

การประเมินความแม่นยำและความเที่ยงของสมการที่พัฒนาขึ้นในการทำนายระดับลิเทียม ในกระแสเลือดของผู้ป่วยจิตเวช ในโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์

เพ็ญศิริ สุขอ้วน*

บทคัดย่อ

การประเมินความแม่นยำและความเที่ยงของสมการที่พัฒนาขึ้นในการทำนายระดับลิเทียมในกระแสเลือดของผู้ป่วยจิตเวช ในโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์

เพ็ญศิริ สุขอ้วน*

ว. เกษตรศาสตร์อีสาน 2556; 9(3) : 82-93

Received : 21 May 2012

Accepted : 29 October 2013

บทนำ: ลิเทียมเป็นยาคงสภาพอารมณ์ที่นิยมใช้ในผู้ป่วยจิตเวชที่มีอาการความผิดปกติทางอารมณ์ โดยเฉพาะใช้ในการรักษาโรคอารมณ์สองขั้ว อย่างไรก็ตาม ลิเทียมเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบและมีอันตรายสูงต่อไต ดังนั้น การกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมจึงมีความสำคัญ และในทางคลินิกปฏิบัติจำเป็นต้องตรวจระดับลิเทียมในกระแสเลือดเสมอ เพื่อติดตามว่าผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่ทำให้ระดับลิเทียมสูงพอต่อประสิทธิภาพของการรักษา แต่ไม่สูงเกินไปจนก่อให้เกิดอันตราย มีผู้คิดหาวิธีกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมหลายวิธี วิธีหนึ่งคือ การสร้างสมการโดยอาศัยข้อมูลเบื้องต้นจากคุณลักษณะของผู้ป่วย แล้วนำไปคำนวณหาขนาดของยาหรือคำนวณหาระดับลิเทียมในกระแสเลือด ในการศึกษาครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความแม่นยำและความเที่ยงของสมการ จำนวน 4 สมการ ในการทำนายระดับลิเทียมในกระแสเลือดของผู้ป่วยจิตเวช ในโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์ **วิธีการศึกษา:** เก็บข้อมูลโดยคัดเลือกจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ลิเทียมระหว่างเดือน มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงเดือน ธันวาคม พ.ศ. 2555 คำนวณค่าทำนายระดับลิเทียมในกระแสเลือดของผู้ป่วยโดยใช้สมการ จำนวน 4 สมการ ได้แก่ (1) สมการของ Terao *et al.*, (2) สมการของ Abou-Auda *et al.*, (3) สมการของ Chiu *et al.*, และ (4) สมการของ Huang *et al.*, เปรียบเทียบค่าทำนาย กับค่าจริงระดับลิเทียมที่วัดได้จากผู้ป่วย ประเมินความแม่นยำ (accuracy) ด้วยการคำนวณค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนจากการทำนาย ค่าร้อยละของความคลาดเคลื่อน ประเมินความเที่ยง (precision) ด้วยการคำนวณค่ารากที่สองของค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนกำลังสอง (root mean square error) นอกจากนี้ยังคำนวณค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างค่าทำนาย กับค่าจริงระดับลิเทียมที่วัดได้จากผู้ป่วย รวมถึงการทดสอบความไวและความจำเพาะของสมการด้วย **ผลการศึกษา:** จากผู้ป่วยในที่ใช้ลิเทียมทั้งหมด 620 คน พบว่า 90 คนผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้า ผลการประเมินความแม่นยำ พบว่า ค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนจากการทำนายที่ต่ำสุดมาจากสมการของ Terao *et al.*, (ค่ามัธยฐาน [ค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์], -0.010 [-0.120 to 0.150] มิลลิโมล/ลิตร; คิดเป็นร้อยละความคลาดเคลื่อน, -1.66% [-21.37% to 27.71%]) เมื่อเปรียบเทียบกับสมการของ Abou-Auda *et al.*, (-0.685 [-1.0200 to -0.288] มิลลิโมล/ลิตร; -128.23% [-209.54% to -43.24%]) สมการของ Chiu *et al.*, (0.110 [-0.040 to 0.275] มิลลิโมล/ลิตร; 21.52% [-6.01% to 68.04%]) สมการของ Huang *et al.*, (-0.175 [-0.300 to -0.045] มิลลิโมล/ลิตร; -33.63% [-47.87% to -13.90%]) ผลการประเมินความเที่ยง พบว่า ค่ารากที่สองของค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนกำลังสองน้อยที่สุดมาจากสมการของ Terao *et al.*, (ค่ามัธยฐาน [ค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์], 0.141 [0.000 to 0.250]) เมื่อเปรียบเทียบกับสมการของ Abou-Auda *et al.* (0.696 [0.312 to 1.100]) สมการของ Chiu *et al.*, (0.173 [0.075 to 0.350]) และสมการของ Huang *et al.*, (0.173 [0.100 to 0.300]) ส่วนค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Spearman's rho correlation coefficient) ระหว่างระดับลิเทียมที่คำนวณได้จากสมการต่าง ๆ

กับระดับลิเทียมในกระแสเลือดที่วัดได้จริง พบว่า สมการของ Terao *et al.*, ให้ค่าสัมประสิทธิ์ดังกล่าวสูงที่สุด ($= 0.666$; $p\text{-value} < 0.001$) เปรียบเทียบกับสมการของ Abou-Auda *et al.*, ($= 0.641$; $p\text{-value} < 0.001$) สมการของ Chiu *et al.*, ($= 0.526$; $p\text{-value} < 0.001$) สมการของ Huang *et al.*, ($= 0.438$; $p\text{-value} < 0.001$) การทดสอบความไวและความจำเพาะของสมการต่าง ๆ สำหรับการจำแนกผู้ป่วย โดยดูจากระดับลิเทียมในกระแสเลือดอยู่ในช่วงที่มีประสิทธิภาพในการรักษา (ค่าระหว่าง 0.6 ถึง 1.2 มิลลิโมล/ลิตร) พบว่าความไวของสมการของ Terao *et al.*, Abou-Auda *et al.*, Chiu *et al.* และ Huang *et al.*, เท่ากับ 72%, 8%, 78% และ 14% ตามลำดับ ส่วนความจำเพาะของสมการของ Terao *et al.*, Abou-Auda *et al.*, Chiu *et al.*, และ Huang *et al.*, เท่ากับ 77%, 90%, 59% และ 89% ตามลำดับ **สรุปผล:** จากการประเมินทั้ง 4 สมการ สมการของ Terao *et al.*, เป็นสมการที่มีความแม่นยำและความเที่ยงดีที่สุด ในการทำนายระดับลิเทียมในกระแสเลือดของผู้ป่วยจิตเวช ของโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์

คำสำคัญ: ลิเทียม, การทำนาย, สมการ, ความแม่นยำ, ความเที่ยง, ผู้ป่วยจิตเวช

¹ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์ อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40000

* ติดต่อผู้พิมพ์: e-mail: phensiri_sukon@hotmail.com

Abstract

Assessing accuracy and precision of developed equations in prediction of blood lithium levels in psychiatric patients in Khon Kaen Rajanagarindra Psychiatric Hospital

