

ประสิทธิภาพของแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาลิเทียมในผู้ป่วยชาวไทย

จันทิมา เมทนีธร¹, มนุพัศ โลหิตนาวิ¹, ภาวนันท์ สว่างจันทร์², อรภรณ์ สวนซัง³

¹ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

²Division of Pharmaceutics and Translation Therapeutics, University of Iowa

³กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันจิตเวชศาสตร์ สมเด็จพระเจ้าพี่นางเธอฯ

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินประสิทธิภาพของแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของ Yukawa และคณะในการทำนายระดับยาลิเทียมที่สภาวะคงที่ในกลุ่มผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วชาวไทยโดยเปรียบเทียบกับวิธีดั้งเดิม **วิธีการ:** การศึกษาที่เก็บข้อมูลในผู้ป่วย 140 รายแบบย้อนหลัง ตัวอย่างเป็นเพศหญิง 85 ราย มีอายุและน้ำหนักเฉลี่ย 36.3 ปี และ 63.7 กิโลกรัม ตามลำดับ ประสิทธิภาพในการทำนายระดับยาลิเทียมที่สภาวะคงที่ของแบบจำลองของ Yukawa และคณะและวิธีดั้งเดิมถูกประเมินโดยร้อยละของความคลาดเคลื่อนสัมบูรณ์ในการทำนาย ค่าเฉลี่ยร้อยละของความคลาดเคลื่อนสัมบูรณ์ในการทำนาย และค่ารากที่สองของความคลาดเคลื่อนเฉลี่ยกำลังสอง **ผลการวิจัย:** ระดับยาลิเทียมที่สภาวะคงที่ที่ทำนายได้จากแบบจำลองของ Yukawa และคณะ เมื่อคิดต่ำกว่าวิธีดั้งเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าเฉลี่ยร้อยละของความคลาดเคลื่อนสัมบูรณ์ในการทำนายที่ได้จากแบบจำลองของ Yukawa และคณะ และวิธีดั้งเดิมเท่ากับ 16.65 และ 24.01 ตามลำดับ ($P < 0.001$) แบบจำลองของ Yukawa และคณะ มีความแม่นยำสูงกว่าวิธีดั้งเดิม ค่ารากที่สองของความคลาดเคลื่อนเฉลี่ยกำลังสองที่ได้จากแบบจำลองของ Yukawa และคณะ และวิธีดั้งเดิมเท่ากับ 19.37 และ 30.84 ตามลำดับ ($P < 0.001$). **สรุป:** แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาลิเทียมที่พัฒนาโดย Yukawa และคณะมีประสิทธิภาพในการทำนายระดับยาลิเทียมที่สภาวะคงที่สูงกว่าวิธีดั้งเดิม จึงสามารถพิจารณาเลือกใช้แบบจำลองนี้ในการประมาณค่าอัตราการกำจัดยาลิเทียมนอกเหนือจากการใช้วิธีดั้งเดิม ในการกำหนดขนาดยาลิเทียมที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วย

คำสำคัญ: เภสัชจลนศาสตร์ประชากร ลิเทียม ประสิทธิภาพการทำนาย

รับต้นฉบับ: 9 มิ.ย. 2561, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 24 ก.ค. 2561, รับลงตีพิมพ์: 26 ส.ค. 2561

ผู้ประสานงานบทความ: จันทิมา เมทนีธร ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก 65000

E-mail : janthima.methaneethorn@gmail.com

Performance of a Population Pharmacokinetic Model of Lithium in Thai Patients

Janthima Methaneethorn¹, Manupat Lohitnavy¹, Phawanan Sawangchan², Orabhorn Suanchang³¹Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University²Division of Pharmaceutics and Translation Therapeutics, University of Iowa³Department of Pharmacy, Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry

Abstract

Objective: To assess the performance of the population pharmacokinetic model by Yukawa et al. in predicting lithium levels at the steady state in Thai bipolar patients, comparing with that of the traditional method. **Method:** The study retrospectively collected the data from 140 Thai patients with 85 female and average weight and age of 36.3 years and 63.7 kg, respectively. The performance in predicting steady state lithium concentrations of the model by Yukawa et al and the traditional method was evaluated using absolute prediction error (APE), mean absolute prediction error (MAPE) and root mean square error (RMSE). **Results:** Steady state lithium concentrations predicted from the model of Yukawa et al resulted in a significantly lower bias, compared to those from the traditional method. MAPEs from the model by Yukawa et al and the traditional method were 16.65 and 24.01, respectively ($P < 0.001$). The Yukawa et al model showed a higher precision than the traditional method. RMSEs from the model by Yukawa et al and the traditional method were 19.37 and 30.84, respectively ($P < 0.001$). **Conclusion:** The population pharmacokinetic model proposed by Yukawa et al has a better predictive ability in predicting steady state lithium concentrations, compared with that of the traditional method. Therefore, apart from traditional method, lithium clearance could be estimated using the model for determining individualized lithium dosage regimen.

