orbit graph was comparable to that from pharmacokinetic model. The ranges of phenytoin blood level at the doses of 200 and 300 mg were 1.53 – 4.947 and 3.00 – 19.450 μ g/ml, respectively. Furthermore, it is shown that valproic acid reduced binding affinity between phenytoin and CYP450 enzymes as patients taking both phenytoin and valproic acid had greater K_m value (7.17 ± 3.64 mg/L) than population pharmacokinetic ($K_m = 4$).

Keywords: phenytoin, epilepsy, pharmacokinetic modeling, STELLA™ program

บทนำ

โรคลมชัก เป็นโรคเรื้อรังที่ส่งผลกระทบต่อ การดำรงชีวิตของผู้ป่วย ทั้งด้านร่างกาย จิตใจ อารมณ์ และสังคม (Nakariyakul, 2009) ผู้ป่วยโรคลมชักจึงควรได้รับการรักษาที่ถูกต้อง เหมาะสม เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถควบคุมอาการของโรค ในขณะที่ได้รับผลข้างเคียงของยาค่า และมีคุณภาพชีวิตที่ดี (Suwanmanee, 2002)

ยาฟิไนโตอินเป็นยาหลักในกลุ่มยาค้านชัก (antiepileptic drugs) เป็นตัวเลือกแรกในการรักษาโรคลมชักแบบ partial seizure และ generalized tonic – clonic seizure แต่มีปัญหาสำคัญคือ มีช่วงการรักษาแคบ มีเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบไม่เส้นตรง (nonlinear pharmacokinetic) และมีความผันแปรระหว่างบุคคลสูง (Pacharavanich *et al.*, 2004; Pirovano *et al.*, 2012; Suwanmanee, 2002) จึงมักต้องมีการตรวจวัดระดับยาในเลือดเพื่อกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย แต่อย่างไรก็ตาม การตรวจวัดระดับยาในเลือดไม่สามารถทำได้ในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากมีค่าใช้จ่ายสูงและต้องใช้เวลา ในปัจจุบันจึงมีการใช้การคำนวณในการทำนายระดับยาในเลือดแทน ซึ่งอาจเกิดความผิดพลาดจากความแปรปรวนของสมการที่ใช้ในการคิดคำนวณ ดังนั้นกลุ่มผู้วิจัยจึงได้จัดทำการศึกษาขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิไนโตอินเพื่อทำนายระดับยาในเลือด โดยใช้โปรแกรม STELLA™ และมีการประเมินความถูกต้องของแบบจำลองโดยเปรียบเทียบกับระดับยาฟิไนโตอินในเลือดของผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยาฟิไนโตอินและมีการวัดระดับยาในเลือดของโรงพยาบาลศูนย์การแพทย์ปัญญานันทภิกขุ ชลประทาน มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

วิธีดำเนินการวิจัย

กลุ่มประชากร

กลุ่มประชากรได้จากการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลของโรงพยาบาลชลประทาน โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคลมชักที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยาฟิไนโตอินและมีข้อมูลระดับยาในเลือด ระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2558 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559 ซึ่งการวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมในการวิจัยจากคณะกรรมการวิจัยโรงพยาบาลศูนย์การแพทย์ปัญญานันทภิกขุ ชลประทาน มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ โดยเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุ 15 ปีได้รับยาฟิไนโตอิน รูปแบบ sustained – release capsule ต่อเนื่องอย่างน้อย 1 สัปดาห์ และมีผลตรวจวัดระดับยาฟิไนโตอินในเลือด ส่วน

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างออกจากการวิจัย ได้แก่ ผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยากันชักฟิไนโตอิน แต่ไม่มีข้อมูลการส่งตรวจวัดระดับยาในเลือด ผู้ป่วยตั้งครรภ์ ผู้ป่วยให้นมบุตร และผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา

การพัฒนาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิไนโตอิน

สร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิไนโตอินโดยใช้โปรแกรม STELLA™ ใช้แบบจำลองแบบ one compartment model เพื่อทำนายค่า V_{max} ของผู้ป่วย และกำหนดให้ $V_d = 0.65 \cdot kg_{adjust}$ ($kg_{adjust} = 0.265 \cdot \text{น้ำหนักของผู้ป่วย}$) (Kanjanasilpet *et al.*, 2005) และกำหนดให้ $K_m = 4$ (Vozehet *et al.*, 1981) โดยการหาค่า V_{max} ของระดับยาฟิไนโตอินในเลือดของผู้ป่วย 28 คน จำนวน 50 จุด ทำโดยการเพิ่มค่า V_{max} ครั้งละ 0.01 จนได้ V_{max} ในแต่ละค่าของระดับยาฟิไนโตอินในเลือดของผู้ป่วย นอกจากนี้ให้โปรแกรม STELLA™ ทำการสุ่มแบบแจกแจงปกติ (normal distribution) จำนวน 20 ค่า เพื่อประมาณค่าระดับยาในเลือดที่ขนาดยา 200 และ 300 mg โดยใช้ค่าเฉลี่ยและความแปรปรวนของ V_{max} ซึ่งมีค่าเท่ากับ $24.02 \pm 7.88 \text{ mg/kg/day}$ และค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ซึ่งมีค่าเท่ากับ $63.73 \pm 15.42 \text{ kg}$

การตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง

การตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลองโดยพิจารณาจากค่า RMSE เปรียบเทียบระหว่างค่าที่ได้จากแบบจำลอง และค่าที่ได้จากวิธี orbit graph กับการคำนวณ orbit graph เปรียบเทียบระดับยาที่โปรแกรมทำนายกับระดับยาที่วัดจากคนไข้ และการวัดระดับยาฟิไนโตอินที่มีการตรวจวัดจริงจากผู้ป่วยโรคลมชัก ใช้วิธีการวิเคราะห์ความถดถอยเชิงเส้นอย่างง่าย (simple linear regression analysis) พิจารณาจากค่า RMSE นอกจากนี้ใช้โปรแกรม STELLA™ ทำการสุ่มแบบแจกแจงปกติ (normal distribution) เพื่อหาช่วงค่าระดับยาในเลือดที่ขนาดยา 200 และ 300 mg โดยใช้ค่าเฉลี่ยและความแปรปรวนของ V_{max} และน้ำหนักตัวของผู้ป่วย และดูผลของยาค้างโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาฟิไนโตอินร่วมกับ วาลโปรอิกแอซิดต่อค่า K_{m1} ของยาฟิไนโตอิน

ผลการวิจัย

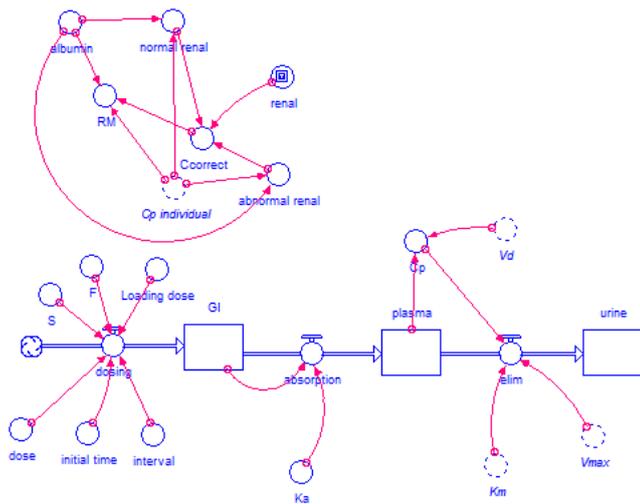
ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 28 ราย แบ่งเป็นเพศชาย 18 ราย (ร้อยละ 64.29) เพศหญิง 10 ราย (ร้อยละ 35.71) ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย จำนวน 28 ราย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean ± SD)
เพศ	
ชาย (ร้อยละ)	18 (64.29)
หญิง (ร้อยละ)	10 (35.71)
อายุ (ปี)	41.32 ± 16.40
น้ำหนัก (kg)	63.73 ± 15.42

การพัฒนาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีนัยโตอิน

แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีนัยโตอินที่พัฒนาขึ้น เป็นแบบจำลองชนิด one compartment และรูปแบบการให้ยาเป็นแบบ sustained – release ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีนัยโตอินที่ใช้สร้างจากโปรแกรม STELLA™

การตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง

การทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีนัยโตอิน ใช้ค่าระดับยาในเลือดจากผู้ป่วย 4 ราย จำนวน 6 จุด และเมื่อเปรียบเทียบค่าระดับยาในเลือดที่ได้จากการทำนายโดยใช้ orbit graph และค่าที่ทำนายได้จากแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ กับค่าระดับยาในเลือดของผู้ป่วยที่มีการวัดจริง โดยพิจารณาค่า RMSE ของทั้ง 2 วิธี พบว่า ค่า RMSE ของการใช้ orbit graph เปรียบเทียบกับค่าระดับยาในเลือดของผู้ป่วยที่มีการวัดจริง มีค่า 7.65 และค่า