Phensiri Sukon^{1*}

IJPS, 2013; 9(3) : 82-93

Introduction: Lithium is commonly used as a mood stabilizer in psychiatric patients with mood disorders, especially for the treatment of bipolar disorder. However, lithium has narrow therapeutic index and may cause dangerous toxicity on kidneys. Therefore, optimal dose of lithium is very important to ensure an effective therapy and to prevent its toxicity. In clinical practice, monitoring of blood lithium levels is required. Several methods have been proposed for the dosage determination. One is a priori prediction method that uses patient's characteristics in mathematic equations for prediction of lithium dose or blood lithium level in the patient. The objective of the present study was to determine the accuracy and precision of 4 developed equations in prediction of blood lithium levels in psychiatric patients in Khon Kaen Rajanagarindra Psychiatric Hospital. **Methods:** With specific inclusion criteria, data were collected retrospectively from the medical records of patients who received lithium between January 2011 and December 2012. Predicted blood lithium levels were computed from 4 equations: (1) Terao *et al.*, equation, (2) Abou-Auda *et al.*, equation, (3) Chiu *et al.*, equation, and (4) Huang *et al.* equation. By comparing predicted blood lithium levels from each equation with the actual levels, accuracy of each equation was assessed by computing mean prediction error and percent error and the precision was assessed by computing root mean square error. In addition, correlation coefficients between predicted blood lithium levels and the actual levels were computed for each equation. Sensitivity and specificity tests of each equation were also calculated. **Results:** Of 620 inpatients who used lithium, only 90 met the inclusion criteria. For accuracy evaluation, the lowest mean prediction error was in Terao *et al.*, equation (median [interquartile range], -0.010 [-0.120 to 0.150] mmol/L; percent error, -1.66% [-21.37% to 27.71%]) compared with Abou-Auda *et al.*, equation (-0.685 [-1.0200 to -0.288] mmol/L; -128.23% [-209.54% to

-43.24%]), Chiu *et al.* equation (0.110 [-0.040 to 0.275] mmol/L; 21.52% [-6.01% to 68.04%]), and Huang *et al.*, equation (-0.175 [-0.300 to -0.045] mmol/L; -33.63% [-47.87% to -13.90%]). For precision evaluation, the lowest root mean square error was in Terao *et al.*, equation (median [interquartile range], 0.141 [0.000 to 0.250]) compared with Abou-Auda *et al.*, equation (0.696 [0.312 to 1.100]), Chiu *et al.*, equation (0.173 [0.075 to 0.350]), and Huang *et al.*, equation (0.173 [0.100 to 0.300]). The greatest Spearman's rho correlation coefficient between the predicted blood lithium levels and actual blood lithium levels was in Terao *et al.*, equation ($=0.666$; $p\text{-value}<0.01$) compared with Abou-Auda *et al.*, equation ($=0.641$; $p\text{-value}<0.01$), Chiu *et al.*, equation ($=0.526$; $p\text{-value}<0.01$) and Huang *et al.*, equation ($=0.438$; $p\text{-value}<0.01$). Sensitivity and specificity tests were done to determine the performance of each equation in correctly classifying the patients with their blood lithium levels as being inside the therapeutic range (0.6-1.2 mmol/L). Sensitivity tests of Terao *et al.*, Abou-Auda *et al.*, Chiu *et al.*, and Huang *et al.*, equations were 72%, 8%, 78% and 14%, respectively. Specificity tests of Terao *et al.*, Abou-Auda *et al.*, Chiu *et al.*, and Huang *et al.*, equations were 77%, 90%, 59% and 89%, respectively. **Conclusion:** Of all 4 equations assessed, Terao *et al.*, equation is the best in accuracy and precision for prediction of blood lithium levels in psychiatric patients in Khon Kaen Rajanagarindra Psychiatric Hospital.

Keywords: Lithium, Prediction, Equation, Accuracy, Precision, Psychiatric patient

¹ Division of Pharmacy, Khon Kaen Rajanagarindra Psychiatric Hospital, Khon Kaen, Thailand 40000

* **Corresponding author:** e-mail: phensiri_sukon@hotmail.com

บทนำ

ลิเทียมเป็นยาที่เริ่มใช้ในการรักษาผู้ป่วยทางจิตเวชมานานกว่า 50 ปี (Cade, 2000) ปัจจุบัน ลิเทียมยังคงเป็นยาสำคัญอันดับต้นสำหรับรักษาความผิดปกติทางอารมณ์ที่เกิดซ้ำและมีทั้งซึมเศร้าหรือตื่นเต้น ซึ่งเรียกว่าโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) ในผู้ป่วยจิตเวช (American Psychiatric Association, 2002; Connolly and Thase, 2011; Goodwin, 2003; Grandjean and Aubry, 2009b; Grunze *et al.*, 2013; Maj, 2003; Malhi *et al.*, 2012) การใช้ลิเทียมนั้น พบว่ามีประสิทธิภาพดีทั้งในเชิงการรักษาอาการพุ่งพล่านแบบเฉียบพลัน (acute mania) (Connolly and Thase, 2011) และการใช้ในเชิงการป้องกันหรือในการรักษาระยะยาวของผู้ป่วยโรคดังกล่าว (Grunze *et al.*, 2013) นอกจากนี้ลิเทียมยังช่วยป้องกันหรือลดอัตราการพยายามทำอัตวินิบาตกรรม (การฆ่าตัวตาย) ในผู้ป่วยจิตเวช โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว (Ahearn *et al.*, 2013; Collins and McFarland, 2008; Goodwin *et al.*, 2003; Wasserman *et al.*, 2012) อย่างไรก็ตาม การใช้ลิเทียมยังมีข้อจำกัดค่อนข้างมาก เพราะลิเทียมเป็นยาที่มีช่วงดัชนี

ของการรักษา (therapeutic index) ที่แคบ กล่าวคือ ระดับยาในกระแสเลือดมีประสิทธิภาพในการรักษาในช่วงที่แคบและใกล้เคียงกับระดับที่ทำให้เกิดพิษ ระดับลิเทียมในกระแสเลือดระยะคงตัว (steady state) สำหรับการรักษารอคอยสองขั้ว ควรจะมีระดับประมาณ 0.6-1.2 มิลลิโมล/ลิตร (Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Bipolar Disorder, 2004; American Psychiatric Association, 2002; Berk *et al.*, 2005; Bowden, 2000; Connolly and Thase, 2011; Maj, 2003) และสำหรับใช้ในการรักษาระยะยาว ควรจะมีระดับประมาณ 0.6-0.75 มิลลิโมล/ลิตร (Severus *et al.*, 2008) แต่ถ้าระดับยาสูงกว่า 1.5 มิลลิโมล/ลิตร มักมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษ (American Psychiatric Association, 2002) เนื่องจากลิเทียมขับออกทางไต ดังนั้น การใช้ลิเทียมจึงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตของผู้ป่วย โดยเฉพาะในกรณีที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียมในระยะยาว (Bocchetta *et al.*, 2013; Raja, 2011) ในการรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วนั้น มีปัจจัยสำคัญที่ต้องคำนึงถึงคือ การควบคุมอาการพุ่งพล่านของผู้ป่วยให้ได้อย่างรวดเร็ว เพื่อลดอันตรายที่อาจเกิดกับ