Keywords: population pharmacokinetics, lithium, predictive performance

บทนำ

โรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) เป็นความผิดปกติทางอารมณ์ที่ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์และพฤติกรรมอย่างชัดเจน 2 แบบ คืออาการซึมเศร้า (depression) และอาการคึกคักที่เรียกว่าแมเนีย (mania) การศึกษาในต่างประเทศพบว่า ความชุกของโรคนี้สูงถึงร้อยละ 2 (1, 2) จากการจัดลำดับขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization) พบว่า โรคอารมณ์สองขั้วเป็นสาเหตุนำไปสู่ภาวะทุพพลภาพเป็นอันดับที่ 9 ในคนอายุระหว่าง 15-44 ปี (3) ยาที่ใช้ในการรักษาโรคนี้ใน

ปัจจุบันได้แก่ ยาปรับอารมณ์ (mood stabilizer) ยาด้านอาการซึมเศร้า (antidepressant) และยารักษาอาการทางจิต (antipsychotic agents) (4, 5) ลิเทียม (lithium) จัดเป็นยาหลักตัวแรกในกลุ่มยาปรับอารมณ์ที่ใช้รักษาโรคอารมณ์สองขั้วระยะแมเนีย

ลิเทียมถูกใช้รักษาภาวะแมเนียครั้งแรกในปี พ.ศ. 2492 โดย John F.J. Cade (6) หลังจากนั้นมีการใช้ยานี้เพิ่มมากขึ้นในช่วงปลายปี พ.ศ. 2503 แต่ข้อจำกัดของนี้คือ ยามีดัชนีการรักษาที่แคบ (narrow therapeutic index) โดยช่วงของระดับยาที่ให้ผลในการรักษา (therapeutic range)

มีค่าอยู่ระหว่าง 0.6-1.5 มิลลิเอควิวาเลนต่อลิตร (mEq/L) สำหรับการรักษาระดับยาแบบเฉียบพลัน (7) และมีค่าอยู่ระหว่าง 0.6-0.8 mEq/L สำหรับการควบคุมอาการของโรค (8) อาการพิษที่เกิดจากระดับยาสูงเกินช่วงของการรักษา ได้แก่ อาการถ่ายเหลวรุนแรง อาการมือสั่นรุนแรง พูดไม่ชัด ระดับการรับรู้ลดลง เดินเซ อ่อนหิวมีร่างกายสูงขึ้น การรับรู้สิ่งสัมผัสบกพร่อง หากรุนแรงมากผู้ป่วยอาจไม่รู้สึกตัว มีภาวะแทรกซ้อนของระบบทางเดินหายใจ ชัก และเสียชีวิต

การกำหนดขนาดยาให้เหมาะสมเพื่อรักษาระดับยาให้คงที่ (maintenance dose) ต้องอาศัยการประมาณค่าอัตราการกำจัดยา (lithium clearance) ของผู้ป่วย วิธีที่ใช้ในการประมาณค่าอัตราการกำจัดยาโดยวิธีดั้งเดิมจะคำนวณจากค่า creatinine clearance ของผู้ป่วย โดยอัตราการกำจัดยาให้เหมาะสมมีค่าเป็น 0.25 เท่าของค่า creatinine clearance (9) จากนั้นจึงใช้อัตราการกำจัดยาที่คำนวณได้นี้ร่วมกับระดับยาให้เหมาะสมเป้าหมายที่สภาวะคงที่ (target steady state concentration) ในการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสม โดยจะมีการติดตามผลการรักษาทางคลินิกและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด อย่างไรก็ตามการประมาณขนาดยาให้เหมาะสมโดยวิธีนี้ยังมีข้อจำกัดในเรื่องของความผันแปรระหว่างบุคคล (inter-subject variability) ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ค่อนข้างสูง (10) จากข้อจำกัดนี้จึงมีผู้พัฒนาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์เพื่อใช้ในการกำหนดขนาดยาให้เหมาะสมขึ้น แบบจำลองเหล่านี้แบ่งประเภทตามวิธีการพัฒนาได้เป็น 1) แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetic model) เช่น แบบจำลองของ Yukawa และคณะ (11) ElDesoky และคณะ (12) Findling และคณะ (13) Jermain และคณะ (14) Landersdorfer และคณะ (15) Perez-Castello และคณะ (16) และ Yu และคณะ (17) และ 2) แบบจำลองที่พัฒนาจากการวิเคราะห์ถดถอยเชิงเส้น (linear regression) ได้แก่ แบบจำลองของ Zetin และคณะ (18) Lobeck และคณะ (19) และ Cooper และคณะ (20) เป็นต้น อย่างไรก็ตามในปัจจุบันแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรเป็นแบบจำลองที่ได้รับการยอมรับในการใช้กำหนดขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย (individualized dosage regimen) มากที่สุด เนื่องจากสามารถอธิบายถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา รวมถึงสามารถศึกษาถึงขนาดของ

ความผันแปรของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากรที่สนใจได้ (21)

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรสามารถทำได้หลายวิธี การจะเลือกใช้วิธีใดนั้นขึ้นกับลักษณะของข้อมูลที่มี และวัตถุประสงค์ในการศึกษานั้น ๆ ตัวอย่างวิธีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร ได้แก่ วิธี naive average data, naive pooled data, standard two stage และ nonlinear mixed effect modeling วิธีที่ได้รับการยอมรับมากที่สุดในปัจจุบันคือ nonlinear mixed effect modeling เนื่องจากเป็นวิธีที่สามารถประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และหาขนาดของความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ ความผันแปรระหว่างบุคคล และความผันแปรอื่น (residual variability) ได้พร้อมกัน (22) หากแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่พัฒนาขึ้นมีวัตถุประสงค์เพื่อใช้ในการทำนายระดับยาในเลือดในกลุ่มประชากรอื่น แบบจำลองนั้นควรได้รับการประเมินประสิทธิภาพก่อนนำไปใช้จริง การประเมินประสิทธิภาพของแบบจำลองแบ่งออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่ การประเมินความถูกต้องภายใน (internal evaluation) เช่น การวิเคราะห์โดยวิธี bootstrap หรือ วิธี visual predictive check เป็นต้น และการประเมินความถูกต้องภายนอก (external evaluation) ซึ่งเป็นการนำแบบจำลองที่พัฒนาขึ้นไปใช้ทำนายข้อมูลระดับยาในเลือดในกลุ่มตัวอย่างที่ไม่ได้ใช้ในการพัฒนาแบบจำลอง และคำนวณค่าความคลาดเคลื่อนของการทำนายระดับยา (23) การประเมินความถูกต้องภายนอกช่วยเพิ่มความมั่นใจให้แก่บุคลากรทางการแพทย์ในการอ้างอิงผลการวิจัยจากกลุ่มตัวอย่างไปยังกลุ่มประชากรเป้าหมายในทางคลินิก

