

เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชัก ณ สถาบันประสาทวิทยา

นางสาวอัญชลี อรรถอินทรีย์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2556

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

POPULATION PHARMACOKINETICS OF PHENOBARBITAL IN EPILEPTIC PATIENTS
AT PRASAT NEUROLOGICAL INSTITUTE

Miss Anchalee Attainsee

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy Practice

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2013

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลใน
	ผู้ป่วยโรคลมชัก ณ สถาบันประสาทวิทยา
โดย	นางสาวอัญชลี อรรถอินทรีย์
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.จิตติมา วัฒนวิจิตรกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	นายแพทย์สมชาย โทวณะบุตร

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพ็ชร สกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.จิตติมา วัฒนวิจิตรกุล)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(นายแพทย์สมชาย โทวณะบุตร)

.....กรรมการ
(อาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.สิริพรรณ พัฒนาฤดี)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.มนัส พงษ์ชัยเดชา)

อัญชลี อรรถอินทรีย์ : เกสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชัก
ณ สถาบันประสาทวิทยา. (POPULATION PHARMACOKINETICS OF
PHENOBARBITAL IN EPILEPTIC PATIENTS AT PRASAT NEUROLOGICAL
INSTITUTE) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : อ. ดร.ธิดิมา วัฒนวิจิตรกุล, อ.ที่ปรึกษา
วิทยานิพนธ์ร่วม : นพ.สมชาย โควณะบุตร, 115 หน้า.

วัตถุประสงค์ เพื่อสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้ประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัช
จลนศาสตร์ และหาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชัก

วิธีดำเนินการวิจัย เกสัชจลนศาสตร์ประชากรวิเคราะห์ได้จากผลตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยา
ฟิโนบาร์บิทัลในเลือดที่ได้จากการปฏิบัติงานประจำ 265 ตัวอย่าง ของผู้ป่วยโรคลมชักจำนวน 164 ราย ที่เข้ารับ
การรักษาในแผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา ถูกวิเคราะห์ด้วยวิธี nonlinear mixed effects
modeling โดยใช้โปรแกรม NONMEM ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิโนบาร์บิทัลสามารถอธิบายได้ด้วย
แบบจำลองแบบหนึ่งห้อง ซึ่งมีการดูดซึมยาและการกำจัดยาแปรผันตรงกับความเข้มข้นของยา วิธี first-order
conditional estimation method with interaction (FOCEI) ถูกใช้เพื่อวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัช
จลนศาสตร์ร่วมกับหาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์จากวิธี stepwise forward addition และ stepwise backward
elimination ความผันแปรระหว่างบุคคล และความผันแปรจากสาเหตุอื่นอธิบายโดยใช้แบบจำลอง proportional
model และทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองด้วยวิธี bootstrap จากการสุ่มตัวอย่างทั้งหมด 1,000 กลุ่ม

ผลการวิจัย ฟิโนบาร์บิทัลมีอัตราการกำจัดยา (apparent oral clearance, CL/F) เท่ากับ 0.214 ลิตรต่อ
ชั่วโมง ปริมาตรการกระจายยา เท่ากับ 24.3 ลิตร และค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา เท่ากับ 1.33 ต่อชั่วโมง ปัจจัยที่มีผล
ต่ออัตราการกำจัดยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การใช้กรดโปรอิกแอซิด (valproic acid, VPA) ร่วม และน้ำหนัก
ตัว (body weight, BW) อธิบายความสัมพันธ์ได้ดังสมการ CL/F (ลิตรต่อชั่วโมง) = $0.224 \times (1 - (0.229 \times VPA)) \times$
 $(1 + 0.0105 \times (BW - 57))$ ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยา และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่น
เท่ากับร้อยละ 19.52 และ 24.15 ตามลำดับ ค่าพารามิเตอร์จาก final model และจากการทดสอบด้วยวิธี bootstrap มี
ค่าใกล้เคียงกัน และอยู่ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

สรุปผลการวิจัย การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลที่ได้ข้อมูลผู้ป่วยจากการ
ปฏิบัติงานประจำ มีแบบจำลองที่เหมาะสม โดยอธิบายด้วยลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบหนึ่งห้อง มีการดูดซึม
ยาและการกำจัดยาแปรผันตรงกับความเข้มข้นของยา ซึ่งปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาของฟิโนบาร์บิทัล ได้แก่
การใช้กรดโปรอิกแอซิดร่วม และน้ำหนักตัว

ภาควิชา..... เกสัชกรรมปฏิบัติ..... ลายมือชื่อนิสิต.....
สาขาวิชา..... เกสัชกรรมคลินิก..... ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....
ปีการศึกษา..... 2556..... ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

5476230333 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS : EPILEPSY / PHENOBARBITAL / POPULATION PHARMACOKINETICS / NONLINEAR MIXED EFFECTS MODELING / NONMEM

ANCHALEE ATTAINSEE : POPULATION PHARMACOKINETICS OF PHENOBARBITAL IN EPILEPTIC PATIENTS AT PRASAT NEUROLOGICAL INSTITUTE. ADVISOR : THITIMA WATTANAVIJITKUL, Ph.D., CO-ADVISOR : SOMCHAI TOWANABUT, M.D., 115 pp.

Objectives: To develop a population pharmacokinetic model to estimate the pharmacokinetic parameters and factors influencing phenobarbital pharmacokinetics in epileptic patients.

Methods: Population pharmacokinetics of phenobarbital was analyzed from 265 clinically routine phenobarbital concentrations of 164 patients at Prasat Neurological Institute using the nonlinear mixed effects modeling approach as implemented in NONMEM program. Phenobarbital pharmacokinetics was best described by one compartment model with first-order absorption and elimination. First-order conditional estimation method with interaction (FOCEI) was used for parameter estimation. Covariate models were built using stepwise forward addition and stepwise backward elimination. Interindividual variability (IIV) and residual unexplained variability (RUV) were estimated using a proportional model. Model validation was performed using 1,000 bootstrap runs.

Results: The apparent oral clearance (CL/F) of phenobarbital was 0.214 L/h, apparent volume of distribution (Vd/F) was 24.3 L and absorption rate constant (Ka) was fixed to 1.33 h⁻¹. Co-administered valproic acid (VPA) and body weight (BW) were significant covariates on CL/F as follows: CL/F (L/h) = 0.224 x (1 - (0.229 x VPA)) x (1 + 0.0105 x (BW - 57)). The IIV of CL/F and RUV (%CV) were 19.52% and 24.15%, respectively. The parameter estimates from bootstrap procedure to range obtained 95% confidence interval and were comparable with the values obtained from final model.

Conclusions: Phenobarbital pharmacokinetics from routine clinical data was best described by one compartment model with first-order absorption and elimination. Co-administered valproic acid and body weight were significant covariates on CL/F of phenobarbital.

Department : Pharmacy Practice Student's Signature

Field of Study : Clinical Pharmacy Advisor's Signature

Academic Year : 2013 Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้สำเร็จลงได้ด้วยความช่วยเหลือและสนับสนุนจากหลายท่าน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ อาจารย์ ดร.ชิตมา วัฒนวิจิตรกุล และนายแพทย์ สมชาย โทวณะบุตร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่กรุณาช่วยเหลือเป็นที่ปรึกษา ให้ความรู้ และคำแนะนำ ตลอดจนควบคุมการวิจัยอย่างใกล้ชิดจนสิ้นสุดการวิจัย

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการสถาบันประสาทวิทยา และหน่วยงานต่าง ๆ ที่อนุญาตให้ ทำการศึกษาวิจัยในสถาบันประสาทวิทยา ตลอดจนให้ความร่วมมือ และช่วยเหลือในการทำวิจัย ครั้งนี้

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ อาจารย์ ดร.สิริพรรณ พัฒนาฤดี และรองศาสตราจารย์ ดร.มนัส พงษ์ชัยเดชา ที่กรุณาให้คำแนะนำและข้อเสนอแนะ เกี่ยวกับงานวิจัยด้วยดีมาตลอด

ขอขอบพระคุณอาจารย์ทุกท่านในภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ส่งเสริมและสนับสนุนการวิจัย

ขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่สนับสนุนทุนอุดหนุนในการทำวิจัยครั้งนี้

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยใคร่ขอขอบพระคุณบิดา มารดา พี่น้อง เพื่อนนิสิต ตลอดจนผู้ที่เกี่ยวข้องทุกท่านที่คอยให้คำแนะนำ และเป็นกำลังใจแก่ผู้วิจัยเสมอมา จนทำให้วิทยานิพนธ์นี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ฉ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
สมมติฐานของการวิจัย.....	4
ขอบเขตของการวิจัย.....	4
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	5
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	6
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	7
ข้อมูลของยาฟิโนบาร์บิทัล.....	7
เภสัชจลนศาสตร์ประชากร.....	17
งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัล.....	22
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	42
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	42
เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่าง.....	43
อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	43
ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย.....	44
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	49
ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และขนาดยาฟิโนบาร์บิทัล.....	49
การใช้ยากลั่นชั๊ก และการตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือด..	51
การวิเคราะห์หา base model.....	53

	หน้า
การวิเคราะห์หา covariate model และ final model.....	59
การทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองด้วยวิธี bootstrap.....	72
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย.....	73
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	80
สรุปผลการวิจัย.....	80
ข้อเสนอแนะ.....	81
รายการอ้างอิง.....	82
ภาคผนวก.....	89
ภาคผนวก ก แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	90
ภาคผนวก ข แบบบันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ.....	91
ภาคผนวก ค แบบบันทึกข้อมูลการใช้ยา และการตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยา ในเลือด.....	92
ภาคผนวก ง หนังสือรับรอง โครงการวิจัยคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา..	93
ภาคผนวก จ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และขนาดยา.....	97
ภาคผนวก ฉ การประเมินหา statistical model ที่เหมาะสม.....	104
ภาคผนวก ช ชุดคำสั่ง โปรแกรม NONMEM ของ base model.....	105
ภาคผนวก ซ ชุดคำสั่ง โปรแกรม NONMEM ของ final model.....	109
ภาคผนวก ฌ การปรับขนาดยาฟิโนบาร์บิทัล.....	113
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	115

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ยาที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือด....	13
ตารางที่ 2 ยาชนิดอื่นที่มีระดับยาในเลือดเปลี่ยนแปลงเมื่อให้ร่วมกับยาฟิโนบาร์บิทัล.....	15
ตารางที่ 3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัล.....	37
ตารางที่ 4 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และขนาดยาฟิโนบาร์บิทัล..	50
ตารางที่ 5 การใช้ยากันชัก.....	51
ตารางที่ 6 จำนวนครั้งของการวัดความเข้มข้นของระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือด.....	52
ตารางที่ 7 ความเข้มข้นของระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือด.....	52
ตารางที่ 8 การประเมินหา statistical model ที่เหมาะสม.....	54
ตารางที่ 9 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของ base model.....	56
ตารางที่ 10 ค่า objective function value ของ covariate model ในขั้นตอนที่ 1 ของ stepwise forward addition และผลต่างของค่า objective function value เมื่อเปรียบเทียบกับ base model.....	61
ตารางที่ 11 ค่า objective function value ของ covariate model ในขั้นตอนที่ 2 ของ stepwise forward addition และผลต่างของค่า objective function value เมื่อเปรียบเทียบกับ base covariate model.....	62
ตารางที่ 12 ค่า objective function value ของ covariate model ในขั้นตอนที่ 3 ของ stepwise forward addition และผลต่างของค่า objective function value เมื่อเปรียบเทียบกับ base covariate model.....	63
ตารางที่ 13 ค่า objective function value ของ covariate model ในขั้นตอนที่ 4 ของ stepwise forward addition และผลต่างของค่า objective function value เมื่อเปรียบเทียบกับ base covariate model.....	64
ตารางที่ 14 ค่า objective function value ของ covariate model ในขั้นตอนที่ 1 ของ stepwise backward elimination และผลต่างของค่า objective function value เมื่อเปรียบเทียบกับ full model.....	66

ตารางที่ 15 ค่า objective function value ของ covariate model ในขั้นตอนที่ 2 ของ stepwise backward elimination และผลต่างของค่า objective function value เมื่อเปรียบเทียบกับ full model.....	66
ตารางที่ 16 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของ final model.....	67
ตารางที่ 17 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของยาฟิโนบาร์บิทัล จาก final model และการทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองด้วยวิธี bootstrap.....	72

สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยาฟีโนบาร์บิทัล.....	7
ภาพที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาฟีโนบาร์บิทัลในเลือดที่วัดได้ และเวลาที่เจาะวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือดหลังให้ยามื้อสุดท้าย (time after dose)..	55
ภาพที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่าง observed concentration กับ individual predicted concentration (IPRED) ของ base model.....	57
ภาพที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่าง observed concentration กับ population predicted concentration (PRED) ของ base model.....	57
ภาพที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า conditional weighted residuals (CWRES) กับ population predicted concentration (PRED) ของ base model	58
ภาพที่ 6 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า conditional weighted residuals (CWRES) กับเวลาที่เจาะวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือดหลังให้ยามื้อสุดท้ายของ base model.....	58
ภาพที่ 7 ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการกำจัดยาฟีโนบาร์บิทัล และปัจจัยที่เป็นข้อมูลแบบต่อเนื่อง.....	68
ภาพที่ 8 ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการกำจัดยาฟีโนบาร์บิทัล และปัจจัยที่เป็นข้อมูลแบบไม่ต่อเนื่อง.....	69
ภาพที่ 9 ความสัมพันธ์ระหว่าง observed concentration กับ individual predicted concentration (IPRED) ของ final model.....	70
ภาพที่ 10 ความสัมพันธ์ระหว่าง observed concentration กับ population predicted concentration (PRED) ของ final model.....	70
ภาพที่ 11 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า conditional weighted residuals (CWRES) กับ population predicted concentration (PRED) ของ final model.....	71
ภาพที่ 12 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า conditional weighted residuals (CWRES) กับเวลาที่เจาะวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือดหลังให้ยามื้อสุดท้ายของ final model.....	71

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

สัญลักษณ์และคำย่อ	คำอธิบาย
ALB	Albumin
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase
APGR	Apgar score
AST	Aspartate aminotransferase
BUN	Blood urea nitrogen
BW	Body weight
CAPD	Continuous ambulatory peritoneal dialysis
CBZ	Carbamazepine
CI	Confidence interval
CL/F	Apparent oral clearance
Co-med	Co-medication
Conc	Concentration
COV	Covariate
CrCL	Creatinine clearance
CV	Coefficient of variation
CWRES	Conditional weighted residuals
CYP	Cytochrome P450
dL	Decilitre
dOFV	Difference of the objective function value
F	Bioavailability
FOCEI	First-order conditional estimation method with interaction
g	Gram
GA	Gestational age
GABA	Gamma aminobutyric acid
h	Hour
IIV	Interindividual variability

สัญลักษณ์และคำย่อ	คำอธิบาย
IPRED	Individual predicted concentration
Ka	Absorption rate constant
kg	Kilogram
L	Litre
mg	Milligram
min	Minute
NONMEM	Nonlinear mixed effects model
OFV	Objective function value
PB	Phenobarbital
PHT	Phenytoin
PNA	Postnatal age
PRED	Population predicted concentration
RSE	Relative standard error
RUV	Residual unexplained variability
Scr	Serum creatinine
SE	Standard error
SMID	Severe motor and intellectual disabilities
UGTs	Uridine diphospho-glucuronosyltransferase
Vd/F	Apparent volume of distribution
VPA	Valproic acid

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคลมชัก (epilepsy) จัดเป็นโรคทางระบบประสาทที่พบบ่อยทั่วโลก^[1] ปี พ.ศ. 2548 องค์การอนามัยโลกศึกษาใน 105 ประเทศ พบว่าความชุกของโรคลมชักในประเทศที่กำลังพัฒนาสูงกว่าประเทศที่พัฒนาแล้ว โดยประเทศที่กำลังพัฒนาพบ 10 รายต่อประชากร 1,000 ราย ประเทศที่พัฒนาแล้วพบ 8 รายต่อประชากร 1,000 ราย ทั่วโลกพบเฉลี่ย 9 รายต่อประชากร 1,000 ราย^[2, 3] ประเทศไทยมีการศึกษาในปี พ.ศ. 2552 โดยสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย พบว่าโรคลมชักเป็นโรคทางระบบประสาทที่พบบ่อยมากเป็นอันดับ 3 รองจากโรคอัมพฤกษ์อัมพาต และปวดศีรษะ มีความชุกประมาณ 7 รายต่อประชากร 1,000 ราย^[3]

ปัจจุบันการรักษาโรคลมชักมีหลายวิธี โดยวิธีการรักษาหลัก ๆ ได้แก่ การผ่าตัด (surgical treatment) และการใช้ยากันชัก (antiepileptic drugs) ซึ่งการใช้ยากันชักเป็นวิธีที่นิยม และมีประสิทธิภาพในการรักษามากที่สุด โดยเริ่มจากการใช้ยาชนิดเดียว (monotherapy) ถ้าไม่ได้ผลจึงปรับมาใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน (polytherapy)^[4] เพื่อลดความถี่และความรุนแรงของอาการชักให้ได้มากที่สุด และเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาน้อยที่สุด^[5] การใช้ยากันชักสามารถลดอัตราการเกิดอาการชักซ้ำได้ร้อยละ 25-50 หลังจากผู้ป่วยเกิดอาการชักครั้งแรก และร้อยละ 60-70 ของผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักในระยะยาวพบว่าผู้ป่วยจะหายจากโรคลมชักได้โดยไม่มีอาการชักเกิดขึ้นเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2-5 ปี รวมทั้งช่วยลดอัตราการตายและป้องกันการเกิดอาการชักต่อเนื่องได้^[3, 6, 7]

ยาฟีนobarbital เป็นยากันชักกลุ่มบาร์บิทูเรต (barbiturates) ใช้ในการรักษาอาการชักเฉพาะที่ (partial seizures) และอาการชักเกร็งกระตุกทั้งตัว (generalized tonic-clonic seizures)^[4, 8-13] นอกจากนี้ยังใช้รักษาภาวะนอนไม่หลับ (insomnia) และวิตกกังวล (anxiety)^[5, 9, 14] ยาฟีนobarbital มีการใช้มายาวนาน และยังใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน โดยเฉพาะในประเทศที่กำลังพัฒนา^[1, 2, 11, 15] รวมทั้งประเทศไทย เนื่องจากเป็นยาที่ควบคุมอาการชักได้ดี^[1, 10, 11, 14] มีค่าครึ่งชีวิตยาวประมาณ 4-5

วัน จึงสามารถให้ยาเพียงวันละหนึ่งครั้ง ทำให้ช่วยลดปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยได้^[1, 10] นอกจากนี้ยายังมีราคาถูกเมื่อเทียบกับยากันชักชนิดอื่น^[1, 11, 16, 17] สามารถบริหารยาได้หลายรูปแบบ ได้แก่ รูปแบบรับประทาน นิดเข้าหลอดเลือดดำ และนิตเข้ากล้ามเนื้อ^[9-12] แต่เนื่องจากยานี้ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้บ่อย เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาหลายชนิด และช่วงการรักษาแคบคือ 15-40 มิลลิกรัมต่อลิตร^[5, 9, 10, 13] จึงต้องมีการติดตามวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือด ซึ่งถ้าระดับยาดำกว่าช่วงการรักษา ยาที่ได้รับอาจไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาที่เพียงพอ แต่ถ้าสูงกว่าช่วงการรักษาอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เช่น กดประสาทส่วนกลางทำให้เกิดอาการง่วงนอน (sedation) ตากระตุก (nystagmus) มึนงง (dizziness) เดินเซ (ataxia)^[6, 9-12, 16, 18] และมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมอารมณ์และการรับรู้^[9-13, 16, 18] ถ้าระดับยาสูงถึง 100-150 มิลลิกรัมต่อลิตร จะยับยั้งการทำงานของสมองทำให้หมดสติ กดการหายใจจนอาจเสียชีวิตได้^[9, 11, 16] การตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือดจึงเป็นสิ่งสำคัญที่ใช้ในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมถึงแม้ว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิโนบาร์บิทัลจะมีความสัมพันธ์กับขนาดยาเป็นแบบเส้นตรง (linear pharmacokinetics) ทำให้การเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นของระดับยาในเลือดมีความแปรผันตรงกับการเปลี่ยนแปลงของขนาดยา แต่ในการปรับขนาดยาไม่ได้ขึ้นกับความเข้มข้นของระดับยาในเลือดเพียงอย่างเดียว ต้องมีการพิจารณาร่วมกับปัจจัยต่าง ๆ ของแต่ละบุคคลด้วย^[10, 12, 19] เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายมีคุณลักษณะที่แตกต่างกัน เช่น อายุ น้ำหนักตัว เพศ และการใช้ยาอื่นร่วม ซึ่งปัจจัยเหล่านี้อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิโนบาร์บิทัล ได้แก่ ค่าอัตราการกำจัดยา (apparent oral clearance, CL/F) ปริมาตรการกระจายยา (apparent volume of distribution, Vd/F) และค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา (absorption rate constant, Ka)^[20-24]

ปัจจุบันมีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetics) มากขึ้น ซึ่งเป็นการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ เพื่อนำมาใช้ประมาณค่าพารามิเตอร์เฉลี่ยทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ค่าความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability, IIV) ของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual unexplained variability, RUV) ร่วมกับพิจารณาปัจจัยต่าง ๆ ของผู้ป่วยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์เฉลี่ยทางเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากรเป้าหมาย เพื่อใช้เป็นแนวทางในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย^[22, 25-27]

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชักที่ผ่านมายังมีอยู่อย่างจำกัด คือ การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในทารกและเด็ก และมีเพียงการศึกษาในต่างประเทศ ได้แก่ ประเทศเกาหลี ญี่ปุ่น จีน และสหรัฐอเมริกา^[28-35] แต่ยังไม่มีการศึกษาในประเทศไทย ทั้งนี้ยังมีข้ออยู่อย่างแพร่หลายในผู้ป่วยไทยทุกช่วงอายุ ผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิโนบาร์บิทัลแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยาฟิโนบาร์บิทัลที่มีอายุหรือน้ำหนักตัวที่ต่างกันจะมีอัตราการกำจัดยา และ ปริมาณการกระจายยาที่ต่างกัน^[9, 28-37] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยากันชักที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิโนบาร์บิทัล เนื่องจากยาฟิโนบาร์บิทัลถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ได้แก่ CYP 2C9, 2C19 และ 2E1 รวมทั้งเอนไซม์ uridine diphospho-glucuronosyltransferase (UGTs) ได้แก่ UGT1A4 ทำให้เกิดความแตกต่างระหว่างบุคคลสูง โดยเฉพาะเมื่อให้ร่วมกับยาที่มีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ (enzyme inducer) เช่น ยาเฟนิทอยน์ และยาคาร์บามาซีปีน เป็นต้น หรือยาที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ (enzyme inhibitor) เช่น ยาวัลโปรอิกแอซิด เป็นต้น ซึ่งเป็นยากันชักที่มักจะใช้ร่วมกับยาฟิโนบาร์บิทัล จึงมีผลทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาต่อกัน ส่งผลให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เปลี่ยนแปลงได้ เช่น เมื่อผู้ป่วยได้รับยาฟิโนบาร์บิทัลร่วมกับยาวัลโปรอิกแอซิด ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงยาผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ได้แก่ CYP 2C9 และ 2C19 เช่นเดียวกัน ยาวัลโปรอิกแอซิดจะไปยับยั้งเอนไซม์ทำให้การเปลี่ยนแปลงยาฟิโนบาร์บิทัลที่ตับลดลง อัตราการกำจัดยาลดลง ส่งผลให้ระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือดเพิ่มขึ้นจนอาจก่อให้เกิดพิษได้^[15, 30, 38-44] จากปัจจัยต่าง ๆ ที่กล่าวมาข้างต้นเป็นเหตุผลให้ผู้วิจัยตระหนักว่าควรมีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชักในประเทศไทย โดยการนำโปรแกรม nonlinear mixed effects model (NONMEM) มาใช้ในการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร และหาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิโนบาร์บิทัล เพื่อใช้เป็นแนวทางในการปรับขนาดยาฟิโนบาร์บิทัลให้เหมาะสมกับผู้ป่วยโรคลมชักแต่ละราย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากที่สุด

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. สร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชัก
2. หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชัก
3. หาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชัก

สมมติฐานของการวิจัย

1. ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีโนบาร์บิทัลที่ได้จากการปฏิบัติงานประจำสามารถอธิบายได้ด้วยแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบหนึ่งห้อง (one compartment model) ซึ่งมีการดูดซึมยา และการกำจัดยาแปรผันตรงกับความเข้มข้นของยา (first order absorption and elimination)
2. ปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีโนบาร์บิทัล คือ อายุ น้ำหนักตัว เพศ ค่าการกำจัดครีเอตินิน (creatinine clearance, CrCL) ระดับแอลบูมิน (albumin, ALB) ระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) ระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) และยากันชักอื่นที่ใช้ร่วม ได้แก่ ยาเฟนิทอยน์ ยาวัลโปรอิกแอซิด และยาคาร์บามาซีปีน

ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยาฟีโนบาร์บิทัล และเข้ารับการรักษานในแผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร โดยการเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก และฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ของสถาบันประสาทวิทยาระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2548 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2555

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. ผู้ป่วยโรคลมชัก

หมายถึง ผู้ป่วยโรคลมชักอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยาฟีโนบาร์บิทัล และเข้ารับการรักษานในแผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร ในระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2548 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2555

2. ยาฟีโนบาร์บิทัลรูปแบบรับประทาน

หมายถึง ยาฟีโนบาร์บิทัลชนิดเม็ด (tablet) ขององค์การเภสัชกรรมมีขนาดยา 30 มิลลิกรัม และ 60 มิลลิกรัม

3. ตัวแปรร่วม (covariates)

หมายถึง ปัจจัยที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีโนบาร์บิทัล ได้แก่ อายุ น้ำหนักตัว เพศ ค่าการกำจัดครีเอตินิน ระดับแอลบูมิน ระดับเอนไซม์ AST ระดับเอนไซม์ ALT และยากันชักอื่นที่ใช้อยู่ ได้แก่ ยาเฟนิทอยน์ วัลโปรอิกแอซิด และคาร์บามาซีปีน

4. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

หมายถึง ผลตรวจของค่าการทำงานของตับ ได้แก่ ระดับเอนไซม์ AST และ ALT ค่าระดับแอลบูมิน และค่าการทำงานของไต ได้แก่ ระดับ blood urea nitrogen (BUN) และ serum creatinine (Scr) ที่บันทึกในเวชระเบียนผู้ป่วยนอกหรือฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ของสถาบันประสาทวิทยา ในวันที่มีการตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาฟีโนบาร์บิทัลในเลือด หรือภายใน 6 เดือนก่อนวันที่มีการตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาฟีโนบาร์บิทัลในเลือด

5. ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา

หมายถึง ผู้ป่วยที่แพทย์บันทึกในเวชระเบียนผู้ป่วยนอกว่าไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา (non-compliance) ผู้ป่วยลืมนับรับประทานยา หรือขาดยา

6. แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร

หมายถึง สมการทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้ในการอธิบายปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชัก

7. ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic parameter)

หมายถึง ค่าพารามิเตอร์เฉลี่ยที่ได้จากการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัล ได้แก่ อัตราการกำจัดยา (CL/F) ปริมาตรการกระจายยา (Vd/F) และค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา (Ka)

8. ความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability, IIV)

หมายถึง ความผันแปรของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยแต่ละราย^[45, 46]

9. ความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual unexplained variability, RUV)

หมายถึง ความผันแปรที่เกิดจากสาเหตุอื่น นอกเหนือจากความผันแปรระหว่างบุคคล ซึ่งประกอบไปด้วย ความผันแปรภายในตัวบุคคล (intraindividual variability) ความผันแปรที่เกิดจากความผิดพลาดของการวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือด และความผิดพลาดที่เกิดจากความไม่เฉพาะเจาะจงของแบบจำลอง^[45, 46]

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้แบบจำลองและค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลที่สามารถอธิบายลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคลมชัก และได้ข้อมูลปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิโนบาร์บิทัล เพื่อใช้เป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยาฟิโนบาร์บิทัลที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย ทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากที่สุด

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องประกอบด้วยข้อมูล 3 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลของยาฟีโนบาร์บิทัล

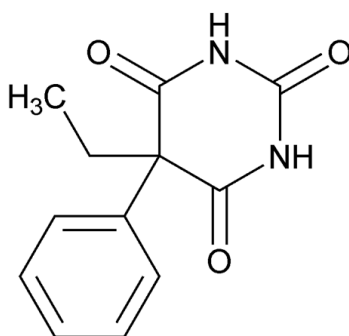
ส่วนที่ 2 เกณฑ์จลนศาสตร์ประชากร

ส่วนที่ 3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเกณฑ์จลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัล

ส่วนที่ 1 ข้อมูลของยาฟีโนบาร์บิทัล

1.1 คุณสมบัติและโครงสร้างทางเคมี

ชื่อทางเคมีของยาฟีโนบาร์บิทัล คือ 5-ethyl-5-phenylbarbituric acid^[10, 47] สูตร โมเลกุล คือ $C_{12}H_{12}N_2O_3$ มวล โมเลกุล เท่ากับ 232.2 กรัมต่อโมล^[48] และมีสูตร โครงสร้างทางเคมี ดังแสดงในภาพที่ 1



ภาพที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยาฟีโนบาร์บิทัล^[47]

1.2 ข้อบ่งใช้

ยาฟีโนบาร์บิทัลเป็นยากันชักรุ่นแรกจัดอยู่ในกลุ่มบาร์บิทูเรต (barbiturates)^[4, 5] ใช้ในการรักษาอาการชักเฉพาะที่ (partial seizures) และอาการชักเกร็งกระตุกทั้งตัว (generalized tonic-clonic seizures)^[4, 8-13] นอกจากนี้ยังใช้ในภาวะนอนไม่หลับ (insomnia) และวิตกกังวล (anxiety)^[5, 9, 14]

1.3 ขนาดยาและการบริหารยา

ยาฟีโนบาร์บิทัลมีทั้งรูปแบบยารับประทาน ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ^[9-12] ขนาดยาที่ให้ต่อเนื่องเพื่อให้ความเข้มข้นของระดับยาในเลือดอยู่ในระดับคงที่ (maintenance dose) ในทารกแรกเกิด (neonates) คือ 2.5-5.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน^[5, 36, 49] ในทารกและเด็ก (infants and children) คือ 3.0-4.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน^[5, 10, 12, 37] ส่วนในผู้ใหญ่ คือ 1.0-3.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน^[5, 6, 9, 18] โดยส่วนใหญ่จะให้ยาก่อนนอนเนื่องจากยามีผลทำให้ง่วงนอน^[9] และการรับประทานยาร่วมกับอาหารทำให้การดูดซึมยาช้าลงแต่ปริมาณที่ดูดซึมทั้งหมดไม่เปลี่ยนแปลง^[4, 49, 50] ในผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้องให้ยาในขนาดสูงในช่วงแรกเพื่อให้มีความเข้มข้นของระดับยาในเลือดสูงถึงระดับเป้าหมายที่ต้องการอย่างรวดเร็ว (loading dose) โดยขนาดยา loading dose ในทารกแรกเกิด คือ 5-10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม^[5, 36, 49, 51] ในทารก คือ 15-20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม^[52] ในเด็ก คือ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และในผู้ใหญ่ คือ 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม^[5, 9] ถ้าให้ในรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำอัตราการให้ยาไม่ควรเกิน 50 มิลลิกรัมต่อนาที ส่วนการให้ในรูปแบบรับประทานให้แบ่งขนาดยาเป็น 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก ๆ 2-3 ชั่วโมง เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เช่น กดประสาทส่วนกลางมากเกินไป และมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมอารมณ์และการรับรู้ เป็นต้น^[6, 9, 10, 13] ยาฟีโนบาร์บิทัลเริ่มออกฤทธิ์หลังรับประทานยา (onset of action) 20-60 นาที ส่วนในยาฉีดใช้เวลาภายใน 5 นาที และระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (duration of action) ประมาณ 10-16 ชั่วโมงในยารับประทาน ส่วนในยาฉีดประมาณ 4-6 ชั่วโมง^[18]

1.4 ช่วงการรักษา

ยาฟีโนบาร์บิทัลมีช่วงการรักษาแคบ คือ 15-40 มิลลิกรัมต่อลิตร^[5, 9, 10, 13] ถ้าระดับยาสูงกว่านี้มักจะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ง่วงนอน (sedation) ตากระตุก (nystagmus) มึนงง (dizziness) เดินเซ (ataxia)^[6, 9-12, 16, 18] และอาจมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม อารมณ์ และการรับรู้^[9-13, 16, 18] ถ้าระดับยาสูงถึง 100-150 มิลลิกรัมต่อลิตร ยาจะไปยับยั้งการทำงานของสมอง ทำให้ผู้ป่วยหมดสติ และกดการหายใจจนอาจทำให้เสียชีวิตได้^[9, 11, 16]

1.5 เกสัชพลศาสตร์

ในคนปกติพบว่าความต่างศักย์ของเซลล์ประสาทมีค่าเป็นลบ แต่ในผู้ป่วยโรคลมชักพบความต่างศักย์ของเซลล์ประสาทมีความเป็นบวกมากขึ้น ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นเซลล์ประสาททำให้เกิดอาการชัก ยาฟิโนบาร์บิทัลมีกลไกการออกฤทธิ์ด้านการชัก โดยการเพิ่มกระบวนการยับยั้งการกระตุ้นเซลล์ประสาท ซึ่งเกี่ยวข้องกับ gamma-aminobutyric acid (GABA) ยาจะจับกับ GABA receptor ทำให้สาร GABA ทำงานเพิ่มขึ้น ส่งผลให้เพิ่มระยะเวลาการเปิดของช่องผ่านคลอไรด์ (chloride channel) คลอไรด์จึงเข้าเซลล์ประสาทมากขึ้นพร้อมกับมีการขับโพแทสเซียมออกจากเซลล์ ภายในเซลล์ประสาทจึงมีความเป็นลบมากขึ้น หรือที่เรียกว่า ภาวะ hyperpolarizing ทำให้การกระตุ้นเซลล์ประสาทลดลงจึงสามารถควบคุมอาการชักได้^[10-14, 53, 54]

1.6 เกสัชจลนศาสตร์

เกสัชจลนศาสตร์ของยาฟิโนบาร์บิทัลมีความสัมพันธ์กับขนาดยาเป็นแบบเส้นตรง (linear pharmacokinetics) ทำให้การเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นของระดับยาในเลือดมีความแปรผันตรงกับ การเปลี่ยนแปลงของขนาดยา แต่ในการปรับขนาดยาไม่ได้ขึ้นกับความเข้มข้นของระดับยาในเลือดเพียงอย่างเดียว ต้องมีการพิจารณาร่วมกับปัจจัยต่าง ๆ ของแต่ละบุคคลด้วย^[5, 10, 12, 19]