ผู้ป่วยเองหรือกับผู้อื่น ซึ่งการจะควบคุมอาการดังกล่าวได้
อย่างรวดเร็วด้วยการใช้ลิเทียมนั้น จำเป็นต้องทำให้ลิเทียม
ในกระแสเลือด สูงถึงระดับสำหรับการรักษาโรคในเวลาอัน
รวดเร็วด้วย อย่างไรก็ตาม จากที่กล่าวข้างต้น ลิเทียมเป็น
ยาที่มีช่วงดัชนีของการรักษาที่ค่อนข้างแคบ และระดับยาใน
กระแสเลือดค่อนข้างแปรผันในผู้ป่วยแต่ละราย จึงมีผู้ทำการ
ศึกษาถึงขนาดยาลิเทียมที่จะทำให้ระดับลิเทียมในกระแส
เลือดของผู้ป่วยสูงถึงระดับการรักษาได้อย่างรวดเร็ว การใช้
สมการคำนวณทางคณิตศาสตร์สำหรับใช้เป็นวิธีการทำนาย
ล่วงหน้า (a priori predictive method) ถึงขนาดของยาหรือ
ทำนายระดับของลิเทียมในกระแสเลือดตามคุณลักษณะของ
ผู้ป่วยแต่ละราย เป็นอีกวิธีหนึ่งที่มีการคิดค้นและตีพิมพ์
เผยแพร่มาพอสมควร (Abou-Auda *et al.*, 2008; Chiu
et al., 2007; Higuchi *et al.*, 1988; Huang *et al.*, 2008;
Sienaert *et al.*, 2013; Sproule *et al.*, 1997; Terao *et al.*,
1999; Zetin *et al.*, 1986) สมการดังกล่าว ส่วนใหญ่สามารถ
จำแนกออกได้เป็น 2 ประเภทตามวิธีการพัฒนา ได้แก่
(1) สมการที่พัฒนามาจากวิธีการวิเคราะห์ถดถอยเชิงเส้น
(linear regression analysis) เช่น สมการของ Abou-Auda
et al., 2008 สมการของ Terao *et al.*, 1999 และสมการของ
Zetin *et al.*, 1986 เป็นต้น และ (2) สมการที่พัฒนามาจากวิธี
คำนวณทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic derivation)
เช่นสมการของ Huang *et al.*, 2008 สมการของ Chiu
et al., 2007 สมการของ Higuchi *et al.*, 1988 และสมการ
ของ Pepin *et al.*, 1980 เป็นต้น สมการที่พัฒนาขึ้นนั้น
มีทั้งข้อดีและข้อเสีย โดยมีข้อดีคือสามารถนำไปใช้ทำนาย
ขนาดยาหรือทำนายระดับของลิเทียมในกระแสเลือดได้
ล่วงหน้าตามคุณลักษณะของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งอาจทำให้ระดับ
ลิเทียมในกระแสเลือดของผู้ป่วยสูงถึงระดับสำหรับการรักษา
ได้อย่างรวดเร็ว อย่างไรก็ตาม สมการดังกล่าวอาจมีข้อเสีย
หรือข้อจำกัดสำหรับการใช้ กล่าวคือ แม้ว่าผู้พัฒนาสมการ
แต่ละสมการ ได้ประกาศว่าสมการของตนเองมีความแม่นยำ
(accuracy) สูง และมีความเที่ยง (precision) สูงสำหรับการ
ทำนาย อย่างไรก็ตาม สมการแต่ละสมการเมื่อนำไปประยุกต์
ใช้กับประชากรผู้ป่วยอื่น ๆ แล้ว พบว่ามีความแม่นยำลดลง
เพราะเกิดความลำเอียง (bias) และความเที่ยงก็มักลดลง
ด้วยเช่นกัน (Sienaert *et al.*, 2013) ดังนั้น ในการศึกษา
วิจัยนี้ จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินสมการที่ถูกพัฒนาขึ้น
แล้ว โดยคัดเลือกจากสมการที่มีการศึกษากันมาก หรือเป็น

สมการที่มีการรายงานว่ามีความแม่นยำและความเที่ยงในการ
ทำนายได้ดี จำนวน 4 สมการ ทั้งนี้ เป็นสมการที่พัฒนามา
จากวิธีวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้น จำนวน 2 สมการ และ
เป็นสมการที่พัฒนามาจากวิธีคำนวณทางเภสัชจลนศาสตร์
จำนวน 2 สมการ ว่ามีความแม่นยำและความเที่ยงมากน้อย
เพียงใด ในการทำนายระดับลิเทียมในกระแสเลือดของ
ผู้ป่วยจิตเวชประเภทผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจิตเวช
ขอนแก่นราชนครินทร์

วิธีดำเนินการวิจัย

ผู้ป่วยเกณฑ์การคัดกรองและการเก็บรวบรวม ข้อมูล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังใน
ผู้ป่วยในที่ใช้ยาลิเทียม ของโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่น
ราชนครินทร์ เก็บข้อมูลจากการสืบค้นฐานข้อมูลออนไลน์
ของเวชระเบียนผู้ป่วยใน ที่เข้ารับการรักษา ระหว่างเดือน
มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2555 โดย
มีเกณฑ์ในการคัดกรองคล้ายคลึงกับการศึกษาที่ผ่านมา
(Huang *et al.*, 2008) ดังนี้ (1) มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป (2)
มีระดับครีเอตินิน (creatinine) ในกระแสเลือดน้อยกว่า 1.5
มิลลิกรัม/เดซิลิตร (3) ได้รับยาลิเทียมคาร์บอเนตในขนาด
มากกว่า 1 ครั้ง/วัน และขนาดคงที่เป็นเวลาติดต่อกันอย่าง
น้อย 7 วัน (4) เก็บตัวอย่างเลือดที่ 12-13 ชั่วโมงหลังจาก
ผู้ป่วยได้รับยา (5) ไม่เป็นผู้ที่อยู่ในระหว่างการถูกจำกัด
อาหารที่มีโซเดียมสูง หรือใช้ยาขับปัสสาวะ หรือใช้ยาด้าน
การอักเสบ (6) ไม่มีประวัติเป็นผู้เจ็บป่วยด้วยโรคภัยแรง
ทางกายอื่น ๆ (7) ระยะเวลาที่ตรวจระดับลิเทียมในกระแส
เลือด กับการชั่งน้ำหนักตัวและการตรวจการทำงานของไต
ห่างกันไม่เกิน 1 เดือน

ทำการบันทึกข้อมูลต่างๆ ที่จำเป็นจากผู้ป่วยใน
ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง การวินิจฉัยโรคทางจิตเวช
ขนาดยาลิเทียมที่ใช้ต่อวัน ระดับลิเทียมในกระแสเลือด ระดับ
ครีเอตินินในกระแสเลือด ระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือด
(blood urea nitrogen; BUN)

การเลือกสมการและการคำนวณค่าทำนาย

ในการศึกษานี้ ใช้สมการที่ถูกพัฒนาขึ้นสำหรับ
การประมาณขนาดยาหรือประมาณค่าระดับลิเทียมในกระแส
เลือด จำนวน 4 สมการ ถูกเลือกเพื่อใช้ในการศึกษา โดย
เป็นสมการที่พัฒนามาจากวิธีวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้น

(linear regression analysis) จำนวน 2 สมการ ได้แก่ สมการที่ 1 ของ Terao *et al.* (เหตุผลที่เลือกสมการนี้ เพราะเป็นสมการที่ถูกศึกษาค่อนข้างมาก และผลการศึกษาพบว่ามี ความแม่นยำในการทำนายดี) สมการที่ 2 ของ Abou-Auda *et al.* (เหตุผลที่เลือกสมการนี้ เพราะเป็นสมการที่พัฒนาขึ้นค่อนข้างใหม่ ผู้พัฒนาได้รายงานว่ามีความแม่นยำในการทำนายดีกว่าสมการอื่น) และสมการที่ได้มาจากวิธีคำนวณทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic derivation) จำนวน 2 สมการ ได้แก่ สมการที่ 3 ของ Chiu *et al.* (เหตุผลที่เลือกสมการนี้ เพราะเป็นสมการที่พัฒนาขึ้นค่อนข้างใหม่ และพัฒนามาจากตัวอย่างผู้ป่วยที่เป็นชาวไต้หวันซึ่งเป็นคนเอเชียเหมือนกับชาวไทย) และสมการที่ 4 ของ Huang *et al.* (เหตุผลที่เลือกสมการนี้ เพราะเป็นสมการที่พัฒนาขึ้นค่อนข้างใหม่ และพัฒนามาจากตัวอย่างผู้ป่วยที่เป็นชาวไต้หวันซึ่งเป็นคนเอเชียเหมือนกับชาวไทยเช่นกัน) ซึ่งสมการทั้งหมดเกี่ยวข้องกับการทำนาย trough level ของลิเทียมในกระแสเลือด และแต่ละสมการมีองค์ประกอบที่เป็นรายละเอียดของแต่ละสมการ ดังนี้