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า มีการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่ใช้ในการทำนายระดับยาให้เหมาะสมของผู้ป่วยชาวไทยอยู่สองการศึกษา ได้แก่ การศึกษาของเพ็ญศิริ สุขอ้วน (24) และการศึกษาของพรพิริกษ์ สุวรรณ (25) อย่างไรก็ตาม สมการที่ถูกคัดเลือกมาประเมินประสิทธิภาพในการศึกษาของเพ็ญศิริ สุขอ้วนนั้นไม่ใช่สมการของแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากร แต่เป็นสมการที่ใช้ทำนายขนาดยาให้เหมาะสมต่อวัน ส่วนสมการในการศึกษาของพรพิริกษ์ สุวรรณ มีทั้งสมการทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่พัฒนาโดยวิธี nonlinear mixed effect modeling 2 สมการ ได้แก่ สมการของ Yukawa และคณะ และสมการของ Jermain และคณะ (14)

รวมถึงสมการทางคณิตศาสตร์อย่างง่ายอื่น ๆ เช่น สมการของ Zetin และคณะ และสมการของ Lobeck และคณะ เป็นต้น การศึกษาของพรพิริกษ์ สุวรรณพบว่า แบบจำลองของ Yukawa และคณะมีประสิทธิภาพในการทำนายระดับยาในผู้ป่วยจิตเวชชาวไทยได้แม่นยำกว่าแบบจำลองอื่น ๆ อย่างไรก็ตามยังไม่มี การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของแบบจำลอง Yukawa และคณะกับการใช้วิธีดั้งเดิมที่อาศัยค่า creatinine clearance ของผู้ป่วย ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพของแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา lithium ที่ถูกพัฒนาขึ้นในการทำนายระดับยา lithium ในกลุ่มผู้ป่วยชาวไทย โดยเปรียบเทียบกับ การทำนายโดยใช้วิธีดั้งเดิม

วิธีการวิจัย

งานศึกษานี้เป็นงานวิจัยเชิงสังเกตโดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยแบบย้อนหลัง (retrospective) จากหอผู้ป่วยใน ณ สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา กรุงเทพมหานคร ในช่วงระหว่างเดือน มกราคมถึงสิงหาคม 2559 งานวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร (IRB No. 325/58) และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา

ตัวอย่าง

ตัวอย่างในการศึกษาจำนวน 140 รายมีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือก ดังนี้ เป็นผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วซึ่งมีข้อมูลระดับยา lithium ที่เสถียรที่สภาวะคงที่ (steady state) อย่างน้อย 1 ค่า มีข้อมูลการบริหารยาและการรับประทานยา lithium ครบถ้วน ได้แก่ ขนาดยาที่ได้รับ และเวลาที่รับประทานยา ตลอดจนมีข้อมูลต่อไปนี้อย่างครบถ้วน เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง และค่า serum creatinine เกณฑ์การคัดออก คือ ผู้ป่วยที่มีการใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยากับยา lithium เช่น ยา non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), angiotensin converting enzyme inhibitor, theophylline และยาขับปัสสาวะ เป็นต้น

แบบจำลองที่ใช้

กลุ่มผู้วิจัยได้เลือกแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา lithium ที่พัฒนาขึ้นโดย Yukawa และคณะ (11) ด้วยวิธี nonlinear mixed effect model มาประเมินประสิทธิภาพในการทำนายระดับยา แบบจำลองนี้พัฒนาขึ้นในกลุ่มตัวอย่างชาวญี่ปุ่นจำนวน 90 คน โดยใช้ข้อมูลระดับยา lithium ที่สภาวะคงที่จำนวน 303 ค่า แบบจำลองนี้เป็น

แบบจำลองแบบ 1 ห้อง (one compartment model) ซึ่งอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์กับความผันแปรระหว่างบุคคล และความผันแปรอื่นโดยใช้ความสัมพันธ์แบบ proportional ดังสมการที่ 1 และ 2

$$CL_j = \overline{CL_j} * (1 + \eta_j) \quad (1)$$

$$C_{ssij} = \overline{C_{ssij}} (1 + \varepsilon_{ij}) \quad (2)$$

เมื่อ i คือ เวลาต่าง ๆ

j คือ ผู้ป่วยแต่ละราย

CL_j คือ อัตราการกำจัดยา lithium ของผู้ป่วยแต่ละราย

$\overline{CL_j}$ คือ อัตราการกำจัดยา lithium ที่ทำนายได้ของผู้ป่วยแต่ละราย

C_{ssij} คือ ระดับยา lithium ที่สภาวะคงที่ของผู้ป่วยแต่ละรายที่เวลาต่าง ๆ

$\overline{C_{ssij}}$ คือ ระดับยา lithium ที่สภาวะคงที่ที่ทำนายได้ของผู้ป่วยแต่ละรายที่เวลาต่าง ๆ

η_j คือ ค่าความผันแปรระหว่างบุคคล

ε_{ij} คือ ค่าความผันแปรที่เหลือ (residual variability)