1.6.1 การดูดซึมยา

ยาฟิโนบาร์บิทัลมีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อนมีค่า pKa เท่ากับ 7.3^[16, 48, 55] ยาส่วนใหญ่จึงอยู่ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง (unionized form) สามารถทนต่อกรดในกระเพาะอาหารได้ ทำให้ยาสามารถผ่านเข้าสู่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กได้ดี^[10, 16, 56, 57] ยามีการดูดซึมได้อย่างสมบูรณ์และรวดเร็ว คือ พบมากกว่าร้อยละ 90 ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยา (Bioavailability, F) เท่ากับ 1.0 ทั้งในรูปแบบยารับประทานและยาฉีด^[9-14] ยาในรูปแบบรับประทานความเข้มข้นของระดับยาในเลือดจะถึงระดับสูงสุด (peak plasma concentration) ในทารกและเด็กใช้เวลาประมาณ 2-4 ชั่วโมง^[16] ในผู้ใหญ่ใช้เวลาประมาณ 3-4 ชั่วโมง^[1, 12, 16] ในรูปแบบยาฉีดใช้เวลาภายใน 2 ชั่วโมง^[10, 12, 16] ยาฉีดจะอยู่ในรูปของเกลือโซเดียม คือ ในยา 100 มิลลิกรัมจะมีตัวยาฟิโนบาร์บิทัล 90 มิลลิกรัม ส่วนอีก 10 มิลลิกรัมเป็นเกลือโซเดียม (ค่า S = 0.9)^[9, 13] การให้ยาทางหลอดเลือดดำมักจะให้ในอัตราเร็วไม่เกิน

50 มิลลิกรัมต่อนาที เพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากตัวทำละลาย propylene glycol คือ อาจทำให้ความดันโลหิตต่ำ และหัวใจเต้นผิดปกติ^[1, 5, 9]

1.6.2 การกระจายยา

ในช่วงแรกหลังการดูดซึมยาพบว่าความเข้มข้นของระดับยาในเลือดของเนื้อเยื่อและอวัยวะต่าง ๆ มีความเข้มข้นสูง ยกเว้นในสมองจะมีการกระจายเข้าสู่สมองอย่างช้า ๆ ที่ pH ของพลาสมา คือประมาณ 7.4 พบว่ายาส่วนใหญ่อยู่ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง ทำให้ยาสามารถละลายในไขมันได้ดีและกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อและสมองได้อย่างรวดเร็วขึ้น ทำให้ความเข้มข้นของยาในเนื้อเยื่อของอวัยวะต่าง ๆ มีค่าใกล้เคียงกับในสมอง^[11, 12, 16, 57]

ปริมาณการกระจายยาของฟีโนบาร์บิทัลทั้งรูปแบบรับประทานและยาฉีด พบว่าในทารกแรกเกิดมีค่าประมาณ 0.7-1.0 ลิตรต่อกิโลกรัม^[9, 12] ส่วนในทารก เด็ก และผู้ใหญ่จะมีค่าต่ำกว่า คือประมาณ 0.5-0.7 ลิตรต่อกิโลกรัม^[9, 10, 16, 23] เนื่องจากยาฟีโนบาร์บิทัลมีการจับกับโปรตีนในพลาสมาโดยเฉพาะแอลบูมิน^[16] ในทารกแรกเกิดพบร้อยละ 10-30 ซึ่งต่ำกว่าวัยอื่นทำให้ยากระจายตัวได้ดี จึงมีปริมาณการกระจายยาสูง ส่วนในทารกพบร้อยละ 46-48 ในเด็กพบร้อยละ 48-50^[12] และในผู้ใหญ่ร้อยละ 50-60^[10, 12, 23, 55] ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงระดับของโปรตีนและการจับกับโปรตีนในพลาสมาจึงมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีโนบาร์บิทัลเพียงเล็กน้อย^[9, 10, 12, 16] นอกจากนี้ยาฟีโนบาร์บิทัลสามารถกระจายผ่านเข้าไปยังรกได้โดยมีความเข้มข้นของระดับยาในเลือดของทารกเท่ากับในเลือดของมารดา และสามารถถูกขับออกทางน้ำนมได้ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์หรือให้นมบุตร (Pregnancy category : D)^[10-12, 16, 18]

1.6.3 การเปลี่ยนแปลงยา

ยาฟีโนบาร์บิทัลถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับร้อยละ 75^[1, 5, 11, 12] จาก 2 ปฏิกิริยาหลัก ได้แก่ ปฏิกิริยาไฮดรอกซิเรชัน (hydroxylation) โดยยาจะเปลี่ยนแปลงผ่านทางเอนไซม์ Cytochrome P450 ได้แก่ CYP 2C9, 2C19 และ 2E1 พบประมาณร้อยละ 25-30^[1, 23, 40, 41, 58] และปฏิกิริยาการกลูคูโรนิเดชัน (glucuronidation) ผ่านทางเอนไซม์ uridine diphospho-glucuronosyltransferase (UGTs) ได้แก่

UGT1A4 พบร้อยละ 30-50 ซึ่งได้สารเมตาบอไลต์หลักที่ไม่มีฤทธิ์ (inactive metabolites) คือ parahydroxyphenobarbital และสารอื่น เช่น N-glucoside, sulfates และ glucuronides เป็นต้น^[11, 15, 40]

1.6.4 การกำจัดยา

ยาฟีโนบาร์บิทัลร้อยละ 25 ถูกขับออกทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง^[1, 5, 11, 12] แต่ถ้าผู้ป่วยที่ได้รับยาฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับยาอื่นที่ทำให้ปัสสาวะเป็นด่างมากขึ้นจะเพิ่มการขับออก โดยไปลดการดูดกลับของยาฟีโนบาร์บิทัลที่ท่อไตส่วนปลาย (distal tubule)^[5, 10, 11] อัตราการกำจัดยา (total clearance) ในทารกแรกเกิด ในเด็กโตอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป และผู้ใหญ่ มีค่าประมาณ 0.004 ลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง^[5, 9, 10, 37] ส่วนในเด็กเล็กอายุ 1-12 ปี มีอัตราการกำจัดยาเพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่าของผู้ใหญ่ คือประมาณ 0.008 ลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง ดังนั้นจึงใช้ขนาดยาประมาณ 2 เท่าของผู้ใหญ่^[5, 9, 36, 37] และผู้สูงอายุจะมีค่าอัตราการกำจัดยาลดลง คือประมาณ 0.003 ลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง ดังนั้นขนาดยาที่ให้ควรจะให้ในขนาดที่ต่ำกว่าวัยอื่น^[9, 19, 36, 37] นอกจากนี้อัตราการกำจัดยาในสตรีมีครรภ์จะค่อย ๆ เพิ่มขึ้นตลอด 9 เดือนของการตั้งครรภ์และจะกลับสู่ค่าปกติหลังจากคลอดประมาณ 4 สัปดาห์^[6, 13]

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่องจะมีอัตราการกำจัดยาลดลง โดยผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) พบว่าหลังการทำ hemodialysis 4 ชั่วโมง จะมียาฟีโนบาร์บิทัลผ่านออกไปประมาณร้อยละ 30 ของขนาดยาที่มีอยู่ในร่างกาย ดังนั้นภายหลังการทำ hemodialysis ควรให้ขนาดยาเพิ่มเข้าไปอีก 1 ใน 3 ของขนาดยาที่ให้ก่อนทำ ในผู้ป่วยที่มีการล้างไตผ่านผนังหน้าท้อง (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) ยาจะผ่านออกไปได้ร้อยละ 40-50 ของขนาดยาที่มีอยู่ในร่างกาย^[5, 12] ส่วนในผู้ป่วยโรคตับ พบว่ามีผลต่ออัตราการกำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัล เนื่องจากยานี้มีการเปลี่ยนแปลงทางตับเป็นหลัก เมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของตับบกพร่อง เนื้อเยื่อตับถูกทำลาย ทำให้จำนวนเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาฟีโนบาร์บิทัลลดลง ส่งผลให้อัตราการกำจัดยาลดลง และค่าครึ่งชีวิตเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 50 ดังนั้นควรมีการติดตามระดับยาในเลือดของผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่องอย่างใกล้ชิด^[5, 12, 13, 56]

ยาฟีโนบาร์บิทัลมีค่าครึ่งชีวิตยาว พบว่าในทารกแรกเกิดจะมีค่าครึ่งชีวิตสูงกว่าในผู้ใหญ่ แต่ในทารกและเด็กจะมีค่าต่ำกว่าในผู้ใหญ่ โดยค่าครึ่งชีวิตของทารกแรกเกิดประมาณ 5-6 วัน ในทารกและเด็กประมาณ 2-3 วัน และผู้ใหญ่ประมาณ 4-5 วัน^[9, 11, 16, 37] ดังนั้นการตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือดที่ระดับคงที่ (steady state concentration) จึงควรเจาะวัดเมื่อเริ่มยาหรือเปลี่ยนขนาดยาหลังได้รับยา 3-4 สัปดาห์^[9, 10, 16, 49] การเจาะวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือดนิยมเจาะวัดที่ระดับยาค่ำสุด (trough level) แต่ถ้าผู้ป่วยได้รับยาทางหลอดเลือดดำมักจะวัดระดับยาล้างให้ยาเสร็จอย่างน้อย 1 ชั่วโมง เพื่อหลีกเลี่ยงช่วงของการกระจายยา^[9, 16]

1.7 อันตรกิริยาระหว่างยา

ยากันชักจะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้บ่อย ถึงแม้ว่าการรักษาโรคลมชักจะเริ่มจากการใช้ยาชนิดเดียว (monotherapy) แต่ผู้ป่วยต้องได้รับยาต่อเนื่องเป็นเวลานานจึงอาจต้องได้รับยาร่วมกับการรักษาอาการเจ็บป่วยด้วยโรคอื่น หรือได้รับร่วมกับยากันชักชนิดอื่นเมื่อการรักษาไม่ตอบสนองต่อยาเพียงชนิดเดียว ทำให้ต้องได้รับยากันชักเพิ่มมากกว่าหนึ่งชนิด (polytherapy) จึงอาจทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการต่าง ๆ ในร่างกาย^[23, 40, 41, 50]

ยาฟีโนบาร์บิทัลมีการดูดซึมดี ทำให้พบอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีผลต่อการดูดซึมน้อย เช่น เมื่อให้ยาฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับยาลดกรด พบว่ายาลดกรดจะไปเพิ่ม pH ในกระเพาะอาหารและลำไส้ สร้างเป็นสารประกอบเชิงซ้อนขึ้นมา ทำให้ปริมาณการดูดซึมยาของฟีโนบาร์บิทัลลดลง แต่ค่าคงที่อัตราการดูดซึมยาไม่ค่อยเปลี่ยนแปลง และยาฟีโนบาร์บิทัลมีการจับกับแอลบูมินเพียงร้อยละ 40-60 ทำให้ไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีผลต่อการกระจายยา เพราะส่วนใหญ่จะพบได้ในยาที่มีคุณสมบัติจับกับแอลบูมินมากกว่าร้อยละ 90 โดยการไปแย่งจับแอลบูมินในพลาสมา^[38, 41, 43]

ยาฟีโนบาร์บิทัลมีอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงยามากที่สุด^[42] โดยมีผลในการเหนี่ยวนำเอนไซม์ Cytochrome P450 (enzyme inducer) ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาที่จับได้แก่ CYP 2C9, 2C19 และ 2E1^[1, 23, 40, 41, 58] เมื่อให้ยาฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับยาอื่นที่มีผลเหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าว ส่งผลให้ความเข้มข้นของระดับยาฟีโนบาร์บิทัลหรือยาอื่นที่ได้รับร่วมเปลี่ยนแปลงได้

ฟิโนบาร์บิทัลที่ได้รับร่วมกับยาอื่น แล้วส่งผลให้ความเข้มข้นของระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือดเปลี่ยนแปลง เช่น ยาฟิโนบาร์บิทัลเมื่อได้รับร่วมกับยาวัลโปรอิกแอซิดซึ่งเป็นยาที่เปลี่ยนแปลงเอนไซม์ CYP 2C9 และ 2C19 เช่นเดียวกัน โดยยาวัลโปรอิกแอซิดไปยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของยาฟิโนบาร์บิทัลที่ตับ ทำให้การกำจัดยาลดลง ส่งผลให้ระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือดเพิ่มขึ้นร้อยละ 30-50 จนอาจก่อให้เกิดพิษจากยาฟิโนบาร์บิทัลได้ และยังคงผลให้ค่าครึ่งชีวิตของยาฟิโนบาร์บิทัลยาวขึ้น^[15, 27, 30, 38-44] อาจต้องมีการปรับลดขนาดยาฟิโนบาร์บิทัลลงอย่างน้อยร้อยละ 20-30 ของขนาดยาปกติ^[15, 41, 42, 44] นอกจากนี้ยาบางชนิดยังมีผลในการเหนี่ยวนำหรือยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของยาฟิโนบาร์บิทัล ซึ่งไม่สามารถคาดการณ์ผลของการเปลี่ยนแปลงได้ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ได้รับ และความแรงในการเหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ของยาแต่ละชนิด ส่งผลให้ระดับยาแต่ละชนิดอาจเพิ่มขึ้น ลดลง หรือไม่เปลี่ยนแปลงได้^[16, 38, 43, 59] เช่น ยาฟิโนบาร์บิทัลเมื่อได้รับร่วมกับยาเฟนิทอยน์หรือคาร์บามาซิปีน ซึ่งเป็นยาที่มีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP 2C9 และ 2C19 เช่นเดียวกัน ทำให้ยาเหล่านี้มีการเปลี่ยนแปลงยาและการกำจัดยาที่เปลี่ยนไป ส่งผลให้ความเข้มข้นของระดับยาฟิโนบาร์บิทัล ยาเฟนิทอยน์หรือยาคาร์บามาซิปีนในเลือดลดลง เพิ่มขึ้นหรือไม่เปลี่ยนแปลงได้ ดังนั้นถ้ามีการใช้ยาดังกล่าวร่วมกันควรมีการติดตามตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือดอย่างใกล้ชิด^[39, 41-43] ตารางที่ 1 แสดงรายการยาที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือด

ตารางที่ 1 ยาที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือด^[16, 39, 41-43]

ยาที่มีผลทำให้ระดับยาฟิโนบาร์บิทัลเพิ่มขึ้น	ยาที่มีผลทำให้ระดับยาฟิโนบาร์บิทัลลดลง
carbamazepine	carbamazepine
oxcarbazepine	oxcarbazepine
felbamate*	phenytoin
phenytoin	
valproic acid	

*ยาที่ไม่มีในประเทศไทย

ยาฟีโนบาร์บิทัลที่ได้รับร่วมกับยาอื่น แล้วส่งผลให้ความเข้มข้นของระดับยาอื่นในเลือดเปลี่ยนแปลง เช่น เมื่อให้ยาฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับยาลิโพรอิกแอซิด พบว่ายาฟีโนบาร์บิทัลจะมีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP 2C9 และ 2C19 โดยไปเพิ่มการเปลี่ยนแปลงของยาลิโพรอิกแอซิด ทำให้การกำจัดยาเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ระดับยาลิโพรอิกแอซิดลดลงเหลือร้อยละ 76^[38, 41] และเมื่อให้ยาฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับยาเฟนิทอยน์ซึ่งเป็นยาที่มีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP 2C9 และ 2C19 เช่นเดียวกัน จะส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงยา โดยเมื่อให้ยาฟีโนบาร์บิทัลขนาดต่ำจะมีผลเหนี่ยวนำทำให้การเปลี่ยนแปลงของยาเฟนิทอยน์เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ความเข้มข้นของระดับยาเฟนิทอยน์ในเลือดลดลง^[39, 41, 59] แต่ถ้าให้ยาฟีโนบาร์บิทัลในขนาดสูงจะไปยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของเฟนิทอยน์ ส่งผลให้ความเข้มข้นของระดับยาเฟนิทอยน์ในเลือดสูงขึ้น โดยการแย่งจับกับเอนไซม์^[16, 41, 59]

นอกจากนี้เมื่อให้ยาฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับยาลามอทริจิน (lamotrigine) ที่ถูกเปลี่ยนแปลงยาผ่านเอนไซม์ UGTs ในปฏิกิริยาคลอคูโรนิเดชัน ได้แก่ UGT1A4^[12, 15, 38, 40] พบว่าจะมีการเพิ่มการเปลี่ยนแปลงยาที่ตับ เพิ่มอัตราการกำจัดยา และลดค่าครึ่งชีวิตของยาลามอทริจิน ซึ่งอาจทำให้ลดประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชักได้^[10, 41, 50] ตารางที่ 2 แสดงรายการยาชนิดอื่นที่มีระดับยาในเลือดเปลี่ยนแปลงเมื่อให้ร่วมกับยาฟีโนบาร์บิทัล

อันตรกิริยาระหว่างยาที่มีผลต่อการกำจัดยาทางไต พบในผู้ป่วยที่ได้รับยาฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับยาหรือสารอื่นที่ทำให้ความเป็นด่างของปัสสาวะเพิ่มขึ้น เช่น แอมโมเนียมคลอไรด์ (ammonium chloride) ทำให้การกำจัดยาฟีโนบาร์บิทัลเร็วขึ้น เนื่องจากมีผลไปลดการดูดกลับยาที่ท่อไตส่วนปลาย^[10, 38, 41]

ตารางที่ 2 ยาชนิดอื่นที่มีระดับยาในเลือดเปลี่ยนแปลงเมื่อให้ร่วมกับยาฟิโนบาร์บิทัล^[15, 38, 40, 41, 44]

กลุ่มยา	ยาที่มีระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับฟิโนบาร์บิทัล	ยาที่มีระดับยาในเลือดลดลงเมื่อให้ร่วมกับฟิโนบาร์บิทัล
<ul style="list-style-type: none"> ■ antiepileptic drugs ■ antimicrobials drugs ■ anticoagulants ■ antihypertension ■ immuno-suppressants ■ antineoplastic drugs ■ miscellaneous 	<ul style="list-style-type: none"> ■ phenytoin 	<ul style="list-style-type: none"> ■ carbamazepine, lamotrigine, phenytoin, oxcarbazepine, topiramate, tiagabine, valproic acid ■ doxycycline, griseofulvin, metronidazole, voriconazole ■ warfarin ■ felodipine, metoprolol, nifedipine, propranolol, ■ tacrolimus, temsirolimus ■ exemestane, lapatinib ■ aminophylline, chloramphenicol, corticosteroids, ethanol, oral contraceptives, quinidine, theophylline

1.8 อาการไม่พึงประสงค์

1.8.1 ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง

อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทส่วนกลางที่มีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของระดับยาในเลือด ได้แก่ ง่วงนอน ซึม มึนงง ปวดหัว ตากระตุก เดินเซ และนอนไม่หลับ^[9-12, 16, 18] พบได้ร้อยละ 1-3 โดยส่วนใหญ่จะเกิดเมื่อเริ่มได้รับยาในช่วงแรก และจะดีขึ้นใน 2-3 สัปดาห์ แต่ก็

มีผู้ป่วยบางรายที่เกิดอาการเหล่านี้ตลอด จึงอาจต้องมีการปรับลดขนาดยาลง นอกจากนี้ยังพบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการได้รับยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ได้แก่ ผลต่อพฤติกรรม อารมณ์ ความจำ และความรู้ความเข้าใจที่เปลี่ยนแปลง เช่น ความจำเสื่อม ความฉลาดลดลง ทำงานได้น้อยลง ไม่สามารถทำงานที่ซับซ้อนได้ เป็นต้น การเปลี่ยนแปลงนี้ส่วนใหญ่จะเกิดในช่วง 2-3 เดือนแรกของการเริ่มได้รับยาฟิโนบาร์บิทัล^[9-13, 16, 18]

1.8.2 ผลต่อระบบเลือด

ยาฟิโนบาร์บิทัลมีผลลดการดูดซึมโฟเลตที่ปิ่น โคเอนไซม์ที่จำเป็นในกระบวนการสังเคราะห์ DNA ทำให้มีผลต่อการเจริญและแบ่งตัวของเซลล์อย่างรวดเร็ว ได้แก่ เซลล์ในเยื่อทางเดินอาหาร เซลล์เม็ดเลือดในไขกระดูก ส่งผลให้การสร้างเม็ดเลือดแดง (erythropoiesis) ไม่สมบูรณ์ ทำให้เกิดโลหิตจางชนิดเม็ดเลือดแดงใหญ่กว่าปกติ (megaloblastic anemia) ซึ่งเกิดจากการขาดกรดโฟลิกหรือโฟเลต (folic acid or folate deficiency) จึงอาจต้องพิจารณาให้กรดโฟลิกเสริมในผู้ป่วยบางราย พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1^[10-12, 18, 60]

1.8.3 ผลต่อระบบผิวหนัง

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดบริเวณผิวหนังไม่สัมพันธ์กับความเข้มข้นของระดับยาในเลือด ได้แก่ mild maculopapular หรือ morbilliform rash พบร้อยละ 1-3 มีบางรายที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงจนเกิดเป็น Steven-Johnson syndrome หรือ toxic epidermal necrolysis ได้ แต่ส่วนใหญ่จะพบในผู้ที่ได้รับรังสีบำบัดร่วม^[10-12, 18, 60] และพบประมาณร้อยละ 40-60 ที่เสี่ยงต่อการแพ้ยาข้ามกลุ่ม (cross-sensitivity) กับยากันชักที่เป็นอะโรมาติก (aromatic antiepileptic drugs) ได้แก่ ยาเฟนิทอยน์ และยาคาร์บามาซีปีน^[10]

1.8.4 ผลต่อกระดูก

ยาฟิโนบาร์บิทัลมีผลเหนี่ยวนำการเปลี่ยนแปลงของวิตามินดี ทำให้ระดับแคลเซียมลดลง อาจส่งผลให้เกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกินชนิดทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) โรคกระดูกอ่อนในเด็ก (rickets) และโรคกระดูกอ่อนในผู้ใหญ่ (osteomalacia) พบน้อยกว่าร้อยละ

1 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อเนื่องเป็นเวลานาน ซึ่งสัมพันธ์กับความเข้มข้นของระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือด [1, 5, 11, 18, 60]

1.8.5 ผลต่อระบบหลอดเลือดและหัวใจ

พบน้อยกว่าร้อยละ 1 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาฟิโนบาร์บิทัล จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ส่งผลกระทบต่อระบบหลอดเลือดและหัวใจ ได้แก่ หัวใจเต้นช้าผิดปกติ ความดันโลหิตต่ำ และหมดสติได้^[18, 60]

1.8.6 ผลต่อระบบทางเดินอาหาร

อาการไม่พึงประสงค์ที่มีผลกระทบต่อระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก พบร้อยละ 1-10 ซึ่งสัมพันธ์กับขนาดยาฟิโนบาร์บิทัลที่ได้รับ^[5, 18, 60]

ส่วนที่ 2 เกณฑ์จลนศาสตร์ประชากร

เกณฑ์จลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetics) เป็นการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ เพื่อนำมาใช้ในการประมาณค่าพารามิเตอร์เฉลี่ยทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มประชากรเป้าหมาย เช่น อัตราการกำจัดยา (apparent oral clearance, CL/F) ปริมาตรการกระจายยา (apparent volume of distribution, Vd/F) ค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา (absorption rate constant, Ka) ค่าความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability, IIV) ของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual unexplained variability, RUV) ร่วมกับพิจารณาปัจจัยต่าง ๆ ของผู้ป่วยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์เฉลี่ยทางเภสัชจลนศาสตร์ เพื่อใช้เป็นแนวทางในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย^[25-27] การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม nonlinear mixed effects model (NONMEM) ซึ่งเป็นโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่สร้างขึ้นโดย NONMEM Project Group มหาวิทยาลัยแคลิฟอร์เนีย ซานฟรานซิสโก ประเทศสหรัฐอเมริกา เพื่อนำมาใช้ทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ซึ่งวิธีนี้มีข้อดี คือ สามารถใช้ข้อมูลความเข้มข้นของระดับยาในเลือดที่ได้จากการเจาะวัดที่มีจำนวนครั้งแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละรายมาวิเคราะห์ร่วมกันและสามารถอธิบายปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ

ยาได้ ทั้งปัจจัยที่สามารถอธิบายได้ (fixed effects) เช่น อายุ น้ำหนักตัว เพศ และยาอื่นที่ได้รับร่วม เป็นต้น และปัจจัยที่ไม่สามารถอธิบายได้ (random effects) ได้แก่ ค่าความผันแปรระหว่างบุคคล และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่น^[45, 46, 61-64]

ขั้นตอนการสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรโดยใช้โปรแกรม NONMEM

1. การสร้าง Base model เป็นการสร้างแบบจำลองเบื้องต้น ประกอบด้วย 2 ส่วน ดังนี้

1.1 Structural model^[45, 46, 61, 64]

สร้างขึ้นเพื่อวิเคราะห์แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สามารถอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในเลือดกับเวลา โดยใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์แบบต่าง ๆ มาทดสอบ ได้แก่ one compartment model และ two compartment model

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่วิเคราะห์ ได้แก่ อัตราการกำจัดยา ปริมาตรการกระจายยา และค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา แสดงออกมาในรูปของ fixed-effects parameters หรือ THETA (θ)

1.2 Statistical model^[27, 45, 46, 64]

เป็นการวิเคราะห์หาความผันแปรที่ไม่สามารถอธิบายได้ ดังนี้

1.2.1 แบบจำลองความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability model) สร้างขึ้นเพื่อประมาณค่าความผันแปรที่เกิดจากความหลากหลายระหว่างบุคคล โดยใช้แบบจำลองต่าง ๆ มาทดสอบ ได้แก่ additive model, proportional model และ exponential model จะได้ค่า interindividual variability (IIV) ที่แสดงออกมาในรูปของ ETA (η) ดังแสดงในสมการ ดังนี้

$$\text{Individual value} = \text{Average value} + \eta_i \quad ; \text{additive model}$$

$$\text{Individual value} = \text{Average value} \times (1 + \eta_i) \quad ; \text{proportional model}$$

$$\text{Individual value} = \text{Average value} \times \text{Exp}(\eta_i) \quad ; \text{exponential model}$$

1.2.2 แบบจำลองความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual unexplained variability model) สร้างขึ้นเพื่อวิเคราะห์หาความผันแปรที่เกิดจากสาเหตุอื่น นอกเหนือจากความผันแปรระหว่างบุคคล ซึ่งประกอบไปด้วย ความผันแปรภายในตัวบุคคล (intraindividual variability) ความ

ผันแปรที่เกิดจากความผิดพลาดของการวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือด และความผิดพลาดที่เกิดจากความไม่เฉพาะเจาะจงของแบบจำลอง โดยใช้แบบจำลองต่าง ๆ มาทดสอบ ได้แก่ additive model, proportional model, exponential model และ combined model (additive model และ proportional model) จะได้ค่า residual unexplained variability (RUV) ที่แสดงออกมาในรูปของ EPSILON (ϵ) ดังแสดงในสมการ ดังนี้

$$C_{obs, ij} = C_{pred, ij} + \epsilon_{ij} \quad ; \text{additive model}$$

$$C_{obs, ij} = C_{pred, ij} \times (1 + \epsilon_{ij}) \quad ; \text{proportional model}$$

$$C_{obs, ij} = C_{pred, ij} \times \text{Exp}(\epsilon_{ij}) \quad ; \text{exponential model}$$

$$C_{obs, ij} = C_{pred, ij} \times (1 + \epsilon_{1ij}) + \epsilon_{2ij} \quad ; \text{combined model}$$

เมื่อ $C_{pred, ij}$ คือ individual predicted concentration ของผู้ป่วยคนที่ i ที่เวลา j , $C_{obs, ij}$

คือ individual observed concentration และ ϵ คือ residual unexplained variability

2. การสร้าง Covariate model^[45, 46, 61-65]

เป็นการสร้างแบบจำลองโดยนำปัจจัยต่าง ๆ (covariates, COV) ที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์มาวิเคราะห์ ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่ ปัจจัยภายใน (intrinsic factors) เช่น อายุ น้ำหนักตัว เพศ เป็นต้น และปัจจัยภายนอก (extrinsic factors) เช่น การใช้ยาอื่นร่วม และขนาดยาที่ได้รับ เป็นต้น โดยแต่ละปัจจัยจะถูกวิเคราะห์ด้วยแบบจำลองต่าง ๆ ตามลักษณะของข้อมูล ดังนี้

2.1 Continuous covariates เช่น อายุ น้ำหนักตัว

$$\text{parameter} = \theta_1 + \theta_2 \times (\text{COV} - \text{COV}_{\text{median}}) \quad ; \text{linear covariate model}$$

$$\text{parameter} = \theta_1 \times (\text{COV} / \text{COV}_{\text{median}})^{\theta_2} \quad ; \text{power covariate model}$$

$$\text{parameter} = \theta_1 \times \text{Exp}(\theta_2 \times (\text{COV} - \text{COV}_{\text{median}})) \quad ; \text{exponential covariate model}$$

เมื่อ parameter คือ ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ต้องการวิเคราะห์, θ_1 คือ typical value ของ parameter ที่มี individual covariate เท่ากับ median, θ_2 คือ ค่าที่เปลี่ยนแปลงของ individual parameter เมื่อ covariate เปลี่ยนไป 1 หน่วย, COV คือ continuous covariates และ $\text{COV}_{\text{median}}$ คือ ค่า median ของ continuous covariates

2.2 Categorical covariates เช่น เพศ การใช้ยาอื่นร่วม

$$\text{parameter} = \theta_1 + \theta_2 \times \text{COV} \quad ; \text{additive covariate model}$$

$$\text{parameter} = \theta_1 \times (1 + \theta_2 \times \text{COV}) \quad ; \text{fractional change covariate model}$$

$$\text{parameter} = \theta_1 \times \text{Exp}(\theta_2 \times \text{COV}) \quad ; \text{exponential covariate model}$$

เมื่อ parameter คือ ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ต้องการวิเคราะห์, θ_1 คือ typical value ของ parameter เมื่อผู้ป่วยไม่มีปัจจัย, θ_2 คือ ค่าที่เปลี่ยนแปลงของ individual parameter เมื่อผู้ป่วยมีปัจจัย และ COV คือ categorical covariates

วิธีการสร้าง Covariate model มี 2 ขั้นตอน ดังนี้

1) วิธี stepwise forward addition เป็นการเพิ่มปัจจัยครั้งละ 1 ปัจจัยเข้าไปใน base model โดยให้พิจารณาการลดลงของค่า OFV (objective function value) ของ covariate model เปรียบเทียบกับ base model ถ้าค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 ($\chi^2 = 3.84, p < 0.05, df = 1$) ถือว่า ปัจจัยนั้นมีผลต่อค่าพารามิเตอร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยนั้นจะยังคงอยู่ในแบบจำลอง จากนั้นจึงนำปัจจัยอื่น ๆ เข้ามาทดสอบต่อไป จนกระทั่งไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีกจะเรียกแบบจำลองที่มีปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิตินี้ว่า full model

2) วิธี stepwise backward elimination เป็นการกำจัดปัจจัยจากแบบจำลอง full model ออกทีละ 1 ปัจจัย โดยให้พิจารณาการเพิ่มขึ้นของค่า OFV ของ covariate model เมื่อนำปัจจัยนั้นออกจากแบบจำลอง เปรียบเทียบกับ full model ถ้าค่า OFV เพิ่มขึ้นมากกว่า 6.64 ($\chi^2 = 6.64, p < 0.01, df = 1$) ถือว่าปัจจัยนั้นมีผลต่อค่าพารามิเตอร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยนั้นจะยังคงอยู่ในแบบจำลอง แต่ถ้าค่า OFV เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 6.64 ให้ตัดปัจจัยนั้นออกจากแบบจำลอง จากนั้นทดสอบปัจจัยอื่น ๆ ที่เหลือจนกระทั่งไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีก จะเรียกแบบจำลองสุดท้ายที่มีปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติว่า final model

3. การพิจารณาเลือกแบบจำลอง^[45, 46, 61, 64] สามารถพิจารณาได้จาก

- 3.1 ความแตกต่างของค่า OFV
- 3.2 ความเหมาะสมและความคงที่ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ทำนายได้
- 3.3 ค่าร้อยละของ relative standard error (%RSE)
- 3.4 การวิเคราะห์จากกราฟ (graphical analysis) เพื่อพิจารณาความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ได้แก่ กราฟระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในเลือดที่วัดได้จริง (observed concentration) กับ ความเข้มข้น ของ ระดับยา ใน เลือด ที่ ทำ น า ย ได้ (population predicted concentration, PRED และ individual predicted concentration, IPRED) กราฟระหว่างค่า conditional weighted residuals (CWRES) กับ PRED และกราฟระหว่างค่า CWRES กับเวลาที่เจาะวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือดหลังให้ยามือสุดท้าย (time after dose)

4. การทดสอบความถูกต้องของแบบจำลอง^[46, 61, 66, 67] แบ่งเป็น 2 วิธี ดังนี้

4.1 การทดสอบภายใน (internal validation) เป็นการทดสอบโดยใช้กลุ่มประชากรกลุ่มเดียวกับที่ใช้สร้างแบบจำลอง จึงช่วยลดปัญหาความแตกต่างของข้อมูลได้ เช่น ปัญหาเรื่องความแตกต่างของโรคประจำตัวของผู้ป่วย (underlying disease) เป็นต้น ทำให้มั่นใจว่าข้อมูลที่ได้เป็นข้อมูลที่มีลักษณะเดียวกัน โดยมีรายละเอียดของแต่ละวิธี ดังนี้

4.1.1 วิธี bootstrap เป็นวิธีการสุ่มตัวอย่างแบบใส่คืน (replacement) จำนวนหลายกลุ่ม เช่น 1,000 กลุ่ม แล้วใช้ final model หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confident interval, 95% CI) เปรียบเทียบกับค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการวิจัย

4.1.2 วิธี data splitting เป็นการแบ่งกลุ่มข้อมูลเป็น 2 กลุ่ม เช่น แบ่งตามอัตราส่วน 70 : 30 โดยกลุ่มประชากรร้อยละ 70 เป็นกลุ่มที่ใช้สร้างแบบจำลอง และอีกร้อยละ 30 เป็นกลุ่มที่ใช้ในการทดสอบแบบจำลอง

4.1.3 วิธี cross-validation เป็นการแบ่งจำนวนข้อมูลที่มีเป็นกลุ่ม เช่น แบ่งเป็นอัตราส่วน 50 : 50 โดย 1 กลุ่มจะถูกแบ่งออกมาเพื่อใช้ทดสอบแบบจำลอง จำนวนครั้งในการทดสอบจะเท่ากับจำนวนกลุ่มที่แบ่ง และประเมินความเหมาะสมจากค่าเฉลี่ยของแบบจำลอง

4.2 การทดสอบภายนอก (external validation) เป็นการทดสอบโดยใช้กลุ่มประชากรอื่นที่ไม่ใช่ประชากรที่ใช้สร้างแบบจำลอง เรียกกลุ่มประชากรนี้ว่า independent data set ซึ่งเป็นวิธีที่ดีกว่าการทดสอบภายใน เนื่องจากข้อมูลที่ใช้สร้างแบบจำลองกับข้อมูลที่ใช้ทดสอบเป็นข้อมูลคนละกลุ่มกัน จึงทำให้ผลที่ได้มีความแม่นยำและน่าเชื่อถือมากกว่า แต่ต้องคำนึงถึงปัจจัยบางปัจจัยที่อาจแตกต่างจากกลุ่มทดสอบ เช่น ความแตกต่างในวิธีการเลือกผู้ป่วย ความแตกต่างของโรคประจำตัวของผู้ป่วย เป็นต้น

ส่วนที่ 3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัล

จากการทบทวนวรรณกรรมพบการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัลในช่วงปี 1985-2013 มีจำนวน 8 การศึกษา เป็นการศึกษาในทารกและเด็ก 6 การศึกษา เป็นการศึกษาในเด็กและผู้ใหญ่ 2 การศึกษา มีรายละเอียดดังนี้