สมการที่ 1 (Terao *et al.*, 1999)

$$\text{Daily lithium dose} = 100.5 + 752.7(\text{expected lithium concentration}) - 3.6(\text{age}) + 7.2(\text{body weight}) - 13.7(\text{BUN})$$

คำอธิบายสมการที่ 1 Daily lithium dose หมายถึง ขนาดการใช้ยาลิเทียมคาร์บอเนต (หน่วย: มิลลิกรัม/วัน), expected lithium concentration หมายถึง ระดับลิเทียมในกระแสเลือด (หน่วย: มิลลิโมล/ลิตร), age หมายถึง อายุผู้ป่วย (หน่วย: ปี), body weight หมายถึง น้ำหนักผู้ป่วย (หน่วย: กิโลกรัม), BUN หมายถึง ค่ายูเรียไนโตรเจนในเลือด (หน่วย: มิลลิกรัม/เดซิลิตร)

สมการที่ 2 (Abou-Auda *et al.*, 2008)

$$\text{Daily dose} = 382.54 + 348.29(\text{desired lithium level}) - 67.19(\text{Cl}_{\text{Cr}})$$

คำอธิบายสมการที่ 2 Daily dose หมายถึง ขนาดการใช้ยาลิเทียมคาร์บอเนต (หน่วย: มิลลิกรัม/วัน), desired lithium level หมายถึง ระดับลิเทียมในกระแสเลือด (หน่วย: มิลลิโมล/ลิตร), Cl_{Cr} หมายถึง creatinine clearance (หน่วย: ลิตร/ชั่วโมง) รายละเอียดการคำนวณค่า creatinine clearance ดูได้จากเอกสารอ้างอิง (Abou-Auda *et al.*, 2008)

สมการที่ 3 (Chiu *et al.*, 2007)

$$\text{Daily lithium dose} = \text{weight} \times 20 \times (\text{Cl}_{\text{Cr}} / 100) \times (\text{expected lithium concentration})$$

คำอธิบายสมการที่ 3 Daily lithium dose หมายถึง ขนาดการใช้ยาลิเทียมคาร์บอเนต (หน่วย: มิลลิกรัม/วัน), weight หมายถึง น้ำหนักผู้ป่วย (หน่วย: กิโลกรัม), Cl_{Cr} หมายถึง creatinine clearance (หน่วย: มิลลิลิตร/นาที) รายละเอียดการคำนวณค่า creatinine clearance ดูได้จากเอกสารอ้างอิง (Chiu *et al.*, 2007), expected lithium concentration หมายถึง ระดับลิเทียมในกระแสเลือด (หน่วย: มิลลิโมล/ลิตร)

สมการที่ 4 (Huang *et al.*, 2008)

$$\text{C}_{\text{predicted}} = (\text{SrCr} \times \text{D} \times \text{sex}) / ((100 - \text{age}) \times \text{ABW} \times 0.264)$$

คำอธิบายสมการที่ 4 $\text{C}_{\text{predicted}}$ หมายถึง ระดับยา ลิเทียมในกระแสเลือด (หน่วย: มิลลิโมล/ลิตร), SrCr หมายถึง ระดับ serum creatinine (หน่วย: มิลลิกรัม/เดซิลิตร), D หมายถึง ขนาดการใช้ยาลิเทียมคาร์บอเนต (หน่วย: มิลลิกรัม/วัน), sex หมายถึง เพศ (ใช้ค่า 1 สำหรับเพศชาย และใช้ค่า 0.85 สำหรับเพศหญิง), age หมายถึง อายุผู้ป่วย (หน่วย: ปี), ABW หมายถึง น้ำหนักตัวที่ถูกปรับค่า (adjusted body weight) (หน่วย: กิโลกรัม) รายละเอียดการคำนวณค่า ABW ดูได้จากเอกสารอ้างอิง (Huang *et al.*, 2008)

ผู้วิจัยได้คำนวณค่าทำนาย (predicted value) ของระดับลิเทียมในกระแสเลือด สำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยการแทนค่าต่าง ๆ ของผู้ป่วยแต่ละราย ลงในสมการแต่ละสมการ (ทั้ง 4 สมการ)

การประเมินความแม่นยำ และความเที่ยง

ความแม่นยำในการทำนายระดับลิเทียมในกระแสเลือดของสมการต่าง ๆ ประเมินจากค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนจากการทำนาย (mean prediction error) และค่าร้อยละของความคลาดเคลื่อน (percent error) ส่วนความเที่ยงในการทำนายประเมินจากค่ารากที่สองของค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนกำลังสอง (root mean square error) โดยวิธีการประเมินดังกล่าวสามารถลดความลำเอียงได้ดี (Sheiner and Beal, 1981) และมีสูตรคำนวณ ดังต่อไปนี้

ค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนจากการทำนาย

$$= \frac{\sum_{i=1}^n (\hat{Y}_i - Y)}{n}$$

ค่าร้อยละของความคลาดเคลื่อน

$$= 100 \left(\frac{\hat{Y} - Y}{Y} \right)$$

ค่ารากที่สองของค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนกำลัง

สอง

$$= \sqrt{\left(\frac{\sum_{i=1}^n (\hat{Y}_i - Y)^2}{n} \right)}$$

$\hat{Y}$ = ค่าระดับลิเทียมที่ได้จากการทำนาย

Y = ค่าระดับลิเทียมที่ได้จากการวัดจริง

n = จำนวนผู้ป่วยหรือจำนวนค่าที่ถูกวิเคราะห์

**การทดสอบความไวและความจำเพาะของ
สมการ**

ทดสอบความไว (sensitivity test) และความจำเพาะ (specificity test) ของสมการต่าง ๆ ที่ศึกษา ถึงความสามารถของสมการในการจำแนกผู้ป่วย โดยดูจากระดับลิเทียมในกระแสเลือดอยู่ในช่วงที่มีประสิทธิภาพในการรักษา (ค่าระหว่าง 0.6 ถึง 1.2 มิลลิโมล/ลิตร)

การวิเคราะห์ข้อมูล

ค่าข้อมูลของตัวแปรต่าง ๆ ถูกนำมาตรวจสอบการแจกแจงว่าเป็นปกติหรือไม่ โดยใช้การทดสอบ Shapiro-Wilk test ค่าสถิติเชิงพรรณนาที่ข้อมูลมีการแจกแจงเป็นปกติ จะถูกรายงานในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean $\pm$ SD) ส่วนข้อมูลที่มีการแจกแจงไม่เป็นปกติ จะถูกรายงานในรูปของค่ามัธยฐาน และค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ (median and interquartile range (IQR)) ส่วนการทดสอบทางสถิติเชิงอนุมานสำหรับค่าสัมประสิทธิ์