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการพัฒนาแบบจำลองได้รับยา lithium อยู่ในช่วง 200-1,400 มิลลิกรัมต่อวัน มีอายุและน้ำหนักเฉลี่ย 40.7 ปี และ 59.2 กิโลกรัมตามลำดับ ข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างที่ Yukawa และคณะใช้ในการพัฒนาแบบจำลองแสดงดังตารางที่ 1 ตัวแปรที่ใช้ในการทำนายอัตราการกำจัดยา lithium ที่ได้จากแบบจำลองนี้ คือ อายุ น้ำหนัก และค่า serum creatinine แบบจำลองของ Yukawa และคณะแสดงดังสมการที่ 3

$$CL_{ij} = \frac{(31.6 - 0.634 * (\text{อายุ}(\text{ปี}) - 50) * F + (-7.79 + 0.225 * \text{น้ำหนัก}(\text{กิโลกรัม})))}{\text{SCr}(\text{mg/dl})} \quad (3)$$

โดย F=0 ถ้าผู้ป่วยอายุ < 50 ปี และ F=1 ถ้าผู้ป่วยอายุ > 50 ปี, SCr คือ ค่าซีรัมครีเอตินิน

การประเมินประสิทธิภาพของแบบจำลอง

การศึกษานี้ประเมินประสิทธิภาพของแบบจำลองของ Yukawa และคณะในการทำนายระดับยา lithium ที่สภาวะคงที่ โดยเปรียบเทียบกับวิธีดั้งเดิมที่คำนวณจากค่า creatinine clearance ของผู้ป่วย โดยใช้สมการของ Cockcroft-Gault (อัตราการกำจัดยา lithium เท่ากับ 0.25 เท่าของค่า creatinine clearance)

ผู้วิจัยนำแบบจำลองของ Yukawa และคณะ และค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากแบบจำลอง (สมการที่ 3) มาใช้ในการทำนายอัตราการกำจัดยา lithium

(predicted lithium clearance) ในกลุ่มประชากรชาวไทย โดยอาศัยข้อมูลลักษณะประชากร ได้แก่ อายุ น้ำหนัก และ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ระดับซีรัมครีเอตินีน) ของผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วชาวไทย (ระบุสมการที่ใช้ทำนาย) หลังจากนั้น นำอัตราการกำจัดยาที่คำนวณได้มาหารด้วยแบบจำลองของ Yukawa และคณะ และจากวิธีดั้งเดิมมาใช้ทำนายระดับยาที่คำนวณได้ซึ่งสมการที่ 4

$$C_{ss} \text{ (mg/L)} = \frac{\text{Lithium dose (mg)}}{CL \text{ (L/h)} \times \text{dosing interval (h)}} \quad (4)$$

การเปรียบเทียบค่าอคติ (bias) ใช้ค่าสถิติสองตัว คือ 1) ร้อยละของความคลาดเคลื่อนสัมบูรณ์ในการทำนาย (Absolute Prediction Error; APE) หรือ $\frac{|\text{pred}_j - \text{obs}_j|}{\text{obs}_j} \times 100$ โดย pred_j คือ ระดับยาที่คำนวณได้ obs_j คือ ระดับยาที่วัดได้จริง และ 2) ค่าเฉลี่ยของร้อยละความคลาดเคลื่อนสัมบูรณ์ในการทำนาย (Mean Absolute Prediction Error; MAPE) ซึ่งคำนวณจากสูตร

$$\text{MAPE} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \left(\frac{|\text{pred}_j - \text{obs}_j|}{\text{obs}_j} \right) \times 100$$

โดย N คือ จำนวนข้อมูลทั้งหมด

การเปรียบเทียบค่าความแม่นยำใช้ค่ารากที่สองของความคลาดเคลื่อนเฉลี่ยกำลังสอง (Root mean square error; RMSE) ซึ่งคำนวณจาก $\sqrt{\text{MSE}}$ โดย MSE คือ ความคลาดเคลื่อนเฉลี่ยกำลังสอง ซึ่งคำนวณโดยสูตร $\frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (\text{pred}_j - \text{obs}_j)^2$

ในการศึกษานี้กลุ่มผู้วิจัยได้กำหนดเกณฑ์ที่ยอมรับได้ในการทำนายระดับยาที่คำนวณได้ซึ่งต่ำกว่าร้อยละ 25 และต่ำกว่าร้อยละ 20 สำหรับ MAPE และ RMSE ตามลำดับ (23) การพิจารณาความสอดคล้อง

พอดีของกราฟ (goodness of fit plots) ที่พล็อตระหว่างระดับยาที่คำนวณได้กับระดับยาที่วัดได้จริง

การเปรียบเทียบความแตกต่างของ MAPE จากการใช้แบบจำลองของ Yukawa และการใช้วิธีดั้งเดิม โดยใช้สถิติ independent t-test