ในปี 2012 Lee และคณะ^[28] ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัลจากข้อมูลปฏิบัติงานประจำของผู้ป่วยทารกแรกเกิดและทารก (neonates และ infants) ที่เป็นโรคลมชักในประเทศเกาหลี 44 ราย มีความเข้มข้นของระดับยาในเลือด 115 ตัวอย่าง อายุอยู่ระหว่าง 8 วัน ถึง 6 เดือน ได้รับยาในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม NONMEM และใช้แบบจำลองที่มีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ one compartment และกำจัดยาแบบ first order ได้ค่า CL/F เท่ากับ 0.0084 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม และ Vd/F เท่ากับ 0.9 ลิตรต่อกิโลกรัม เมื่อประเมิน final model ได้ค่า interindividual variability ของ CL/F และ Vd/F ในรูปร้อยละของ coefficient of variation (%CV) มีค่าเท่ากับร้อยละ 27.0 และ 31.1 ตามลำดับ จากการศึกษาปัจจัยของผู้ป่วยที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ อายุ (age) เพศ (gender) น้ำหนักตัว (body weight, BW) ขนาดยาฟีโนบาร์บิทัลที่ได้รับต่อวัน (phenobarbital daily dose) CYP2C19 ระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) ระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) ระดับแอลบูมิน (albumin, ALB) ค่า blood urea nitrogen (BUN) และค่าการกำจัดครีเอตินิน (creatinine clearance,

CrCL) พบว่าค่า CL/F จะขึ้นกับน้ำหนักตัว ส่วนค่า Vd/F ขึ้นกับน้ำหนักตัว และอายุ ดังแสดงในสมการดังนี้

$$CL/F \text{ (L/h)} = 32.6 \times (BW(\text{kg})/4)^{1.21}/1,000$$

$$Vd/F \text{ (L)} = 3,590 \times (BW(\text{kg})/4)^{0.766} \times (\text{age}(\text{months})/2)^{0.283}/1,000$$

ในปี 2011 Yukawa และคณะ^[29] ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัล จากข้อมูลปฏิบัติงานประจำของผู้ป่วยทารกแรกเกิดและทารกที่เป็นโรคลมชักในประเทศญี่ปุ่น 70 ราย มีการตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือด 109 อายุเฉลี่ย 15.8 ± 18.5 วัน (1-73 วัน) ได้รับยาแบบเหน็บ 52 ราย (85 ตัวอย่าง) และรูปแบบผงละลายน้ำ 18 ราย (24 ตัวอย่าง) ขนาดยาที่ได้รับ 3-100 มิลลิกรัม เฉลี่ยเท่ากับ 14.8 ± 13.5 มิลลิกรัม ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม NONMEM และใช้แบบจำลองที่มีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ one compartment และกำจัดยาแบบ first order จะได้ค่า CL/F เท่ากับ 0.0074 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม และค่า Vd/F เท่ากับ 1.01 ลิตรต่อกิโลกรัม จากการประเมิน final model โดยใช้แบบจำลองอธิบาย interindividual variability และ residual unexplained variability เป็นแบบ proportional error ได้ค่า interindividual variability ของ CL/F และ Vd/F ในรูปของ %CV มีค่าเท่ากับร้อยละ 26.0 และ 61.2 ตามลำดับ ส่วนค่า residual unexplained variability มีค่าเท่ากับ ร้อยละ 22.5 จากการศึกษายาของผู้ป่วยที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ อายุหลังคลอด (postnatal age, PNA) อายุครรภ์ (gestational age, GA) เพศ น้ำหนักตัว น้ำหนักตัวแรกเกิด (birth body weight) ขนาดยาฟีโนบาร์บิทัลที่ได้รับต่อวัน รูปแบบยา (dosage form) และความเข้มข้นของยาในเลือด (phenobarbital concentration, Conc) พบว่า CL/F จะขึ้นกับน้ำหนักตัว อายุหลังคลอด และความเข้มข้นของระดับยาในเลือด ส่วนค่า Vd/F ขึ้นกับน้ำหนักตัว ดังแสดงในสมการดังนี้

$$CL/F \text{ (L/h)} = (5.95 \times BW(\text{kg}) + 1.41 \times \text{PNA} (\text{weeks})) \times \text{Conc}^{-0.221}/1,000$$

$$Vd/F \text{ (L)} = 1.01 \times BW(\text{kg})$$

$$\text{กำหนด } \text{Conc}^{-0.221} = 1 \text{ เมื่อ } \text{Conc} < 50 \text{ mg/L}$$

ในปี 2007 Goto และคณะ^[30] ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัลจากข้อมูลปฏิบัติงานประจำของผู้ป่วยทุกช่วงอายุที่เป็นโรคลมชักในประเทศญี่ปุ่น 79 ราย มีการ

ตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือด 260 ตัวอย่าง อายุเฉลี่ย 12-13 ปี (0.8-43.8 ปี) ขนาดยาที่ได้รับ 20-235 มิลลิกรัมต่อวัน ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม NONMEM และใช้แบบจำลองที่มีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ one compartment มีการดูดซึมยาและการกำจัดยาแบบ first order จากการประเมิน final model โดยใช้แบบจำลองอธิบาย interindividual variability เป็นแบบ proportional error ได้ค่า interindividual variability ของ CL/F ในรูปของ %CV มีค่าเท่ากับร้อยละ 17.3 ส่วนค่า residual unexplained variability เป็นแบบ additive error มีค่าเท่ากับร้อยละ 349.3 จากการศึกษาปัจจัยที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนักตัว ขนาดยาฟีนobarbิทัลที่ได้รับต่อวัน CYP2C9 และ 2C19 genotypes ยาอื่นที่ใช้อยู่ร่วม (ยาวัลโปรอิกแอซิด (valproic acid, VPA) และยาเฟนิทอยน์ (phenytoin, PHT)) ความรุนแรงของการบกพร่องทางพฤติกรรม อารมณ์และสติปัญญาของผู้ป่วย (severe motor and intellectual disabilities, SMID) พบว่า CL/F จะขึ้นกับน้ำหนักตัว CYP2C9*1/*3 การใช้ยาวัลโปรอิกแอซิด ยาเฟนิทอยน์ร่วม และความรุนแรงของการบกพร่องทางพฤติกรรม อารมณ์และสติปัญญาของผู้ป่วย ดังแสดงในสมการดังนี้

$$CL/F (L/h) = 0.23 \times (BW(kg)/40)^{0.21} \times 0.52^{CYP2C9*1/*3} \times 0.68^{VPA} \times 0.85^{PHT} \times 0.85^{SMID}$$

กำหนด CYP2C9*1/*3 = 1 ถ้าเป็นรหัสพันธุกรรมนี้

CYP2C9*1/*3 = 0 ถ้าเป็นรหัสพันธุกรรมอื่น

VPA = 1 ถ้าใช้ยาวัลโปรอิกแอซิดร่วม VPA = 0 ถ้าไม่ใช้ยาวัลโปรอิกแอซิดร่วม

PHT = 1 ถ้าใช้ยาเฟนิทอยน์ร่วม PHT = 0 ถ้าไม่ใช้ยาเฟนิทอยน์ร่วม

SMID = 1 ถ้ามีความรุนแรงของการบกพร่องทางพฤติกรรม อารมณ์ และสติปัญญา

SMID = 0 ถ้าไม่มีความรุนแรงของการบกพร่องทางพฤติกรรม อารมณ์ และสติปัญญา

(โดย SMID ประเมินตาม International Classification of Diseases (ICD)-10 criteria ข้อ F72.1/F73.1)

ในปี 2005 Yukawa และคณะ^[31] ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีนobarbิทัล จากข้อมูลปฏิบัติงานประจำของผู้ป่วยทารกแรกเกิดและทารกในประเทศญี่ปุ่น 35 ราย มีความเข้มข้นของระดับยาในเลือด 69 ตัวอย่าง อายุเฉลี่ย 20.8 ± 21.3 วัน (1-73 วัน) ได้รับยาในรูปแบบเหน็บ

17 ราย และรูปแบบผงละลายน้ำ 18 ราย ขนาดยาที่ได้รับ 3-100 มิลลิกรัม เฉลี่ยเท่ากับ 12.4 ± 10.7 มิลลิกรัม ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม NONMEM และใช้แบบจำลองที่มีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ one compartment และกำจัดยาแบบ first order ได้ค่า CL/F เท่ากับ 0.0050 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม และค่า Vd/F เท่ากับ 1.09 ลิตรต่อกิโลกรัม จากการประเมิน final model โดยใช้แบบจำลองอธิบาย interindividual variability และ residual unexplained variability เป็นแบบ proportional error ได้ค่า interindividual variability ของ CL/F และ Vd/F ในรูปของ %CV มีค่าเท่ากับร้อยละ 31.9 และ 53.9 ตามลำดับ ส่วนค่า residual unexplained variability มีค่าเท่ากับร้อยละ 25.2 จากการศึกษาปัจจัยที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ อายุหลังคลอด (PNA) อายุครรภ์ (GA) เพศ น้ำหนักตัว (BW) น้ำหนักตัวแรกเกิด ขนาดยาฟีโนบาร์บิทัลที่ได้รับต่อวัน และรูปแบบยา พบว่าค่า CL/F จะขึ้นกับน้ำหนักตัว และอายุหลังคลอด ส่วนค่า Vd/F ขึ้นกับน้ำหนักตัว ดังแสดงในสมการดังนี้

$$CL/F \text{ (L/h)} = (3.41 \times BW(\text{kg}) + 1.64 \times \text{PNA (weeks)}) / 1,000$$

$$Vd/F \text{ (L)} = 1.09 \times BW(\text{kg})$$

ในปี 1997 Chan และคณะ^[32] ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัลจากข้อมูลปฏิบัติงานประจำของผู้ป่วยเด็กชาวจีนที่อาศัยอยู่ในฮ่องกง จำนวน 65 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ได้รับยากันชักฟีโนบาร์บิทัลชนิดเดี่ยว จำนวน 36 ราย อายุเฉลี่ยเท่ากับ 8.43 ± 3.97 ปี และกลุ่มที่ 2 ได้รับยากันชักฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับยาเฟนิทอยน์และ/หรือยาคาร์บามาซีปีน จำนวน 29 ราย อายุเฉลี่ยเท่ากับ 9.31 ± 4.15 ปี ได้รับยาในรูปแบบยาน้ำเชื่อม ขนาด 15-120 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างน้อย 1 เดือน ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม MULTI (ELS) ได้ค่า CL/F ของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 เท่ากับ 0.0104 และ 0.0087 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม ตามลำดับ จากการประเมิน final model ได้ค่า interindividual variability ของ CL/F ในรูปของ %CV มีค่าเท่ากับร้อยละ 26.8 ส่วนค่า residual unexplained variability มีค่าเท่ากับร้อยละ 14.8 จากการศึกษาปัจจัยของผู้ป่วยที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนักตัว และการใช้ยากันชักชนิดอื่นร่วม (co-medication, Co-med) คือ ยาเฟนิทอยน์และ/หรือยาคาร์บามาซีปีน พบว่าค่า CL/F จะขึ้นกับน้ำหนักตัว และการใช้ยากันชักชนิดอื่นร่วม ดังแสดงในสมการดังนี้

$$CL/F \text{ (L/h/kg)} = 0.830^{\text{Co-med}} \times \exp(-0.479 - 0.057 \times \text{BW(kg)})/24$$

กำหนด Co-med = 1 เมื่อใช้ยาฟิโนบาร์บิทัลร่วมกับยากันชักอื่น คือ เฟนิทอยน์และ/หรือ คาร์บามาซีปีน, Co-med = 0 เมื่อใช้ยากันชักฟิโนบาร์บิทัลชนิดเดียว

ในปี 1992 Yukawa และคณะ^[33] ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัล จากข้อมูลปฏิบัติงานประจำของผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ในประเทศญี่ปุ่น 539 ราย (เพศชาย 286 ราย และเพศหญิง 253 ราย) ได้รับยาในรูปแบบรับประทาน 2-3 ครั้งต่อวัน ขนาดยาเฉลี่ย 2-3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ได้รับยาฟิโนบาร์บิทัลชนิดเดียว กลุ่มที่ 2 ได้รับยาฟิโนบาร์บิทัลร่วมกับยากันชักอื่น ยกเว้นยาวัลโปรอิกแอซิด และกลุ่มที่ 3 ได้รับยาฟิโนบาร์บิทัลร่วมกับยากันชักอื่น รวมทั้งยาวัลโปรอิกแอซิดด้วย อายุของผู้ป่วยเฉลี่ยกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 เท่ากับ 8.67 ± 5.60 , 12.63 ± 6.65 และ 11.88 ± 5.78 ปี ตามลำดับ ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม NONMEM และใช้แบบจำลองที่มีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ one compartment ค่า CL/F เฉลี่ยของผู้ป่วยน้ำหนัก 10-30 กิโลกรัม พบว่าในกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 เท่ากับ 0.0076-0.0149, 0.0060-0.0088 และ 0.0047-0.0078 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม ตามลำดับ และผู้ป่วยน้ำหนัก 30-50 กิโลกรัม พบว่าในกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 เท่ากับ 0.0055-0.0076, 0.0050-0.0060 และ 0.0037-0.0047 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม ตามลำดับ โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่า CL/F มากที่สุด คือ ผู้ป่วยที่น้ำหนัก 10-30 กิโลกรัม จากการประเมิน final model โดยใช้แบบจำลองอธิบาย interindividual variability และ residual unexplained variability เป็นแบบ proportional error จะได้ค่า interindividual variability ของ CL/F อยู่ในรูปของ %CV ของกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 มีค่าเท่ากับร้อยละ 17.6, 22.2 และ 20.4 ตามลำดับ ส่วนค่า residual unexplained variability ของกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 มีค่าเท่ากับ ร้อยละ 20.4, 18.7 และ 17.8 ตามลำดับ จากการศึกษาปัจจัยที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนักตัว และขนาดยาฟิโนบาร์บิทัลที่ได้รับต่อวัน พบว่า CL/F จะขึ้นกับน้ำหนักตัว ดังแสดงในสมการดังนี้

$$\text{กลุ่ม 1 : } CL/F \text{ (L/h/kg)} = 61.0 \times \text{BW(kg)}^{-0.613} / 1,000$$

$$\text{กลุ่ม 2 : } CL/F \text{ (L/h/kg)} = 19.4 \times \text{BW(kg)}^{-0.345} / 1,000$$

$$\text{กลุ่ม 3 : } CL/F \text{ (L/h/kg)} = 22.9 \times \text{BW(kg)}^{-0.467} / 1,000$$

ในปี 2013 Shellhaas และคณะ^[34] ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัลจากข้อมูลปฏิบัติงานประจำในทารกแรกเกิดที่มีอาการชักในประเทศอเมริกา 39 ราย มีความเข้มข้นของระดับยาในเลือด 164 ตัวอย่าง แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ได้รับยาฟีโนบาร์บิทัลอย่างเฉื่อย ส่วนกลุ่มที่ 2 ได้รับยาฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับการทำให้อุณหภูมิร่างกายต่ำลง (hypothermia) อายุครรภ์เฉลี่ยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 เท่ากับ 38.7 ± 1.8 และ 39.5 ± 1.7 สัปดาห์ ตามลำดับ ได้รับยาในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม NONMEM และใช้แบบจำลองที่มีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ one compartment และกำจัดยาแบบ first order จากการประเมิน final model โดยใช้แบบจำลองอธิบาย interindividual variability เป็นแบบ exponential error จะได้ค่า interindividual variability ของ CL/F ในรูปของ %CV มีค่าเท่ากับร้อยละ 41.8 ส่วนแบบจำลองหาค่า residual unexplained variability เป็นแบบ combined error (proportional error และ additive error) มีค่า residual unexplained variability ของแบบจำลอง proportional error และ additive error เท่ากับ ร้อยละ 44.4 และ 247.4 ตามลำดับ จากการศึกษาปัจจัยของผู้ป่วยที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ อายุหลังคลอด (PNA) อายุครรภ์ (GA) น้ำหนักตัว ภาวะขาดอากาศหายใจ (asphyxia; apgar score, APGR) ระดับเอนไซม์ AST และ ALT พบว่าค่า CL/F จะขึ้นกับน้ำหนักตัว และอายุหลังคลอด ส่วนค่า Vd/F ขึ้นกับน้ำหนักตัว ดังแสดงในสมการดังนี้

$$CL/F \text{ (L/h)} = 0.672 \times (BW(\text{kg})/70)^{0.75} \times (PNA \text{ (weeks)})/(22.1+PNA(\text{weeks}))$$

$$Vd/F \text{ (L)} = 64.9 \times (BW(\text{kg})/70)$$

ในปี 1985 Grasela และคณะ^[35] ได้สร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัลจากข้อมูลปฏิบัติงานประจำของผู้ป่วยทารกแรกเกิดในประเทศอเมริกา 59 ราย มีความเข้มข้นของระดับยาในเลือด 160 ตัวอย่าง อายุครรภ์ของผู้ป่วยอยู่ระหว่าง 24-42 สัปดาห์ ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม NONMEM และใช้แบบจำลองที่มีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ one compartment และกำจัดยาแบบ first order การประเมิน final model โดยใช้แบบจำลองอธิบาย interindividual variability และ residual unexplained variability เป็นแบบ proportional error จะได้ค่า interindividual variability ของ CL/F และ Vd/F ในรูปของ %CV มีค่าเท่ากับร้อยละ 19.0 และ 16.0 ตามลำดับ ส่วนค่า residual unexplained variability มีค่าเท่ากับร้อยละ

10.7 จากการศึกษาปัจจัยที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ อายุหลังคลอด อายุครรภ์ เพศ น้ำหนักตัวแรกเกิด และภาวะขาดอากาศหายใจ (APGR) พบว่าค่า CL/F จะขึ้นกับ น้ำหนักตัว ส่วนค่า Vd/F ขึ้นกับภาวะขาดอากาศหายใจ ดังแสดงในสมการดังนี้

$$CL/F \text{ (L/h)} = 0.0047 \times BW(\text{kg})$$

$$Vd/F \text{ (L)} = 0.96 \times BW(\text{kg}) \times (1 + 0.13 \times APGR)$$

$$\text{กำหนด APGR} = 1 \quad \text{ถ้ามีค่า 5-min Apgar score} < 5$$

$$APGR = 0 \quad \text{ถ้ามีค่า 5-min Apgar score} \geq 5$$

จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรทั้ง 8 การศึกษา^[28-35] สรุปได้ดังแสดงในตารางที่ 3 พบว่าลักษณะเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีโนบาร์บิทัลอธิบายด้วยแบบจำลอง one compartment model with first order absorption and elimination และมีการศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ ค่า CL/F และค่า Vd/F

ปัจจัยที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีโนบาร์บิทัล

1. อายุ

ผลต่อการดูดซึมยา อาจเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลง pH ในกระเพาะอาหารและลำไส้ ระยะเวลาที่ใช้ในการบีบตัวของกระเพาะอาหาร เพื่อนำสารเข้าสู่ลำไส้เล็ก (gastric emptying time) การเคลื่อนที่ของลำไส้เล็ก และการไหลเวียนเลือด ในทารกแรกเกิดกระเพาะอาหารจะมีค่า pH 6-8 อาจเนื่องจากผลของน้ำคร่ำทำให้เกิดภาวะการไม่มีกรดในกระเพาะอาหาร (achlorhydria) โดยจะเริ่มมีการหลั่งกรดหลังคลอดประมาณ 24-48 ชั่วโมงแรก และค่อย ๆ หลั่งกรดเพิ่มขึ้นเมื่ออายุ 1 สัปดาห์ ถึง 3 เดือน ทำให้ยาบางชนิดมีการดูดซึมยาซ้ำในทารกแรกเกิด เช่น ยาฟีโนบาร์บิทัล ยาเฟนิทอยน์ ยาพาราเซตามอล เป็นต้น แต่หลังจากอายุ 3 เดือนจะเริ่มมีการดูดซึมยาใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ ส่วนในผู้สูงอายุจะมีการหลั่งกรดที่ลดลง ทำให้ขาดกรดในการย่อยสารต่าง ๆ นอกจากนี้ยังมีผลจาก gastric emptying time และการเคลื่อนที่ของลำไส้เล็กที่ช้าลง ส่งผลให้ค่าคงที่อัตราการดูดซึมยาช้าลง^[19, 24, 68]

ผลต่อการกระจายยา พบว่าการกระจายยาจะขึ้นกับปริมาณของน้ำ และปริมาณของไขมันในร่างกาย ในเด็กจะมีปริมาณของไขมันน้อยกว่าผู้ใหญ่ แต่จะมี total body water และ extracellular fluid มากกว่าผู้ใหญ่ โดยในเด็กจะมี total body water เท่ากับร้อยละ 80 ของน้ำหนักตัว และ extracellular fluid เท่ากับร้อยละ 45 ของน้ำหนักตัว ส่วนในผู้ใหญ่ มี total body water เท่ากับร้อยละ 60 ของน้ำหนักตัว และ extracellular fluid เท่ากับร้อยละ 20 ของน้ำหนักตัว ดังนั้นยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดีจะมีค่าปริมาตรการกระจายยาในเด็กมากกว่าผู้ใหญ่ แต่ยาที่ละลายในไขมันได้ดีจะมีปริมาตรการกระจายยาในเด็กน้อยกว่าผู้ใหญ่ ส่วนในผู้สูงอายุจะมีปริมาณของไขมันที่เพิ่มขึ้น มี total body water ลดลงร้อยละ 10-15 เนื่องจากมวลของร่างกายที่ลดต่ำลง ส่งผลให้ยาที่ละลายในน้ำได้ดีจะมีค่าปริมาตรการกระจายยาลดลง ส่วนยาที่ละลายในไขมันได้ดีจะมีปริมาตรการกระจายเพิ่มสูงขึ้น เมื่อพิจารณาการจับกับโปรตีนในพลาสมาของยา พบว่าในทารกแรกเกิดจะมีการจับโปรตีนต่ำกว่าในผู้ใหญ่ เนื่องจากในทารกแรกเกิดมีระดับโปรตีนในพลาสมาต่ำ ทำให้ปริมาตรการกระจายยาในทารกแรกเกิดสูงกว่าผู้ใหญ่ ส่วนในผู้สูงอายุอาจจะมีการจับโปรตีนในพลาสมาที่ลดลงหรือไม่เปลี่ยนแปลงได้^[24, 68]

ผลต่อการเปลี่ยนแปลงยา โดยทั่วไปทารก และเด็กจะมีปริมาณเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยามากกว่าผู้ใหญ่ โดยจะค่อย ๆ สูงขึ้นตั้งแต่อายุ 2 สัปดาห์จนถึงสูงสุดอายุประมาณ 6 เดือนถึง 12 ปี ทำให้การเปลี่ยนแปลงยาบางชนิดเร็วกว่าผู้ใหญ่ ดังนั้นในทารก และเด็กจึงต้องการขนาดยาต่อน้ำหนักตัวมากกว่าผู้ใหญ่^[41, 69] ส่วนในผู้สูงอายุจะมีมวลตับ การไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงตับ และการทำงานของตับลดลง ทำให้การเปลี่ยนแปลงยาที่ตับลดลง โดยเฉพาะในยาที่มีการเปลี่ยนแปลงยาที่ตับเป็นหลัก^[24, 37, 41, 68]

ผลต่ออัตราการกำจัดยา ในทารกแรกเกิดการทำงานของไตยังไม่สมบูรณ์ มี glomerular filtration rate (GFR) ร้อยละ 30-40 ของผู้ใหญ่ และค่อย ๆ สูงขึ้นจนถึงอายุ 6 เดือนจะมีค่าใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ ส่วนในผู้สูงอายุการทำงานของไตจะลดลง อัตราการกำจัดยาจึงลดลงด้วย โดยเฉพาะในยาที่ขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก อาจต้องมีการปรับลดขนาดยา^[19, 24, 68]

จากการศึกษาของ Yukawa M และคณะ^[29], Yukawa E และคณะ^[31] และการศึกษาของ Shellhaas และคณะ^[34] พบว่าอายุส่งผลต่ออัตราการกำจัดยาเมื่ออายุต่างกันอัตราการกำจัดยาจะ

ต่างกันด้วย สอดคล้องกับการศึกษาของพรณีและคณะ^[37] พบว่าอัตราการกำจัดยาเฉลี่ยของยา ฟิโนบาร์บิทัลในผู้ใหญ่มีค่าต่ำกว่าในเด็กเล็กอายุ 1-12 ปี แต่จะสูงกว่าในผู้สูงอายุ อาจเนื่องมาจากหลายสาเหตุ เช่น การที่เด็กเล็กมีสัดส่วนอิสระของยา (unbound fraction) สูงกว่าในผู้ใหญ่ จึงมีการกระจายยาสูงขึ้น รวมทั้งมีอัตราการเจริญเติบโตของอวัยวะที่ใช้ในการกำจัดยาสูง แต่ในผู้สูงอายุจะมีอัตราการกำจัดยาช้ากว่าในผู้ใหญ่ เนื่องจากผู้สูงอายุจะมีมวลตับ การไหลเวียนเลือด และการทำงานของเอนไซม์ตับลดลง ทำให้การกำจัดยาฟิโนบาร์บิทัลช้าลง เพราะยานี้มีการเปลี่ยนแปลงยาที่ตับเป็นหลัก และการศึกษาของ Lee และคณะ^[28] ที่ศึกษาในผู้ป่วยวัยทารกแรกเกิดถึงทารก พบว่าปัจจัยด้านอายุมีผลต่อปริมาตรการกระจายยา แต่ยังไม่มีการศึกษาในหลาย ๆ ช่วงอายุที่พบว่าปัจจัยด้านอายุมีผลต่อปริมาตรการกระจายยา

2. น้ำหนักตัว

ผลต่อการดูดซึมยา พบว่าน้ำหนักตัวไม่มีผลต่อการดูดซึมยาอย่างชัดเจน

ผลต่อการกระจายยา พบว่าการกระจายยาจะขึ้นกับปริมาณของน้ำ มวลกล้ามเนื้อ และปริมาณของไขมันในร่างกาย ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากจะมีปริมาตรการกระจายยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดีลดลง ต้องมีการปรับลดขนาดยาต่อน้ำหนักตัว ส่วนในยาที่ละลายในไขมันได้ดี อาจจะมีค่าปริมาตรการกระจายยาเท่าเดิมหรือเพิ่มขึ้น จึงอาจไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาหรืออาจปรับเพิ่มขนาดยาต่อน้ำหนักตัว เมื่อพิจารณาการจับกับโปรตีนในพลาสมาของยา พบว่าในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากจะมีการเปลี่ยนแปลงการจับกับโปรตีนในพลาสมามากกว่าในคนที่น้ำหนักตัวน้อย เนื่องจากการไหลเวียนเลือดของผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวมากมีการเปลี่ยนแปลงมากกว่า^[22, 68]

ผลต่อการเปลี่ยนแปลงยาที่ตับ ถ้าในปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidation) ส่วนใหญ่จะพบว่าไม่ค่อยมีผลเมื่อน้ำหนักตัวเปลี่ยน ส่วนในปฏิกิริยากลูโรนิเดชัน จะพบว่าอาจมีผลเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมาก^[68] จึงมีผลต่อยาที่มีการเปลี่ยนแปลงยาผ่านปฏิกิริยากลูโรนิเดชันที่ตับเป็นหลัก

ผลต่ออัตราการกำจัดยาทางไต ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากจะมีการกำจัดยาออกทางไตเพิ่มขึ้น เนื่องจากมี blood volume และ cardiac output เพิ่มขึ้น ส่งผลให้มีการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยง

ไต และมีค่า GFR เพิ่มขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากจะมีค่าอัตราการกำจัดยาของยาบางชนิดสูงกว่าในผู้ที่มีน้ำหนักตัวน้อย^[22, 68]

จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลทั้ง 8 การศึกษา^[28-35] พบว่าน้ำหนักตัวมีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา และมี 4 การศึกษา^[28, 29, 31, 34] ที่น้ำหนักตัวมีผลต่อปริมาณการกระจายยา โดยการศึกษาส่วนใหญ่^[28-32, 34, 35] พบว่าเมื่อน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจะส่งผลให้อัตราการกำจัดยา และปริมาณการกระจายยาของฟิโนบาร์บิทัลเพิ่มขึ้น แต่มีอยู่หนึ่งการศึกษาที่ให้ผลขัดแย้ง คือ การศึกษาของ Yukawa และคณะ^[33] ที่พบว่าเมื่อน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจะส่งผลให้อัตราการกำจัดยาลดลง ทำให้ต้องมีการปรับขนาดยาให้เหมาะสมตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยแต่ละราย

3. เพศ

ผลต่อการดูดซึมยา ในเพศหญิงพบว่าระยะหลังการตกไข่ (luteal phase) และช่วงตั้งครรภ์จะมีการเคลื่อนที่ของระบบทางเดินอาหารช้ากว่าในเพศชาย อาจเป็นผลมาจากระดับฮอร์โมนเพศ แต่อย่างไรก็ตามรายงานที่บอกว่าความแตกต่างของเพศมีผลต่อการดูดซึมยายังพบได้น้อย และไม่ค่อยสอดคล้องกัน^[22, 68]

ผลต่อการกระจายยา ในเพศชายจะมีน้ำหนักตัวมากกว่าเพศหญิง เนื่องจากเพศชายมีมวลของกล้ามเนื้อมากกว่าเพศหญิง ส่วนในเพศหญิงน้ำหนักตัวส่วนใหญ่จะมาจากไขมันที่สะสมในร่างกาย ส่วนประกอบเหล่านี้จึงอาจส่งผลต่อปริมาณการกระจายยาได้ เมื่อพิจารณาการจับกับโปรตีนในพลาสมาของยา พบว่าการจับกับโปรตีนไม่มีผลต่อความแตกต่างระหว่างเพศชาย และเพศหญิง^[22, 68]

ผลต่อการเปลี่ยนแปลงยา พบว่าในเพศชายมีการทำงานของเอนไซม์มากกว่าเพศหญิง เช่น CYP1A2, CYP3A4 และ UGTs เป็นต้น อย่างไรก็ตามรายงานความแตกต่างของเพศที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงยายังมีอยู่น้อย และไม่ชัดเจน^[22, 68]

ผลต่ออัตราการกำจัดยา ส่วนใหญ่จะมาจาก GFR ที่เป็นสัดส่วนกับน้ำหนักตัว คือในเพศชายจะมีน้ำหนักตัวมากกว่าเพศหญิง ทำให้ GFR มากกว่า เพศชายจึงมักได้รับยาที่มีขนาดสูงกว่าเพศ

หญิง แต่มีบางงานวิจัยที่รายงานความแตกต่างของเพศว่ามีผลมาจากการคัดหลั่งสาร (tubular secretion) และการดูดกลับสารที่ท่อไต (tubular reabsorption)^[20, 22, 68]

จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลที่ผ่านมา^[28-35] พบว่าผลของเพศต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิโนบาร์บิทัลยังไม่ชัดเจน

4. การทำงานของไต

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติจะมีอัตราการกำจัดยาลดลง ผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) พบว่าหลังการทำ hemodialysis 4 ชั่วโมง จะมียาผ่านออกไปประมาณร้อยละ 30 ของขนาดยาที่มีอยู่ในร่างกาย ดังนั้นภายหลังการทำ hemodialysis ควรให้ขนาดยาเพิ่มเข้าไปอีก 1 ใน 3 ของขนาดยาที่ให้ก่อนทำ ในผู้ป่วยที่มีการล้างไตผ่านผนังหน้าท้อง (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) ยาจะผ่านออกไปได้ร้อยละ 40-50 ของขนาดยาที่มีอยู่ในร่างกาย ดังนั้นควรติดตามความเข้มข้นของระดับยาในเลือดของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด^[6, 13]

จากการศึกษาของ Lee และคณะ^[28] ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชักร่วมกับพิจารณาปัจจัยด้านการทำงานของไตที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ พบว่าค่าการทำงานของไตไม่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายยา อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ศึกษาเป็นผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ จึงทำให้ผลที่วิเคราะห์ได้ไม่สามารถใช้อธิบายถึงปัจจัยด้านการทำงานของไตได้อย่างชัดเจน

5. ระดับแอลบูมิน

ในทารกแรกเกิดยาฟิโนบาร์บิทัลจะจับกับโปรตีนในพลาสมาร้อยละ 10-30 ในทารกปบร้อยละ 46-48 ในเด็กปบร้อยละ 48-50 และในผู้ใหญ่ปบร้อยละ 50-60 ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นการจับกับแอลบูมิน ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงระดับโปรตีนและการจับกับโปรตีนในพลาสมา จึงไม่ค่อยมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิโนบาร์บิทัลมากนัก^[7, 9, 27, 34]

จากการศึกษาของ Lee และคณะ^[28] ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชักร่วมกับพิจารณาปัจจัยด้านระดับแอลบูมินที่อาจมีผลต่อ

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ พบว่าระดับแอลบูมินไม่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายยา

6. การทำงานของตับ

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ เช่น ตับแข็ง (cirrhosis) และตับอักเสบ (hepatitis) เป็นต้น จะมีอัตราการกำจัดยาลดลง อาจเนื่องมาจากเนื้อเยื่อของตับถูกทำลาย การทำงานของเซลล์ตับเสีย ทำให้จำนวนเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาลดลง ยาฟิโนบาร์บิทัลมีการเปลี่ยนแปลงยาที่ตับเป็นหลัก เท่ากับร้อยละ 75 ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยที่ได้รับยาฟิโนบาร์บิทัลร่วมกับมีการทำงานของตับที่ผิดปกติ จะส่งผลให้อัตราการกำจัดยาลดลง จึงอาจต้องมีการปรับลดขนาดยาลงร้อยละ 25-50 ของขนาดยาปกติ^[5, 69]

จากการศึกษาของ Lee และคณะ^[28] และการศึกษาของ Shellhaas และคณะ^[34] ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชักร่วมกับพิจารณาปัจจัยด้านการทำงานของตับที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ พบว่าระดับเอนไซม์ AST และ ALT ไม่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายยา อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ศึกษาเป็นผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ จึงทำให้ผลที่วิเคราะห์ได้ไม่สามารถใช้อธิบายถึงปัจจัยด้านการทำงานของตับได้อย่างชัดเจน

7. อันตรกิริยาระหว่างยากันชัก

อันตรกิริยาระหว่างยากันชักเกิดได้บ่อยถึงแม้ว่าการรักษาโรคลมชักจะเริ่มจากการใช้ยาชนิดเดียว แต่พบว่าในผู้ป่วยหลายรายที่การรักษาไม่ตอบสนองต่อยาเพียงชนิดเดียวหรือเป็นโรคลมชักที่ต้องต่อการรักษา ทำให้ต้องได้รับยากันชักเพิ่มมากกว่าหนึ่งชนิด จึงอาจทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยากันชักได้ ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการต่าง ๆ ในร่างกาย

ผลต่อการดูดซึมยา โดยทั่วไปยากันชักมีการดูดซึมยาดี พบรายงานน้อยมากที่อันตรกิริยาระหว่างยามีผลต่อการดูดซึมยา เช่น การใช้ยากันชักบางชนิด ได้แก่ ยาเฟนิทอยน์ ยาฟิโนบาร์บิทัล และยาลิโปรอิกแอซิดร่วมกับยาลดกรด พบว่ายาลดกรดจะไปเพิ่ม pH ในกระเพาะอาหารและลำไส้

และสร้างสารประกอบเชิงซ้อนขึ้นมา ทำให้ปริมาณการดูดซึมยากันชักลดลง แต่ไม่ค่อยมีผลต่อค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา^[38, 41]