สหสัมพันธ์ ระหว่างค่าทำนายระดับลิเทียมในกระแสเลือดจากสมการต่าง ๆ กับค่าระดับลิเทียมในกระแสเลือดที่วัดได้จริง เนื่องจากตัวแปรทั้งสองดังกล่าวมีการแจกแจงไม่เป็นปกติ ผู้วิจัยจึงเลือกใช้การทดสอบสถิติแบบไม่อิงพารามิเตอร์ คือ Spearman's rho correlation coefficient และการทดสอบทางสถิติเป็นการทดสอบแบบสองทาง (2-tailed) กำหนดระดับนัยสำคัญไว้ที่ $p < 0.05$ การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติทั้งหมดใช้โปรแกรม SPSS version 17 (SPSS Inc; Chicago, Ill)

ผลการศึกษาวิจัย

การศึกษานี้พบว่า มีผู้ป่วยจิตเวช ประเภทผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์ที่เข้ายาเทียม 620 คน ในช่วงเวลาที่ศึกษา แต่มีผู้ป่วยในที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าในขั้นตอนสุดท้ายสำหรับการวิเคราะห์ข้อมูล จำนวน 90 คน แบ่งเป็นเพศหญิง 40 คน และเพศชาย 50 คน เป็นโรคความผิดปกติทางอารมณ์ที่เกิดซ้ำและมีทั้งซึมเศร้าหรือตื่นเต้น หรือเรียกว่าโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) จำนวน 33 คน (ร้อยละ 36.67) โรคอาการจิตเภทที่มีความผิดปกติทางอารมณ์ร่วมด้วย (schizoaffective disorder) จำนวน 28 คน (ร้อยละ 31.11) โรคจิตเภท (schizophrenia) จำนวน 20 คน (ร้อยละ 22.22) และโรคอื่น ๆ จำนวน 6 คน โดยมีอายุ (มัธยฐาน [พิสัยระหว่างควอร์ไทล์], 32.50 [25.75 to 39.25] ปี) น้ำหนักเฉลี่ย 60.72 ± 10.31 กิโลกรัม ส่วนสูงเฉลี่ย 163.63 ± 7.82 เซนติเมตร ขนาดยาเทียมที่ใช้ต่อวัน (มัธยฐาน [พิสัยระหว่างควอร์ไทล์], 600 [600 to 900] มิลลิกรัม) ระดับลิเทียมในกระแสเลือด (มัธยฐาน [พิสัยระหว่างควอร์ไทล์], 0.545 [0.420 to 0.710] มิลลิโมล/ลิตร) ระดับครีเอตินินในกระแสเลือดเฉลี่ย 0.929 ± 0.211 ระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือด (มัธยฐาน [พิสัยระหว่างควอร์ไทล์], 9.00 [6.65 to 11.00] มิลลิกรัม/เดซิลิตร) ค่าเฉลี่ยของตัวแปรต่าง ๆ จำแนกตามเพศ (แสดงในตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 คุณลักษณะส่วนบุคคล และค่าตัวแปรต่าง ๆ ที่ศึกษาจำแนกตามเพศของผู้ป่วย

ตัวแปร	เพศหญิง (n=40)	เพศชาย (n=50)	รวม (n=90)
อายุ (median [IQR], ปี)	30.00 [21.00 to 37.00]	34.00 [26.00 to 42.25]	32.50 [25.75 to 39.25]
น้ำหนัก (mean $\pm$ SD, กิโลกรัม)	58.48 $\pm$ 9.76	62.52 $\pm$ 10.48	60.72 $\pm$ 10.31
ส่วนสูง (mean $\pm$ SD, เซนติเมตร)	157.78 $\pm$ 5.46	168.32 $\pm$ 6.07	163.63 $\pm$ 7.82
ขนาดยาที่ได้รับ (median [IQR], มิลลิกรัม/วัน)	600 [600 to 900]	600 [600 to 900]	600 [600 to 900]
ระดับลิเทียมในกระแสเลือด (median [IQR], มิลลิโมล/ลิตร)	0.580 [0.430 to 0.705]	0.500 [0.378 to 0.712]	0.545 [0.420 to 0.710]
ระดับครีอาตินีนในกระแสเลือด (mean $\pm$ SD, มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0.79 $\pm$ 0.16	1.04 $\pm$ 0.18	0.929 $\pm$ 0.211
ระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือด (median [IQR], มิลลิโมล/ลิตร)	8.55 [6.08 to 12.00]	9.00 [7.00 to 11.00]	9.00 [6.65 to 11.00]

คำย่อ: IQR = interquartile range; SD = standard deviation

สำหรับการประเมินความแม่นยำ พบว่า ค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนจากการทำนายที่ต่ำสุดมาจากสมการของ Terao *et al.* (มัธยฐาน [พิสัยระหว่างควอร์ไทล์], -0.010 [-0.120 to 0.150] มิลลิโมล/ลิตร; คิดเป็นร้อยละความคลาดเคลื่อน, -1.66% [-21.37% to 27.71%]) เมื่อเปรียบเทียบกับสมการของ Abou-Auda *et al.* (-0.685 [-1.0200 to -0.288] มิลลิโมล/ลิตร; -128.23% [-209.54% to -43.24%]) สมการของ Chiu *et al.* (0.110 [-0.040 to 0.275] มิลลิโมล/ลิตร; 21.52 [-6.01% to 68.04%]) สมการของ Huang

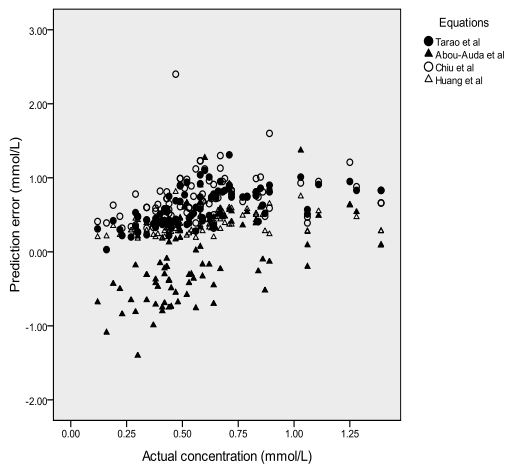
et al., (-0.175 [-0.300 to -0.045] มิลลิโมล/ลิตร; -33.63% [-47.87% to -13.90%]) (ตารางที่ 2 และรูปที่ 1)

สำหรับการประเมินความเที่ยง พบว่า ค่ารากที่สองของค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนกำลังสองน้อยที่สุดมาจากสมการของ Terao *et al.* (มัธยฐาน [พิสัยระหว่างควอร์ไทล์], 0.141 [0.000 to 0.250]) เมื่อเปรียบเทียบกับสมการของ Abou-Auda *et al.* (0.696 [0.312 to 1.100]) สมการของ Chiu *et al.* (0.173 [0.075 to 0.350]) และสมการของ Huang *et al.* (0.173 [0.100 to 0.300]) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ผลการประเมินความแม่นยำ และความเที่ยงของสมการต่าง ๆ ที่ศึกษา

สมการ	ความแม่นยำ		ความเที่ยง
	ค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนจากการทำนาย median [IQR]	ค่าร้อยละของความคลาดเคลื่อน median [IQR]	ค่ารากที่สองของค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนกำลังสอง median [IQR]
1. สมการของ Terao <i>et al.</i>	-0.010 [-0.120 to 0.150]	-1.66 [-21.37 to 27.71]	0.141 [0.000 to 0.250]
2. สมการของ Abou-Auda <i>et al.</i>	-0.685 [-1.0200 to -0.288]	-128.23 [-209.54 to -43.24]	0.696 [0.312 to 1.100]
3. สมการของ Chiu <i>et al.</i>	0.110 [-0.040 to 0.275]	21.52 [-6.01 to 68.04]	0.173 [0.075 to 0.350]
4. สมการของ Huang <i>et al.</i>	-0.175 [-0.300 to -0.045]	-33.63 [-47.87 to -13.90]	0.173 [0.100 to 0.300]