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไป

การศึกษานี้มีผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกจำนวน 140 ราย และมีข้อมูลระดับยาที่คำนวณได้และระดับยาที่วัดได้จริง (steady state trough concentration: C_{ss}) จำนวน 140 ข้อมูล กลุ่มตัวอย่างเป็นเพศหญิง 85 ราย (ร้อยละ 60.71) อายุและน้ำหนักเฉลี่ย 36.3 ± 14.8 ปี และ 63.7 ± 13.9 กิโลกรัม ตามลำดับ ขนาดยาที่คำนวณได้และระดับยาที่วัดได้จริงอยู่ในช่วง 300-1,200 มก.ต่อวัน (เฉลี่ย 865.7 ± 222.1 มก.ต่อวัน หรือ 14.1 ± 4.6 มก./กก./วัน) ตัวอย่างได้รับยาที่คำนวณได้และระดับยาที่วัดได้จริงอยู่ในช่วง 0.31-1.65 mEq/L (เฉลี่ย 0.66 ± 0.23 mEq/L) (ตารางที่ 1) ผู้ป่วยบางรายได้รับยาที่คำนวณได้และระดับยาที่วัดได้จริงคือ 2.3 รายการ ยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยาที่คำนวณได้และระดับยาที่วัดได้จริงมากที่สุดคือ risperidone (ร้อยละ 45.0) รองลงมาคือ diazepam (ร้อยละ 31.4) clonazepam (ร้อยละ 25.7) และ perphenazine (ร้อยละ 20.7) ตามลำดับ

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยของ Yukawa และคณะ (11) และกลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยนี้

ข้อมูลทั่วไป	ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (พิสัย)	
	งานวิจัยของ Yukawa และคณะ	การศึกษานี้
จำนวนผู้ป่วย	90	140
อายุ (ปี)	40.7±15.9 (13.9-78.7)	36.3±14.8 (16.1-70.3)
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	59.2±10.2 (36.2-90.0)	63.7±13.9 (32.0-99.7)
serum creatinine (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	0.88±0.17 (0.5-1.4)	0.80±0.19 (0.40-1.60)
ขนาดยาที่คำนวณ		
มิลลิกรัม/วัน	691.1±247.9 (200-1400)	865.7±222.1 (300-1200)
มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน	11.8±4.3 (2.99-24.49)	14.1±4.6 (4.16-37.50)
ระดับยาที่คำนวณได้ซึ่งต่ำกว่าร้อยละ 25 (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	0.67±0.19 (0.25-1.21)	0.66±0.23 (0.31-1.65)

ตารางที่ 2. อัตราการกำจัดยาที่สัมพันธ์กับสภาวะคงที่และระดับยาที่สัมพันธ์กับสภาวะคงที่ที่ทำนายได้จากแบบจำลองของ Yukawa และคณะเทียบกับวิธีดั้งเดิม

ค่าที่ทำนายได้	วิธีของ Yukawa	วิธีดั้งเดิม
อัตราการกำจัดยาที่สัมพันธ์กับสภาวะคงที่ (ลิตรต่อชั่วโมง)		
ค่าเฉลี่ย	1.62±0.20	1.64±0.55
พิสัย	1.06-2.16	0.46-2.16
ระดับยาที่สัมพันธ์กับสภาวะคงที่ (มิลลิกรัมต่อลิตร)		
ค่าเฉลี่ย	0.60±0.16	0.94±0.65
พิสัย	0.23-1.17	0.37-2.88

ประสิทธิภาพในการทำนายระดับยาที่สัมพันธ์กับสภาวะคงที่

อัตราการกำจัดยาที่สัมพันธ์กับสภาวะคงที่ที่ทำนายจากแบบจำลองของ Yukawa และคณะโดยใช้ข้อมูลลักษณะประชากรของผู้ป่วยชาวไทยมีค่าอยู่ในช่วง 1.06-2.16 ลิตรต่อชั่วโมง (เฉลี่ย 1.62±0.20 ลิตรต่อชั่วโมง) ขณะที่อัตราที่ใช้ทำนายโดยวิธีดั้งเดิมมีค่า 0.46-2.16 ลิตรต่อชั่วโมง (เฉลี่ย 1.64±0.55 ลิตรต่อชั่วโมง) Css ของ ลิเทียมที่ทำนายจากแบบจำลองฯ มีค่าอยู่ในช่วง 0.23-1.17 mEq/L (เฉลี่ย 0.60±0.16 mEq/L) ขณะที่วิธีดั้งเดิมให้ค่าอยู่ในช่วง 0.37-2.88 mEq/L (เฉลี่ย 0.94±0.65 mEq/L) (ตารางที่ 2) จากการประเมินประสิทธิภาพในการทำนาย Css ของ ลิเทียม พบว่า แบบจำลองของ Yukawa และคณะมี MAPE ต่ำกว่าวิธีดั้งเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 16.65 และ 24.01 ตามลำดับ, $P < 0.001$) โดยมีค่าสูงสุดและต่ำสุดของ APE เท่ากับร้อยละ 0.18 และ 37.75 ตามลำดับ ขณะที่วิธีดั้งเดิมมีค่าสูงสุดและต่ำสุดของ APE เท่ากับ ร้อยละ 0.03 และ 99.43 ตามลำดับ RMSE จากการใช้แบบจำลองของ Yukawa และวิธีดั้งเดิมมีค่าเท่ากับ 19.37 และ 30.84 ตามลำดับ เมื่อจัดแบ่งกลุ่มค่า APE ในการทำนายระดับยา ลิเทียมออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ ระดับต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ

15) ระดับปานกลาง (ร้อยละ 15 ถึง 30) และระดับสูง (มากกว่าร้อยละ 30) พบว่า Css ที่ทำนายได้จากแบบจำลองฯ มี APE อยู่ในระดับต่ำร้อยละ 45.7 ระดับปานกลางร้อยละ 42.9 และระดับสูงร้อยละ 11.4 ขณะที่วิธีดั้งเดิมมี APE ระดับต่ำร้อยละ 42.1 ระดับปานกลางร้อยละ 25.7 และระดับสูงร้อยละ 32.1 สรุปประสิทธิภาพการทำนาย (ตารางที่ 3)