ผลต่อการกระจายยา อันตรกิริยาระหว่างยาที่เกิดขึ้นจะเกิดจากการแย่งจับแอลบูมินในพลาสมา พบได้ในยาที่มีคุณสมบัติจับกับแอลบูมินได้มากกว่าร้อยละ 90 โดยเมื่อมียาชนิดแรกจับกับแอลบูมินอยู่จากนั้นมียาอื่นที่มีคุณสมบัติเดียวกันมาแย่งจับ ทำให้ปริมาณยาชนิดแรกมีส่วนที่เป็นอิสระในเลือดซึ่งเป็นส่วนที่ออกฤทธิ์เพิ่มมากขึ้น แต่พบว่าความเข้มข้นของระดับยาในเลือดอาจลดลง ดังนั้นผู้ป่วยอาจจะแสดงพิษจากยาทั้งที่ความเข้มข้นของระดับยาในเลือดไม่สูง จึงต้องคำนึงถึงอันตรกิริยาระหว่างยานี้เมื่อมีการใช้ยาที่มีคุณสมบัติจับกับแอลบูมินสูง เช่น ยาเฟนิทอยน์ เป็นต้น^[38, 41]

ผลต่อการเปลี่ยนแปลงยา อันตรกิริยาระหว่างยาจะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงยามากที่สุด โดยจะเหนี่ยวนำหรือยับยั้งการสังเคราะห์เอนไซม์ CYP 450 ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยา โดย CYP 450 ที่พบว่ามีความสำคัญในยากันชัก เช่น CYP2C9 CYP2C19 และ CYP3A4 จากการศึกษาของ Goto และคณะ^[30] พบว่ายาเฟนิทอยน์และยาลิโพรอิกแอซิดมีผลต่ออัตราการกำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัล เนื่องจากยาทั้งสองมีการเปลี่ยนแปลงยาผ่านเอนไซม์ CYP 2C9 และ 2C19 ที่จับเช่นเดียวกัน จึงทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับลิโพรอิกแอซิด โดยยาลิโพรอิกแอซิดจะมีผลยับยั้งเอนไซม์ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงยาฟีโนบาร์บิทัลที่ต่ำลง อัตราการกำจัดยาลดลง ส่งผลให้ระดับยาฟีโนบาร์บิทัลในเลือดเพิ่มขึ้นและค่าครึ่งชีวิตของยายาวขึ้น ส่วนการให้ยาฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับยาเฟนิทอยน์ที่มีการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP 2C9 และ 2C19 ที่จับเช่นเดียวกัน ทำให้มีการแย่งจับเอนไซม์ ส่งผลให้ความเข้มข้นของระดับยาฟีโนบาร์บิทัลในเลือดเพิ่มขึ้นได้ แต่ในยาที่มีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์เช่นเดียวกับยาฟีโนบาร์บิทัลก็อาจส่งผลให้ยาทั้งสองชนิดที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างกันมีการเปลี่ยนแปลงยาเพิ่มขึ้น ลดลง หรือไม่เปลี่ยนแปลงได้^[5, 39, 41, 44]

สำหรับเอนไซม์ UGTs ในปฏิกิริยาไกลูโคโรนิเดชัน ที่สำคัญจะเป็น UGT1 และ UGT2 จากการศึกษาของ Patsalos และคณะ^[41] เมื่อให้ยาฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับยาลาโมทรีจินที่ถูกเปลี่ยนแปลงยาผ่านเอนไซม์ UGT1A4 พบว่ามีการเพิ่มการเปลี่ยนแปลงยาที่ต่ำ ส่งผลให้อัตราการกำจัดยาเพิ่มขึ้น และค่าครึ่งชีวิตของยาลาโมทรีจินสั้นลง ซึ่งอาจทำให้ลดประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชักได้

ผลต่อการกำจัดยา อันตรกิริยาระหว่างยาที่รบกวนการกำจัดยา ส่วนมากจะเกี่ยวข้องกับ การเปลี่ยนแปลง GFR การดูดกลับที่ท่อไต (tubular reabsorption) หรือ pH ของปัสสาวะ ยาที่เป็นกรดอ่อนหรือด่างอ่อนจะแตกตัวได้น้อย การเปลี่ยนแปลง pH จะมีผลต่อการแตกตัวของยาและการดูดกลับที่ท่อไต เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยาฟิโนบาร์บิทัล ถ้าร่างกายได้รับสารที่ทำให้ความเป็นด่างของปัสสาวะเพิ่มขึ้น จะทำให้การกำจัดยาฟิโนบาร์บิทัลเร็วขึ้นจากการลดการดูดกลับยาที่ท่อไต^[38, 41]

8. พันธุกรรม

ยาฟิโนบาร์บิทัลถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับด้วยปฏิกิริยาเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP2C19 ได้แก่ UGT1A4 และปฏิกิริยาไฮดรอกซิเรชั่นผ่านเอนไซม์ CYP450 ได้แก่ CYP2C9, 2C19 และ 2E1^[15, 40, 58] ซึ่ง genetic polymorphisms ของเอนไซม์ดังกล่าวข้างต้นมีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิโนบาร์บิทัล

จากการศึกษาของ Lee และคณะ^[28] ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของฟิโนบาร์บิทัล ในผู้ป่วยทารกแรกเกิด และทารกชาวเกาหลี 52 ราย วิเคราะห์หา genetic polymorphisms ของ CYP2C19 และวัดความเข้มข้นของระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือด พบว่า genotype ที่ศึกษา ได้แก่ CYP2C19*1/*1, CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3, CYP2C19*2/*2 และ CYP2C19*2/*3 ไม่มีผลต่อความเข้มข้นของระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือด

จากการศึกษาของ Goto และคณะ^[30] ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของฟิโนบาร์บิทัล ในผู้ป่วยทารก เด็ก และผู้ใหญ่ชาวญี่ปุ่น 79 ราย โดยมีการประเมินผลของลักษณะทางพันธุกรรมของเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP2C19 แบ่งเป็น 3 ประเภท ได้แก่ 1) wild type คือ CYP2C9*1/*1 ร่วมกับ CYP2C19*1/*1 ที่มีลักษณะเป็น extensive metabolizers 2) heterozygous คือ CYP2C9*1/*2 หรือ CYP2C9*1/*3 มีลักษณะเป็น intermediate metabolizers 3) homozygous คือ CYP2C9*2/*2 หรือ CYP2C9*2/*3 หรือ CYP2C9*1/*2 ร่วมกับ CYP2C9*1/*3 มีลักษณะเป็น poor metabolizers จากการศึกษพบว่าค่าอัตราการกำจัดยาของฟิโนบาร์บิทัลลดลงร้อยละ 48 ในผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพันธุกรรมของเอนไซม์ CYP2C9*1/*3

นอกจากปัจจัยที่กล่าวมาข้างต้นยังพบว่าปัจจัยอื่นที่มีผลต่ออัตราการกำจัดการ ยา ได้แก่ ปัจจัยด้านความรุนแรงของพฤติกรรมอารมณ์และสติปัญญาของผู้ป่วย พบในการศึกษาของ Goto และคณะ^[30] และความเข้มข้นของระดับยาในเลือด พบในการศึกษาของ Yukawa และคณะ^[29] ส่วนปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายยา ได้แก่ ภาวะขาดอากาศหายใจของทารกแรกเกิด พบในการศึกษาของ Grasela และคณะ^[35] ซึ่งปัจจัยเหล่านี้เป็นปัจจัยที่ต้องศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเฉพาะ และต้องทำการศึกษาแบบ ไปข้างหน้า (prospective study)

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชักที่ผ่านมา^[28-35] ยังมีอยู่อย่างจำกัด คือ การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในทารกและเด็ก และมีเพียงการศึกษาในต่างประเทศ ได้แก่ ประเทศเกาหลี ญี่ปุ่น จีน และสหรัฐอเมริกา แต่ยังไม่มีการศึกษาในประเทศไทย ทั้งนี้ยานี้ยังมีใช้้อย่างแพร่หลายในผู้ป่วยไทยทุกช่วงอายุ ผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าอัตราการกำจัดการยาและปริมาตรการกระจายยาที่ได้มีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ ดังนั้นการนำแบบจำลองที่เป็นการศึกษาจากประชากรประเทศอื่นมาใช้ในผู้ป่วยไทยอาจไม่เหมาะสม เนื่องจากมีปัจจัยแวดล้อมอื่นที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิโนบาร์บิทัลแตกต่างกันไปดังที่กล่าวมาข้างต้น จึงทำให้ผู้วิจัยสนใจที่จะศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลของผู้ป่วยโรคลมชักในประเทศไทย เพื่อหาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่เหมาะสม ร่วมกับการพิจารณาปัจจัยต่าง ๆ ของผู้ป่วยที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ คือ ปัจจัยด้านอายุ น้ำหนักตัว เพศ ค่าการทำงานของตับ ระดับแอลบูมิน ค่าการทำงานของไต และยาอื่นที่ใช้ร่วม ได้แก่ ยาเฟนิทอยน์ ยาวัลโปรอิกแอซิด และยาคาร์บามาซีปีน เพื่อใช้เป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยาฟิโนบาร์บิทัลที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักแต่ละราย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากที่สุด

ตารางที่ 3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัล

No.	การศึกษา	ประชากร และขนาดยาที่ได้รับ	ปัจจัยที่วิเคราะห์	ผลการศึกษา		
				Base model	parameter	Final model
1	Lee, et al 2012 ^[28] (Korea)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 44 ราย (ชาย 27, หญิง 17) ▪ conc. = 115 ตัวอย่าง ▪ อายุ 8 วัน ถึง 6 เดือน (neonates and infants) ▪ น้ำหนัก 2.1-8.0 kg ▪ ขนาดยา 2.5 mg/kg/day 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ age * ▪ gender ▪ BW * ▪ PB daily dose ▪ CYP2C19 ▪ AST, ALT ▪ albumin ▪ BUN ▪ Scr 	<u>Structural model</u> one-compartment, first-order elimination <u>Statistical model</u> N/A	CL/F = 0.0084 L/h/kg Vd/F =0.9 L/kg	CL/F (L/h) = 32.6x(BW (kg)/4) ^{1.21} /1,000 Vd/F (L) = 3590x(BW (kg)/4) ^{0.766} x (age (months)/2) ^{0.283} /1,000 <u>IIV</u> : CL/F = 27.0%, Vd/F=31.1% <u>RUV</u> : N/A

หมายเหตุ : * ปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ N/A คือ ไม่มีข้อมูล

ตารางที่ 3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัล (ต่อ)

No.	การศึกษา	ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	ปัจจัยที่วิเคราะห์	ผลการศึกษา		
				Base model	parameter	Final model
2	Yukawa, et al 2011 ^[29] (Japan)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 70 ราย (ชาย 39, หญิง 31) ▪ conc. = 109 ตัวอย่าง ▪ อายุ 15.8±18.5 (1-73) วัน (neonates and infants) ▪ น้ำหนัก 2870±779 (670-5240) g ▪ ขนาดยา 14.8±13.5 (3-100) mg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PNA * ▪ GA ▪ gender ▪ BW * ▪ birth BW ▪ PB daily dose ▪ dosage form ▪ Conc * 	<u>Structural model</u> one-compartment, first-order elimination (ADVAN2, TRANS2) <u>Statistical model</u> IIV : proportional RUV : proportional	CL/F = 0.0074 L/h/kg Vd/F = 1.01 L/kg Ka = 50 /h (fixed)	CL/F (L/h) = (5.95x BW (kg) + 1.41x PNA (wks))x Conc ^{-0.221} /1,000 Vd/F (L) = 1.01x BW (kg) IIV : CL/F = 26.0%, Vd/F = 61.2% RUV : 22.5%
3	Goto, et al 2007 ^[30] (Japan)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 79 ราย (ชาย 47, หญิง 32) ▪ conc. = 260 ตัวอย่าง ▪ อายุ 0.8-43.8 ปี (infants, children, adults) ▪ น้ำหนัก 8.5-80.2 kg ▪ ขนาดยา 20-235 mg/day 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ age ▪ gender ▪ BW * ▪ PB daily dose ▪ CYP2C9(*1/*3) * ▪ Co-med: PHT *,VPA* ▪ complicate (SMID) * 	<u>Structural model</u> one-compartment, first-order absorption& elimination <u>Statistical model</u> IIV : proportional RUV : additive	N/A	CL/F (L/h) = 0.23x(BW (kg)/40) ^{0.21} x0.52 ^{CYP2C9*1/*3} x0.68 ^{VPA} x0.85 ^{PHT} x0.85 ^{SMID} IIV : CL/F = 17.3% RUV : 349.3%

หมายเหตุ : * ปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ N/A คือไม่มีข้อมูล

ตารางที่ 3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัล (ต่อ)

No.	การศึกษา	ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	ปัจจัยที่วิเคราะห์	ผลการศึกษา		
				Base model	parameter	Final model
4	Yukawa, et al 2005 ^[31] (Japan)	<ul style="list-style-type: none"> ■ N = 35 (ชาย 19, หญิง 16 ราย) ■ conc. = 69 จุด ■ อายุ 20.8±21.3 (1-73) วัน (neonates and infants) ■ น้ำหนัก 2888±757.2 g ■ ขนาดยา 12.4±10.7 (3-100) mg 	<ul style="list-style-type: none"> ■ PNA * ■ GA ■ gender ■ BW * ■ birth BW ■ PB daily dose ■ dosage form 	<u>Structural model</u> one-compartment, first-order elimination (ADVAN2,TRANS2) <u>Statistical model</u> IIV : proportional RUV : proportional	CL/F = 0.0050 L/h/kg Vd/F = 1.09 L/kg Ka = 50 /h (fixed)	CL/F (L/h) = 3.41x BW (kg) + 1.64x PNA (wks) /1,000 Vd/F (L) = 1.09x BW (kg) IIV : CL/F = 31.9%, Vd/F = 53.9% RUV : 25.2%
5	Chan, et al 1997 ^[32] (China)	กลุ่ม 1 (monotherapy) <ul style="list-style-type: none"> ■ N = 36 ราย ■ อายุ 8.43±3.97 ปี (children) ■ น้ำหนัก 14.97±4.74 kg กลุ่ม 2 (polytherapy) <ul style="list-style-type: none"> ■ N = 29 ราย ■ อายุ 9.31±4.15 ปี (children) ■ น้ำหนัก 16.02±5.94 kg ขนาดยา 15-120 mg/day	<ul style="list-style-type: none"> ■ age ■ gender ■ BW * ■ Co-med * : PHT or CBZ (PHT = 8, CBZ = 20, PHT+CBZ = 1 ราย) 	N/A	กลุ่ม 1 CL/F = 0.0104 L/h/kg กลุ่ม 2 CL/F = 0.0087 L/h/kg	CL/F (L/h/kg) = 0.830 ^{Co-med} x exp(-0.479 -0.057 x BW (kg)) /24 IIV : CL/F = 26.8% RUV : 14.8%

หมายเหตุ : * ปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ N/A คือ ไม่มีข้อมูล

ตารางที่ 3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัล (ต่อ)

No.	การศึกษา	ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	ปัจจัยที่วิเคราะห์	ผลการศึกษา		
				Base model	parameter	Final model
6	Yukawa, et al 1992 ^[33] (Japan)	<p>กลุ่ม 1 (only PB)</p> <ul style="list-style-type: none"> N = 222 ราย (conc. = 371) อายุ 8.67±5.60 ปี (children, adults) น้ำหนัก 27.98±16.17 kg ขนาดยา 2.93±1.01 mg/kg/day <p>กลุ่ม 2 (PB+AEDs except VPA)</p> <ul style="list-style-type: none"> N = 136 ราย (conc. = 241) อายุ 12.63±6.65 ปี (children, adults) น้ำหนัก 36.36±16.55 kg ขนาดยา 2.59±0.96 mg/kg/day <p>กลุ่ม 3 (PB+AEDs)</p> <ul style="list-style-type: none"> N = 181 ราย (conc. = 390) อายุ 11.88±5.78 ปี (children, adults) น้ำหนัก 34.33±17.29 kg ขนาดยา 2.42 ±1.03 mg/kg/day 	<ul style="list-style-type: none"> age gender BW * PB daily dose 	<p><u>Structural model</u> one-compartment</p> <p><u>Statistical model</u> IIV : exponential RUV : proportional</p>	<p>กลุ่ม 1 CL/F(L/h/kg) = 0.0076-0.0149 ;10-30 kg = 0.0055-0.0076 ;30-50 kg</p> <p>กลุ่ม 2 CL/F(L/h/kg) = 0.0060-0.0088 ;10-30 kg = 0.0050-0.0060 ;30-50 kg</p> <p>กลุ่ม 3 CL/F(L/h/kg) = 0.0047-0.0078 ;10-30 kg = 0.0037-0.0047 ;30-50 kg</p>	<p>กลุ่ม 1 CL/F (L/h/kg) = 61.0xBW(kg)^{-0.613} /1,000 IIV : CL/F = 17.6% RUV : 20.4%</p> <p>กลุ่ม 2 CL/F (L/h/kg) = 19.4xBW(kg)^{-0.345} /1,000 IIV : CL/F = 22.2% RUV : 18.7%</p> <p>กลุ่ม 3 CL/F (L/h/kg) = 22.9xBW(kg)^{-0.467} /1,000 IIV : CL/F = 20.4% RUV : 17.8%</p>

หมายเหตุ : * ปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ N/A คือไม่มีข้อมูล

ตารางที่ 3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัล (ต่อ)

No.	การศึกษา	ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	ปัจจัยที่วิเคราะห์	ผลการศึกษา		
				Base model	parameter	Final model
7	Shellhaas, et al 2013 ^[34] (USA)	กลุ่ม 1 <ul style="list-style-type: none"> N = 19 ราย (ชาย 10, หญิง 9) อายุครรภ์ 38.7±1.8 weeks (neonates) น้ำหนัก 3450±670 g กลุ่ม 2 <ul style="list-style-type: none"> N = 20 ราย (ชาย 14, หญิง 6) อายุ 39.5±1.7 weeks (infants) น้ำหนัก 3493±578 g 	<ul style="list-style-type: none"> PNA * GA BW * apgar score AST ALT 	<u>Structural model</u> one-compartment <u>Statistical model</u> IIV : exponential RUV : combined	N/A	$CL/F (L/h) = 0.672x (BW(kg)/70)^{0.75} x (PNA (wks)/(22.1+PNA (wks)))$ $Vd/F(L) = 64.9x(BW(kg)/70)$ IIV : CL/F = 41.8% RUV : proportional model = 44.4%, additive model = 247.4%
8	Grasela, et al 1985 ^[35] (USA)	<ul style="list-style-type: none"> N = 59 ราย (ชาย 35, หญิง 24) conc. = 160 ตัวอย่าง อายุครรภ์ 31±4.1 (24-42) weeks (neonates) น้ำหนัก 1520±700 (600-3620) g ขนาดยา 12.4±10.7 (3-100) mg 	<ul style="list-style-type: none"> age GA gender BW * apgar score (APGR) * 	<u>Structural model</u> one-compartment, first-order elimination <u>Statistical model</u> IIV : proportional RUV : proportional	N/A	$CL/F (L/h) = 0.0047x BW(kg)$ $Vd/F (L) = 0.96 x BW(kg) x (1+0.13x APGR)$ IIV : CL/F = 19.0%, Vd/F = 16.0% RUV : 10.7%

หมายเหตุ : * ปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ N/A คือไม่มีข้อมูล

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยโรคลมชักอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยาฟิโนบาร์บิทัล และเข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร สังกัดกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ของสถาบันประสาทวิทยา เพื่อสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชัก

วิธีดำเนินการวิจัย แบ่งออกเป็น 4 ขั้นตอน ดังนี้

- ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย
- ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย
- ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์ข้อมูล และอภิปรายผลการวิจัย
- ขั้นตอนที่ 4 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย

1. ทบทวนเอกสาร และวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย
2. คัดเลือกโรงพยาบาลที่จะทำการเก็บข้อมูลการวิจัย
3. เก็บข้อมูลจากประชากรเป้าหมาย และกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ป่วยโรคลมชักอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยาฟิโนบาร์บิทัล และเข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยโรคลมชักอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยาฟิโนบาร์บิทัล และเข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร ในระหว่างเดือนมิถุนายน 2548 ถึงเดือนธันวาคม 2555 และผ่านเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

- 1) ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป
- 2) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชัก และเข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอก
ประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา
- 3) ผู้ป่วยที่ได้รับยาฟีโนบาร์บิทัลรูปแบบรับประทานในขนาดยาเดิมต่อเนื่องอย่างน้อย 4
สัปดาห์
- 4) ผู้ป่วยที่ได้รับยาฟีโนบาร์บิทัลชนิดเดี่ยว หรือได้ร่วมกับยากันชักอื่น ได้แก่ เฟนิทอยน์
วัลโปรอิกแอซิด และคาร์บามาซีปีน
- 5) ผู้ป่วยที่มีผลตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาฟีโนบาร์บิทัลในเลือด

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการวิจัย

- 1) ผู้ป่วยตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร
- 2) ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา
- 3) ผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่เพียงพอในการนำมาวิเคราะห์ผล
4. อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย
 - 4.1 แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย
 - 4.1.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ภาคผนวก ก)
 - 4.1.2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ภาคผนวก ข)
 - 4.1.3 ข้อมูลการใช้ยา และการตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือด
(ภาคผนวก ค)
 - 4.2 เวชระเบียนผู้ป่วยนอก และฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ของสถาบันประสาทวิทยา
 - 4.3 โปรแกรมทางสถิติ statistical package for social sciences version 17.0 (SPSS Co.,
Ltd., Bangkok, Thailand)
 - 4.4 โปรแกรม NONMEM VII (Icon Department Solution, Ellicott City, MD)
 - 4.5 โปรแกรม Perl-speaks-NONMEM (PsN, <http://psn.sourceforge.net>)

ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

1. ดำเนินการขออนุญาตเก็บข้อมูลการวิจัย โดยเสนอโครงร่างการวิจัยผ่านคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา และได้รับการอนุมัติให้ดำเนินการวิจัยดังกล่าวในสถาบันประสาทวิทยาได้ (ภาคผนวก ง) จากนั้นจึงประสานงานกับหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง เพื่อขอความร่วมมือในการเก็บข้อมูล
2. เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก และฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ของสถาบันประสาทวิทยา ประกอบด้วย
 - 2.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ วันเดือนปีเกิด และน้ำหนักตัว
 - 2.2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ผลการตรวจค่าการทำงานของตับ (ระดับเอนไซม์ AST และ ALT) ค่าระดับแอลบูมิน และค่าการทำงานของไต (ระดับ BUN และ serum creatinine)
 - 2.3 ข้อมูลการใช้ยา และการตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือด
 - 2.3.1 วันเวลาที่ได้รับยาและเจาะวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือด
 - 2.3.2 ขนาดการให้ยาในแต่ละวัน และระยะห่างของการให้ยา
 - 2.3.3 ขนาดการให้ยาครั้งสุดท้ายก่อนการตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือด
 - 2.3.4 ผลของความเข้มข้นของระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือด
 - 2.3.5 ยาอื่นที่มีการใช้ร่วมในช่วงที่มีการเจาะวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือด

การตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือด

ข้อมูลผลการตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือดได้จากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ของสถาบันประสาทวิทยา ซึ่งได้จากการนำซีรัมของผู้ป่วยปริมาณ 3-5 มิลลิลิตรมาวิเคราะห์ด้วยวิธี particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay โดยใช้เครื่อง SYNCHRON LX[®] System (Beckman Coulter, Inc., California, USA) มีช่วงของการวิเคราะห์อยู่ที่ 5-80 มิลลิกรัมต่อลิตร มีค่า coefficient of variation เท่ากับร้อยละ 3.70 ที่ช่วงความเข้มข้น 8-52 มิลลิกรัมต่อลิตร^[70]

ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์ข้อมูล และอภิปรายผลการวิจัย

1. วิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วย

นำข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ขนาดยาที่ได้รับ และความเข้มข้นของระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือดมาวิเคราะห์เป็นสถิติเชิงพรรณนา โดยใช้โปรแกรมทางสถิติ statistical package for social sciences (version 17.0, SPSS Co., Ltd., Bangkok, Thailand) ข้อมูลแสดงในรูปค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และพิสัย

2. วิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร

สร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรโดยใช้กระบวนการ nonlinear mixed-effects model ด้วยโปรแกรม NONMEM VII (Icon Department Solution, Ellicott City, MD) ค่าพารามิเตอร์ด้วยวิธี first-order conditional estimation method with interaction (FOCEI) ซึ่งสร้างแบบจำลองได้ดังนี้

2.1 Base model ประกอบด้วย 2 ส่วน

2.1.1 Structural model

สร้างขึ้นเพื่อวิเคราะห์แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สามารถอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือดกับเวลา โดยทดสอบจากแบบจำลอง one compartment model และ two compartment model

2.1.2 Statistical model

เป็นการวิเคราะห์หาความผันแปรที่ไม่สามารถอธิบายได้ ดังนี้

1) แบบจำลองความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability model) ใช้แบบจำลองต่าง ๆ มาทดสอบ ได้แก่ additive model, proportional model และ exponential model ดังแสดงในสมการ ดังนี้

$$CL_i = TVCL + \eta_i \quad ; \text{ additive model}$$

$$CL_i = TVCL \times (1 + \eta_i) \quad ; \text{ proportional model}$$

$$CL_i = TVCL \times \text{Exp}(\eta_i) \quad ; \text{ exponential model}$$

เมื่อ CL_i คือ individual clearance, TVCL คือ typical value clearance เป็นค่าเฉลี่ยของอัตราการกำจัดยา และ η คือ interindividual variability

2) แบบจำลองความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual unexplained variability model) ใช้แบบจำลองต่าง ๆ มาทดสอบ ได้แก่ additive model, proportional model, exponential model และ combined model (additive model และ proportional model) ดังแสดงในสมการ ดังนี้

$$C_{obs, ij} = C_{pred, ij} + \epsilon_{ij} \quad ; \text{additive model}$$

$$C_{obs, ij} = C_{pred, ij} \times (1 + \epsilon_{ij}) \quad ; \text{proportional model}$$

$$C_{obs, ij} = C_{pred, ij} \times \text{Exp}(\epsilon_{ij}) \quad ; \text{exponential model}$$

$$C_{obs, ij} = C_{pred, ij} \times (1 + \epsilon_{1ij}) + \epsilon_{2ij} \quad ; \text{combined model}$$

เมื่อ $C_{pred, ij}$ คือ individual predicted concentration ของผู้ป่วยคนที่ i ที่เวลา j , $C_{obs, ij}$ คือ individual observed concentration และ ϵ คือ residual unexplained variability

2.2 **Covariate model** เป็นแบบจำลองที่นำปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิโนบาร์บิทัลมาวิเคราะห์ โดยปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์มี 10 ปัจจัย ได้แก่ อายุ น้ำหนักตัว เพศ ค่าการกำจัดครีเอตินิน ระดับแอลบูมิน ระดับเอนไซม์ AST ระดับเอนไซม์ ALT และยากันชักอื่นที่ใช้ร่วม ได้แก่ ยาฟีนโทอิน ยาวัลโปรอิกแอซิด และยาคาร์บามาซีปีน โดยใช้วิธี stepwise forward addition และ stepwise backward elimination

2.2.1 วิธี stepwise forward addition เป็นการเพิ่มปัจจัยครั้งละ 1 ปัจจัยเข้าไปใน base model โดยให้พิจารณาการลดลงของค่า OFV (objective function value) ของ covariate model เปรียบเทียบกับ base model ถ้าค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 ($\chi^2 = 3.84, p < 0.05, df = 1$) ถือว่าปัจจัยนั้นมีผลต่อค่าพารามิเตอร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยนั้นจะถูกรวมเข้าไปในแบบจำลอง จากนั้นจึงนำปัจจัยอื่น ๆ เข้ามาทดสอบต่อไป จนกระทั่งไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีกจะเรียกแบบจำลองที่มีปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิตินี้ว่า full model ปัจจัยแต่ละตัวจะถูกวิเคราะห์ด้วยแบบจำลองต่าง ๆ ตามลักษณะของข้อมูล ดังนี้

1) ปัจจัยที่เป็นข้อมูลต่อเนื่อง (continuous covariates) ได้แก่ อายุ น้ำหนักตัว ค่าการกำจัดครีเอตินิน ระดับแอลบูมิน ระดับเอนไซม์ AST และระดับเอนไซม์ ALT ทดสอบโดยใช้สมการ ดังนี้

$$CL = \theta_1 + \theta_2 \times (COV - COV_{median}) \quad ; \text{ linear covariate model}$$

$$CL = \theta_1 \times (COV / COV_{median})^{\theta_2} \quad ; \text{ power covariate model}$$

$$CL = \theta_1 \times \text{Exp}(\theta_2 \times (COV - COV_{median})) \quad ; \text{ exponential covariate model}$$

เมื่อ θ_1 คือ typical value ของอัตราการกำจัดยาที่มี individual covariate เท่ากับ median, θ_2 คือ ค่าที่เปลี่ยนแปลงของ individual parameter เมื่อ covariate เปลี่ยนไป 1 หน่วย, COV คือ continuous covariates และ COV_{median} คือ median ของ continuous covariates

2) ปัจจัยที่เป็นข้อมูลไม่ต่อเนื่อง (categorical covariates) ได้แก่ เพศ และยากันชักอื่นที่ใช้ร่วม คือ ยาเฟนิทอยน์ ยาวัลโปรอิกแอซิด และยาคาร์บามาซีน ทดสอบโดยใช้สมการ ดังนี้

$$CL = \theta_1 \times (1 + \theta_2 \times COV) \quad ; \text{ fractional change covariate model}$$

เมื่อ θ_1 คือ typical value ของอัตราการกำจัดยาเมื่อผู้ป่วยไม่มีปัจจัย, θ_2 คือ ค่าที่เปลี่ยนแปลงของ individual parameter เมื่อผู้ป่วยมีปัจจัย และ COV คือ categorical covariates

2.2.2 วิธี stepwise backward elimination เป็นการกำจัดปัจจัยจากแบบจำลอง full model ออกทีละ 1 ปัจจัย โดยให้พิจารณาการเพิ่มขึ้นของค่า OFV ของ covariate model เมื่อนำปัจจัยนั้นออกจากแบบจำลองเปรียบเทียบกับ full model ถ้าค่า OFV เพิ่มขึ้นมากกว่า 6.64 ($\chi^2 = 6.64, p < 0.01, df = 1$) ถือว่าปัจจัยนั้นมีผลต่อค่าพารามิเตอร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยนั้นจะถูกรวมไว้ในแบบจำลอง แต่ถ้าค่า OFV เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 6.64 ให้ตัดปัจจัยนั้นออกจากแบบจำลอง จากนั้นทดสอบปัจจัยอื่นที่เหลือจนกระทั่งไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีก จะเรียกแบบจำลองสุดท้ายที่มีปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติว่าแบบจำลองสมบูรณ์ (final model)

2.3 การพิจารณาเลือกแบบจำลองที่เหมาะสม สามารถพิจารณาได้จาก

2.3.1 ค่าความแตกต่างของ OFV โดยเลือกแบบจำลองที่ให้ค่า OFV น้อยที่สุด

2.3.2 ความเหมาะสมและความคงที่ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ทำนายได้จากแบบจำลอง

2.3.3 ค่าร้อยละของ relative standard error (%RSE) มีค่าต่ำ

2.3.4 การสร้างกราฟ (graphical analysis) เพื่อพิจารณาความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในเลือดที่วัดได้จริง (observed concentration) กับความเข้มข้นของระดับยาในเลือดที่ทำนายได้จากแบบจำลอง (population predicted concentration, PRED และ individual predicted concentration, IPRED) ให้มีแนวโน้มไปในทางเดียวกัน นอกจากนี้ อาจพิจารณาจากกราฟระหว่างค่า conditional weighted residuals (CWRES) กับ PRED และกราฟระหว่างค่า CWRES กับเวลาที่เจาะวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือดหลังให้ยามื้อสุดท้ายให้มีการกระจายของค่า CWRES อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ คือ ไม่เกิน ± 3

2.4 ทดสอบความถูกต้องของแบบจำลอง ด้วยวิธี bootstrap จากโปรแกรม Perl-speaks-NONMEM (PsN, <http://psn.sourceforge.net>) ทำการสุ่มตัวอย่างทั้งหมด 1,000 กลุ่ม โดยใช้ final model เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confident interval, 95% CI) เปรียบเทียบกับค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการวิจัย

2.5 อภิปรายผลการวิจัยจากข้อมูลที่วิเคราะห์ได้

ขั้นตอนที่ 4 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย เพื่อนำข้อมูลที่ได้จากการวิจัยไปใช้ประโยชน์ และสามารถนำข้อเสนอแนะต่าง ๆ ที่ได้ไปพัฒนาปรับปรุงการวิจัยในครั้งต่อไป

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผลการวิจัยประกอบด้วยข้อมูล 5 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และขนาดยาฟิโนบาร์บิทัล

ส่วนที่ 2 การใช้ยากันชัก และการตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือด

ส่วนที่ 3 การวิเคราะห์หา base model

ส่วนที่ 4 การวิเคราะห์หา covariate model และ final model

ส่วนที่ 5 การทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองด้วยวิธี bootstrap

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และขนาดยาฟิโนบาร์บิทัล

จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก และฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ของผู้ป่วยโรคลมชักอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยาฟิโนบาร์บิทัล (phenobarbital, PB) และเข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร ระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2548 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2555 มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 164 ราย แบ่งเป็นเพศชาย 78 ราย คิดเป็นร้อยละ 47.6 และเพศหญิง 86 ราย คิดเป็นร้อยละ 52.4 อายุของผู้ป่วยอยู่ในช่วง 15.0 ถึง 80.8 ปี มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 40.5 ± 15.4 ปี น้ำหนักตัวอยู่ในช่วง 32.0 ถึง 103.0 กิโลกรัม มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 57.9 ± 11.2 กิโลกรัม ส่วนข้อมูลส่วนสูงในฐานข้อมูลส่วนใหญ่ไม่มีการระบุไว้ จึงไม่สามารถทราบค่าได้

การตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการ พบว่าผู้ป่วยที่มีการตรวจค่าการกำจัดครีเอตินิน (creatinine clearance, CrCL) มีจำนวน 65 ราย (ร้อยละ 39.6 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด) ระดับแอลบูมิน (albumin, ALB) 65 ราย (ร้อยละ 39.6 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด) ระดับเอนไซม์ AST 85 ราย (ร้อยละ 51.8 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด) และระดับเอนไซม์ ALT 87 ราย (ร้อยละ 53.0 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด) ผลการตรวจพบว่าระดับ albumin อยู่ในช่วง 2.8 ถึง 5.2 กรัมต่อเดซิลิตร มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 3.9 ± 0.4 กรัมต่อเดซิลิตร ระดับเอนไซม์ AST อยู่ในช่วง 12.0 ถึง 58.0 ยูนิตต่อลิตร

มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 24.3 ± 8.9 ยูนิตต่อลิตร ระดับเอนไซม์ ALT อยู่ในช่วง 4.0 ถึง 72.0 ยูนิตต่อลิตร มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 23.3 ± 13.3 ยูนิตต่อลิตร และค่า CrCL อยู่ในช่วง 38.1 ถึง 162.4 มิลลิลิตรต่อนาที มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 99.5 ± 30.2 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งคำนวณจากสูตร Cockcroft and Gault Equation^[71] ทั้งนี้ในฐานข้อมูลไม่มีระบุข้อมูลส่วนสูง จึงใช้น้ำหนักจริงของผู้ป่วยในการคำนวณค่า CrCL โดยใช้สูตร ดังนี้