คำย่อ: IQR = interquartile range



รูปที่ 1 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าคลาดเคลื่อนจากการทำนายของสมการต่าง ๆ กับค่าลิเทียมในกระแสเลือดที่วัดได้จริง

ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Spearman's rho correlation coefficient) ระหว่างค่าลิเทียมจากการทำนาย กับค่าลิเทียมที่ได้จากการวัดจริง พบว่า ค่าสัมประสิทธิ์ดังกล่าวจากทุกสมการสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (<0.001) โดยเรียงตามลำดับดังนี้ สมการของ Terao *et al.* (ค่าสัมประสิทธิ์ = 0.666) สมการของ Abou-Auda *et al.* (ค่าสัมประสิทธิ์ = 0.641) สมการของ Chiu *et al.* (ค่าสัมประสิทธิ์ = 0.526) และสมการของ Huang *et al.* (ค่าสัมประสิทธิ์ = 0.438)

การทดสอบความไวและความจำเพาะของสมการต่าง ๆ ถึงความสามารถของสมการในการจำแนกผู้ป่วย โดยดูจากระดับลิเทียมในกระแสเลือดอยู่ในช่วงที่มีประสิทธิภาพในการรักษา (ค่าระหว่าง 0.6 ถึง 1.2 มิลลิโมล/ลิตร) พบว่าความไวของสมการที่ 1, 2, 3 และ 4 เท่ากับ 72%, 8%, 78% และ 14% ตามลำดับ ส่วนความจำเพาะของสมการที่ 1, 2, 3 และ 4 เท่ากับ 77%, 90%, 59% และ 89% ตามลำดับ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ความไวและความจำเพาะของสมการต่าง ๆ สำหรับจำแนกระดับลิเทียมในช่วงที่มีประสิทธิภาพในการรักษา

		ระดับลิเทียมที่วัดได้จริง		ความไวและความจำเพาะ
ระดับลิเทียมจากการทำนาย		อยู่ในช่วงการรักษา (0.6-1.2 mmol/L)	ไม่อยู่ในช่วงการรักษา (<0.6, >1.2 mmol/L)	
สมการที่ 1	(0.6-1.2 mmol/L)	26*	12*	ความไว = 72%
	(<0.6, >1.2 mmol/L)	10	42	ความจำเพาะ = 77%
สมการที่ 2	(0.6-1.2 mmol/L)	3	5	ความไว = 8%
	(<0.6, >1.2 mmol/L)	33	49	ความจำเพาะ = 90%
สมการที่ 3	(0.6-1.2 mmol/L)	28	22	ความไว = 78%
	(<0.6, >1.2 mmol/L)	8	32	ความจำเพาะ = 59%
สมการที่ 4	(0.6-1.2 mmol/L)	5	6	ความไว = 14%
	(<0.6, >1.2 mmol/L)	31	48	ความจำเพาะ = 89%

*ตัวเลขที่ปรากฏในแต่ละคอลัมน์หมายถึงจำนวนของผู้ป่วย

อภิปรายผลและสรุป

จากสมการที่ถูกประเมินทั้ง 4 สมการ พบว่าสมการของ Terao *et al.* มีความแม่นยำและมีความเที่ยงมากที่สุด ในการทำนายระดับลิเทียมในกระแสเลือดของผู้ป่วยจิตเวช ประเภทผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์ เพราะพบว่า สำหรับการประเมินความแม่นยำสมการดังกล่าวให้ค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนจากการทำนายแตกต่างจากค่าจริงเพียงเล็กน้อย (มัธยฐาน [พิสัยระหว่างควอร์ไทล์], -0.010 [-0.120 to 0.150] มิลลิโมล/ลิตร; คิดเป็นร้อยละความคลาดเคลื่อน, -1.66% [-21.37% to 27.71%]) เมื่อเปรียบเทียบกับสมการอื่นๆ ทั้ง 3 สมการที่ทำการศึกษาซึ่งให้ค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนจากการทำนายค่อนข้างสูง ทั้งนี้ ค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนจากการทำนายยังมีค่าน้อย หมายความว่าสมการที่ใช้ในการทำนายยังมีความแม่นยำ (Sheiner and Beal, 1981) และสำหรับการประเมินความเที่ยง สมการของ Terao *et al.* ก็ให้ค่ารากที่สองของค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนกำลังสอง น้อยกว่าสมการที่ศึกษาอีก 3 สมการค่อนข้างมาก ทั้งนี้ ค่ารากที่สองของค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนกำลังสองยังมีค่าน้อย แสดงถึงสมการที่ใช้ในการทำนายยังมีความเที่ยง (Sheiner and Beal, 1981) ดังนั้น สมการของ Terao *et al.* จึงน่าจะมีความเหมาะสมในการนำมาใช้เบื้องต้นสำหรับการทำนายระดับลิเทียมในกระแสเลือด หรือใช้สำหรับการประเมินขนาดยาลิเทียมของผู้ป่วยจิตเวช ประเภทผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์ อย่างไรก็ตาม การนำสมการดังกล่าวมาใช้ในทางคลินิกปฏิบัติ เพื่อทดแทนวิธีการปรับขนาดยา (clinical titration) ร่วมกับการเจาะเลือดตรวจระดับลิเทียมนั้น ผู้วิจัยคิดว่ายังคงไม่เหมาะสม เพราะแม้ว่าค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนจากการทำนายของสมการดังกล่าวมีค่าค่อนข้างต่ำ และแม้ว่าค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนดังกล่าวนั้นมีค่าไม่กว้างมากนัก แต่ยังคงอาจกว้างเกินไปสำหรับนำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยที่ใช้ลิเทียมในการรักษา ซึ่งต้องการระดับลิเทียมในช่วงแคบๆ (0.6 - 1.2 มิลลิโมล/ลิตร) เพื่อประสิทธิภาพในการรักษา (American Psychiatric Association, 2002) หากระดับลิเทียมสูงกว่นั้นก็มีความเสี่ยงในการเกิดพิษ ดังนั้น ผู้วิจัยจึงเห็นด้วยกับข้อสรุปของ (Sienaert *et al.*, 2013) ที่กล่าวว่า วิธีการปรับขนาดยายังคงมีความเหมาะสมในการใช้ทางคลินิกปฏิบัติสำหรับลิเทียม