การอภิปรายผล

ลิเทียมเป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบและมีค่าความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคลค่อนข้างสูง การติดตามระดับยาในเลือดจึงเป็นสิ่งจำเป็น เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับผลการรักษาที่เหมาะสมและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ระดับยาที่สัมพันธ์กับสภาวะคงที่ที่เหมาะสมในการรักษาคือ 0.6-1.5 mEq/L ทั้งนี้ขึ้นกับความรุนแรงของโรคและการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละราย โดยทั่วไปผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 90 จะตอบสนองต่อระดับยาที่ต่ำกว่า 1.2 mEq/L ส่วนระดับยาที่สัมพันธ์กับสภาวะคงที่ 1.2-1.5 mEq/L เป็นช่วงระดับยาต่ำสุดที่ทำให้เกิดพิษได้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจเกิดอาการพิษจากยาที่สัมพันธ์กับระดับยาต่ำกว่าช่วงนี้

ตารางที่ 3. ประสิทธิภาพของแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของ Yukawa และคณะเทียบกับวิธีดั้งเดิม

ค่าที่ทำนายได้	วิธีของ Yukawa	วิธีดั้งเดิม
ร้อยละความคลาดเคลื่อนสัมบูรณ์ในการทำนาย, จำนวน (ร้อยละ)		
ระดับต่ำ (< ร้อยละ 15)	64 (45.7)	59 (42.1)
ระดับปานกลาง (ร้อยละ 15-30)	60 (42.9)	36 (25.7)
ระดับสูง (> ร้อยละ 30)	16 (11.4)	45 (32.1)
ค่าเฉลี่ยของร้อยละความคลาดเคลื่อนสัมบูรณ์ในการทำนาย (พิสัย)	16.65 (0.18-37.75)	24.01 (0.03-99.43)
ค่ารากที่สองของความคลาดเคลื่อนเฉลี่ยกำลังสอง	19.37	30.84

เวลาที่เหมาะสมในการเก็บตัวอย่างเพื่อวัดระดับยาเทียมคือที่ เวลา 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยาเม็ดสุดท้ายเนื่องจากเป็นช่วงที่ยากระจายตัวสมบูรณ์แล้ว

การกำหนดขนาดยาเทียมในผู้ป่วยโดยวิธีดั้งเดิมจะทำโดยประมาณค่าอัตราการกำจัดยาเทียมของผู้ป่วยจากค่า creatinine clearance และกำหนด Css ของยาเทียมที่ต้องการ จากนั้นจึงนำข้อมูลนี้มาคำนวณขนาดยาอย่างไรก็ตามเนื่องจากความผันแปรของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคลของยาเทียมค่อนข้างสูง จึงได้มีผู้พัฒนาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาเทียมขึ้น เพื่ออธิบายถึงปัจจัยที่ส่งผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้ จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า แบบจำลองฯ ส่วนใหญ่ที่ถูกพัฒนาขึ้นนั้น สร้างจากกลุ่มตัวอย่างชาวอเมริกันและชาวยุโรป (12-16) ซึ่งอาจมีลักษณะทางประชากรที่แตกต่างจากชาวเอเชีย โดยมีเพียง 2 แบบจำลองที่พัฒนาขึ้นจากกลุ่มตัวอย่างชาวเอเชีย ได้แก่ แบบจำลองของ Yukawa และคณะซึ่งพัฒนาโดยใช้กลุ่มตัวอย่างชาวญี่ปุ่น (11) และแบบจำลองของ Yu และคณะซึ่งพัฒนาโดยใช้กลุ่มตัวอย่างชาวจีน (17) การนำแบบจำลองเหล่านี้มาใช้ในกลุ่มตัวอย่างชาวไทยควรมีการประเมินค่าอคติและค่าความแม่นยำของแบบจำลองในการทำนายก่อนในการศึกษานี้กลุ่มผู้วิจัยเลือกแบบจำลองของ Yukawa และคณะมาทดสอบ เนื่องจากเป็นแบบจำลองที่สร้างจากข้อมูลระดับยาเทียมที่สภาวะคงที่ และกลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วชาวเอเชียซึ่งน่าจะมีลักษณะทางประชากรใกล้เคียงกับผู้ป่วยชาวไทยมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มตัวอย่างชาวยุโรป ส่วนแบบจำลองของ Yu และคณะซึ่งพัฒนาจากตัวอย่างอาสาสมัครสุขภาพดีชาวจีน เป็นแบบจำลองแบบ 2 ห้อง โดยในแบบจำลองไม่พบตัวแปรที่ใช้ในการทำนายอัตราการกำจัดยาเทียม ซึ่งเป็นข้อจำกัดในการอ้างอิงไปยังกลุ่มผู้ป่วยเนื่องจากผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วอาจมีลักษณะทางสรีรวิทยาที่แตกต่างจากอาสาสมัครสุขภาพดีซึ่งอาจส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาเทียมได้

ผลการประเมินประสิทธิภาพแสดงให้เห็นว่า การทำนายระดับยาเทียมโดยใช้แบบจำลองของ Yukawa และคณะ มีค่าอคติต่ำกว่าวิธีดั้งเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีค่าความแม่นยำในการทำนายสูงกว่าวิธีดั้งเดิม โดยดูได้จาก MAPE และ RMSE ตามลำดับ หากค่าเหล่านี้ต่ำแสดงว่า การทำนายมีอคติต่ำและความแม่นยำสูง ทั้งนี้