RMSE ของการใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ เปรียบเทียบกับค่าระดับยาในเลือดของผู้ป่วยที่มีการวัดจริง มีค่า 7.77 ดังแสดงในตารางที่ 2

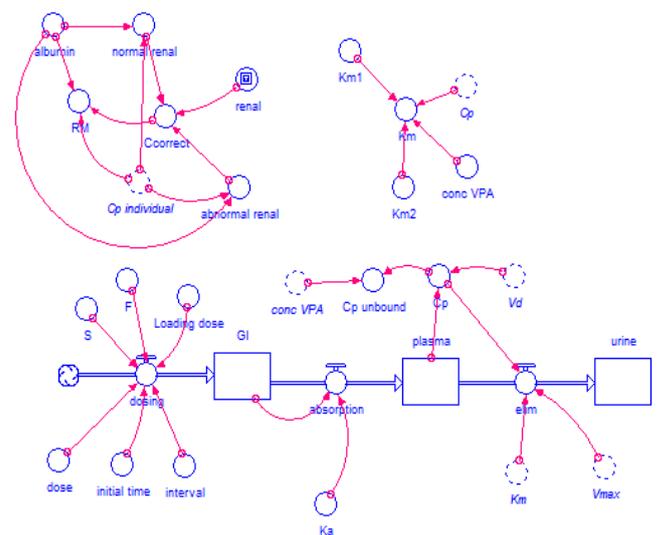
ตารางที่ 2 เปรียบเทียบความถูกต้องของวิธีที่ใช้ในการทำนายระดับยาในเลือด

Method	RMSE (mg/day)
แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีนัยโตอิน	7.77
Orbit graph	7.65

การหาค่า K_m และผลของยากล่อมประสาทต่อค่า K_m

แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีนัยโตอินเมื่อให้ร่วมกับยากล่อมประสาทที่พัฒนาขึ้นดังแสดงในรูปที่ 2

ค่า K_m ของผู้ป่วยที่ได้รับยาฟีนัยโตอินร่วมกับยากล่อมประสาทที่ได้จากการศึกษามีค่าเท่ากับ $7.17 \pm 3.64 \text{ mg/L}$ ซึ่งมากกว่าค่า K_m ของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรซึ่งมีค่าเท่ากับ 4 ดังแสดงในตารางที่ 3



รูปที่ 2 แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีนัยโตอินเมื่อให้ร่วมกับยากล่อมประสาทที่สร้างจากโปรแกรม STELLA™

ตารางที่ 3 ค่าเฉลี่ยของ K_m ในกรณีผู้ป่วยได้รับยาพินัยโตอิน

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	ค่าเฉลี่ย \pm ส่วน
	เบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean \pm SD)
K_m กรณีได้รับยาพินัยโตอิน เดี่ยวๆ	4
K_m กรณีได้รับยาพินัยโตอิน ร่วมกับวัลโปรอิกแอซิด	7.17 \pm 3.64

การหาช่วงค่าระดับยาพินัยโตอินในเลือดที่ขนาดยา 200 และ 300 mg

จากผลการศึกษาพบว่าค่าระดับยาพินัยโตอินในเลือดที่ประมาณได้ที่ขนาดยา 200 และ 300 mg อยู่ในช่วง 1.53 – 4.947 และ 3.00 – 19.450 $\mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ค่าระดับยาพินัยโตอินในเลือดที่ประมาณได้ที่ขนาดยา 200 และ 300 mg