สมการที่ใช้ในการทำนายล่วงหน้าถึงระดับลิเทียมในกระแสเลือด หรือใช้คำนวณขนาดยาลิเทียมเพื่อให้ระดับลิเทียมในกระแสเลือดเป็นไปตามที่คาดหวังนั้น มีผู้พยายามคิดค้นสมการมานานแล้วตั้งแต่ปี 1980 (Pepin *et al.*, 1980) และมีคิดค้นอย่างต่อเนื่อง โดยมีการตีพิมพ์เผยแพร่มากกว่า 15 สมการ (Sienaert *et al.*, 2013) สาเหตุที่ต้องมีการคิดค้นสมการในการทำนายระดับลิเทียมในกระแสเลือดหรือคำนวณขนาดยาลิเทียมที่ต้องใช้ เนื่องมาจากเหตุผลหลายประการประกอบกัน ได้แก่ ลิเทียมมักใช้เพื่อรักษาโรคอารมณ์สองขั้ว โรคดังกล่าวผู้ป่วยอาจแสดงอาการฟุ้งพล่าน (mania) ซึ่งอาจทำร้ายตนเองหรือเป็นอันตรายต่อผู้อื่น ดังนั้น ผู้ป่วยต้องได้รับยาลิเทียมในขนาดที่สูงพออย่างรวดเร็วเพื่อควบคุมอาการดังกล่าว การใช้วิธีปรับขนาดยาอาจใช้เวลานานในการทำให้อาการระดับยาในกระแสเลือดถึงระดับที่มีประสิทธิภาพในการรักษา ประกอบกับลิเทียมมีดัชนีของการรักษาที่แคบ ระดับยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา (0.6-1.2 มิลลิโมล/ลิตร) แตกต่างไม่มากกับระดับยาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษ (1.5 มิลลิโมล/ลิตร) (American Psychiatric Association, 2002) นอกจากนี้ ยังพบว่าลิเทียมมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่จำเพาะ และการขับออกทางไต (renal clearance) ของลิเทียมมีความแปรผันระหว่างบุคคล (Grandjean and Aubry, 2009a; Malhi *et al.*, 2012) ซึ่งอาจทำให้ระดับลิเทียมในกระแสเลือดค่อนข้างแปรผันในผู้ป่วยแต่ละราย ดังนั้น การใช้สมการโดยอาศัยคุณลักษณะส่วนบุคคลที่เฉพาะในการทำนายระดับลิเทียมในกระแสเลือด หรือใช้คำนวณขนาดยาลิเทียมเพื่อให้ระดับลิเทียมในกระแสเลือดเป็นไปตามที่คาดหวัง จึงเป็นทางเลือกหนึ่งซึ่งอาจนำมาใช้ในการแก้ไขข้อจำกัดดังกล่าว สมการสำหรับการทำนายพัฒนามาจากหลายวิธี (Sienaert *et al.*, 2013) แต่ที่พบได้บ่อยมักพัฒนามาจาก 2 วิธี คือ (1) สมการที่พัฒนามาจากการวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้น (linear regression analysis) ซึ่งนำตัวแปรหรือปัจจัยที่มีผลต่อระดับลิเทียมในกระแสเลือดมาใช้ในการสร้างสมการ ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยได้เลือกสมการของ Terao *et al.* และสมการของ Abou-Auda *et al.* และ (2) สมการที่พัฒนามาจากวิธีทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic derivation) ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยได้เลือกสมการของ Chiu *et al.* และสมการของ Huang *et al.* สาเหตุที่ผู้วิจัยคัดเลือกสมการทั้ง 4 สมการดังกล่าวมาใช้ศึกษา เพราะสมการดังกล่าวต่างมีการเผยแพร่ว่ามีความ

แม่นยำในการทำนายได้ค่อนข้างดี หรือเป็นสมการที่คำนวณได้ค่อนข้างง่าย (Abou-Auda *et al.*, 2008; Chiu *et al.*, 2007; Huang *et al.*, 2008; Terao *et al.*, 1999)

การประเมินสมการในการทำนายระดับลิเทียมในกระแสเลือดหรือการคำนวณขนาดยาลิเทียมว่ามีความแม่นยำและมีความเที่ยงมากน้อยเพียงใด ที่ผ่านมามีการศึกษากันพอสมควร (Radhakrishnan *et al.*, 2012; Sienaert *et al.*, 2013; Srisurapanont *et al.*, 2000) ซึ่งผลการประเมินจากการศึกษาที่ผ่านมาพอสรุปได้ว่า ในการศึกษาแต่ละครั้ง แม้แต่สมการเดียวกันอาจให้ผลลัพธ์ของการประเมินที่ค่อนข้างแตกต่างกัน สมการที่ให้ผลการประเมินดีในการศึกษาหนึ่งอาจให้ผลการประเมินที่ไม่ดีในการศึกษาหนึ่ง ทั้งนี้ เพราะในการประเมินแต่ละครั้ง กลุ่มผู้วิจัยที่ทำการประเมิน นำสมการไปประเมินกับกลุ่มตัวอย่างที่กลุ่มผู้วิจัยคัดเลือกมา ผลการประเมินที่ออกมาในลักษณะดังกล่าวบ่งบอกว่า สมการแต่ละสมการอาจมีความจำเพาะที่แตกต่างกันกับกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม (Radhakrishnan *et al.*, 2012) ผลจากการศึกษาในครั้งนี้ ก็เป็นที่ยืนยันข้อสรุปจากการศึกษาที่ผ่านมาได้เป็นอย่างดี ตัวอย่างเช่น สมการของ Terao *et al.* ในการศึกษาที่มีความแม่นยำและความเที่ยงในการทำนายได้สูงกว่าสมการของ Abou-Auda *et al.* สูงกว่าสมการของ Chiu *et al.* และสูงกว่าสมการของ Huang *et al.* (ตารางที่ 2) อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาของ Abou-Auda *et al.*, (2008) ในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยของโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในประเทศซาอุดีอาระเบีย พบว่า สมการของเขามีความแม่นยำสูงกว่าสมการของ Terao *et al.* จากการศึกษาของ Chiu *et al.*, (2007) ในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในประเทศไต้หวัน พบว่า สมการของเขามีความแม่นยำสูงกว่าสมการของ Terao *et al.* และจากการศึกษาของ Huang *et al.*, (2008) ในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในประเทศไต้หวัน พบว่า สมการของเขามีความแม่นยำสูงกว่าสมการของ Terao *et al.* เช่นเดียวกัน ส่วนการคำนวณค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างค่าทำนายจากสมการต่าง ๆ และค่าจริงของระดับลิเทียมที่วัดได้จากผู้ป่วย แม้ว่าจะเป็นตัวบ่งบอกความแม่นยำของสมการได้ไม่ดีเท่าการคำนวณค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนจากการทำนาย (Sheiner and Beal, 1981) แต่จากการศึกษานี้พบว่า สมการของ Terao *et al.* มีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ดังกล่าวสูงที่สุด ซึ่งบ่งบอกถึงระดับความสัมพันธ์ระหว่างค่าทำนายจากสมการกับ

ค่าจริงของระดับลิเทียมที่วัดได้จากผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ที่สูงไม่ได้เป็นตัวบ่งบอกว่าสมการนั้น ๆ จะมีความแม่นยำและความเที่ยงสูงตามไปด้วย ตัวอย่างเช่น สมการคำนวณของ Abou-Auda *et al.* มีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ดังกล่าวค่อนข้างสูง (= 0.641) แต่มีความแม่นยำในการทำนายต่ำมาก โดยมีมีฐานของค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนจากการทำนายต่ำกว่าค่าจริงของระดับลิเทียมที่วัดได้จากผู้ป่วยถึง 0.645 มิลลิโมล/ลิตร ซึ่งตรงกันข้ามกับสมการของ Huang *et al.* ที่สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ดังกล่าวต่ำกว่าแต่มีความแม่นยำในการทำนายสูงกว่าสมการของ Abou-Auda *et al.*

นอกจากนี้ จากการศึกษาความไวและความจำเพาะของสมการต่าง ๆ ในการจำแนกผู้ป่วย โดยดูจากระดับลิเทียมในกระแสเลือดอยู่ในช่วงที่มีประสิทธิภาพในการรักษา (ค่าระหว่าง 0.6 ถึง 1.2 มิลลิโมล/ลิตร) พบว่า สมการของ Terao *et al.* อีกเช่นกัน ที่ให้ความไวและความจำเพาะค่อนข้างดีกว่าสมการอื่น ๆ (ความไว = 72% และความจำเพาะ = 77%) แม้ว่าสมการของ Chiu *et al.* มีความไวสูงกว่า (77%) แต่ก็มีความจำเพาะต่ำกว่ามาก (59%) ขณะที่สมการที่เลือกมีความไวต่ำมาก