อาจเนื่องมาจากลักษณะของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้ค่อนข้างคล้ายคลึงกับกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการพัฒนาแบบจำลองของ Yukawa และคณะ เช่น ช่วงอายุ น้ำหนัก และระดับ serum creatinine นอกจากนี้ยังพบว่า การทำนายโดยวิธีดั้งเดิมมี APE ที่จัดอยู่ในกลุ่มความคลาดเคลื่อนสูง (มากกว่าร้อยละ 30) มากกว่าการใช้แบบจำลองของ Yukawa และคณะ แสดงให้เห็นว่า การใช้วิธีดั้งเดิมนี้อาจเกิดความคลาดเคลื่อนในการทำหนดขนาดยาเทียมแก่ผู้ป่วยในระดับสูง มากกว่าวิธีของ Yukawa และคณะ ประสิทธิภาพของแบบจำลองของ Yukawa ในการศึกษาที่สอดคล้องกับการศึกษาของพรพิริักษ์ สุวรรณที่พบว่าแบบจำลองของ Yukawa มีประสิทธิภาพในการทำนายระดับยาเทียมในผู้ป่วยชาวไทยได้ดี (25)

เมื่อพิจารณาถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่มีอิทธิพลต่อการประมาณค่าอัตราการกำจัดยาเทียมพบว่า การทำนายโดยใช้แบบจำลองของ Yukawa และคณะ อาศัยลักษณะทางประชากรของผู้ป่วย คือ อายุ น้ำหนัก และระดับ serum creatinine ขณะที่วิธีดั้งเดิมอาศัยค่า creatinine clearance ของผู้ป่วยที่คำนวณโดยใช้สมการของ Cockcroft-Gault ซึ่งประกอบด้วยตัวแปร คือ อายุ น้ำหนัก ระดับ serum creatinine และเพศ อย่างไรก็ตามแบบจำลองของ Yukawa และคณะได้จัดแบ่งกลุ่มอายุของผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี และอายุน้อยกว่า 50 ปี โดยปัจจัยด้านอายุไม่ส่งผลต่ออัตราการกำจัดยาเทียมในกลุ่มที่อายุน้อยกว่า 50 ปี แต่ในกลุ่มที่อายุมากกว่า 50 ปี ผู้ป่วยจะมีอัตราการกำจัดยาเทียมลดลง 0.634 ลิตรต่อวัน ทุกๆ 1 ปีที่อายุเพิ่มขึ้น การแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มนี้ สอดคล้องกับหลักการทางสรีรวิทยาของร่างกาย ในแง่ที่ประสิทธิภาพการทำงานของไตในกลุ่มผู้สูงอายุจะลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ใหญ่ ซึ่งจัดเป็นข้อดีของแบบจำลองฯ ในการทำนายอัตราการกำจัดยาเทียม

ยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยาเทียมในการศึกษานี้ ได้แก่ risperidone, diazepam, clonazepam และ perphenazine ซึ่งไม่จัดเป็นตัวแปรที่ใช้ในการทำนายอัตราการกำจัดยาเทียมในแบบจำลองของ Yukawa และคณะ อย่างไรก็ตามยาเทียมถูกกำจัดออกทางไตเป็นหลัก (มากกว่าร้อยละ 80) (8) ขณะที่ risperidone, diazepam, clonazepam และ perphenazine ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยกลุ่มเอนไซม์ cytochrome P450 เป็นหลัก (26) การได้รับยาเหล่านี้ร่วมด้วยจึงไม่น่าจะส่งผลต่ออัตราการกำจัดยาและ

ระดับยาเสพติด กลุ่มยาที่มักเกิดอันตรกิริยากับลิเทียม ได้แก่ ยาต้านการอักเสบกลุ่ม NSAIDs ซึ่งส่งผลลดอัตราการกำจัดยาเสพติดผ่านการลดอัตราการไหลเวียนเลือดที่ไปเลี้ยงไต และยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ที่ออกฤทธิ์เพิ่มการดูดกลับของโซเดียมที่หลอดไตส่วนต้น ซึ่งจะส่งผลเพิ่มการดูดซึมกลับของลิเทียมเพิ่มขึ้น เป็นต้น (27, 28)

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่ ข้อมูลในการศึกษาได้จากการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยใน จึงไม่สามารถตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลได้ เช่น เวลาในการเก็บตัวอย่างเลือดที่บันทึกไว้ในฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์อาจเป็นเวลาที่แพทย์สั่งให้มีการตรวจวัดระดับยา แต่การเก็บตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยจริงอาจเกิดขึ้นหลังจากนั้น ทำให้ระดับยาเสพติดที่วัดได้จริงต่ำกว่าที่ควรจะเป็น นอกจากนี้กลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้ยังเป็นกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ทั้งสิ้น (อายุมากกว่า 16 ปี) จึงทำให้ไม่ทราบประสิทธิภาพของแบบจำลองในการทำนายระดับยาเสพติดในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก ข้อจำกัดประการสุดท้ายของการศึกษานี้คือการเลือกใช้แบบจำลองแบบ 1 ห้องในการทำนายระดับยาเสพติด เนื่องจากลิเทียมเป็นยาที่มีลักษณะการกระจายตัวแบบ 2 ห้อง อย่างไรก็ตามข้อมูลที่ได้จากกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้เป็นข้อมูลระดับยาต่ำสุดที่สภาวะคงที่ ซึ่งเป็นช่วงที่ยามีการกระจายตัวเข้าสู่สมดุลแล้ว ดังนั้นการเลือกใช้แบบจำลองแบบ 1 ห้องในการทำนายระดับยาเสพติดจึงไม่น่าส่งผลต่อผลการศึกษานี้