ขนาดยา (mg)	Min	Max
200	1.53	4.947
300	3.00	19.450

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาพินัยโตอินที่พัฒนาขึ้นเป็นแบบจำลองชนิด one compartment และปรับในส่วนของการให้ยา (dosing) โดยนำขนาดยาและรอบของการให้ยา หารด้วยหน่วยของเวลาที่เพิ่มขึ้น 10 เท่า เพื่อจำลองให้เสมือนการให้ยาในรูปแบบ controlled – release เนื่องจากไม่มีสมการของการปลดปล่อยยาพินัยโตอินแบบ sustained – release จึงควรมีการศึกษาและพัฒนาแบบจำลองนี้ต่อไป เพื่อให้แบบจำลองสามารถเลียนแบบพฤติกรรมของยาพินัยโตอินได้ใกล้เคียงมากที่สุด นอกจากนี้มีผู้ป่วยบางรายได้รับยาพินัยโตอินในรูปแบบ immediated – release หรือได้รับรูปแบบ sustained – release ร่วมกับ immediated – release ดังนั้นแบบจำลองนี้จึงมีข้อจำกัดคือ สามารถใช้กับผู้ป่วยที่ได้รับยาพินัยโตอินในรูปแบบ sustained – release เพียงอย่างเดียวเท่านั้น ทำให้จำนวนกลุ่มประชากรที่นำมาศึกษามีจำนวนจำกัด จึงควรพัฒนาแบบจำลองให้สามารถใช้กับผู้ป่วยที่ได้รับยาพินัยโตอินใน

รูปแบบอื่นๆ ร่วมด้วย เพื่อให้ผลการศึกษาที่มีความถูกต้องแม่นยำและน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น

การเปรียบเทียบความถูกต้องของการทำนายค่าระดับยาในเลือดด้วยแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาพินัยโตอิน และวิธี orbit graph กับค่าจริงที่ได้จากผู้ป่วยโดยพิจารณาจากค่า RMSE ซึ่งเป็นค่าที่ใช้ประเมินความถูกต้องของค่าพยากรณ์กับค่าที่วัดได้จริง พบว่า ค่า RMSE ของทั้งสองวิธีมีค่าใกล้เคียงกันแสดงว่าการทำนายค่าระดับยาในเลือดโดยใช้ orbit graph และแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์มีความถูกต้องใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตามผลการศึกษาที่มีข้อจำกัดเนื่องจากจำนวนประชากรที่ทำการเก็บข้อมูลมานั้นมีจำนวนผู้ป่วยน้อยที่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาพินัยโตอินที่ได้รับ จึงทำให้ผลการศึกษาที่ได้อาจจะมีความถูกต้องและแม่นยำน้อย หรือเห็นความแตกต่างของทั้งสองวิธีไม่ชัดเจน ดังนั้นจึงควรใช้จำนวนประชากรในการศึกษาเพิ่มมากขึ้น เพื่อจะได้ผลการศึกษาที่มีความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น

จากผลการศึกษาพบว่าค่า K_{m1} ในผู้ป่วยที่ได้รับยาพินัยโตอินร่วมกับวัลโปรอิกแอซิดมีค่ามากกว่าค่า K_m ในเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่มีค่าเท่ากับ 4 ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Paschoa O.E.D และคณะ (1998) (Paschoa *et al.*, 1998) ที่ทำการศึกษาเรื่องอันตรกิริยาระหว่างยาพินัยโตอินและวัลโปรอิกแอซิดทางเภสัชพลศาสตร์ซึ่งทำการทดลองในหนู พบว่าในหนูกลุ่มที่ได้รับยาพินัยโตอินร่วมกับวัลโปรอิกแอซิดมีค่า V_{max} และ K_m สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาพินัยโตอินเพียงอย่างเดียว แสดงให้เห็นถึงผลของวัลโปรอิกแอซิดที่มีต่อความชอบจับของยาพินัยโตอินกับเอนไซม์ CYP2C9 โดย $affinity = 1/K_m$ (Pirovano *et al.*, 2012) ดังนั้นเมื่อให้ยาวัลโปรอิกแอซิดร่วมกับยาพินัยโตอิน จะทำให้ความสามารถในการจับกันระหว่างยาพินัยโตอินกับเอนไซม์ที่ใช้ในการกำจัดยาลดลง ค่า K_m จึงมีค่ามากขึ้น แต่จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่เก็บข้อมูลมายังมีจำนวนน้อย ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาต่อไปโดยอาจจะเป็นเพิ่มจำนวนประชากรและทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) เพื่อให้ได้ผลการศึกษาที่ชัดเจนมากยิ่งขึ้น