เพศชาย : $CrCL = (140 - \text{age}) \times \text{weight in kg} / (72 \times \text{serum creatinine})$

เพศหญิง : $CrCL = [(140 - \text{age}) \times \text{weight in kg} / (72 \times \text{serum creatinine})] \times 0.85$

ขนาดยาฟิโนบาร์บิทัลที่ได้รับอยู่ในช่วง 30 ถึง 300 มิลลิกรัมต่อวัน มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 95.7 ± 43.7 มิลลิกรัมต่อวัน เมื่อเปรียบเทียบกับน้ำหนักตัวของผู้ป่วย พบว่าขนาดยาฟิโนบาร์บิทัลเฉลี่ยเท่ากับ 1.7 ± 0.8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และขนาดยาฟิโนบาร์บิทัล

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (จำนวน 164 ราย)	ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน	มัธยฐาน (พิสัย)
อายุ (year)	40.5 ± 15.4	40.8 (15.0-80.8)
น้ำหนักตัว (kg)	57.9 ± 11.2	56.8 (32.0-103.0)
Albumin (g/dL), (n = 65 ราย)	3.9 ± 0.4	3.9 (2.8-5.2)
AST (unit/L), (n = 85 ราย)	24.3 ± 8.9	23.0 (12.0-58.0)
ALT (unit/L), (n = 87 ราย)	23.3 ± 13.3	21.0 (4.0-72.0)
CrCL (mL/min), (n = 65 ราย)	99.5 ± 30.2	101.6 (38.1-162.4)
ขนาดยาฟิโนบาร์บิทัลต่อวัน (mg/day)	95.7 ± 43.7	105.0 (30.0-300.0)
ขนาดยาฟิโนบาร์บิทัลต่อน้ำหนักตัวต่อวัน (mg/kg/day)	1.7 ± 0.8	1.6 (0.5-5.7)

หมายเหตุ - Creatinine clearance (CrCL) คำนวณจากสูตร Cockcroft and Gault Equation^[71]

- ค่าปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ แสดงในภาคผนวก ข

ส่วนที่ 2 การใช้ยากันชัก และการตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาฟีนobarbital ในเลือด

การตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาฟีนobarbital ในเลือดมีทั้งหมด 265 ตัวอย่าง พบว่าผู้ป่วยมีการใช้ยาฟีนobarbital ชนิดเดียวจำนวน 41 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 15.5 และใช้ยาฟีนobarbital ร่วมกับยากันชักชนิดอื่น 224 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 84.5 โดยใช้ร่วมกับยาเฟนิทอยน์มากที่สุด จำนวน 100 ตัวอย่าง (ร้อยละ 37.7) รองลงมา คือ ใช้ร่วมกับยาวัลโปรอิกแอซิด จำนวน 37 ตัวอย่าง (ร้อยละ 14.0) ใช้ร่วมกับยาเฟนิทอยน์และยาวัลโปรอิกแอซิด จำนวน 28 ตัวอย่าง (ร้อยละ 10.6) ใช้ร่วมกับยาคาร์บามาซีปีน จำนวน 26 ตัวอย่าง (ร้อยละ 9.8) ใช้ร่วมกับยาเฟนิทอยน์และยาคาร์บามาซีปีน จำนวน 19 ตัวอย่าง (ร้อยละ 7.2) ใช้ร่วมกับยาวัลโปรอิกแอซิดและยาคาร์บามาซีปีน จำนวน 12 ตัวอย่าง (ร้อยละ 4.5) และใช้ร่วมกับยาเฟนิทอยน์ ยาวัลโปรอิกแอซิด และยาคาร์บามาซีปีน จำนวน 2 ตัวอย่าง (ร้อยละ 0.7) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 การใช้ยากันชัก (จำนวน 265 ตัวอย่าง)

การใช้ยากันชัก	จำนวน (ตัวอย่าง)	ร้อยละ
phenobarbital	41	15.5
phenobarbital + phenytoin	100	37.7
phenobarbital + valproic acid	37	14.0
phenobarbital + carbamazepine	26	9.8
phenobarbital + phenytoin + valproic acid	28	10.6
phenobarbital + phenytoin + carbamazepine	19	7.2
phenobarbital + valproic acid + carbamazepine	12	4.5
phenobarbital + phenytoin + valproic acid + carbamazepine	2	0.7

การวัดความเข้มข้นของระดับยาฟีนobarbital ในเลือดของผู้ป่วย 164 ราย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (111 ราย คิดเป็นร้อยละ 67.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด) มีการตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือด 1 ครั้ง จากการตรวจวัดรายละ 1- 8 ครั้ง ดังแสดงในตารางที่ 6 ผลของความเข้มข้นของระดับยาฟีนobarbital ในเลือด พบว่าอยู่ในช่วง 5.3 ถึง 51.4 มิลลิกรัมต่อลิตร มีค่าเฉลี่ย เท่ากับ

20.0 ± 9.6 มิลลิกรัมต่อลิตร เมื่อแบ่งตามช่วงการรักษาพบว่าความเข้มข้นของระดับยามีค่าน้อยกว่า 15 มิลลิกรัมต่อลิตร จำนวน 98 ตัวอย่าง (ร้อยละ 37.0) อยู่ในช่วง 15-40 มิลลิกรัมต่อลิตร ซึ่งเป็นช่วงการรักษา จำนวน 157 ตัวอย่าง (ร้อยละ 59.3) และมีค่ามากกว่า 40 มิลลิกรัมต่อลิตร จำนวน 10 ตัวอย่าง (ร้อยละ 3.7) ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 6 จำนวนครั้งของการวัดความเข้มข้นของระดับยาฟีโนบาร์บิทัลในเลือด (จำนวน 164 ราย)

จำนวนครั้งของการวัดความเข้มข้นของระดับยาฟีโนบาร์บิทัล	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
วัดความเข้มข้นของระดับยา 1 ครั้ง	111	67.7
วัดความเข้มข้นของระดับยา 2 ครั้ง	30	18.3
วัดความเข้มข้นของระดับยา 3 ครั้ง	12	7.3
วัดความเข้มข้นของระดับยา 4 ครั้ง	5	3.1
วัดความเข้มข้นของระดับยา 5 ครั้ง	2	1.2
วัดความเข้มข้นของระดับยา 6 ครั้ง	1	0.6
วัดความเข้มข้นของระดับยา 7 ครั้ง	2	1.2
วัดความเข้มข้นของระดับยา 8 ครั้ง	1	0.6

ตารางที่ 7 ความเข้มข้นของระดับยาฟีโนบาร์บิทัลในเลือด (จำนวน 265 ตัวอย่าง)

ความเข้มข้นของระดับยาฟีโนบาร์บิทัลในเลือด	จำนวน
ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (มิลลิกรัมต่อลิตร)	20.0 ± 9.6
มัธยฐาน (ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด), (มิลลิกรัมต่อลิตร)	18.5 (5.3-51.4)
แบ่งตามช่วงความเข้มข้นของระดับยา	
▪ น้อยกว่า 15 มิลลิกรัมต่อลิตร (ตัวอย่าง)	98
▪ 15-40 มิลลิกรัมต่อลิตร (ตัวอย่าง)	157
▪ มากกว่า 40 มิลลิกรัมต่อลิตร (ตัวอย่าง)	10

ส่วนที่ 3 การวิเคราะห์หา base model

ข้อมูลของผู้ป่วย 164 ราย มีการตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือด 265 ตัวอย่าง นำมาวิเคราะห์หา base model โดยประเมินหา structural model ที่เหมาะสมจากลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ one compartment model และ two compartment model เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิโนบาร์บิทัล และประเมินหา statistical model ที่อธิบายความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability, IIV) ความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual unexplained variability, RUV) ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสม โดยเลือกจากแบบจำลอง 4 รูปแบบ ได้แก่ additive model, proportional model, exponential model และ combined model

ผลการวิเคราะห์พบว่า structural model ที่เหมาะสม คือ one compartment model with first order absorption and elimination (ADVAN2 TRANS2) และ statistical model ที่เหมาะสมในการอธิบายความผันแปรระหว่างบุคคล และความผันแปรจากสาเหตุอื่น คือ proportional model เนื่องจากเป็นแบบจำลองที่มีค่า OFV น้อยที่สุด เท่ากับ 1223.513 มีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสมและคงที่ มีร้อยละของ relative standard error (%RSE) ของค่าพารามิเตอร์ต่ำ คือ %RSE ของค่าอัตราการกำจัดยา เท่ากับ 2.73 และ %RSE ของปริมาตรการกระจายยา เท่ากับ 60.49 ดังแสดงในตารางที่ 8 ส่วนการทดสอบด้วย two compartment model พบว่าไม่สามารถประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิโนบาร์บิทัลได้ เนื่องจากมีข้อมูลความเข้มข้นของระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือดในช่วงของการดูดซึมยา (absorption phase) และช่วงการกระจายยา (distribution phase) ไม่เพียงพอที่จะใช้ในการวิเคราะห์ ดังแสดงในภาพที่ 2

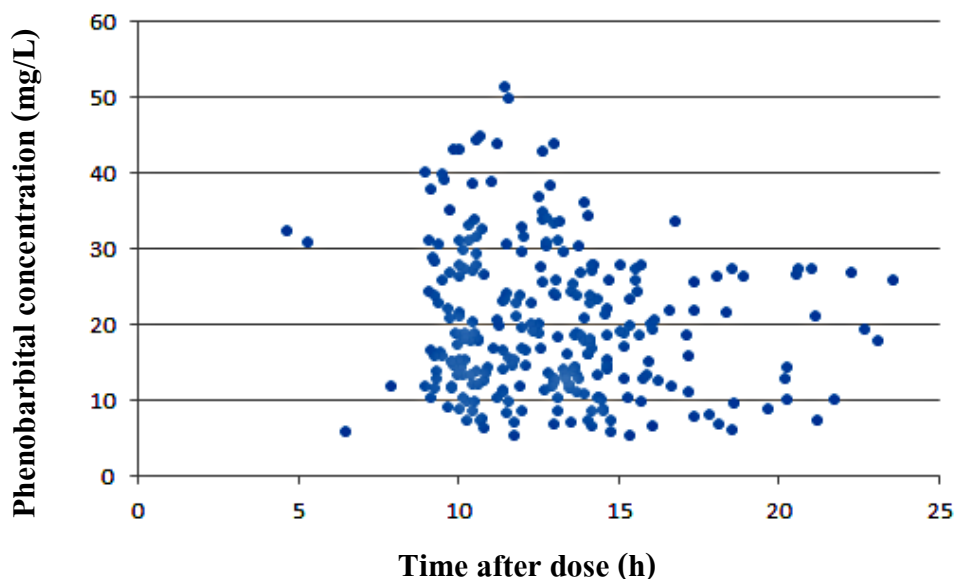
ตารางที่ 8 การประเมินหา statistical model ที่เหมาะสม

IIV model	RUV model	OFV	อัตราการกำจัดยา		ปริมาตรการกระจายยา		หมายเหตุ
			Theta	%RSE	Theta	%RSE	
additive	additive	1244.267	0.216	3.04	24.5	37.10	
	proportional	1223.513	0.214	2.88	24.3	111.90	
	exponential	1223.513	0.214	2.86	24.3	111.90	
	combined	1222.697	0.213	1.06	23.2	581.90	%RSE ของ $\epsilon_2 = 115.35$
proportional	additive	1244.267	0.216	3.07	24.5	56.73	
	proportional	1223.513	0.214	2.73	24.3	60.49	
	exponential	1223.513	0.214	2.82	24.3	94.24	
	combined	1222.682	0.214	2.78	23.2	73.71	%RSE ของ $\epsilon_2 = 162.44$
exponential	additive	1236.730	0.211	3.04	39.9	124.30	
	proportional	1229.725	0.212	2.89	29.4	99.66	
	exponential	1229.725	0.212	2.89	29.4	100.70	
	combined	1225.354	0.211	2.991	29.0	92.76	

หมายเหตุ - รายละเอียดเพิ่มเติม แสดงในภาคผนวก จ

จากการเก็บข้อมูลความเข้มข้นของระดับยาฟีโนบาร์บิทัลในเลือดพบว่าข้อมูลที่อยู่ในช่วงของการดูดซึมยา และการกระจายยามีจำนวนน้อย ไม่เพียงพอต่อการนำมาวิเคราะห์หาค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา (absorption rate constant, K_a) ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของ K_a และความผันแปรระหว่างบุคคลของปริมาตรการกระจายยา (apparent volume of distribution, V_d/F) ผู้วิจัยจึงกำหนดให้ K_a มีค่าเท่ากับ 1.33 ต่อชั่วโมง เท่ากับการศึกษาของ Wilmshurst JM. และคณะ^[52] ซึ่งเป็นการศึกษาที่มีค่า K_a ของยาในรูปแบบรับประทานเช่นเดียวกัน และเมื่อทำ sensitivity analysis โดยเปลี่ยนแปลงค่า K_a ของประชากรเป็นค่าอื่นในช่วง 1.00 – 1.50 พบว่ามีผลทำให้ค่าพารามิเตอร์

เปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย ดังนั้นการกำหนดค่า K_a ของประชากร เท่ากับ 1.33 ต่อชั่วโมง จึงมีความเหมาะสม นอกจากนี้ข้อมูลที่ได้ยังไม่สามารถนำมาวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายยา และปัจจัยที่มีผลต่อค่าคงที่อัตราการดูดซึมยาได้ ผู้วิจัยจึงทำการวิเคราะห์เฉพาะปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัล



ภาพที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยาฟีโนบาร์บิทัลในเลือดที่วัดได้ และเวลาที่เจาะวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือดหลังให้ยามื้อสุดท้าย (time after dose)

ผลการวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัลจาก base model ที่เหมาะสม พบว่าอัตราการกำจัดยา (apparent oral clearance, CL/F) มีค่าเท่ากับ 0.214 ลิตรต่อชั่วโมง ปริมาตรการกระจายยา มีค่าเท่ากับ 24.3 ลิตร ความผันแปรระหว่างบุคคลของ CL/F เท่ากับร้อยละ 24.19 และความผันแปรจากสาเหตุอื่น เท่ากับร้อยละ 24.49 โดยข้อมูลจากการทดสอบทั้งหมดอยู่ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% Confidence intervals, 95% CI) ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของ base model

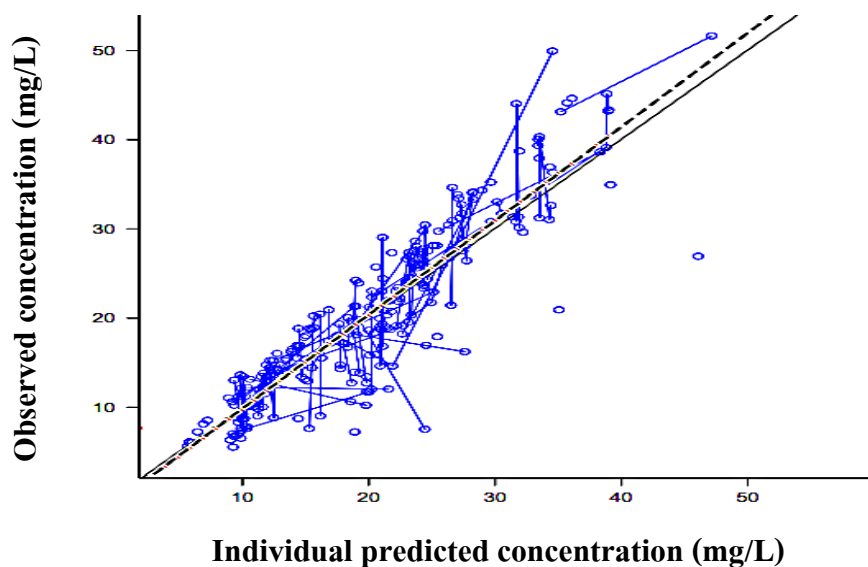
Parameter	Estimated value	Standard error	%RSE	95% CI
CL/F (ลิตรต่อชั่วโมง)	0.214	0.006	2.72	0.203, 0.225
Vd/F (ลิตร)	24.3	9.1	37.41	6.5, 42.1
Ka (ต่อชั่วโมง)	1.33 (fixed)	-	-	-
Interindividual variability ของ CL/F (%CV)	0.0585 (24.19)	0.0097	16.55	0.0395, 0.0775 (19.87, 27.84)
Residual unexplained variability (%CV)	0.0600 (24.49)	0.0077	12.75	0.0450, 0.0750 (21.21, 27.39)

หมายเหตุ % coefficient of variation (%CV) = $\sqrt{\text{ETA of estimate}} \times 100$

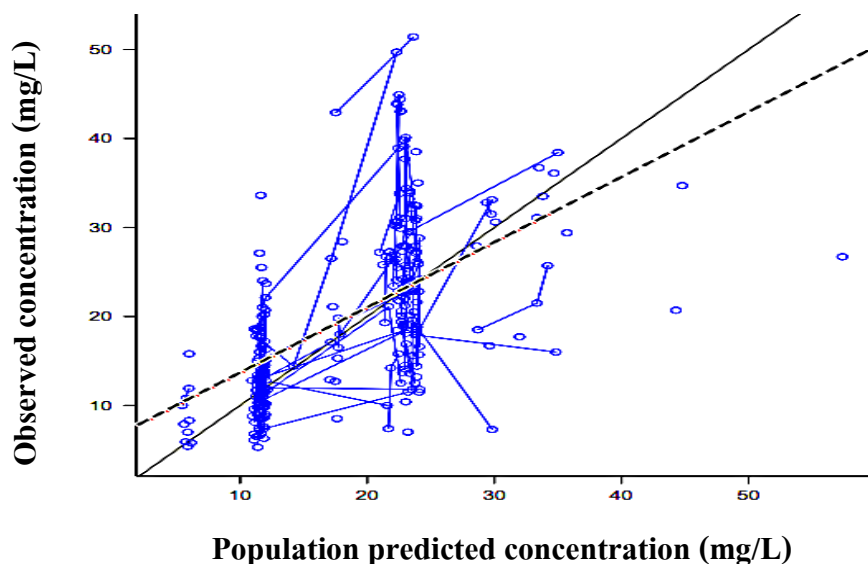
% relative standard error (%RSE) = $(\text{standard error}/\text{parameter estimate}) \times 100$

95% confident interval (95% CI) = $\text{parameter estimate} \pm (1.96 \times \text{standard error})$

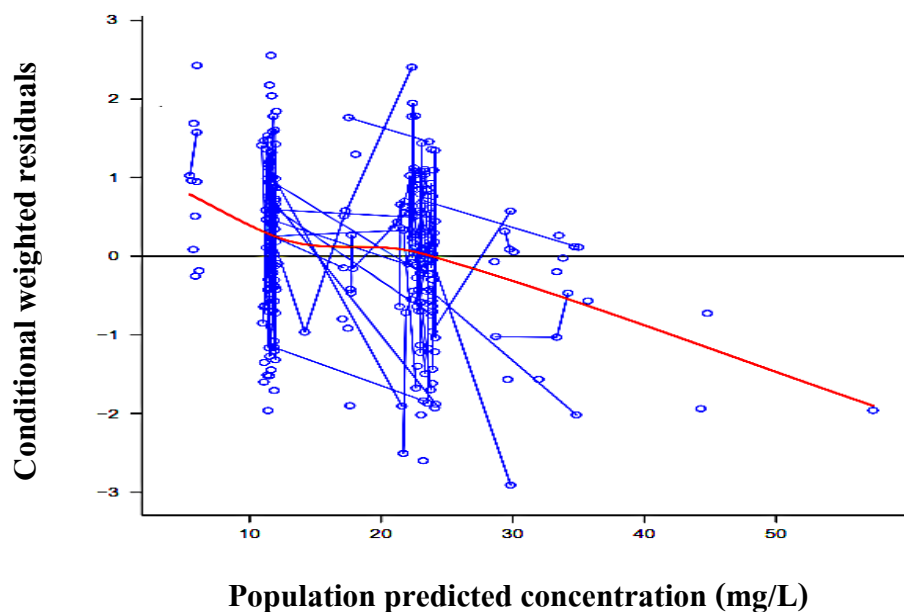
การประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ของ base model พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในเลือดที่วัดได้จริง (observed concentration) กับความเข้มข้นของระดับยาในเลือดที่ทำนายได้จากแบบจำลอง (individual predicted concentration, IPRED และ population predicted concentration, PRED) มีแนวโน้มไปในทางเดียวกัน และข้อมูลมีการกระจายเข้าใกล้ line of identity ดังแสดงในภาพที่ 3 และภาพที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า conditional weighted residuals (CWRES) กับ PRED และความสัมพันธ์ระหว่างค่า CWRES กับเวลาที่เจาะวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือดหลังให้ยามื้อสุดท้าย (time after dose) พบว่าการกระจายของค่า CWRES อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ คือ ไม่เกิน ± 3 ^[45, 46] ดังแสดงในภาพที่ 5 และภาพที่ 6



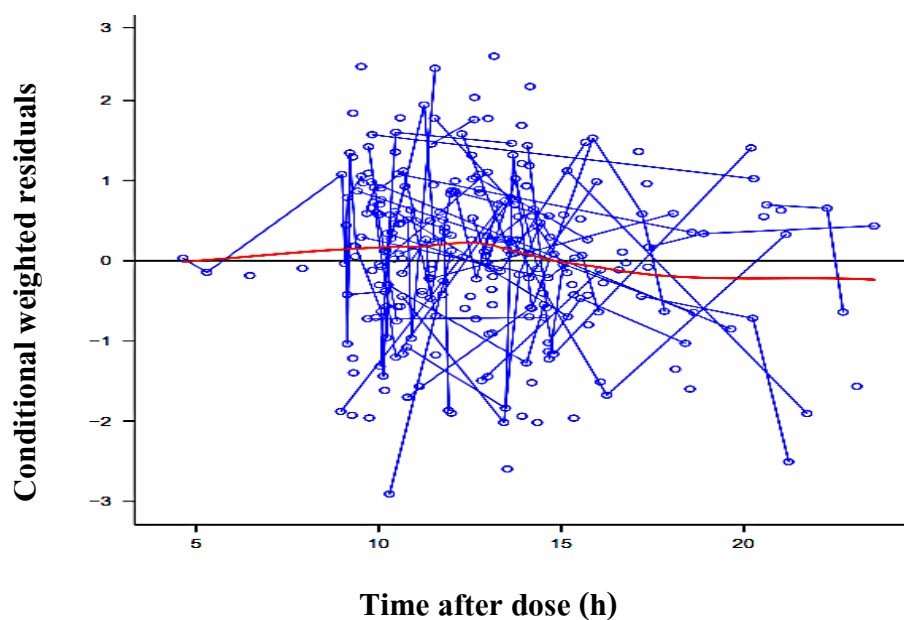
ภาพที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่าง observed concentration กับ individual predicted concentration (IPRED) ของ base model (เมื่อ — คือ line of identity, - - - คือ เส้นที่แสดงความสัมพันธ์ของค่าเฉลี่ย observed concentration กับ IPRED และ ○—○ คือ เส้นที่เชื่อมระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในผู้ป่วยรายเดียวกัน)



ภาพที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่าง observed concentration กับ population predicted concentration (PRED) ของ base model (เมื่อ — คือ line of identity, - - - คือ เส้นที่แสดงความสัมพันธ์ของค่าเฉลี่ย observed concentration กับ PRED และ ○—○ คือ เส้นที่เชื่อมระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในผู้ป่วยรายเดียวกัน)



ภาพที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า conditional weighted residuals (CWRES) กับ population predicted concentration (PRED) ของ base model (เมื่อ \circ — \circ คือ เส้นที่เชื่อมระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในผู้ป่วยรายเดียวกัน)



ภาพที่ 6 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า conditional weighted residuals (CWRES) กับเวลาที่เจาะวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือดหลังให้ยามื้อสุดท้ายของ base model (เมื่อ \circ — \circ คือ เส้นที่เชื่อมระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในผู้ป่วยรายเดียวกัน)

ส่วนที่ 4 การวิเคราะห์หา covariate model และ final model

การวิเคราะห์หา covariate model เป็นการประเมินเพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีโนบาร์บิทัล แต่เนื่องจากมีข้อมูลของความเข้มข้นของระดับยาฟีโนบาร์บิทัลในเลือดในช่วงของการดูดซึมยา และการกระจายยาไม่เพียงพอที่จะใช้ในการประเมินค่าอัตราการดูดซึมยา ความผันแปรระหว่างบุคคลของค่าอัตราการดูดซึมยา และความผันแปรระหว่างบุคคลของปริมาตรการกระจายยา จึงศึกษาเฉพาะปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัล โดยปัจจัยที่ศึกษาเป็นข้อมูลแบบต่อเนื่อง (continuous covariates) 6 ปัจจัย ได้แก่ อายุ น้ำหนักตัว ค่าการกำจัดครีเอตินิน ระดับแอลบูมิน ระดับเอนไซม์ AST และระดับเอนไซม์ ALT และปัจจัยที่เป็นข้อมูลแบบไม่ต่อเนื่อง (categorical covariates) 4 ปัจจัย ได้แก่ เพศ ยาต้านชักอื่นที่ใช้ร่วม ได้แก่ ยาเฟนิทอยน์ ยาวัลโปรอิกแอซิด และยาคาร์บามาซีปีน โดยใช้วิธี stepwise approach ตามขั้นตอนดังนี้

1. stepwise forward addition เป็นการเพิ่มปัจจัยเข้าไปใน base model ครั้งละ 1 ปัจจัย ได้เป็น covariate model จากนั้นพิจารณาผลต่างของค่า OFV (difference of the objective function value, dOFV) ของ covariate model เปรียบเทียบกับ base model จะพบว่า covariate model ที่ทำนายได้ทั้งหมดมีค่า OFV น้อยกว่า base model โดยเมื่อพิจารณาผลการวิเคราะห์ในขั้นตอนที่ 1 พบว่ามี 5 ปัจจัยที่เพิ่มเข้าไปแล้วทำให้ค่า OFV ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ลดลงอย่างน้อย 3.84, $p\text{-value} < 0.05$) ได้แก่ น้ำหนักตัว CrCL ระดับเอนไซม์ ALT ยาเฟนิทอยน์และยาวัลโปรอิกแอซิดที่ใช้ร่วม โดยปัจจัยที่ถูกเลือกเข้าสู่ covariate model เป็นลำดับแรกเพื่อใช้ทำนายค่าอัตราการกำจัดยา ได้แก่ ยาวัลโปรอิกแอซิดที่ใช้ร่วม เนื่องจากมีผลต่างของค่า OFV ที่ลดลงจาก base model มากที่สุด โดยมีค่าเท่ากับ 24.272 ดังแสดงในตารางที่ 10

ผลการวิเคราะห์ในขั้นตอนที่ 2 พบว่ามี 2 ปัจจัยที่เพิ่มเข้าไปแล้วทำให้ค่า OFV ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ลดลงอย่างน้อย 3.84, $p\text{-value} < 0.05$) ได้แก่ น้ำหนักตัว และ CrCL พบว่าปัจจัยที่ถูกเลือกเข้าสู่ covariate model เป็นลำดับที่สอง ได้แก่ น้ำหนักตัว โดยแบบจำลองที่มีค่าผลต่างของ OFV มากที่สุด คือ แบบจำลองที่อยู่ในรูปแบบ power แต่เนื่องจากเป็นรูปแบบที่ยากต่อการนำไปใช้ และค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการวิเคราะห์มีค่าไม่คงที่ จึงเลือกแบบจำลองที่เป็นแบบจำลอง

เชิงเส้นตรง (linear model) ซึ่งมีผลต่างของค่า OFV ลดลงใกล้เคียงกับแบบจำลองที่อยู่ในรูปแบบ power และค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการวิเคราะห์หามีค่าคงที่ รวมทั้งง่ายต่อการนำไปใช้ โดยมีผลต่างของค่า OFV ลดลงจาก covariate model ที่ได้จากขั้นตอนที่ 1 เท่ากับ 23.339 ดังแสดงในตารางที่ 11

ผลการวิเคราะห์ในขั้นตอนที่ 3 พบว่ามีเพียง 1 ปัจจัยที่เพิ่มเข้าไปแล้วทำให้ค่า OFV ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ลดลงอย่างน้อย 3.84, p-value < 0.05) ได้แก่ การใช้ยาเฟนิทอยน์ร่วม จึงเลือกเข้าสู่ covariate model เป็นลำดับที่สาม โดยมีผลต่างของค่า OFV ลดลงจาก covariate model ที่ได้จากขั้นตอนที่ 2 เท่ากับ 4.027 ดังแสดงในตารางที่ 12

ผลการวิเคราะห์ในขั้นตอนที่ 4 ไม่พบปัจจัยใดที่เพิ่มเข้าไปใน covariate model แล้วทำให้ค่า OFV ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ลดลงอย่างน้อย 3.84, p-value < 0.05) จึงไม่มีปัจจัยใดถูกเลือกเข้าสู่ covariate model ดังแสดงในตารางที่ 13

ดังนั้นจากขั้นตอน stepwise forward addition มี 3 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05) ได้แก่ น้ำหนักตัว การใช้ยาวัลโปรอิกแอสิดและยาเฟนิทอยน์ร่วม ทำให้ได้แบบจำลอง full model ดังนี้

$$CL/F = \theta_1 \times (1 + (\theta_{VPA} \times VPA)) \times (1 + \theta_{BW} \times (BW - BW_{median})) \times (1 + \theta_{PHT} \times PHT)$$

เมื่อ CL/F คือ อัตราการกำจัดยาของฟิโนบาร์บิทัล (ลิตรต่อชั่วโมง)

VPA คือ ยาวัลโปรอิกแอสิด (ไม่ใช้ร่วม = 0, ใช้ร่วม = 1)

BW คือ น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)

BW_{median} คือ ค่ามัธยฐานของน้ำหนักตัว เท่ากับ 57 กิโลกรัม

PHT คือ ยาเฟนิทอยน์ (ไม่ใช้ร่วม = 0, ใช้ร่วม = 1)

θ_1 หรือ θ_{CL} คือ ค่าพารามิเตอร์ของอัตราการกำจัดยาของฟิโนบาร์บิทัล

θ_{VPA} คือ ค่าพารามิเตอร์ของยาวัลโปรอิกแอสิด

θ_{BW} คือ ค่าพารามิเตอร์ของน้ำหนักตัว

θ_{PHT} คือ ค่าพารามิเตอร์ของยาเฟนิทอยน์

ตารางที่ 10 ค่า objective function value ของ covariate model ในขั้นตอนที่ 1 ของ stepwise forward addition และผลต่างของค่า objective function value เมื่อเปรียบเทียบกับ base model

Covariate	Model	OFV	dOFV	p-value	
1. BW :	Power	$CL/F = \theta_1 \times (BW/57)^{\theta_{BW}}$	1199.860	-23.653	p < 0.05
	Exponential	$CL/F = \theta_1 \times \exp(\theta_{BW} \times (BW-57))$	1201.254	-22.259	p < 0.05
	Linear	$CL/F = \theta_1 \times (1 + \theta_{BW} \times (BW-57))$	1200.322	-23.191	p < 0.05
2. AGE :	Power	$CL/F = \theta_1 \times (AGE/37.75)^{\theta_{AGE}}$	1223.301	-0.212	NS
	Exponential	$CL/F = \theta_1 \times \exp(\theta_{AGE} \times (AGE-37.75))$	1223.454	-0.059	NS
	Linear	$CL/F = \theta_1 \times (1 + \theta_{AGE} \times (AGE-37.75))$	1223.453	-0.060	NS
3. CrCL :	Power	$CL/F = \theta_1 \times (CrCL/101.94)^{\theta_{CrCL}}$	1219.964	-3.549	NS
	Exponential	$CL/F = \theta_1 \times \exp(\theta_{CrCL} \times (CrCL-101.94))$	1218.399	-5.114	p < 0.05
	Linear	$CL/F = \theta_1 \times (1 + \theta_{CrCL} \times (CrCL-101.94))$	1218.824	-4.689	p < 0.05
4. ALB :	Power	$CL/F = \theta_1 \times (ALB/3.90)^{\theta_{ALB}}$	1223.457	-0.056	NS
	Exponential	$CL/F = \theta_1 \times \exp(\theta_{ALB} \times (ALB-3.90))$	1223.506	-0.007	NS
	Linear	$CL/F = \theta_1 \times (1 + \theta_{ALB} \times (ALB-3.90))$	1223.505	-0.008	NS
5. AST :	Power	$CL/F = \theta_1 \times (AST/23.00)^{\theta_{AST}}$	1220.473	-3.040	NS
	Exponential	$CL/F = \theta_1 \times \exp(\theta_{AST} \times (AST-23.00))$	1221.706	-1.807	NS
	Linear	$CL/F = \theta_1 \times (1 + \theta_{AST} \times (AST-23.00))$	1221.480	-2.033	NS
6. ALT :	Power	$CL/F = \theta_1 \times (ALT/21.00)^{\theta_{ALT}}$	1217.483	-6.030	p < 0.05
	Exponential	$CL/F = \theta_1 \times \exp(\theta_{ALT} \times (ALT-21.00))$	1219.163	-4.350	p < 0.05
	Linear	$CL/F = \theta_1 \times (1 + \theta_{ALT} \times (ALT-21.00))$	1218.682	-4.831	p < 0.05
7. SEX :		$CL/F = \theta_1 \times (1 + (\theta_{SEX} \times SEX))$	1220.517	-2.996	NS
8. PHT :		$CL/F = \theta_1 \times (1 + (\theta_{PHT} \times PHT))$	1219.081	-4.432	p < 0.05
9. VPA :		$CL/F = \theta_1 \times (1 + (\theta_{VPA} \times VPA))$	1199.241	-24.272	p < 0.05
10. CBZ :		$CL/F = \theta_1 \times (1 + (\theta_{CBZ} \times CBZ))$	1222.103	-1.410	NS

หมายเหตุ - OFV ของ base model มีค่าเท่ากับ 1223.513

- θ_1 คือ ค่าพารามิเตอร์ของ CL/F

- No significant (NS) คือ ปัจจัยที่เพิ่มเข้าใน base model แล้วทำให้ OFV ลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 11 ค่า objective function value ของ covariate model ในขั้นตอนที่ 2 ของ stepwise forward addition และผลต่างของค่า objective function value เมื่อเปรียบเทียบกับ base covariate model

Covariate	Model	OFV	dOFV	p-value
1. BW :	Power *step 1 x (BW/57) ^{θ_{BW}}	1175.615	-23.626	p < 0.05
	Exponential *step 1 x exp(θ _{BW} x (BW-57))	1176.459	-22.782	p < 0.05
	Linear *step 1 x (1+ θ _{BW} x (BW-57))	1175.902	-23.339	p < 0.05
2. AGE :	Power *step 1 x (AGE/37.75) ^{θ_{AGE}}	1198.798	-0.443	NS
	Exponential *step 1 x exp(θ _{AGE} x (AGE-37.75))	1198.330	-0.911	NS
	Linear *step 1 x (1+ θ _{AGE} x (AGE-37.75))	1198.311	-0.930	NS
3. CrCL :	Power *step 1 x (CrCL/101.94) ^{θ_{CrCL}}	1194.356	-4.885	p < 0.05
	Exponential *step 1 x exp(θ _{CrCL} x (CrCL-101.94))	1193.013	-6.228	p < 0.05
	Linear *step 1 x (1+ θ _{CrCL} x (CrCL-101.94))	1193.377	-5.864	p < 0.05
4. ALB :	Power *step 1 x (ALB/3.90) ^{θ_{ALB}}	1199.236	-0.005	NS
	Exponential *step 1 x exp(θ _{ALB} x (ALB-3.90))	1199.237	-0.004	NS
	Linear *step 1 x (1+ θ _{ALB} x (ALB-3.90))	1199.237	-0.004	NS
5. AST :	Power *step 1 x (AST/23.00) ^{θ_{AST}}	1198.628	-0.613	NS
	Exponential *step 1 x exp(θ _{AST} x (AST-23.00))	1199.004	-0.237	NS
	Linear *step 1 x (1+ θ _{AST} x (AST-23.00))	1198.983	-0.258	NS
6. ALT :	Power *step 1 x (ALT/21.00) ^{θ_{ALT}}	1195.716	-3.525	NS
	Exponential *step 1 x exp(θ _{ALT} x (ALT-21.00))	1196.774	-2.467	NS
	Linear *step 1 x (1+ θ _{ALT} x (ALT-21.00))	1196.555	-2.686	NS
7. SEX :	*step 1 x (1+ (θ _{SEX} x SEX))	1196.265	-2.976	NS
8. PHT :	*step 1 x (1+ (θ _{PHT} x PHT))	1197.113	-2.128	NS
9. CBZ :	*step 1 x (1+ (θ _{CBZ} x CBZ))	1197.568	-1.673	NS