สรุปผล

แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของ Yukawa และคณะมีประสิทธิภาพในการทำนายอัตราการกำจัดยา และระดับยาเสพติดอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ ซึ่งดูจากค่าอคติและค่าความแม่นยำในการทำนาย โดยแบบจำลองดังกล่าวมีค่าอคติในการทำนายต่ำกว่าการใช้วิธีดั้งเดิม และมีค่าความแม่นยำในการทำนายสูงกว่าการใช้วิธีดั้งเดิม ดังนั้นการกำหนดขนาดยาเสพติดที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วยแต่ละรายอาจพิจารณาเลือกใช้แบบจำลองของ Yukawa และคณะในการประมาณค่าอัตราการกำจัดยาเสพติดแทนการใช้วิธีดั้งเดิม

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากมหาวิทยาลัยนครสวรรค์ (Grant Number R2560C044) กลุ่มผู้วิจัยขอขอบ

คุณเจ้าหน้าที่ศูนย์คอมพิวเตอร์ และหน่วยงานเวชระเบียนสถาบันจิตเวชศาสตร์ สมเด็จพระเจ้าพี่นางเธอ เจ้าสุทนต์วงศา ที่ช่วยอำนวยความสะดวกข้อมูลผู้ป่วยในงานวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Arch Gen Psychiat. 2007;64:543-52.
2. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Arch Gen Psychiat. 2011;68:241-51.
3. Sayers J. The world health report 2001-Mental health: new understanding, new hope. Bull World Health Organ 2001; 79: 1085.
4. Belmaker R. Bipolar disorder. N Engl J Med. 2004; 351: 476-86.
5. Price AL, Marzani-Nissen GR. Bipolar disorders: a review. Am Fam Physician. 2012;85:483-93.
6. Sproule B. Lithium in bipolar disorder. Clin Pharmacokinet. 2002;41:639-60.
7. Bauer LA. Applied clinical pharmacokinetics. New York: McGraw-Hill; 2001.
8. Murphy JE. Clinical pharmacokinetics. 5th ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2011.
9. Winter ME. Basic clinical pharmacokinetics. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2010.
10. Huang HC, Chang YL, Lan TH, Chiu HJ, Liu WM, Lee T. Prediction of optimal lithium doses for Taiwanese psychiatric patients. J Clin Pharm Ther. 2008; 33: 115-21.
11. Yukawa E, Nomiyama N, Higuchi S, Aoyama T. Lithium population pharmacokinetics from routine clinical data: role of patient characteristics for estimating dosing regimens. Ther Drug Monit 1993; 15: 75-82.

12. ElDesoky ES, Kumar V, Alorainy MS, Hamdi MM, Derendorf H. Estimation of lithium clearance from routine clinical data in Egyptian bipolar patients. A population pharmacokinetic approach. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46: 617-26.
13. Findling RL, Landersdorfer CB, Kafantaris V, Pavuluri M, McNamara NK, McClellan J, et al. First-dose pharmacokinetics of lithium carbonate in children and adolescents. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30: 404-10.
14. Jermain D, Crismon M, Martin ES 3rd. Population pharmacokinetics of lithium. *Clin Pharm* 1991;10: 376-81.
15. Landersdorfer CB, Findling RL, Frazier JA, Kafantaris V, Kirkpatrick CM. Lithium in paediatric patients with bipolar disorder: implications for selection of dosage regimens via population pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2017; 56: 77-90.
16. Perez-Castello I, Mangas-Sanjuan V, Gonzalez-Garcia I, Gonzalez-Alvarez I, Bermejo M, Marco-Garbayo JL, et al. Population pharmacokinetic model of lithium and drug compliance assessment. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26:1868-76.
17. Yu W, Sun X, Li Y, Li M, Wang K, Li H. Population pharmacokinetics of lithium carbonate in young male healthy Chinese volunteers. *Pharmacopsychiatry* 2016; 49: 177-81.
18. Zetin M, Garber D, de Antonio M, Schlegel A, Feureisen S, Fieve R, et al. Prediction of lithium dose: a mathematical alternative to the test-dose method. *J Clin Psychiatry*. 1986; 47: 175-8.
19. Lobeck F, Nelson M, Evans R, Hornstra R. Evaluation of four methods for predicting lithium dosage. *Clin Pharm* 1987; 6:230-3.
20. Cooper TB, Bergner PE, Simpson GM. The 24-hour serum lithium level as a prognosticator of dosage requirements. *Am J Psychiat*. 1973;130:601-3.
21. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: population pharmacokinetics [online]. 1999. [cited Jun 9, 2018]. Available from: www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/UCM072137.pdf.
22. Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics II: estimation methods. *Ann Pharmacother* 2004; 38 :1907-15.
23. Owen JS, Fiedler-Kelly J. Introduction to model evaluation. In: Owen JS, Fiedler-Kelly J, editors. *Introduction to population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models*. New Jersey: Wiley; 2014. p. 21231.
24. Sukon P. Assessing accuracy and precision of developed equations in prediction of blood lithium levels in psychiatric patients in Khon Kaen Rajanagarindra Psychiatric Hospital. *Isan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013;9:82-93.
25. Suwan P. Prediction of steady state serum lithium concentrations by population models [master thesis]. Nakhon Pathom : Silpakorn University; 2004.
26. MICROMEDEX® [database on the internet]. Colorado: Thomson Reuters (Healthcare); c 1974-2009. DRUGDEX® System, Risperidone, diazepam, clonazepam, perphenazine; [cited 2018 Jun 4] . Available from: www.thomsonhc.com.
27. Handler J. Lithium and antihypertensive medication: a potentially dangerous interaction. *J Clin Hypertens*. 2009;11: 738-42.
28. Finley PR, Warner MD, Peabody CA. Clinical relevance of drug interactions with lithium. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 172-91.