การหาช่วงค่าระดับยาในเลือดที่ขนาดยาต่างๆ ได้แก่ 200 และ 300 mg จากการสุ่มแบบแจกแจงปกติ (normal distribution) จำนวน 20 ค่า โดยใช้โปรแกรม STELLA™ และใช้ค่าเฉลี่ยและความแปรปรวนของ V_{max} และค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัวของผู้ป่วย พบว่า ช่วงค่าระดับยาพินัยโตอินที่ประมาณได้ ที่ค่า V_{max} เท่ากับ 14.2, 14.0 และ 13.9 mg/kg/day จะอยู่ในช่วงที่สูง

กว่าค่า V_{max} ค่าอื่นๆ เนื่องจาก V_{max} มีค่าน้อย อัตราเร็วสูงสุดของการเปลี่ยนแปลงยาจึงมีค่าน้อย ทำให้ระดับยาในเลือดที่ประมาณค่าได้อยู่ในช่วงที่สูง แต่ผลการศึกษาพบว่าระดับยาฟีนัยโตอินที่ประมาณค่าได้เข้าสู่ความเข้มข้นที่สภาวะคงที่ในทุกค่าของ V_{max} จากการสุ่ม 20 ค่า ดังนั้น จากผลการศึกษาที่ได้ ขนาดยาแนะนำของฟีนัยโตอินที่ผู้ป่วยควรได้รับ คือ 200 หรือ 300 mg/day แต่อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยบางรายได้รับขนาดยาฟีนัยโตอินต่อวัน เท่ากับ 400 mg จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยกลุ่มนี้

สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษา ได้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีนัยโตอิน ซึ่งเป็นแบบจำลองชนิด one compartment และรูปแบบการให้ยาเป็นแบบ sustained – release และนำแบบจำลองที่ได้มาตรวจสอบความถูกต้อง พบว่า ค่า RMSE ของการใช้ orbit graph เปรียบเทียบกับค่าระดับยาในเลือดของผู้ป่วยที่มีการวัดจริง มีค่า 7.65 และค่า RMSE ของการใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ เปรียบเทียบกับค่าระดับยาในเลือดของผู้ป่วยที่มีการวัดจริง มีค่า 7.77 ดังนั้นในการทำนายค่าระดับยาในเลือดโดยใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์มีความใกล้เคียงกับการใช้ orbit graph

การหาค่า K_m และผลของยาวัลโปรอิกแอซิดต่อค่า K_m พบว่า ค่า K_m ของผู้ป่วยที่ได้รับยาฟีนัยโตอินร่วมกับวัลโปรอิกแอซิดที่ได้จากการศึกษามีค่ามากกว่าค่า K_m ของเภสัชจลนศาสตร์ประชากร โดยมีค่าเท่ากับ 7.17 ± 3.64 mg/L แสดงให้เห็นถึงผลของการให้ยาวัลโปรอิกแอซิดร่วมกับฟีนัยโตอินที่ทำให้ความสามารถในการจับกันระหว่างยาฟีนัยโตอินกับเอนไซม์ที่ใช้ในการกำจัดยาลดลง ค่า K_m จึงมีค่ามากขึ้น

การศึกษาเพื่อหาช่วงค่าระดับยาฟีนัยโตอินในเลือดที่ขนาดยา 200 และ 300 mg พบว่าค่าระดับยาฟีนัยโตอินในเลือดที่ประมาณได้ที่ขนาดยา 200 และ 300 mg อยู่ในช่วง 1.53 – 4.947 และ 3.00 – 19.450 μ g/ml ตามลำดับ โดยระดับยาฟีนัยโตอินที่ประมาณค่าได้เข้าสู่ความเข้มข้นที่สภาวะคงที่ในทุกค่าของ V_{max} จากการสุ่ม 20 ค่า ดังนั้น จากผลการศึกษาที่ได้ พบว่าขนาดยาฟีนัยโตอินที่ผู้ป่วยควรได้รับ คือ 200 หรือ 300 mg/day

ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

1. แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีนัยโตอินที่พัฒนาขึ้นไม่มีสมการของการปลดปล่อยยาฟีนัยโตอินแบบ

sustained – release จึงควรมีการศึกษาและพัฒนาแบบจำลองนี้ต่อไป เพื่อให้แบบจำลองสามารถเลียนแบบพฤติกรรมของยาฟีนัยโตอินได้ใกล้เคียงมากที่สุด