หมายเหตุ - *step 1 หมายถึง แบบจำลองของ base covariate model ที่ได้จากการวิเคราะห์ stepwise forward addition ขั้นตอนที่ 1 มีสมการดังนี้ $CL/F = \theta_1 \times (1 + (\theta_{VPA} \times VPA))$

- OFV ของ base covariate model จากขั้นตอนที่ 1 มีค่าเท่ากับ 1199.241

- θ_1 คือ ค่าพารามิเตอร์ของ CL/F, θ_{VPA} คือ ค่าพารามิเตอร์ของวัลโปรอิกแอซิด

- NS คือ ปัจจัยที่เพิ่มเข้าใน covariate model แล้วทำให้ OFV ลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 12 ค่า objective function value ของ covariate model ในขั้นตอนที่ 3 ของ stepwise forward addition และผลต่างของค่า objective function value เมื่อเปรียบเทียบกับ base covariate model

Covariate	Model	OFV	dOFV	p-value
1. AGE :	Power *step 2 x (AGE/37.75) ^{θ_{AGE}}	1173.283	-2.619	NS
	Exponential *step 2 x exp(θ _{AGE} x (AGE-37.75))	1172.726	-3.176	NS
	Linear *step 2 x (1+ θ _{AGE} x (AGE-37.75))	1172.708	-3.194	NS
2. CrCL :	Power *step 2 x (CrCL/101.94) ^{θ_{CrCL}}	1172.639	-3.263	NS
	Exponential *step 2 x exp(θ _{CrCL} x (CrCL-101.94))	1172.131	-3.771	NS
	Linear *step 2 x (1+ θ _{CrCL} x (CrCL-101.94))	1172.224	-3.678	NS
3. ALB :	Power *step 2 x (ALB/3.90) ^{θ_{ALB}}	1175.825	-0.077	NS
	Exponential *step 2 x exp(θ _{ALB} x (ALB-3.90))	1175.741	-0.161	NS
	Linear *step 2 x (1+ θ _{ALB} x (ALB-3.90))	1175.729	-0.173	NS
4. AST :	Power *step 2 x (AST/23.00) ^{θ_{AST}}	1175.430	-0.472	NS
	Exponential *step 2 x exp(θ _{AST} x (AST-23.00))	1175.761	-0.141	NS
	Linear *step 2 x (1+ θ _{AST} x (AST-23.00))	1175.749	-0.153	NS
5. ALT :	Power *step 2 x (ALT/21.00) ^{θ_{ALT}}	1173.098	-2.804	NS
	Exponential *step 2 x exp(θ _{ALT} x (ALT-21.00))	1174.371	-1.531	NS
	Linear *step 2 x (1+ θ _{ALT} x (ALT-21.00))	1174.212	-1.690	NS
6. SEX :	*step 2 x (1+ (θ _{SEX} x SEX))	1175.896	-0.006	NS
7. PHT :	*step 2 x (1+ (θ _{PHT} x PHT))	1171.875	-4.027	p < 0.05
8. CBZ :	*step 2 x (1+ (θ _{CBZ} x CBZ))	1174.910	-0.992	NS

หมายเหตุ - *step 2 หมายถึง แบบจำลองของ base covariate model ที่ได้จากการวิเคราะห์ stepwise forward addition ขั้นตอนที่ 2 มีสมการดังนี้ $CL/F = \theta_1 \times (1 + (\theta_{VPA} \times VPA)) \times (1 + \theta_{BW} \times (BW-57))$

- OFV ของ base covariate model จากขั้นตอนที่ 2 มีค่าเท่ากับ 1175.902

- θ₁ หมายถึง ค่าพารามิเตอร์ของ CL/F, θ_{VPA} คือ ค่าพารามิเตอร์ของยาวัลโปรอิกแอซิด, θ_{BW} คือ ค่าพารามิเตอร์ของน้ำหนักตัว

- NS คือ ปัจจัยที่เพิ่มเข้าไปใน covariate model แล้วทำให้ OFV ลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 13 ค่า objective function value ของ covariate model ในขั้นตอนที่ 4 ของ stepwise forward addition และผลต่างของค่า objective function value เมื่อเปรียบเทียบกับ base covariate model

Covariate	Model	OFV	dOFV	p-value
1. AGE :	Power *step 3 x (AGE/37.75) ^{θ_{AGE}}	1168.747	-3.128	NS
	Exponential *step 3 x exp(θ _{AGE} x (AGE-37.75))	1168.366	-3.509	NS
	Linear *step 3 x (1+ θ _{AGE} x (AGE-37.75))	1168.374	-3.501	NS
2. CrCL :	Power *step 3 x (CrCL/101.94) ^{θ_{CrCL}}	1168.738	-3.137	NS
	Exponential *step 3 x exp(θ _{CrCL} x (CrCL-101.94))	1168.082	-3.793	NS
	Linear *step 3 x (1+ θ _{CrCL} x (CrCL-101.94))	1168.196	-3.679	NS
3. ALB :	Power *step 3 x (ALB/3.90) ^{θ_{ALB}}	1171.759	-0.116	NS
	Exponential *step 3 x exp(θ _{ALB} x (ALB-3.90))	1171.656	-0.219	NS
	Linear *step 3 x (1+ θ _{ALB} x (ALB-3.90))	1171.639	-0.236	NS
4. AST :	Power *step 3 x (AST/23.00) ^{θ_{AST}}	1171.479	-0.396	NS
	Exponential *step 3 x exp(θ _{AST} x (AST-23.00))	1171.742	-0.133	NS
	Linear *step 3 x (1+ θ _{AST} x (AST-23.00))	1171.733	-0.142	NS
5. ALT :	Power *step 3 x (ALT/21.00) ^{θ_{ALT}}	1169.594	-2.281	NS
	Exponential *step 3 x exp(θ _{ALT} x (ALT-21.00))	1170.656	-1.219	NS
	Linear *step 3 x (1+ θ _{ALT} x (ALT-21.00))	1170.540	-1.335	NS
6. SEX :	*step 3 x (1+ (θ _{SEX} x SEX))	1171.855	-0.020	NS
7. CBZ :	*step 3 x (1+ (θ _{CBZ} x CBZ))	1171.766	-0.109	NS

หมายเหตุ - *step 3 หมายถึง แบบจำลองของ base covariate model ที่ได้จากการวิเคราะห์ stepwise forward addition ขั้นตอนที่ 3 มีสมการดังนี้ $CL/F = \theta_1 \times (1 + (\theta_{VPA} \times VPA)) \times (1 + \theta_{BW} \times (BW - 57)) \times (1 + (\theta_{PHT} \times PHT))$

- OFV ของ base covariate model จากขั้นตอนที่ 3 มีค่าเท่ากับ 1171.875

- θ_1 หมายถึง ค่าพารามิเตอร์ของ CL/F, θ_{VPA} คือ ค่าพารามิเตอร์ของยาลิโปรอิกแอซิด, θ_{BW} คือ ค่าพารามิเตอร์ของน้ำหนักตัว, θ_{PHT} คือ ค่าพารามิเตอร์ของยาเพนิทอนน์

- NS คือ ปัจจัยที่เพิ่มเข้าไปใน covariate model แล้วทำให้ OFV ลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

2. stepwise backward elimination เป็นการกำจัดปัจจัยจากแบบจำลอง full model ออกทีละ 1 ปัจจัย โดยพิจารณาการเพิ่มขึ้นของค่า OFV ของ covariate model เมื่อตัดปัจจัยออก นำมาเปรียบเทียบกับ full model พบว่าเมื่อนำปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ได้จาก full model ได้แก่ น้ำหนักตัว การใช้ยาวัลโปรอิกแอสิดและยาเฟนิทอยน์ร่วม ออกจากแบบจำลองจะทำให้ค่า OFV เพิ่มขึ้น 21.364, 25.238 และ 4.027 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 14 พบว่ามีเพียง 2 ปัจจัย ได้แก่ การใช้ยาวัลโปรอิกแอสิดร่วม และน้ำหนักตัว ที่มีค่า OFV เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (เพิ่มขึ้นมากกว่า 6.64, p-value < 0.01) จึงทำให้ปัจจัยทั้ง 2 ยังคงอยู่ในแบบจำลอง แต่ปัจจัยการใช้ยาเฟนิทอยน์ร่วมมีค่า OFV เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 6.64 จึงถูกตัดออกจากแบบจำลอง จากนั้นวิเคราะห์ต่อในขั้นตอนที่ 2 ของ stepwise backward elimination พบว่าทั้งสองปัจจัย คือ การใช้ยาวัลโปรอิกแอสิดร่วม และน้ำหนักตัว ยังมีค่า OFV เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงไม่มีปัจจัยใดถูกตัดออกจากแบบจำลอง ดังแสดงในตารางที่ 15 ทำให้ได้แบบจำลอง final model ดังนี้

$$CL/F = \theta_1 \times (1 + (\theta_{VPA} \times VPA)) \times (1 + \theta_{BW} \times (BW - BW_{median}))$$

เมื่อ CL/F คือ อัตราการกำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัล (ลิตรต่อชั่วโมง)

VPA คือ ยาวัลโปรอิกแอสิด (ไม่ใช้ร่วม = 0, ใช้ร่วม = 1)

BW คือ น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)

BW_{median} คือ ค่ามัธยฐานของน้ำหนักตัว เท่ากับ 57 กิโลกรัม

θ_1 หรือ θ_{CL} คือ ค่าพารามิเตอร์ของอัตราการกำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัล

θ_{VPA} คือ ค่าพารามิเตอร์ของยาวัลโปรอิกแอสิด

θ_{BW} คือ ค่าพารามิเตอร์ของน้ำหนักตัว

ตารางที่ 14 ค่า objective function value ของ covariate model ในขั้นตอนที่ 1 ของ stepwise backward elimination และผลต่างของค่า objective function value เมื่อเปรียบเทียบกับ full model

Model	OFV	dOFV	p-value
Full model : $CL/F = \theta_1 \times (1 + (\theta_{VPA} \times VPA)) \times (1 + \theta_{BW} \times (BW - 57)) \times (1 + (\theta_{PHT} \times PHT))$	1171.875	-	-
Elimination : VPA $CL/F = \theta_1 \times (1 + \theta_{BW} \times (BW - 57)) \times (1 + (\theta_{PHT} \times PHT))$	1193.239	21.364	p < 0.01
Elimination : BW $CL/F = \theta_1 \times (1 + (\theta_{VPA} \times VPA)) \times (1 + (\theta_{PHT} \times PHT))$	1197.113	25.238	p < 0.01
Elimination : PHT $CL/F = \theta_1 \times (1 + (\theta_{VPA} \times VPA)) \times (1 + \theta_{BW} \times (BW - 57))$	1175.902	4.027	NS

หมายเหตุ - θ_1 หรือ θ_{CL} คือ ค่าพารามิเตอร์ของ CL/F, θ_{VPA} คือ ค่าพารามิเตอร์ของวัลโปรอิกแอซิด, θ_{BW} คือ ค่าพารามิเตอร์ของน้ำหนักตัว, θ_{PHT} คือ ค่าพารามิเตอร์ของเฟนิทอยน์

ตารางที่ 15 ค่า objective function value ของ covariate model ในขั้นตอนที่ 2 ของ stepwise backward elimination และผลต่างของค่า objective function value เมื่อเปรียบเทียบกับ full model

Model	OFV	dOFV	p-value
Full model : $CL/F = \theta_1 \times (1 + (\theta_{VPA} \times VPA)) \times (1 + \theta_{BW} \times (BW - 57))$	1175.902	-	-
Elimination : VPA $CL/F = \theta_1 \times (1 + \theta_{BW} \times (BW - 57))$	1200.322	24.420	p < 0.01
Elimination : BW $CL/F = \theta_1 \times (1 + (\theta_{VPA} \times VPA))$	1199.241	23.339	p < 0.01

หมายเหตุ - θ_1 หรือ θ_{CL} คือ ค่าพารามิเตอร์ของ CL/F, θ_{VPA} คือ ค่าพารามิเตอร์ของวัลโปรอิกแอซิด, θ_{BW} คือ ค่าพารามิเตอร์ของน้ำหนักตัว

ผลการวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัลจาก final model ที่เหมาะสม พบว่าอัตราการกำจัดยา มีค่าเท่ากับ 0.224 ลิตรต่อชั่วโมง ปริมาณการกระจายยา มีค่าเท่ากับ 23.0 ลิตร ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยา เท่ากับร้อยละ 19.52 และความผันแปรจากสาเหตุอื่น เท่ากับร้อยละ 24.15 ค่าพารามิเตอร์ของยาวัลโปรอิกแอซิดที่ใช้ร่วม และน้ำหนักตัว มีค่าเท่ากับ -0.229 และ 0.0105 ตามลำดับ โดยข้อมูลจากการทดสอบทั้งหมด

อยู่ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ดังแสดงในตารางที่ 16 เมื่อนำข้อมูลที่ได้มาแทนค่าลงใน final model จะได้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้ทำนายค่าอัตราการกำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัล ดังนี้

$$CL/F \text{ (ลิตรต่อชั่วโมง)} = 0.224 \times (1 - (0.229 \times VPA)) \times (1 + 0.0105 \times (BW - 57))$$

เมื่อ CL/F คือ อัตราการกำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัล (ลิตรต่อชั่วโมง)

VPA คือ ยาวัลโปรอิกแอซิด (ไม่ใช้ร่วม = 0, ใช้ร่วม = 1)

BW คือ น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)

ตารางที่ 16 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของ final model

Parameter	Estimated value	Standard error	%RSE	95% CI
CL/F (ลิตรต่อชั่วโมง)	0.224	0.006	2.68	0.212, 0.236
Vd/F (ลิตร)	23.0	9.9	43.00	3.6, 42.4
Ka (ต่อชั่วโมง)	1.33 (fixed)	-	-	-
θ_{VPA}	-0.2290	0.0391	17.07	-0.3056, -0.1524
θ_{BW}	0.0105	0.0021	20.00	0.0064, 0.0146
Interindividual variability ของ CL/F (%CV)	0.0381 (19.52)	0.0084	22.05	0.0216, 0.0546 (14.70, 23.37)
Residual unexplained variability (%CV)	0.0583 (24.15)	0.0072	12.35	0.0442, 0.0724 (21.02, 26.91)

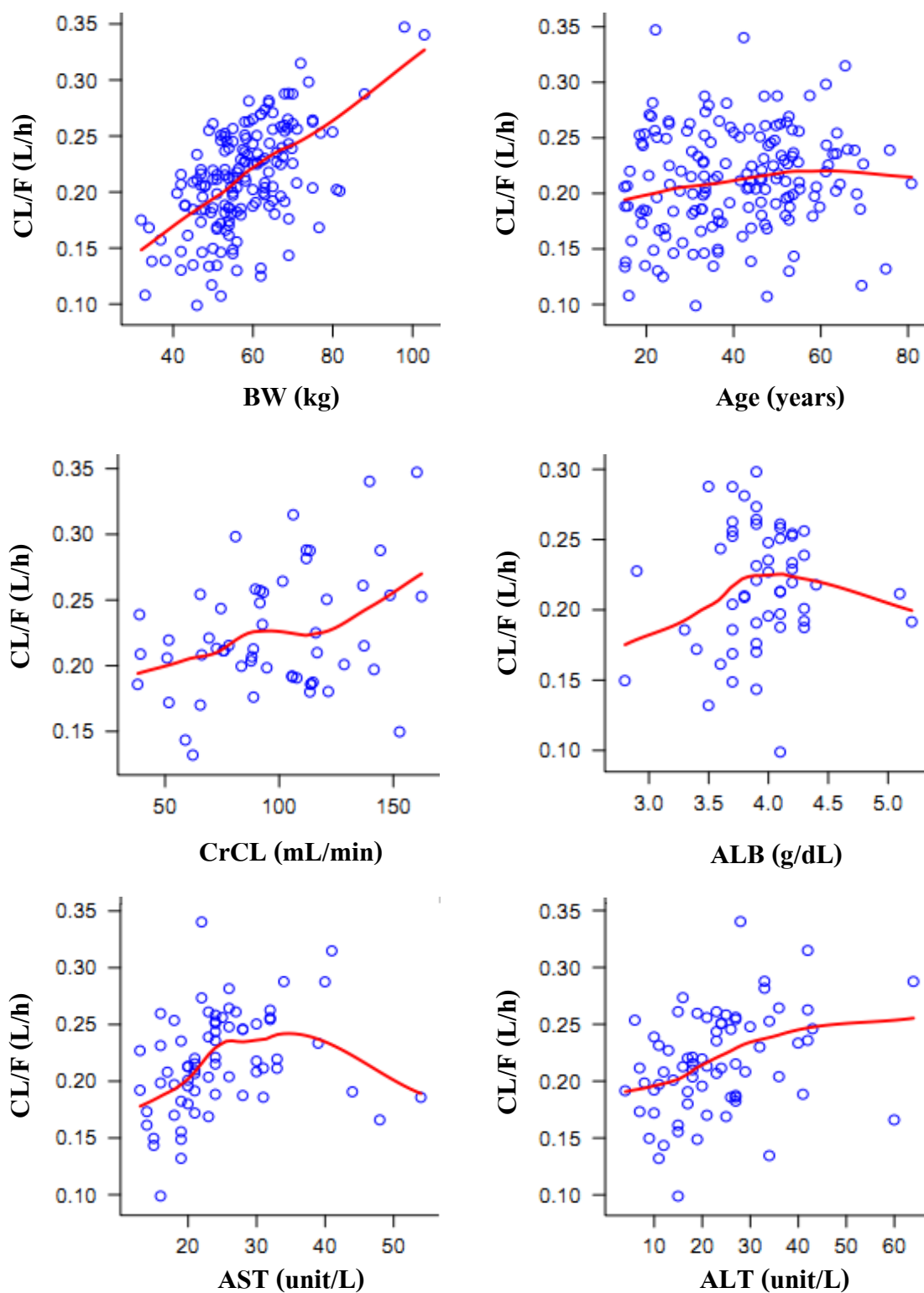
หมายเหตุ % coefficient of variation (%CV) = $\sqrt{\text{ETA of estimate}} \times 100$

% relative standard error (%RSE) = $(\text{standard error}/\text{parameter estimate}) \times 100$

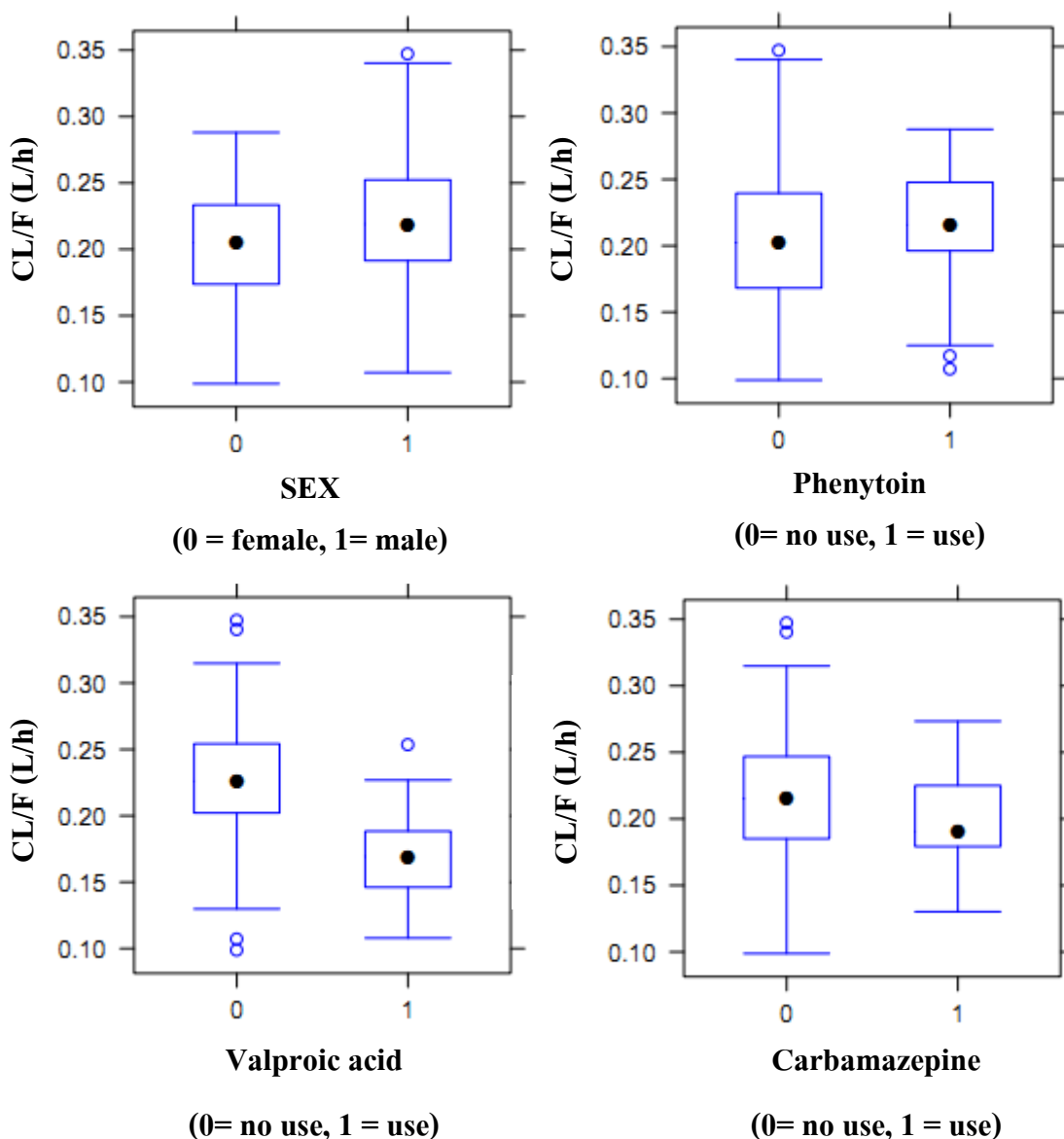
95% confident interval (95% CI) = $\text{parameter estimate} \pm (1.96 \times \text{standard error})$

เมื่อนำแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีโนบาร์บิทัลที่วิเคราะห์ได้มาพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการกำจัดยา และปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการกำจัดยา และการใช้ยาวัลโปรอิกแอซิดร่วมมีความสัมพันธ์เชิงลบต่อกัน โดยเมื่อผู้ป่วยได้รับยาฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับยาวัลโปรอิกแอซิดจะส่งผลให้อัตราการกำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัลลดลง ส่วนปัจจัยด้านน้ำหนักตัวมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับอัตราการกำจัดยา โดยถ้า

ผู้ป่วยที่ได้รับยาฟิโนบาร์บิทัลมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น จะส่งผลให้อัตรากำจัดยาฟิโนบาร์บิทัลมีค่าเพิ่มขึ้นด้วย ดังแสดงในภาพที่ 7 และภาพที่ 8

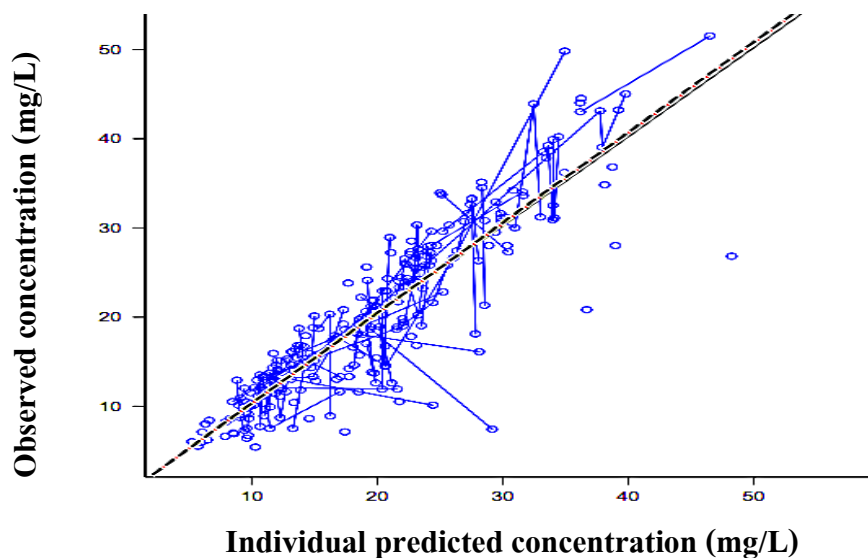


ภาพที่ 7 ความสัมพันธ์ระหว่างอัตรากำจัดยาฟิโนบาร์บิทัล และปัจจัยที่เป็นข้อมูลแบบต่อเนื่อง

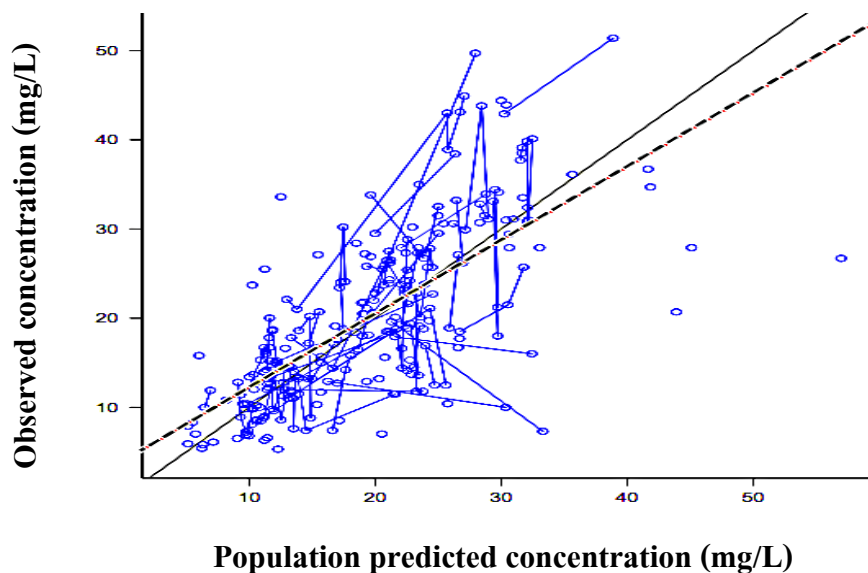


ภาพที่ 8 ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการกำจัดยาฟิโนบาร์บิทัล และปัจจัยที่เป็นข้อมูลแบบไม่ต่อเนื่อง

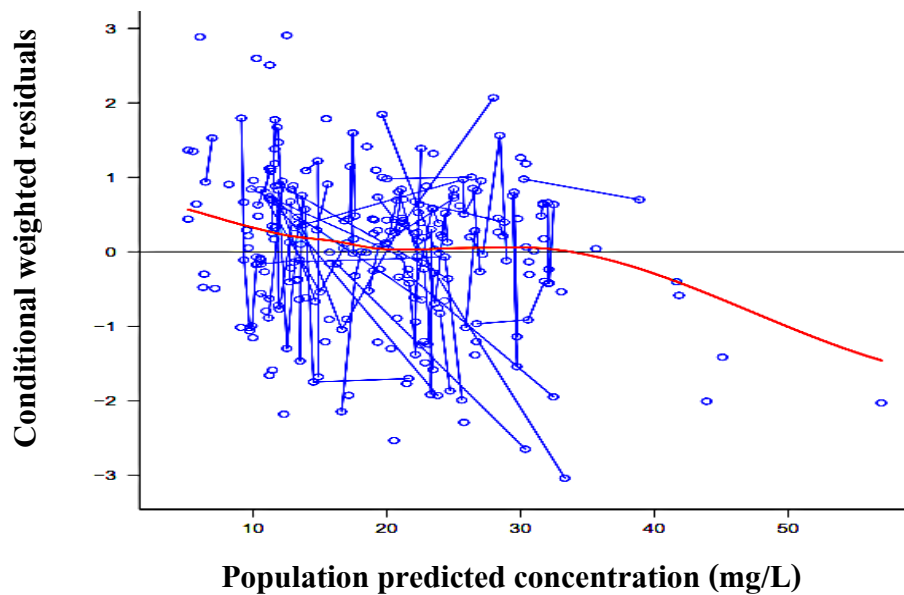
การประเมินความสอดคล้องพอดีของ final model พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงกับความเข้มข้นของระดับยาในเลือดที่ทำนายได้ (IPRED และ PRED) มีแนวโน้มไปในทางเดียวกัน และข้อมูลมีการกระจายเข้าใกล้ line of identity ดังแสดงในภาพที่ 9 และภาพที่ 10 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า CWRES กับ PRED และความสัมพันธ์ระหว่างค่า CWRES กับเวลาที่เจาะวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือดหลังให้ยามื้อสุดท้าย พบว่าการกระจายของค่า CWRES อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ คือ ไม่เกิน ± 3 ^[45] ดังแสดงในภาพที่ 11 และภาพที่ 12



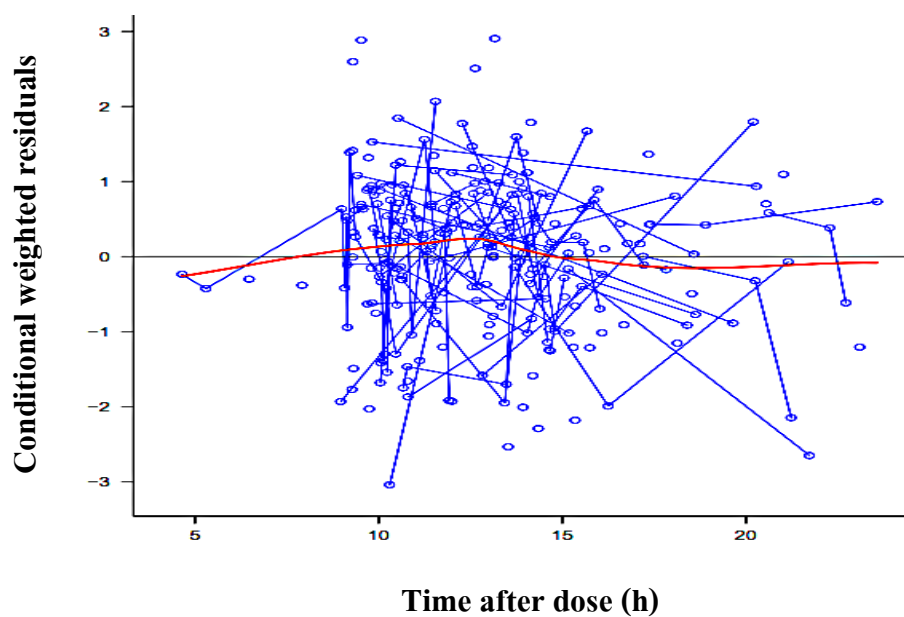
ภาพที่ 9 ความสัมพันธ์ระหว่าง observed concentration กับ individual predicted concentration (IPRED) ของ final model (เมื่อ — คือ line of identity, - - - คือ เส้นที่แสดงความสัมพันธ์ของค่าเฉลี่ย observed concentration กับ IPRED และ o—o คือ เส้นที่เชื่อมระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในผู้ป่วยรายเดียวกัน)



ภาพที่ 10 ความสัมพันธ์ระหว่าง observed concentration กับ population predicted concentration (PRED) ของ final model (เมื่อ — คือ line of identity, - - - คือ เส้นที่แสดงความสัมพันธ์ของค่าเฉลี่ย observed concentration กับ PRED และ o—o คือ เส้นที่เชื่อมระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในผู้ป่วยรายเดียวกัน)



ภาพที่ 11 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า conditional weighted residuals (CWRES) กับ population predicted concentration (PRED) ของ final model (เมื่อ \circ — \circ คือ เส้นที่เชื่อมระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในผู้ป่วยรายเดียวกัน)



ภาพที่ 12 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า conditional weighted residuals (CWRES) กับเวลาที่เจาะวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือดหลังให้ยามื้อสุดท้ายของ final model (เมื่อ \circ — \circ คือ เส้นที่เชื่อมระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในผู้ป่วยรายเดียวกัน)

ส่วนที่ 5 การทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองด้วยวิธี bootstrap

การทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยวิธี bootstrap ทำการสุ่มตัวอย่างทั้งหมด 1,000 กลุ่ม โดยใช้ final model ในการหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ จากผลการทดสอบพบว่าอัตราการกำจัดยา มีค่าเท่ากับ 0.224 ลิตรต่อชั่วโมง ปริมาณการกระจายยา มีค่าเท่ากับ 24.1 ลิตร ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยา เท่ากับร้อยละ 19.18 และความผันแปรจากสาเหตุอื่น เท่ากับร้อยละ 24.10 ค่าพารามิเตอร์ของปัจจัยที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยา ได้แก่ ยาวัลโปรอิกแอซิดที่ใช้ร่วม และน้ำหนักตัว มีค่าเท่ากับ -0.2265 และ 0.0102 ตามลำดับ โดยข้อมูลจากการทดสอบทั้งหมดอยู่ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เมื่อนำค่าพารามิเตอร์ที่ได้จาก final model มาเปรียบเทียบกับค่าที่ได้จากการทดสอบความถูกต้องด้วยวิธี bootstrap พบว่ามีค่าที่ใกล้เคียงกัน ดังแสดงในตารางที่ 17 ดังนั้น final model ที่วิเคราะห์ได้จึงมีความถูกต้อง และเหมาะสมที่จะนำมาอธิบายค่า CL/F ของยาฟีโนบาร์บิทัล

ตารางที่ 17 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของยาฟีโนบาร์บิทัล จาก final model และการทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองด้วยวิธี bootstrap

Parameter	Final model		Bootstrap analysis	
	Estimated value	95% CI*	Median	95% CI**
CL/F (ลิตรต่อชั่วโมง)	0.224	0.212, 0.236	0.224	0.212, 0.236
Vd/F (ลิตร)	23.0	3.6, 42.4	24.1	22.2, 70.4
Ka (ต่อชั่วโมง)	1.33 (fixed)	-	1.33 (fixed)	-
θ_{VPA}	-0.2290	-0.3056, -0.1524	-0.2265	-0.3053, -0.1477
θ_{BW}	0.0105	0.0064, 0.0146	0.0102	0.0061, 0.0143
IIV for CL/F (%CV)	19.52	14.70, 23.37	19.18	14.32, 23.04
RUV (%CV)	24.15	21.02, 26.91	24.10	20.98, 26.87

หมายเหตุ % coefficient of variation (%CV) = $\sqrt{\text{ETA of estimate}} \times 100$

*95% CI = parameter estimate \pm (1.96 x standard error)