การศึกษานี้มีข้อจำกัดเพราะเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังโดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย ซึ่งการศึกษาแบบย้อนหลังโดยทั่วไป มีข้อจำกัดหรือข้อเสียที่คล้าย ๆ กัน คือ ผลการศึกษาขึ้นอยู่กับข้อมูลที่มีการบันทึกไว้แล้ว ถ้าข้อมูลที่บันทึกไว้ไม่ถูกต้องหรือไม่สมบูรณ์ก็จะส่งผลเสียต่อความสมเหตุสมผลของการศึกษา ถ้ามีการบันทึกไว้อย่างถูกต้องและครบถ้วนสมบูรณ์ก็จะช่วยลดผลกระทบจากข้อจำกัดนั้นลงได้

ผลจากการศึกษานี้พอสรุปได้ว่า สมการของ Terao *et al.* มีความแม่นยำมากที่สุด ในการทำนายระดับลิเทียมในกระแสเลือดของผู้ป่วยจิตเวช ประเภทผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์ อย่างไรก็ตาม การนำสมการดังกล่าวมาใช้ในทางคลินิกปฏิบัติ เพื่อทดแทนวิธีการปรับขนาดยา ร่วมกับการเจาะเลือดตรวจระดับลิเทียมนั้น ยังคงไม่เหมาะสม เพราะแม้ว่าค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนจากการทำนายของสมการดังกล่าวมีค่าค่อนข้างต่ำ และแม้ว่าค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนดังกล่าวมีค่าไม่กว้างมากนัก แต่ยังอาจกว้างเกินไปสำหรับนำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยที่ใช้ลิเทียมในการรักษา เพราะค่า

ลิเทียมในกระแสเลือดผิดพลาดเพียงเล็กน้อยอาจหมายถึงผลต่อประสิทธิภาพการควบคุมอาการป่วยหรือต่อความเป็นพิษที่อาจเกิดขึ้นต่อตัวผู้ป่วย ดังนั้น อาจใช้สมการดังกล่าวในการทำนายระดับลิเทียมในกระแสเลือดหรือคำนวณเพื่อหาขนาดยาในเบื้องต้น ร่วมกับวิธีการตรวจวัดระดับยา เพื่อหาระดับลิเทียมในกระแสเลือดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย หรืออาจมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อพัฒนาสมการขึ้นใหม่สำหรับผู้ป่วยจิตเวช ประเภทผู้ป่วยในโรงพยาบาลจิตเวช ขอนแก่นราชนครินทร์โดยเฉพาะ โดยใช้ปัจจัยต่างๆ ที่คาดว่าจะเกี่ยวข้องที่ทำให้การทำนายระดับลิเทียมในกระแสเลือดมีความแม่นยำขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณกลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์ ที่ให้ทุนสนับสนุนการวิจัยนี้

References

- Abou-Auda HS, Al-Yamani MJ, Abou-Shaaban RR, Khoshhal SI. A new accurate method for predicting lithium clearance and daily dosage requirements in adult psychiatric patients. *Bipolar Disord.* 2008;10:369-376.
- Ahearn EP, Chen P, Hertzberg M, *et al.*, Suicide attempts in veterans with bipolar disorder during treatment with lithium, divalproex, and atypical antipsychotics. *J Affect Disord.* 2013;145:77-82.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry.* 2002;159:1-50.
- Berk M, Dodd S, Berk L. The management of bipolar disorder in primary care: a review of existing and emerging therapies. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2005;59:229-239.
- Bocchetta A, Ardaur R, Carta P, *et al.*, Duration of lithium treatment is a risk factor for reduced glomerular function: a cross-sectional study. *BMC Med.* 2013;11:33. doi:10.1186/1741-7015-11-33
- Bowden CL. Efficacy of lithium in mania and maintenance therapy of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 9:35-40.
- Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. 1949. *Bull World Health Organ.* 2000;78:518-520.
- Chiu CC, Shen WW, Chen KP, Lu ML. Application of the Cockcroft-Gault method to estimate lithium dosage requirement. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2007;61:269-274.
- Collins JC, McFarland BH. Divalproex, lithium and suicide among Medicaid patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2008;107:23-28.
- Connolly KR, Thase ME. The clinical management of bipolar disorder: a review of evidence-based guidelines. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2011;13. doi: 10.4088/PCC.10r01097
- Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA.* 2003;290:1467-1473.
- Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2003;17:149-173.
- Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: Clinical pharmacology and therapeutic monitoring. *CNS Drugs.* 2009a;23:331-349.
- Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: Part I: Clinical efficacy in bipolar disorder. *CNS Drugs.* 2009b;23:225-240.
- Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, *et al.*, The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2013;14:154-219.

- Higuchi S, Fukuoka R, Aoyama T, Horioka M. Predicting serum lithium concentration using Bayesian method: a comparison with other methods. *J Pharmacobiodyn.* 1988;11:158-174.
- Huang HC, Chang YL, Lan TH, Chiu HJ, Liu WM, Lee TJ. Prediction of optimal lithium doses for Taiwanese psychiatric patients. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33:115-121.
- Maj M. The effect of lithium in bipolar disorder: a review of recent research evidence. *Bipolar Disord.* 2003;5:180-188.
- Malhi GS, Tanious M, Das P, Berk M. The science and practice of lithium therapy. *Aust N Z J Psychiatry.* 2012;46:192-211.
- Pepin SM, Baker DE, Nance KS. Lithium dosage calculation from age, sex, height, weight, and serum creatinine. *Proceedings of the 15th Annual ASHP Midyear Clinical Meeting*; Dec. 1980; San Francisco.
- Radhakrishnan R, Kanigere M, Menon J, Calvin S, Srinivasan K. Comparison of three a-priori models in the prediction of serum lithium concentration. *Indian J Pharmacol.* 2012;44: 234-237.
- Raja M. Lithium and kidney, 60 years later. *Curr Drug Saf.* 2011;6:291-303.
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Bipolar Disorder. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2004;38:280-305.
- Severus WE, Kleindienst N, Seemuller F, Frangou S, Moller HJ, Greil W. What is the optimal serum lithium level in the long-term treatment of bipolar disorder--a review? *Bipolar Disord.* 2008;10:231-237.
- Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1981;9:503-512.
- Sienaert P, Geeraerts I, Wyckert S. How to initiate lithium therapy: a systematic review of dose estimation and level prediction methods. *J Affect Disord.* 2013;146:15-33.
- Sproule BA, Bazoon M, Shulman KI, Turksen IB, Naranjo CA. Fuzzy logic pharmacokinetic modeling: application to lithium concentration prediction. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;62:29-40.
- Srisurapanont M, Pratoomsri W, Maneeton N. Evaluation of three simple methods for predicting therapeutic lithium doses. *Psychiatry Res.* 2000;94:83-88.
- Terao T, Okuno K, Okuno T, et al., A simpler and more accurate equation to predict daily lithium dose. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19:336-340.
- Wasserman D, Rihmer Z, Rujescu D, et al., The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry.* 2012;27:129-141.
- Zetin M, Garber D, De Antonio M, et al., Prediction of lithium dose: a mathematical alternative to the test-dose method. *J Clin Psychiatry.* 1986;47:175-178.