2. แบบจำลองนี้สามารถใช้กับผู้ป่วยที่ได้รับยาฟีนัยโตอินในรูปแบบ sustained – release เพียงอย่างเดียวเท่านั้น แต่ผู้ป่วยบางรายได้รับยาฟีนัยโตอินในรูปแบบ immediated – release หรือได้รับรูปแบบ sustained – release ร่วมกับ immediated – release ร่วมด้วย ทำให้จำนวนกลุ่มประชากรที่นำมาศึกษามีจำนวนจำกัด จึงควรพัฒนาแบบจำลองให้สามารถใช้กับผู้ป่วยที่ได้รับยาฟีนัยโตอินในรูปแบบอื่นๆ ร่วมด้วย เพื่อให้ผลการศึกษามีความถูกต้องแม่นยำและน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น

3. ข้อมูลประชากรที่ทำการเก็บข้อมูลมาเพื่อใช้ในการเปรียบเทียบความถูกต้องของการทำนายค่าระดับยาในเลือดด้วยแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีนัยโตอินและวิธี orbit graph กับค่าจริงที่ได้จากผู้ป่วย มีจำนวนผู้ป่วยน้อยรายที่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาฟีนัยโตอินที่ได้รับ จึงทำให้ผลการศึกษาที่ได้อาจจะมีความถูกต้องและแม่นยำต่ำ หรือเห็นความแตกต่างของทั้งสองวิธีไม่ชัดเจน ดังนั้นจึงควรใช้จำนวนประชากรในการศึกษาเพิ่มมากขึ้น เพื่อจะได้ผลการศึกษามีความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น

4. ค่า K_m ของผู้ป่วยที่ได้รับยาฟีนัยโตอินร่วมกับวัลโปรอิกแอซิดที่ได้จากการศึกษามีค่ามากกว่าค่า K_m ของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรซึ่งมีค่าเท่ากับ 4 ตามผลการทดลองของ Paschoa O.E.D และคณะ (1998) (Paschoa et al., 1998) แต่จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่เก็บข้อมูลมายังมีจำนวนน้อย ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาต่อไปโดยอาจจะเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) เพื่อให้ได้ผลการศึกษาที่ชัดเจนมากยิ่งขึ้น

5. การศึกษาเพื่อหาช่วงค่าระดับยาฟีนัยโตอินในเลือดที่ขนาดยา 200 และ 300 mg มีผู้ป่วยบางรายได้รับขนาดยาฟีนัยโตอินต่อวัน เท่ากับ 400 mg จึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่ได้รับยาฟีนัยโตอินในขนาด 400 mg/day

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ ทูณวิชัย สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติผ่าน มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ (เลขที่โครงการ 166725) กลุ่มงานต่างๆ ของโรงพยาบาลชลประทาน มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และผู้ร่วมวิจัยในการวิจัยครั้งนี้



References

- American Society of Health – System Pharmacists. *AHFS Drug Information*. Bethesda: American Society of Health – System Pharmacists, Inc.; 2009.
- Kanjanasilp J, Preechagoon Y, Kaewvichit and Richards RME. Population Pharmacokinetics of Phenytoin in Thai Epileptic Patients. *CMU. Journal*. 2005;4(3): 287 – 297.
- Nakariyakul K. Reason and Physician's Response of Therapeutic Antiepileptic Drugs Monitoring in Ambulatory Care Service. *Thai Journal of Hospital Pharmacy*. 2009;19:S 18 – 25.
- Pacharavanich N, Sripa S, Sithikraipong N, Duangpila P, and Panduang P. Therapeutic Drug Monitoring: The Need, Obstacles and Problem on setting up the Service in view of Hospital Administrators, Physicians and Pharmacists in the North East. *Journal of Ubon Rajathanee University*. 2004;2: 77-92.
- Paschoa O.E.D, Voskuyl R.A., and Danhof M. Modelling of the pharmacodynamic interaction between phenytoin and sodium valproate. *British Journal of Pharmacology*. 1998;125: 1610 – 1616.
- Pirovano A, Huijbregts M A.J., Ragas A M.J., and Hendriks. Compound Lipophilicity as a Descriptor to Predict Binding Affinity ($1/K_m$) in Mammals. *Environmental Science & Technology*. 2012;46: 5168 – 5174.
- Suwanmanee J. Pharmacokinetic Parameters of Valproic acid Monotherapy in Pediatric Patients with Epilepsy: Estimation from Total, and Unbound Serum Concentrations. 2002.
- Vozeh S, Muir KT, Sheiner LB, and Follath F. Predicting Individual Phenytoin Dosage. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1981;9(2): 131 – 146.