**95% CI หมายถึง เปอร์เซ็นไทล์ที่ 2.5 และ 97.5 ของ parameter estimate จากวิธี bootstrap

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

ฟีโนบาร์บิทัลเป็นยากันชักที่มีช่วงการรักษาแคบ คือ 15-40 มิลลิกรัมต่อลิตร จึงต้องตรวจติดตามวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือดเพื่อใช้ในการปรับขนาดยาให้เหมาะสม แต่เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายมีลักษณะที่แตกต่างกัน ซึ่งอาจส่งผลให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเปลี่ยนแปลงไป การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่สามารถอธิบายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และหาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชัก โดยใช้ข้อมูลจากการปฏิบัติงานประจำในแผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา และนำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม nonlinear mixed effects model (NONMEM)

จากการเก็บข้อมูลมีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 164 ราย มีอายุอยู่ในช่วง 15 ถึง 80 ปี เฉลี่ยเท่ากับ 40.5 ± 15.4 ปี น้ำหนักตัวเฉลี่ยเท่ากับ 57.9 ± 11.2 กิโลกรัม และขนาดยาฟีโนบาร์บิทัลที่ได้รับเฉลี่ยเท่ากับ 1.7 ± 0.8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ซึ่งเท่ากับขนาดยาทั่วไปที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาโรคลมชักในผู้ใหญ่ คือ 1.0-3.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน^[5, 6, 9, 18] แต่ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาสามารถเปลี่ยนแปลงได้ตามความแตกต่างของแต่ละบุคคล ทั้งที่เกิดจากความผันแปรระหว่างบุคคล และความผันแปรจากสาเหตุอื่น ทำให้ผู้ป่วยที่ใช้ขนาดเดียวกันอาจให้ผลการวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือดแตกต่างกันได้

การวิเคราะห์แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัลที่เหมาะสมจะใช้ structural model ที่มีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบหนึ่งห้อง (one compartment model) ซึ่งมีการดูดซึมยา และการกำจัดยาแปรผันตรงกับความเข้มข้นของยา (first order absorption and elimination) สอดคล้องกับการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัลที่ผ่านมาทั้งหมด^[28-31, 33-35] โดยแต่ละการศึกษามีการทดสอบลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาทั้งแบบ one compartment model และ two compartment model ซึ่งพบว่าลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟีโนบาร์บิทัลสามารถอธิบายได้เหมาะสมด้วย one compartment model เมื่อพิจารณาผลการ

วิเคราะห์ statistical model พบว่า proportional model เป็นแบบจำลองที่เหมาะสมสำหรับอธิบายความผันแปรระหว่างบุคคล และความผันแปรจากสาเหตุอื่น สอดคล้องกับการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลที่ผ่านมา 3 การศึกษา^[29, 31, 35] ที่มีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ one compartment model และอธิบายค่าความผันแปรระหว่างบุคคล และความผันแปรจากสาเหตุอื่นด้วย proportional model ได้แก่ การศึกษาของ Yukawa และคณะ^[29] ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชักชาวญี่ปุ่น 70 ราย ได้ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายยาในรูปของ coefficient of variation มีค่าเท่ากับร้อยละ 26.0 และ 61.2 ตามลำดับ ส่วนความผันแปรจากสาเหตุอื่น มีค่าเท่ากับร้อยละ 22.5 ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Yukawa และคณะ^[31] ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น 35 ราย ได้ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยา และปริมาตรการกระจายยาในรูปของ coefficient of variation มีค่าเท่ากับร้อยละ 31.9 และ 53.9 ตามลำดับ ส่วนความผันแปรจากสาเหตุอื่น มีค่าเท่ากับร้อยละ 25.2 และสอดคล้องกับการศึกษาของ Grasele และคณะ^[35] ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยทารกชาวอเมริกัน 59 ราย ได้ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยาและปริมาตรการกระจายยาในรูปของ coefficient of variation มีค่าเท่ากับร้อยละ 19.0 และ 16.0 ตามลำดับ ส่วนความผันแปรจากสาเหตุอื่น มีค่าเท่ากับร้อยละ 10.7 ดังนั้นแบบจำลองที่มีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ one compartment model และใช้ proportional model ในการอธิบายความผันแปรระหว่างบุคคลของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และความผันแปรจากสาเหตุอื่น จึงเป็นแบบจำลองที่เหมาะสมในการวิเคราะห์หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ของยาฟิโนบาร์บิทัล

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิโนบาร์บิทัลที่ได้จากการวิเคราะห์ข้อมูลใน base model พบว่าอัตราการกำจัดยามีค่าเท่ากับ 0.214 ลิตรต่อชั่วโมง หรือ 0.0037 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม ซึ่งค่าอัตราการกำจัดยาที่วิเคราะห์ได้มีค่าสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาของ Yukawa และคณะ^[33] ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลในเด็ก และผู้ใหญ่ชาวญี่ปุ่นที่น้ำหนักตัว 30-50 กิโลกรัม มีอัตราการกำจัดยาอยู่ในช่วง 0.1110-0.3800 ลิตรต่อชั่วโมง และ

การศึกษาของ Nelson และคณะ^[56] ที่พบว่ามียาอัตราการกำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัลในผู้ใหญ่ เท่ากับ 0.0030 ± 0.0007 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม

จากการศึกษา พบว่าปริมาณการกระจายยาของฟีโนบาร์บิทัลมีค่า 24.3 ลิตร หรือ 0.44 ลิตรต่อกิโลกรัม ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมาของ Georgewill และคณะ^[16] ที่มีปริมาณการกระจายยาของฟีโนบาร์บิทัลในรูปแบบรับประทานในผู้ใหญ่ เท่ากับ 0.36-0.73 ลิตรต่อกิโลกรัม ในงานวิจัยนี้มีข้อมูลของช่วงการดูดซึมยาไม่เพียงพอในการนำมาวิเคราะห์หาค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา ผู้วิจัยจึงกำหนดให้ค่าคงที่อัตราการดูดซึมยาของฟีโนบาร์บิทัลมีค่าเท่ากับ 1.33 ต่อชั่วโมง เท่ากับการศึกษาของ Wilmshurst และคณะ^[52] ซึ่งเป็นการศึกษาที่มีค่าอัตราการดูดซึมยาฟีโนบาร์บิทัลในรูปแบบรับประทานเช่นเดียวกับการศึกษานี้ แต่การศึกษาที่ผ่านมาเป็นการศึกษาในเด็ก อย่างไรก็ตามสามารถใช้ค่าเดียวกันได้ เนื่องจากในเด็กและผู้ใหญ่จะมีค่าคงที่อัตราการดูดซึมยาใกล้เคียงกัน สอดคล้องกับการศึกษาของเกษรา และคณะ^[68] ที่ศึกษาปัจจัยทางด้านอายุที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ พบว่าในทารกอายุมากกว่า 3 เดือนขึ้นไปจะมีการดูดซึมยาใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ เนื่องจากมีการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร มี gastric emptying และการเคลื่อนที่ของลำไส้เล็กที่มีอัตราใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ นอกจากนี้ข้อมูลที่มีไม่สามารถที่จะประมาณค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของปริมาณการกระจายยา และความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตราการดูดซึมยา รวมทั้งไม่สามารถหาปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณการกระจายยา และค่าคงที่อัตราการดูดซึมยาได้ เนื่องจากมีข้อมูลของช่วงการดูดซึมยา และการกระจายยาไม่เพียงพอในการนำมาวิเคราะห์

จากการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัล พบว่าปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติมี 2 ปัจจัย ได้แก่ การใช้ยาคาร์บอเนตแอสไพรินร่วม (valproic acid, VPA) และน้ำหนักตัว (body weight, BW) ทำให้ได้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัลที่สามารถอธิบายค่าอัตราการกำจัดยาร่วมกับปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ ดังนี้ $CL/F (L/h) = 0.224 \times (1 - (0.229 \times VPA)) \times (1 + 0.0105 \times (BW - 57))$ แสดงให้เห็นว่าความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการกำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัลมีความสัมพันธ์เชิงลบกับการใช้ยาคาร์บอเนตแอสไพรินร่วม โดยเมื่อผู้ป่วยใช้ยาฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับยาคาร์บอเนตแอสไพรินจะส่งผลให้อัตราการกำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัลลดลง ส่วนปัจจัยด้านน้ำหนักตัวมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับ

อัตราการกำจัดยาโดยถ้าผู้ป่วยที่ได้รับยาฟิโนบาร์บิทัลมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น จะส่งผลให้อัตราการกำจัดยาของฟิโนบาร์บิทัลมีค่าเพิ่มขึ้นด้วย

จากการศึกษา พบว่าเมื่อผู้ป่วยได้รับยาฟิโนบาร์บิทัลร่วมกับยากลุ่มโปรอิกแอซิดจะส่งผลให้อัตราการกำจัดยาของฟิโนบาร์บิทัลลดลงร้อยละ 22.90 ผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาของ Yukawa และคณะ^[33] ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ชาวญี่ปุ่น 539 ราย แบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ได้รับยาฟิโนบาร์บิทัลชนิดเดี่ยว กลุ่มที่ 2 ได้รับยาฟิโนบาร์บิทัลร่วมกับยากันชักอื่น ยกเว้นยากลุ่มโปรอิกแอซิด และกลุ่มที่ 3 ได้รับยาฟิโนบาร์บิทัลร่วมกับยากันชักอื่น รวมทั้งยากลุ่มโปรอิกแอซิดด้วย ได้ค่าเฉลี่ยอัตราการกำจัดยาในผู้ป่วยน้ำหนัก 10-30 กิโลกรัม โดยพบว่ากลุ่มที่ 1, 2 และ 3 มีค่าเท่ากับ 0.0076-0.0149, 0.0060-0.0088 และ 0.0047-0.0078 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม ตามลำดับ และในผู้ป่วยน้ำหนัก 30-50 กิโลกรัม พบว่ากลุ่มที่ 1, 2 และ 3 มีค่าเท่ากับ 0.0055-0.0076, 0.0050-0.0060 และ 0.0037-0.0047 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าในกลุ่มที่ 3 คือ กลุ่มที่ได้รับยาฟิโนบาร์บิทัลร่วมกับยากันชักอื่น รวมทั้งยากลุ่มโปรอิกแอซิดด้วย มีอัตราการกำจัดยาน้อยกว่ากลุ่มที่ 1 และ 2 ที่ไม่ได้รับยากลุ่มโปรอิกแอซิดร่วม และมีผลการศึกษาใกล้เคียงกับการศึกษาของ Goto และคณะ^[30] ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชักชาวญี่ปุ่น 79 ราย โดยศึกษาในผู้ป่วยทุกช่วงอายุ พบว่าถ้าผู้ป่วยได้รับยาฟิโนบาร์บิทัลร่วมกับยากลุ่มโปรอิกแอซิดจะทำให้ค่าเฉลี่ยอัตราการกำจัดยาของฟิโนบาร์บิทัลลดลงร้อยละ 32 ทั้งนี้เนื่องจากยาทั้งสองชนิดมีการเปลี่ยนแปลงยาผ่านเอนไซม์ CYP 2C9 และ 2C19 เช่นเดียวกัน จึงทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาต่อกัน โดยยากลุ่มโปรอิกแอซิดจะไปยับยั้งเอนไซม์ CYP 2C9 และ 2C19 ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงยาฟิโนบาร์บิทัลที่ต่ำลง อัตราการกำจัดยาของฟิโนบาร์บิทัลลดลง ส่งผลให้ความเข้มข้นของระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือดเพิ่มขึ้น ดังนั้นเมื่อใช้ยาฟิโนบาร์บิทัลร่วมกับยากลุ่มโปรอิกแอซิด อาจต้องมีการปรับลดขนาดยาฟิโนบาร์บิทัลลงอย่างน้อยร้อยละ 20-30 ของขนาดยาปกติในผู้ป่วยบางราย^[15, 41, 42, 44] เพื่อให้ยาอยู่ในช่วงการรักษาที่เหมาะสมและไม่เกิดพิษจากการใช้ยาฟิโนบาร์บิทัล

ปัจจัยด้านน้ำหนักตัว พบว่าเมื่อน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 1 กิโลกรัม จากค่ามัธยฐานของน้ำหนักตัว คือ 57 กิโลกรัม จะส่งผลให้ค่าอัตราการกำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัลมีค่าเพิ่มขึ้นร้อยละ 1.05 กล่าวคือ ผู้ป่วยหนัก 57 กิโลกรัม มีค่าอัตราการกำจัดยา เท่ากับ 0.2240 ลิตรต่อชั่วโมง แต่ถ้าผู้ป่วยหนัก 58 กิโลกรัม ค่าอัตราการกำจัดยาจะเท่ากับ 0.2264 ลิตรต่อชั่วโมง จะเห็นว่าถ้าผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเล็กน้อยอาจไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ถ้าผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมากอาจต้องมีการปรับเพิ่มขนาดยาตามความเหมาะสม สอดคล้องกับการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัลที่ผ่านมาส่วนใหญ่^[28-32, 34, 35] ที่พบว่าเมื่อน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจะส่งผลให้อัตราการกำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัลเพิ่มขึ้น อาจเนื่องมาจากน้ำหนักตัวมีผลต่อปฏิกิริยาการกลูคูโรนิเดชัน (glucuronidation) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาหลักในการเปลี่ยนแปลงยาฟีโนบาร์บิทัล โดยจะพบว่าปฏิกิริยานี้จะเพิ่มขึ้นตามน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น ส่งผลให้อัตราการกำจัดยาลดลง แต่มีอยู่หนึ่งการศึกษาที่ให้ผลขัดแย้งกับการศึกษานี้ คือ การศึกษาของ Yukawa และคณะ^[33] พบว่าเมื่อน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น จะทำให้อัตราการกำจัดยาลดลง

เมื่อพิจารณาปัจจัยด้านอื่น ๆ ได้แก่ อายุ เพศ ค่าการกำจัดครีเอตินิน ระดับแอลบูมิน ระดับเอนไซม์ AST ระดับเอนไซม์ ALT ยาเฟนิทอยน์และยาคาร์บามาซีปีนที่ใช้ร่วม พบว่าเป็นปัจจัยที่ไม่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยปัจจัยด้านอายุ พบว่าไม่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาฟีโนบาร์บิทัลในงานวิจัยนี้ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในวัยผู้ใหญ่ จึงไม่มีความหลากหลายของอายุที่จะใช้ในการวิเคราะห์ ผลการศึกษาที่ได้จากงานวิจัยนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Goto และคณะ^[30] และการศึกษาของ Yukawa และคณะ^[33] ที่ศึกษาในผู้ป่วยทารก เด็ก และผู้ใหญ่ พบว่าอายุไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการกำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัล แต่ขัดแย้งกับการศึกษาของ Lee และคณะ^[28] ที่ศึกษาในผู้ป่วยวัยทารกแรกเกิดถึงทารก พบว่าอายุที่เพิ่มขึ้นมีผลทำให้อัตราการกำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัลเพิ่มขึ้น อาจเนื่องจากทารกจะมีปริมาณเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาสูง โดยจะค่อย ๆ สูงขึ้นตั้งแต่อายุ 2 สัปดาห์จนถึงสูงสุดอายุประมาณ 6 เดือนถึง 12 ปี ทำให้การเปลี่ยนแปลงยาเพิ่มขึ้นเมื่ออายุเพิ่มขึ้น ส่งผลให้อัตราการกำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัลเพิ่มขึ้นด้วย ปัจจัยด้านเพศ พบว่าเพศไม่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา สอดคล้องกับการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัลที่ผ่านมาทั้งหมด^[28-35] ที่อธิบายความแตกต่างด้านเพศว่ามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกำจัดยาน้อย และไม่ชัดเจน เนื่องจากเพศมีความสัมพันธ์กับ

น้ำหนักตัว คือ โดยทั่วไปเพศชายจะมีน้ำหนักตัวมากกว่าเพศหญิง ปัจจัยด้านการทำงานของตับและไต พบว่าไม่มีผลต่ออัตราการกำจัดยา สอดคล้องกับการศึกษาของ Lee และคณะ^[28] และการศึกษาของ Shellhaas และคณะ^[34] อาจเนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการทำงานของตับและไตปกติ จึงทำให้ผลการวิเคราะห์ไม่สามารถอธิบายถึงปัจจัยด้านการทำงานของตับและไตได้อย่างชัดเจน ส่วนปัจจัยด้านการใช้ยาเฟนิทอยน์และยาคาร์บามาซีปีนร่วม พบว่าไม่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาของฟิโนบาร์บิทัล ขัดแย้งกับการศึกษาที่ผ่านมาของ Goto และคณะ^[30] และการศึกษาของ Chan และคณะ^[32] ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัล พบว่าการใช้ยาเฟนิทอยน์หรือยาคาร์บามาซีปีนร่วม ส่งผลให้อัตราการกำจัดยาของฟิโนบาร์บิทัลลดลง ทั้งนี้เนื่องจากยาฟิโนบาร์บิทัล ยาเฟนิทอยน์ และยาคาร์บามาซีปีนมีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP 2C9 และ 2C19 เช่นเดียวกัน จึงอาจส่งผลให้ค่าอัตราการกำจัดยาของแต่ละชนิดอาจเพิ่มขึ้น ลดลง หรือไม่เปลี่ยนแปลงได้ นอกจากนี้การวิเคราะห์ยากันซั๊กที่ใช้ร่วมในการศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์รวม โดยไม่ได้แยกวิเคราะห์ยาโดยหนึ่งร่วมกับยาฟิโนบาร์บิทัล ผลที่ได้จึงอาจเกิดจากยาหลายชนิดที่มีการใช้ร่วมกัน

จากปัจจัยที่กล่าวมาข้างต้นพบว่าการศึกษาที่ผ่านมายังมีปัจจัยอื่นที่มีผลต่อค่าอัตราการกำจัดยาของฟิโนบาร์บิทัล แต่ไม่ได้นำมาศึกษาในการวิจัยครั้งนี้ เนื่องจากปัจจัยเหล่านี้ต้องทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า จึงจะได้ข้อมูลที่ใช้ในการวิเคราะห์ ได้แก่ ปัจจัยด้านพันธุกรรม ความรุนแรงของพฤติกรรม อารมณ์และสติปัญญาของผู้ป่วย (severe motor and intellectual disabilities, SMID) โดยจากการศึกษาของ Goto และคณะ^[30] ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยทารก เด็ก และผู้ใหญ่ชาวญี่ปุ่น โดยมีการประเมินผลของลักษณะทางพันธุกรรมของเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP2C19 พบว่าอัตราการกำจัดยาของฟิโนบาร์บิทัลลดลงร้อยละ 48 ในผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพันธุกรรมของเอนไซม์ CYP2C9*1/*3 และลดลงร้อยละ 15 ในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของพฤติกรรม อารมณ์และสติปัญญาของผู้ป่วยตามเกณฑ์ประเมินของ International Classification of Diseases (ICD)-10 criteria ข้อ F72.1/F73.1

การประเมินความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงกับความเข้มข้นของระดับยาในเลือดที่ทำนายได้จาก

แบบจำลอง (IPRED และ PRED) มีแนวโน้มไปในทางเดียวกัน และข้อมูลมีการกระจายเข้าใกล้ line of identity ส่วนความสัมพันธ์ระหว่างค่า CWRES กับ PRED และความสัมพันธ์ระหว่างค่า CWRES กับเวลาที่เจาะวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือดหลังให้ยามื้อสุดท้าย พบว่าการกระจายของค่า CWRES อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ คือ ไม่เกิน ± 3 ^{45, 46} และเมื่อนำแบบจำลองที่ได้มาเปรียบเทียบกับผลการทดสอบความถูกต้องที่ได้จากวิธี bootstrap พบว่าผลการวิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรมีค่าที่ใกล้เคียงกัน และอยู่ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ดังนั้นแบบจำลองที่ได้มีความเหมาะสมที่จะใช้อธิบายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัล

เมื่อนำค่าความผันแปรระหว่างบุคคล และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่นของ base model และ final model มาเปรียบเทียบกับกัน พบว่ามีค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตราการค้าจ่ายของ base model และ final model เท่ากับร้อยละ 24.19 และ 19.52 ตามลำดับ และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่น เท่ากับร้อยละ 24.49 และ 24.15 ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าค่าความผันแปรระหว่างบุคคล และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่นของ final model มีค่าลดลง ดังนั้นการทำนายอัตราการค้าจ่ายของฟีโนบาร์บิทัล จึงเหมาะสมที่จะพิจารณาร่วมกับปัจจัยที่ได้จากการวิเคราะห์ใน final model ได้แก่ การใช้ยากลุ่มโปรตีนเอซิดรวม และน้ำหนักตัว เพื่อใช้เป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยาฟีโนบาร์บิทัลที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักแต่ละราย

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชักที่เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา โดยการเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากการปฏิบัติงานประจำ จำนวน 164 ราย ผลการตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาฟีโนบาร์บิทัลในเลือดทั้งหมด 265 ตัวอย่าง นำมาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม NONMEM VII แบบจำลองที่เหมาะสมกับข้อมูลมีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ one compartment model with first-order absorption and elimination (ADVAN2 TRANS2) และพบว่า proportional model เป็นแบบจำลองที่เหมาะสมสำหรับอธิบายความผันแปรระหว่างบุคคล และความผันแปรจากสาเหตุอื่น

จากการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัลในกลุ่มประชากรนี้ พบว่าอัตราการกำจัดยา มีค่าเท่ากับ 0.214 ลิตรต่อชั่วโมง ปริมาตรการกระจายยา เท่ากับ 24.3 ลิตร และกำหนดให้ค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา เท่ากับ 1.33 ต่อชั่วโมง โดยปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การใช้ยาวัลโปรอิกแอซิดรวม (valproic acid, VPA) และน้ำหนักตัว (body weight, BW) โดยอธิบายความสัมพันธ์ได้ดังสมการ คือ CL/F (ลิตรต่อชั่วโมง) = $0.224 \times (1 - (0.229 \times VPA)) \times (1 + 0.0105 \times (BW - 57))$ มีค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยา เท่ากับร้อยละ 19.52 และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่น เท่ากับร้อยละ 24.15 แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัลที่วิเคราะห์ได้ พบว่าการกระจายของค่า CWRES อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ คือ ไม่เกิน ± 3 และผลการทดสอบความถูกต้องด้วยวิธี bootstrap ได้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใกล้เคียงกัน และอยู่ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ดังนั้นแบบจำลองที่ได้จึงมีความเหมาะสมที่จะใช้อธิบายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัล ร่วมกับปัจจัยที่ได้จากการวิเคราะห์ เพื่อใช้เป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยาฟีโนบาร์บิทัลที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักแต่ละ

รายที่มีลักษณะใกล้เคียงกับกลุ่มประชากรที่ทำศึกษาในงานวิจัยนี้ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาฟิโนบาร์บิทัลที่มีประสิทธิภาพ และปลอดภัยมากที่สุด

ข้อเสนอแนะ

1. การวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง ทำให้ข้อมูลที่ได้บางส่วนไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ เช่น ข้อมูลที่อยู่ในช่วงของการดูแลรักษา และการกระจายยาไม่เพียงพอต่อการนำมาวิเคราะห์หาค่าคงที่อัตราการดูแลรักษา ความผันแปรระหว่างบุคคลของค่าคงที่อัตราการดูแลรักษาและของปริมาณการกระจายยา ดังนั้นควรมีการวิจัยแบบไปข้างหน้า และมีการตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาฟิโนบาร์บิทัลในเลือดที่เวลาต่าง ๆ เพิ่มมากขึ้น เพื่อให้ได้ข้อมูลที่มีความครบถ้วนสมบูรณ์มากขึ้น

2. กลุ่มประชากรที่ศึกษามีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ซึ่งยังไม่ครอบคลุมการใช้ยาของผู้ป่วยทุกช่วงอายุ จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยกลุ่มอายุน้อยกว่า 15 ปี เพื่อให้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลที่ได้สามารถนำมาใช้ได้กับผู้ป่วยทุกช่วงอายุ

3. การวิจัยนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอยู่ในระดับปกติ และมีการกระจายของข้อมูลแคบ จึงอาจทำให้ปัจจัยของค่าการทำงานของตับและไตไม่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นควรมีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีความหลากหลายมากขึ้น เช่น มีการทำงานของตับและไตบกพร่อง เป็นต้น เพื่อให้มีการกระจายของข้อมูลที่กว้างขึ้น

4. การวิจัยนี้ไม่ได้แยกวิเคราะห์การใช้ยากันชักอื่นที่ใช้ร่วมกับยาฟิโนบาร์บิทัล ทำให้ผลที่ได้ อาจเกิดจากผลของยากันชักอื่นที่ใช้อยู่ด้วยนอกเหนือจากยากันชักร่วมที่เราต้องการศึกษาจริง ดังนั้นควรมีการแยกวิเคราะห์ระหว่างยาฟิโนบาร์บิทัลกับยากันชักอื่นที่ต้องการศึกษาเพียงชนิดเดียว เพื่อให้ทราบว่าผลที่ได้เกิดจากอันตรกิริยาระหว่างยาฟิโนบาร์บิทัลกับยากันชักนั้นจริง

5. การวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาของฟิโนบาร์บิทัลในการวิจัยนี้ได้แก่ การใช้ยาลดโปรตีนแอสิดร่วม และน้ำหนักตัว แต่อย่างไรก็ตามผลที่ได้ยังคงมีความผันแปรระหว่างบุคคลอยู่ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากปัจจัยอื่นที่ไม่สามารถนำมาทดสอบได้ในการวิจัยนี้ เช่น ความแตกต่างทางพันธุกรรม ความรุนแรงของพฤติกรรม อารมณ์และสติปัญญาที่ผิดปกติของผู้ป่วย เป็นต้น ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาปัจจัยอื่นเพิ่มเติม เพื่อให้ได้สมการทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่เหมาะสมที่สุด

รายการอ้างอิง

- [1] Kwan, P., Brodie, M.J. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. *Epilepsia* 45 (September 2004): 1141-1149.
- [2] World Health Organization. *Atlas: epilepsy care in the world*. Switzerland: Tushita Graphic Vision Sarl, 2005.
- [3] มัยรัช สามเสน, พงษ์ศักดิ์ วิสุทธิพันธ์, กัลยาณี ชีระวิบูลย์, ชัยชน โลว์เจริญกุล, สมชาย โตฉะบุตร, สุรางค์ เจริญจรยา และคณะ. *แนวทางการรักษาโรคลมชักสำหรับแพทย์ (Epilepsy: Clinical practice guideline)*. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย, 2554.
- [4] Dhillon, S., Kostrzewski, A. *Clinical pharmacokinetics*. London: The Royal Pharmaceutical Society, 2006.
- [5] Bauer, L.A. *Applied clinical pharmacokinetics*. 2nd ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies, 2008.
- [6] ชัยชน โลว์เจริญกุล. ยากันชัก: หลักการใช้ยา เกสัชวิทยาและปฏิกิริยาที่ไม่พึงประสงค์. ใน *จรัส สุวรรณเวลา บรรณาธิการ, วิทยาการโรคลมชัก*. หน้า 113-138. กรุงเทพมหานคร: เอ จี เน็ตเวิร์ค, 2544.
- [7] ชัยชน โลว์เจริญกุล. อาการชักและโรคลมชัก. ใน *วิทยา ศรีคามา บรรณาธิการ, ตำราอายุรศาสตร์ 3*. หน้า 80-113. กรุงเทพมหานคร: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2550.
- [8] Matson, J.L., Luke, M.A., Mayville, S.B. The effects of antiepileptic medications on the social skills of individuals with mental retardation. *Res Dev Disabil* 25 (March-April 2004): 219-228.
- [9] Murphy, J.E., Winter, M.E. Phenobarbital. In Winter, M.E. (eds.), *Basic clinical pharmacokinetics*, 4th ed. pp. 326-354. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010.
- [10] Eadie, M.J., Kwan, P. Phenobarbital and other barbiturates. In Engel, J., Pedley, T.A. (eds.), *Epilepsy: a comprehensive textbook*, 2nd ed. pp. 1599-1607. Philadelphia: Wolter Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
- [11] Satishchandra, P., Nagappa, M. Role of phenobarbitone as an antiepileptic drug in 21st century. *Medicine update* 22 (2012): 749-756.

- [12] Burton, M.E., Schentag, J.J., Shaw, L.M., Evans, W.E. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics : principles of therapeutic drug monitoring. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
- [13] อัจฉรวรรณ คำศิริตระกูล. การติดตามตรวจวัดระดับยา Phenobarbital. ใน อารณี ไชยคำ, ยูพาพร ปรีชากุล บรรณาธิการ, การติดตามตรวจวัดระดับยาในเลือด. หน้า 161-172. เกษีกรคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม, 2543.
- [14] Faingold, C.L., Formm, G.H. Drugs for control of epilepsy : action on neuronal networks involved in seizure disorders. the United States: CRC Press Inc, 1992.
- [15] Perucca, E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drug. Br J Clin Pharmacol 61 (2005): 246-255.
- [16] Georgewill, O.A., Georgewill, U.O. A review of the clinical pharmacology of primidone and phenobarbital. Afr J of Appl Zool&Environ Biol 10 (2008): 72-76.
- [17] Pal, D.K. Phenobarbital for childhood epilepsy: systematic review. Paediatr Perinat Drug Ther 7 (May 2006): 31-42.
- [18] Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P., Lance, L.L. Drug information handbook with international trade names index. 15th ed. Ohio: Lexi-Comp Inc, 2007-2008.
- [19] Messina, S., Battino, D., Croci, D., Mamoli, D., Ratti, S., Perucca, E. Phenobarbital pharmacokinetics in old age: a case-matched evaluation based on therapeutic drug monitoring data. Epilepsia 46 (March 2005): 372-377.
- [20] Eadie, M.J., Lander, C.M., Hooper, W.D., Tyrer, J.H. Factors influencing plasma phenobarbitone levels in epileptic patients. Br J Clin Pharmacol 4 (October 1977): 541-547.
- [21] Rowland, M., Tozer, T.N. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics : concepts and applications. 4th ed. China: Lippincott Williams & Wilkins a Wolters Kluwer business, 2011.
- [22] Curry, S.H., Whelpton, R. Drug disposition and pharmacokinetics from principles to applications. John Wiley & Sons, Ltd (2011): 169-185.
- [23] Cloyd, J.C., Rummel, R.P. Antiepileptic drug pharmacokinetics and interactions: impact on treatment of epilepsy. Pharmacotherapy 20 (August 2000): 139S-151S.

- [24] Fernandez, E., Perez, R., Hernandez, A., Tejada, P., Arteta, M., Ramos, J. Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. Pharmaceutics 3 (2011): 53-72.
- [25] Whiting, B., Kelman, A.W., Grevel, J. Population pharmacokinetics. theory and clinical application. Clin Pharmacokinet 11 (September-October 1986): 387-401.
- [26] Aarons, L. Population pharmacokinetics: theory and practice. Br J Clin Pharmacol 32 (December 1991): 669-670.
- [27] Yukawa, E. Population-based investigations of drug relative clearance using nonlinear mixed-effect modelling from information generated during the routine clinical care of patients. J Clin Pharm Ther 24 (April 1999): 103-113.
- [28] Lee, S.M., Chung, J.Y., Lee, Y.M., Park, M.S., Namgung, R., Park, K.I., et al. Effects of cytochrome P450 (CYP)2C19 polymorphisms on pharmacokinetics of phenobarbital in neonates and infants with seizures. Arch Dis Child 97 (June 2012): 569-572.
- [29] Yukawa, M., Yukawa, E., Suematsu, F., Takiguchi, T., Ikeda, H., Aki, H., et al. Population pharmacokinetics of phenobarbital by mixed effect modelling using routine clinical pharmacokinetic data in Japanese neonates and infants: an update. J Clin Pharm Ther 36 (December 2011): 704-710.
- [30] Goto, S., Seo, T., Murata, T., Nakada, N., Ueda, N., Ishitsu, T., et al. Population estimation of the effects of cytochrome P450 2C9 and 2C19 polymorphisms on phenobarbital clearance in Japanese. Ther Drug Monit 29 (February 2007): 118-121.
- [31] Yukawa, E., Suematsu, F., Yukawa, M., Minemoto, M. Population pharmacokinetic investigation of phenobarbital by mixed effect modelling using routine clinical pharmacokinetic data in Japanese neonates and infants. J Clin Pharm Ther 30 (April 2005): 159-163.
- [32] Chan, E., Chan, K., Teoh, R. Determination of phenobarbitone population clearance values for physically and mentally handicapped Chinese children with epilepsy. J Clin Pharm Ther 22 (October-December 1997): 399-403.
- [33] Yukawa, E., Higuchi, S., Aoyama, T. Phenobarbitone population pharmacokinetics from routine clinical data: role of patient characteristics for estimating dosing regimens. J Pharm Pharmacol 44 (September 1992): 755-760.

- [34] Shellhaas, R.A., Ng, C.M., Dillon, C.H., Barks, J.D.E., Bhatt-Mehta, V. Population Pharmacokinetics of Phenobarbital in Infants With Neonatal Encephalopathy Treated With Therapeutic Hypothermia. Pediatric Critical Care Medicine 14 (February 2013): 194-202.
- [35] Grasela, T.H., Donn, S.M. Neonatal population pharmacokinetics of phenobarbital derived from routine clinical data. Dev Pharmacol Ther 8 (1985): 374-383.
- [36] Touw, D.J., Graafland, O., Cranendonk, A., Vermeulen, R.J., van Weissenbruch, M.M. Clinical pharmacokinetics of phenobarbital in neonates. European Journal of Pharmaceutical Sciences 12 (December 2000): 111-116.
- [37] พรรณี ขำสกุล, วิบุล วงศ์ภูวรักษ์, กมลทิพย์ วิวัฒน์วงศา. การทำนายค่ากำจัดยาฟีโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มอายุ โดยใช้ข้อมูลจากการตรวจวัดระดับยาในเลือด. Thai Pharm Health Sci J 4 (2552): 169-176.
- [38] อนันนิตย์ วิสุทธิพันธ์. Continuum : antiepileptic drug & drug interaction. Epilepsy digest (2008): 6-8.
- [39] Babaei, A., Eslami, M.H. Comparison of different drug combination effect on serum levels of phenobarbital, phenytoin and carbamazepine in epileptic patients. World J Med Sci 1 (2006): 52-55.
- [40] Johannessen, S.I., Landmark, C.J. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. Current Neuropharmacology 8 (2010): 254-267.
- [41] Patsalos, P.N., Froscher, W., Pisani, F., van Rijn, C.M. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. Epilepsia 43 (April 2002): 365-385.
- [42] Riva, R., Albani, F., Contin, M., Baruzzi, A. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs. Clinical considerations. Clin Pharmacokinet 31 (December 1996): 470-493.
- [43] Kutt, H., Kutt, H.P. Phenobarbital interactions with other drugs. In Woodbury, D.M., Penry, J.K., Pippenger, C.E. (eds.), Antiepileptic drugs, 2nd ed. pp. 329-340. New York: Raven Press, 1982.
- [44] Tatro, D.S. Drug interaction facts : the authority on drug interactions. Missouri: Wolters Kluwer Health, 2012.

- [45] Boeckmann, A.J., Sheiner, L.B., Beal, S.L. NONMEM Users Guide-part V. 2nd ed. San Francisco: NONMEM project group, University of California, 2011.
- [46] Bonate, P.L. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation. 2nd ed. New York: Springer, 2011.
- [47] Pubchem Compound. Phenobarbital - compound summary [online]. Bethesda,MD: National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 2005. Available from:
<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=4763#x395> [2012, December 14]
- [48] Johannessen, S.I. Phenobarbital chemistry and methods of determination. In Woodbury, D.M., Penry, J.K., Pippenger, C.E. (eds.), Antiepileptic drugs, 2nd ed. pp. 297-307. New York: Raven Press, 1982.
- [49] อรณี อึ้งภากรณ์. อัตราส่วนของระดับยาในเลือดต่อขนาดยาฟีนobarบิทัลที่ได้รับในผู้ป่วยเด็กไทย. วิทยานิพนธ์ปริญญาโทมหาบัณฑิต, สาขาวิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2540.
- [50] French, J.A., Gidal, B.E. Antiepileptic drug interactions. Epilepsia 41 Suppl 8 (2000): S30-36.
- [51] van den Broek, M.P., Groenendaal, F., Toet, M.C., van Straaten, H.L., van Hasselt, J.G., Huitema, A.D., et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of phenobarbital in asphyxiated newborns treated with hypothermia: a thermopharmacological approach. Clin Pharmacokinet 51 (October 1 2012): 671-679.
- [52] Wilmshurst, J.M., van der Walt, J.S., Ackermann, S., Karlsson, M.O., Blockman, M. Rescue therapy with high-dose oral phenobarbitone loading for refractory status epilepticus. J Paediatr Child Health 46 (January 2010): 17-22.
- [53] Sankar, R., Holmes, G.L. Mechanisms of action for the commonly used antiepileptic drugs: relevance to antiepileptic drug-associated neurobehavioral adverse effects. J Child Neurol 19 (August 2004): S6-14.
- [54] White, H.S., Smith, M.D., Wilcox, K.S. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. Int Rev Neurobiol 81 (2007): 85-110.

- [55] Bialer, M. Chemical properties of antiepileptic drugs (AEDs). Adv Drug Deliv Rev 64 (July 2012): 887-895.
- [56] Nelson, E., Powell, R., Conrad, K., Likes, K., Byers, J., Baker, S., et al. Phenobarbital pharmacokinetics and bioavailability in adults. J Clin Pharmacol 22 (1982): 141-148.
- [57] Maynert, E.W. Phenobarbital absorption, distribution and excretion. In Woodbury, D.M., Penry, J.K., Pippenger, C.E. (eds.), Antiepileptic drugs, 2nd ed. pp. 309-317. New York: Raven Press, 1982.
- [58] Yukawa, E., Mamiya, K. Effect of CYP2C19 genetic polymorphism on pharmacokinetics of phenytoin and phenobarbital in Japanese epileptic patients using non-linear mixed effects model approach. J Clin Pharm Ther 31 (June 2006): 275-282.
- [59] Hansten, P.D., Horn, J.R. Drug interactions analysis and management. United States of America: Wolters Kluwer Health Inc, 2012.
- [60] MICROMEDEX®. Phenobarbital [online]. Colorado: Thomson Reuters (Healthcare), c 1974-2012. Available from: <http://www.thomsonhc.com> [2012, June 11]
- [61] Wahlby, U. Methodology studies on covariate model building in population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. Uppsala (Sweden): Uppsala university, 2002.
- [62] Aarons, L. Software for population pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet 36 (April 1999): 255-264.
- [63] Ribbing, J., Nyberg, J., Caster, O., Jonsson, E.N. The lasso--a novel method for predictive covariate model building in nonlinear mixed effects models. J Pharmacokinet Pharmacodyn 34 (August 2007): 485-517.
- [64] Bauer, R.J. NONMEM users guide : introduction to NONMEM 7.2.0. Ellicott City, Maryland: 2011.
- [65] Gastonguay, M.R. MI-210: essentials of population PKPD modeling and simulation [online]. Metrum Institute Faculty, 2012. Available from: <http://www2.cde.org.tw/action/uploadfile/2012/0327/marc.pdf> [2013, May 16]

- [66] Ette, E.I., Williams, P.J., Kim, Y.H., Lane, J.R., Liu, M.J., Capparelli, E.V. Model appropriateness and population pharmacokinetic modeling. J Clin Pharmacol 43 (June 2003): 610-623.
- [67] Steyerberg, E.W., Harrell, F.E., Jr., Borsboom, G.J., Eijkemans, M.J., Vergouwe, Y., Habbema, J.D. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. J Clin Epidemiol 54 (Aug 2001): 774-781.
- [68] Na-Bangchang, K., Karbwang, J. Pharmacokinetic variability: age, body weight and gender. In Na-Bangchang, K., Wernsdorfer, W.H. (eds.), Fundamental clinical pharmacokinetics. pp. 123-134. Pathumthanee: Faculty of Allied Health Sciences Thammasat University, 2001.
- [69] Gatti, G., Furlanut, M., Perucca, E. Interindividual variability in the metabolism of anti-epileptic drugs and its clinical implications. In Pacifici, G.M., Pelkonen, O. (eds.), Interindividual variability in human drug metabolism. pp. 157-180. London: Taylor and Francis Inc, 2001.
- [70] SYNCHRON LX[®] System(s). Chemistry information sheet : Phenobarbital. Beckman Coulter Inc, 2003.
- [71] Cockcroft, D.W., Gault, M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16 (1976): 31-41.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ค

แบบบันทึกข้อมูลการใช้ยา และการตรวจวัดความเข้มข้นของระดับยาในเลือด

รหัสผู้เข้าร่วมการวิจัย

วันที่.....

Phenobarbital							BW (kg)	vital sign	Co-administration									
No.	date	sampling time	level (mg/L)	start dose	last dose	dosage regimen			Phenytoin			Valproic acid			Carbamazepine			หมายเหตุ
									start date	dosage regimen	level (mg/L)	start date	dosage regimen	level (mg/L)	start date	dosage regimen	level (mg/L)	

ภาคผนวก ง

หนังสือรับรองโครงการวิจัยคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา

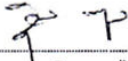


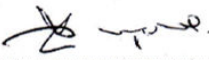
เอกสารเลขที่...45.../2555

คณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา
สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

โครงการวิจัย	เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชัก ณ สถาบันประสาทวิทยา
เลขที่โครงการ	55054
ผู้วิจัยหลัก	ภญ.อัญชลี อรรถอินทรีย์
สถานที่ดำเนินการวิจัย	สถาบันประสาทวิทยา
เอกสารที่พิจารณาอนุมัติ	1. แบบเสนอโครงการวิจัย ฉบับวันที่ 17 สิงหาคม 2555 2. แบบบันทึกข้อมูล ฉบับวันที่ 17 สิงหาคม 2555
วันที่พิจารณาอนุมัติ	24 สิงหาคม 2555

คณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา ได้พิจารณาโครงการวิจัยฉบับภาษาไทยและ/หรือฉบับภาษาอังกฤษแล้ว มีมติ อนุมัติให้ดำเนินการวิจัยดังกล่าวในสถาบันประสาทวิทยาได้ ทั้งนี้โดยใช้รายละเอียดตามเอกสารฉบับภาษาไทยเป็นหลัก


ประธานคณะกรรมการ
(นายสุชาติ หาญไชยพิบูลย์กุล)


กรรมการและเลขานุการ
(นางสาวพิมพ์ชนก พุฒขาว)

รับรองตั้งแต่วันที่ 24 สิงหาคม 2555 ถึงวันที่ 24 สิงหาคม 2556



ที่ สธ ๐๓๑๐ (๑๒๕๒๐)/๒.๖๒๔

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา
สถาบันประสาทวิทยา เลขที่ ๓๑๒ ถนนราชวิถี
แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ ๑๐๔๐๐

๒๕๕๕ สิงหาคม ๒๕๕๕

เรื่อง อนุมัติให้ดำเนินการวิจัยได้

เรียน ญญ.อัญชลี อรรถอินทรี

ตามที่ท่านซึ่งเป็น หัวหน้าโครงการวิจัยตามรายละเอียดข้างท้าย ได้เสนอ โครงการวิจัยดังกล่าว
ต่อคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา

เลขที่โครงการ ๕๕๐๕๔

ชื่อโครงการวิจัย เกสซ์จนศาสตร์ประชากรของยาทีโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชัก ณ สถาบันประสาทวิทยา

ในกรณี คณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา ซึ่งเป็นคณะกรรมการวิจัยสถาบัน (Institutional Review Board : IRB) ที่มีการดำเนินงานตามแนวทางการวิจัยทางคลินิกที่ดี (ICH GCP) ได้พิจารณา และมีมติอนุมัติให้ดำเนินการโครงการวิจัยดังกล่าว ในสถาบันประสาทวิทยาได้ โดยผู้วิจัยจะต้องมีหน้าที่และความรับผิดชอบภายหลังได้รับการอนุมัติ คือ ต้องปฏิบัติตาม พระราชบัญญัติสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๕๐ มาตรา ๗ “ข้อมูลสุขภาพของบุคคล เป็นความลับส่วนบุคคล ผู้ใดจะนำไปเปิดเผย ในประการที่น่าจะทำให้บุคคลนั้นเสียหายไม่ได้ เว้นแต่การเปิดเผยนั้นเป็นไปตามความประสงค์ของบุคคลนั้นโดยตรง” โดยเคร่งครัด และจะต้องรายงานความก้าวหน้าของโครงการวิจัยเมื่อมีการร้องขอและ/หรือเมื่อเกิดเหตุการณ์ต่อไปนี้ ทุกครั้ง ได้แก่

๑. เมื่อโครงการวิจัยยุติลง ซึ่งอาจจะเป็นการดำเนินการวิจัยเสร็จสิ้นสมบูรณ์ หรืออาจจะเป็นการไม่สามารถ ดำเนินการวิจัยต่อไปได้ พร้อมทั้งแจ้งสาเหตุของการยุติโครงการวิจัยให้ทราบด้วย
๒. เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงในโครงการวิจัยต้องระบุให้ชัดเจนว่า มีการเปลี่ยนแปลงอะไร อย่างไร พร้อม เหตุผลที่ต้องเปลี่ยนแปลง
๓. เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงหัวหน้าโครงการวิจัยหรือเพิ่มเติมคณะผู้วิจัย ต้องส่งประวัติของคนที่เปลี่ยนแปลง พร้อมเหตุผลให้คณะกรรมการฯ ทราบด้วย
๔. เมื่อมีอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นในโครงการวิจัย ขอให้ผู้วิจัยวิเคราะห์สถานการณ์การเกิดอาการ ไม่พึงประสงค์ที่ relate, possible/likely, probably related, fatal กับโครงการวิจัยที่ท่าน รับผิดชอบอย่างไร รวมทั้งขอทราบมาตรการในการดูแลป้องกันอาสาสมัครในประเทศไทยด้วย
๕. จัดส่งรายงานการศึกษาวิจัย จำนวน ๑ ชุด ให้แก่สำนักงานคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา เมื่อสิ้นสุดการดำเนินงาน
๖. หากการวิจัยเกินเวลากว่า ๑ ปี จะต้องรายงานความก้าวหน้าของโครงการวิจัยพร้อมดำเนินการขอต่อ อยุ่การรับรอง ก่อนหมดอายุอย่างน้อย ๓๐ วัน

จึงเรียนมาเพื่อโปรดทราบ

ขอแสดงความนับถือ

(นายสุชาติ หาญไชยพิบูลย์กุล)

ประธานคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา

ศูนย์วิจัยสถาบันประสาทวิทยา

โทร. ๐ ๒๖๕๔ ๗๐๗๖ ต่อ ๒๔๐๒ โทรสาร ๐ ๒๖๕๔ ๕๓๕๗



ที่ สธ ๐๓๑๐/ ๑๑๐๘

สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์
เลขที่ ๓๑๒ ถนนราชวิถี แขวงทุ่งพญาไท
เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร ๑๐๔๐๐

น กุมภาพันธุ์ ๒๕๕๖

เรื่อง แจ้งผลการพิจารณาโครงการวิจัย

เรียน ญญ.อัญชลี อรรถอินทรีย์

สิ่งที่ส่งมาด้วย แจ้งผลการพิจารณาโครงการวิจัย จำนวน ๑ แผ่น

ตามที่ท่านซึ่งเป็นหัวหน้าโครงการวิจัยตามรายละเอียดข้างท้าย ซึ่งได้รับอนุมัติให้ดำเนินการวิจัย
ในสถาบันประสาทวิทยา ได้ส่งหนังสือ เรื่อง ขอย้ายระยะเวลาในการดำเนินการเก็บข้อมูล ลงวันที่ ๑๔ มกราคม ๒๕๕๖
โดยขอย้ายขอบเขตการเก็บข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังจากเดือนมกราคม ๒๕๕๐ ถึงเดือนกรกฎาคม ๒๕๕๕
เป็นเก็บข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังจากเดือนมิถุนายน ๒๕๔๘ ถึง เดือนธันวาคม ๒๕๕๕ เนื่องจากพบว่ากลุ่มตัวอย่าง
ไม่เพียงพอตามที่กำหนดไว้ในโครงการวิจัย (วันที่รับเอกสาร ๒๑ มกราคม ๒๕๕๖) เพื่อแจ้งขอแก้ไข/เพิ่มเติม
โครงร่างการวิจัยของโครงการวิจัยดังกล่าว ต่อคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา

เลขที่โครงการ ๕๕๐๕๔

ชื่อโครงการวิจัย เกสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟีโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชัก
ณ สถาบันประสาทวิทยา

ในการนี้ สถาบันประสาทวิทยาจึงขอแจ้งผลการพิจารณาการแก้ไข/เพิ่มเติมโครงร่างการวิจัยดังกล่าว
ตามเอกสารของคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา ดังเอกสารสิ่งที่ส่งมาด้วย

จึงเรียนมาเพื่อทราบ

ขอแสดงความนับถือ

(นายบุญชัย พิพัฒน์วนิชกุล)

ผู้อำนวยการสถาบันประสาทวิทยา

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา

ศูนย์วิจัยสถาบันประสาทวิทยา

โทร. ๐ ๒๓๕๔ ๗๐๗๖ ต่อ ๒๔๐๒

โทรสาร ๐ ๒๓๕๔ ๕๓๕๗



ที่ สธ ๐๓๑๐ (๑๒๕๒๐)/๗๕๐

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา
สถาบันประสาทวิทยา เลขที่ ๓๑๒ ถนนราชวิถี
แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ ๑๐๔๐๐

๑ กุมภาพันธ์ ๒๕๕๖

เรื่อง แจ้งผลการพิจารณาโครงการวิจัย

เรียน ญ.อัญชลี อรรถอินทรีย์

ตามที่ท่านซึ่งเป็นหัวหน้าโครงการวิจัยตามรายละเอียดข้างท้าย ซึ่งได้รับอนุมัติให้ดำเนินการวิจัย
ในสถาบันประสาทวิทยา ได้ส่งหนังสือ เรื่อง ขอย้ายระยะเวลาในการดำเนินการเก็บข้อมูล ลงวันที่ ๑๔ มกราคม ๒๕๕๖
โดยขอย้ายขอบเขตการเก็บข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังจากเดือนมกราคม ๒๕๕๐ ถึง เดือนกรกฎาคม ๒๕๕๕
เป็นเก็บข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังจากเดือนมิถุนายน ๒๕๔๘ ถึง เดือนธันวาคม ๒๕๕๕ เนื่องจากพบว่ากลุ่มตัวอย่าง
ไม่เพียงพอตามที่กำหนดไว้ในโครงการวิจัย (วันที่รับเอกสาร ๒๑ มกราคม ๒๕๕๖) เพื่อแจ้งขอแก้ไข/เพิ่มเติม
โครงร่างการวิจัยของโครงการวิจัยดังกล่าว ต่อคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา

เลขที่โครงการ ๕๕๐๕๔

ชื่อโครงการ เกสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาฟิโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยโรคลมชัก ณ
สถาบันประสาทวิทยา

ในการนี้ คณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา ซึ่งเป็นคณะกรรมการวิจัยสถาบัน
ที่มีการดำเนินงานตามแนวทางการวิจัยทางคลินิกที่ดี ได้พิจารณาเรียบร้อยแล้วและมีมติ รับทราบ
และให้ดำเนินการวิจัยต่อไปได้ ภายใต้ข้อกำหนดในเอกสารอนุมัติฉบับเดิม

จึงเรียนมาเพื่อทราบ และขอขอบคุณมา ณ โอกาสนี้

(นายแพทย์สุชาติ หาญไชยพิบูลย์กุล)

ประธานคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา

ศูนย์วิจัยสถาบันประสาทวิทยา

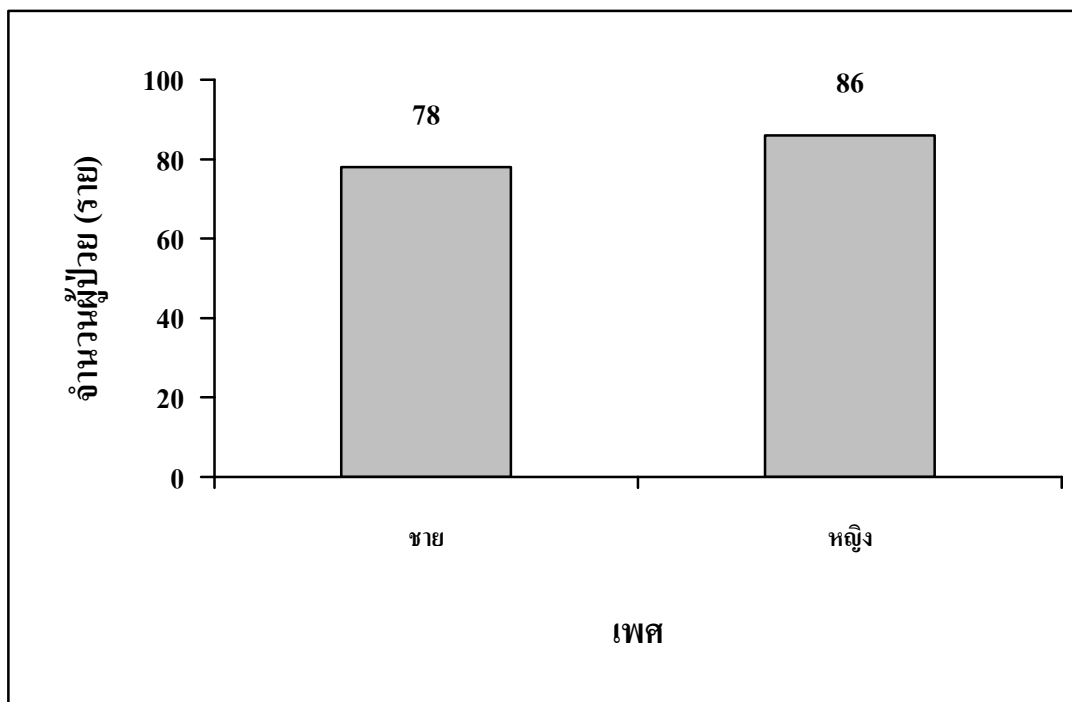
โทร. ๐๒-๓๕๔๗๐๗๖ ต่อ ๒๔๐๒

โทรสาร ๐๒๓๕๔๕๓๕๗

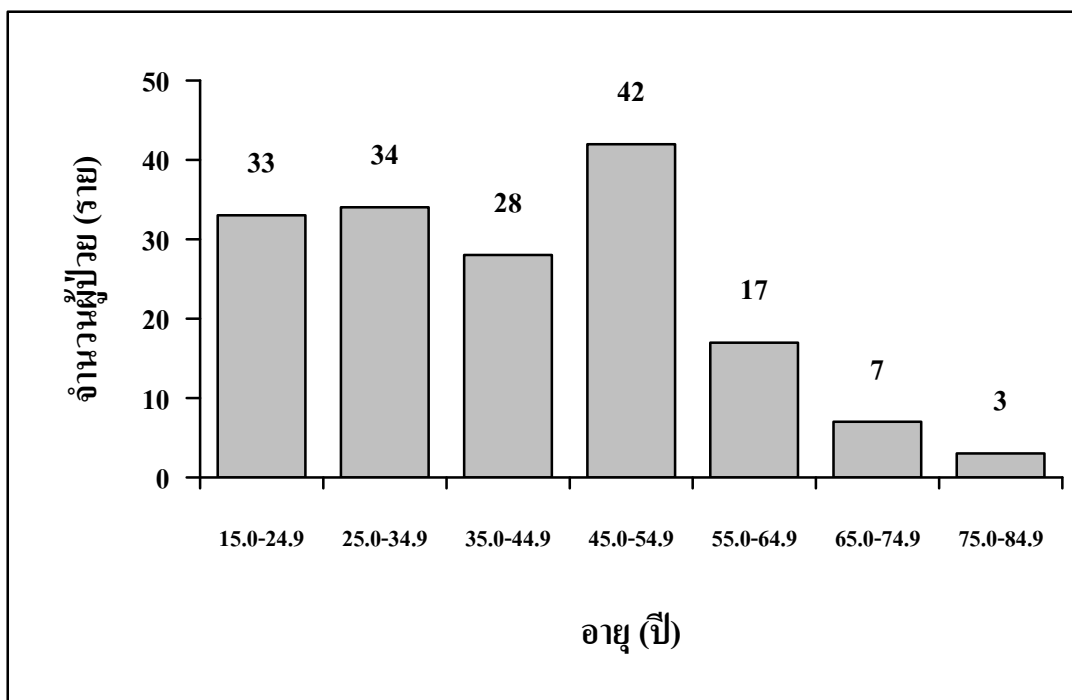
ภาคผนวก จ

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และขนาดยา

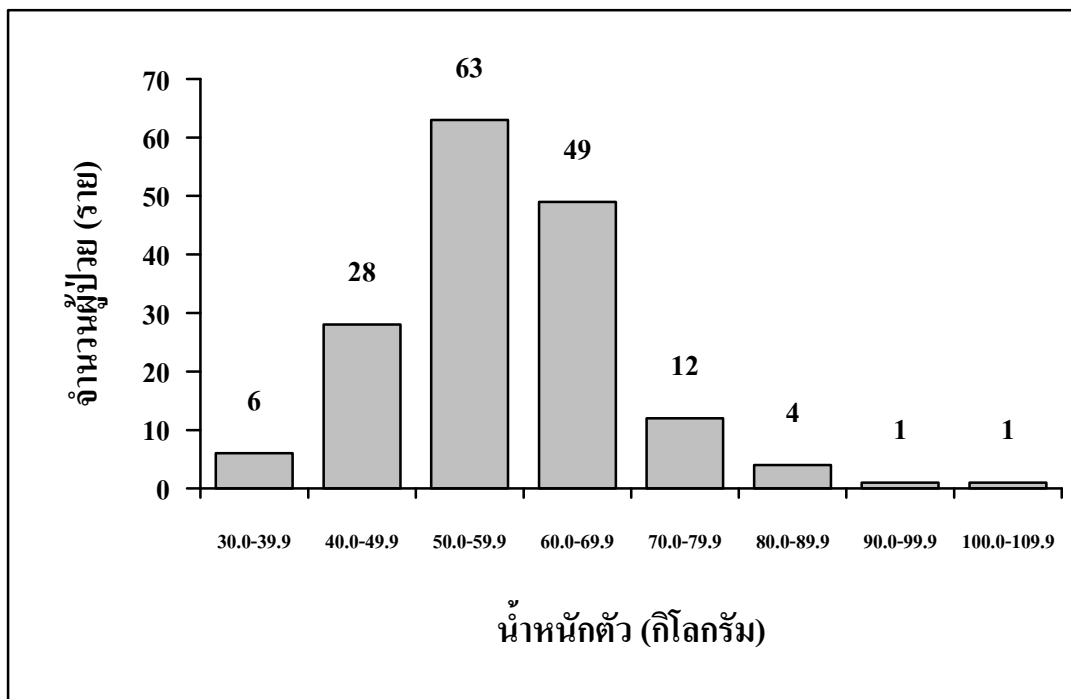
1. เพศ



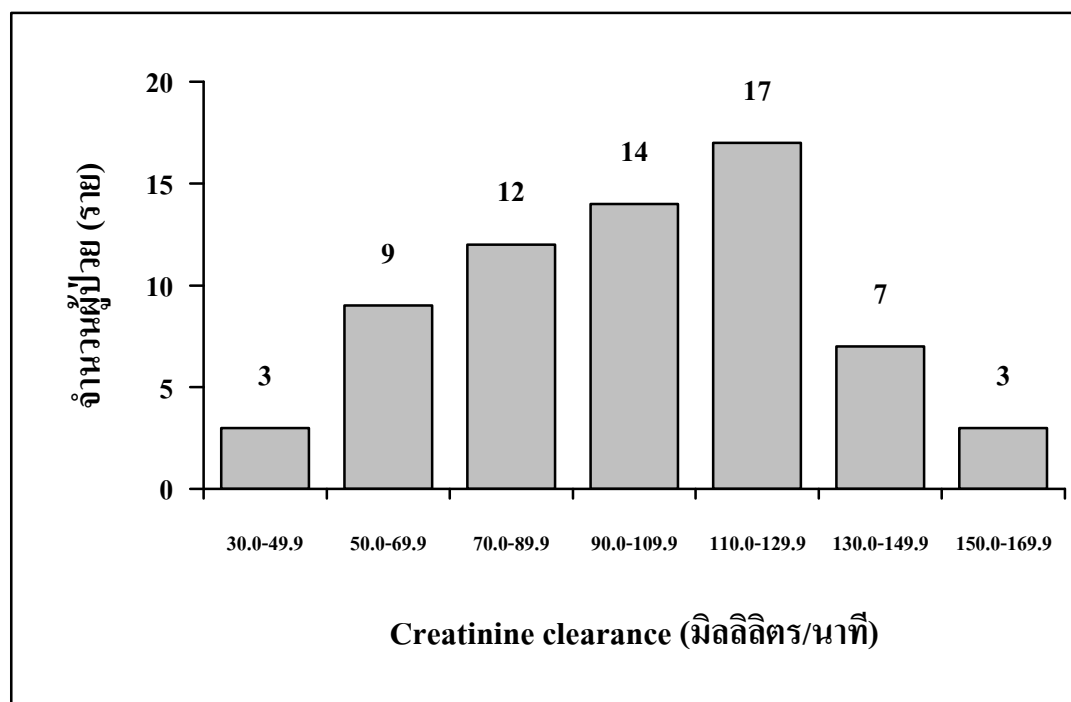
2. อายุของผู้ป่วย



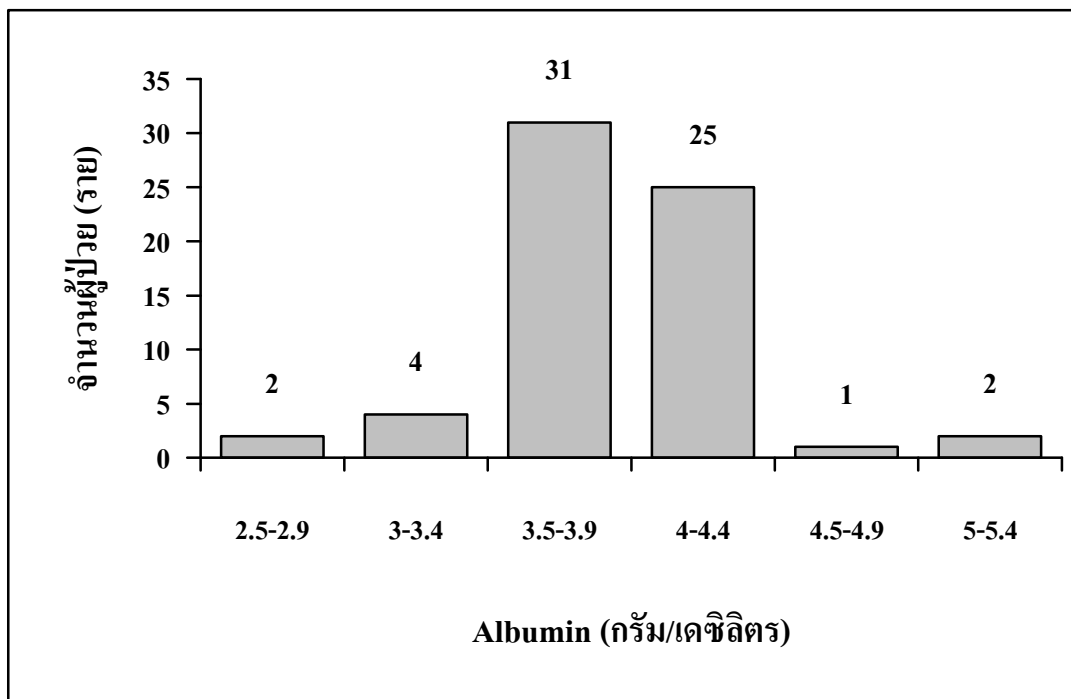
3. น้ำหนักตัวของผู้ป่วย



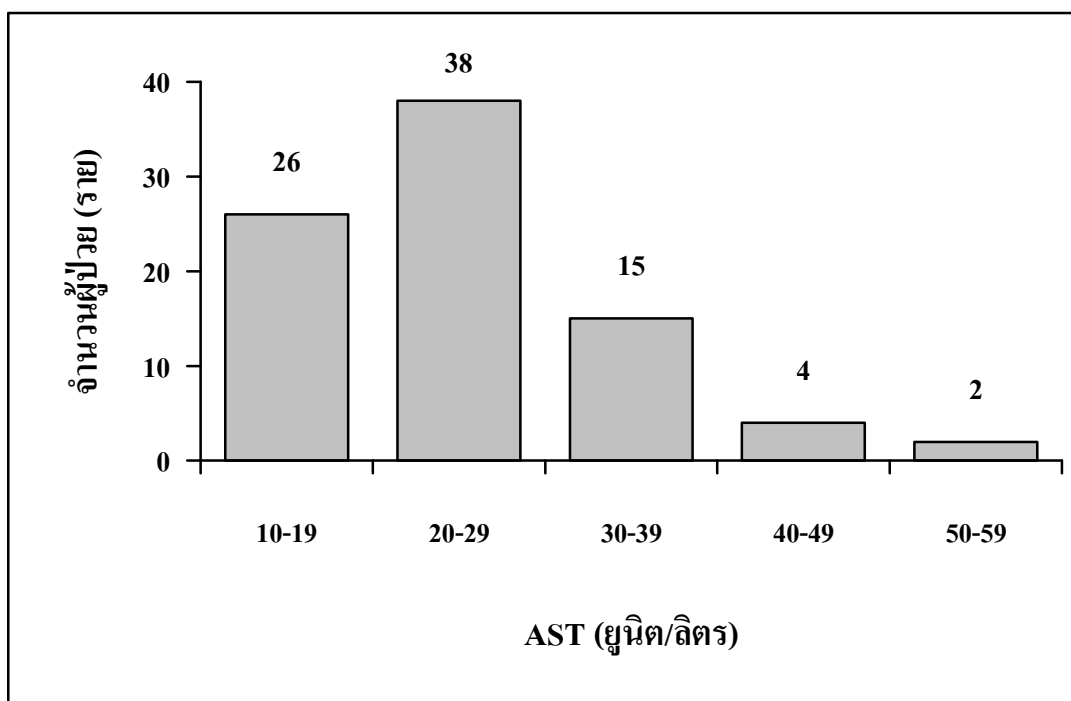
4. ค่า creatinine clearance



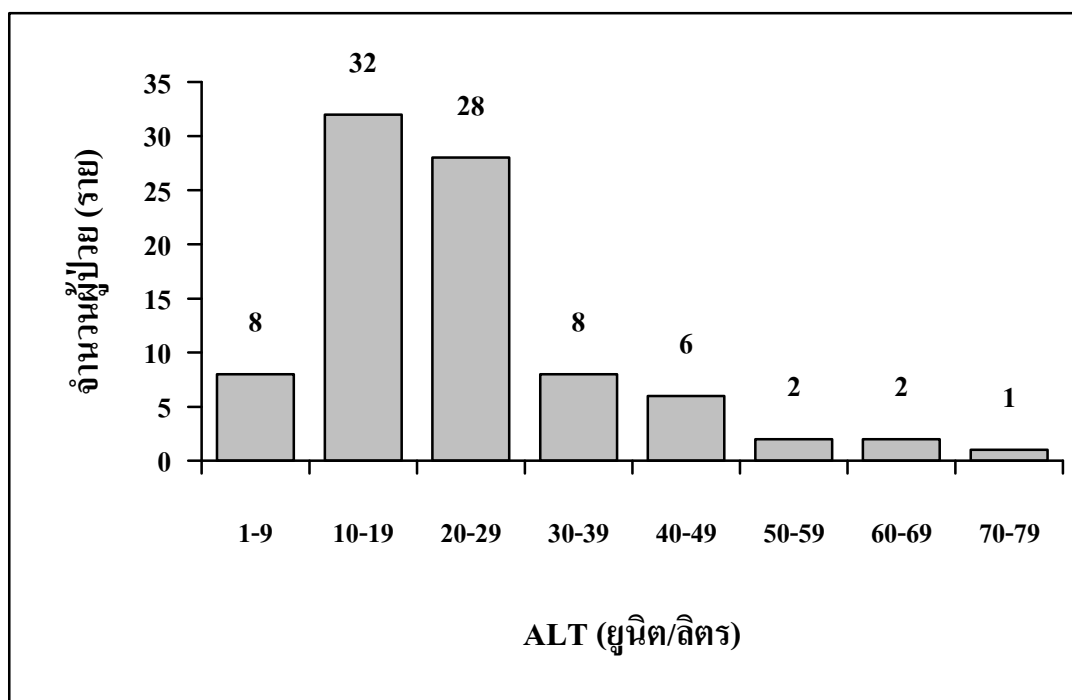
5. ระดับ albumin



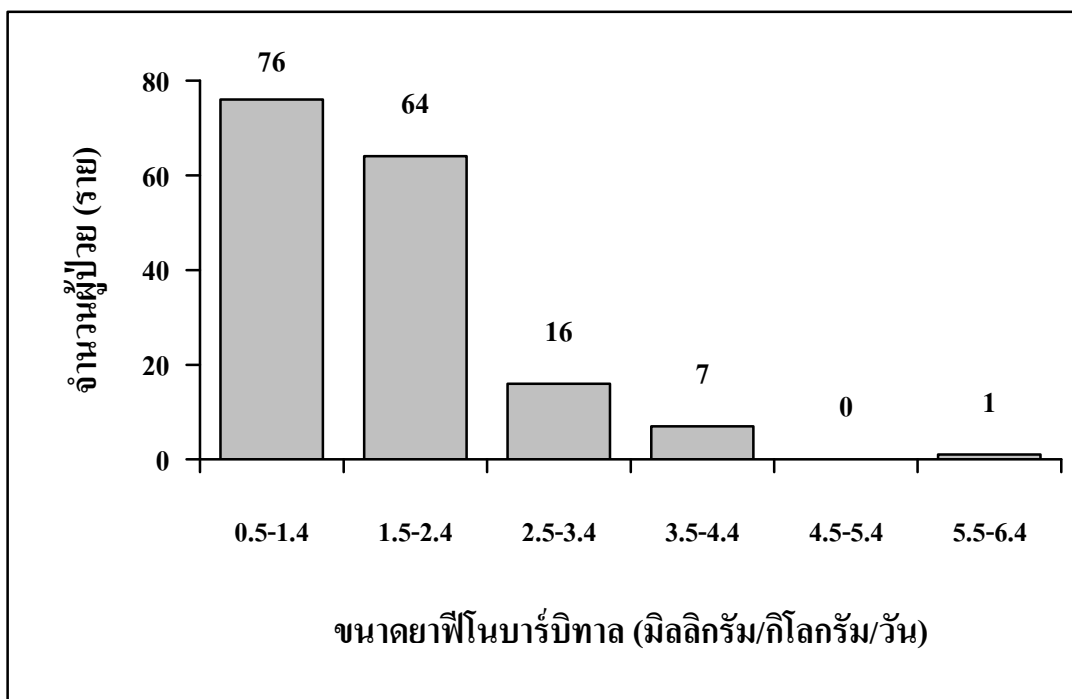
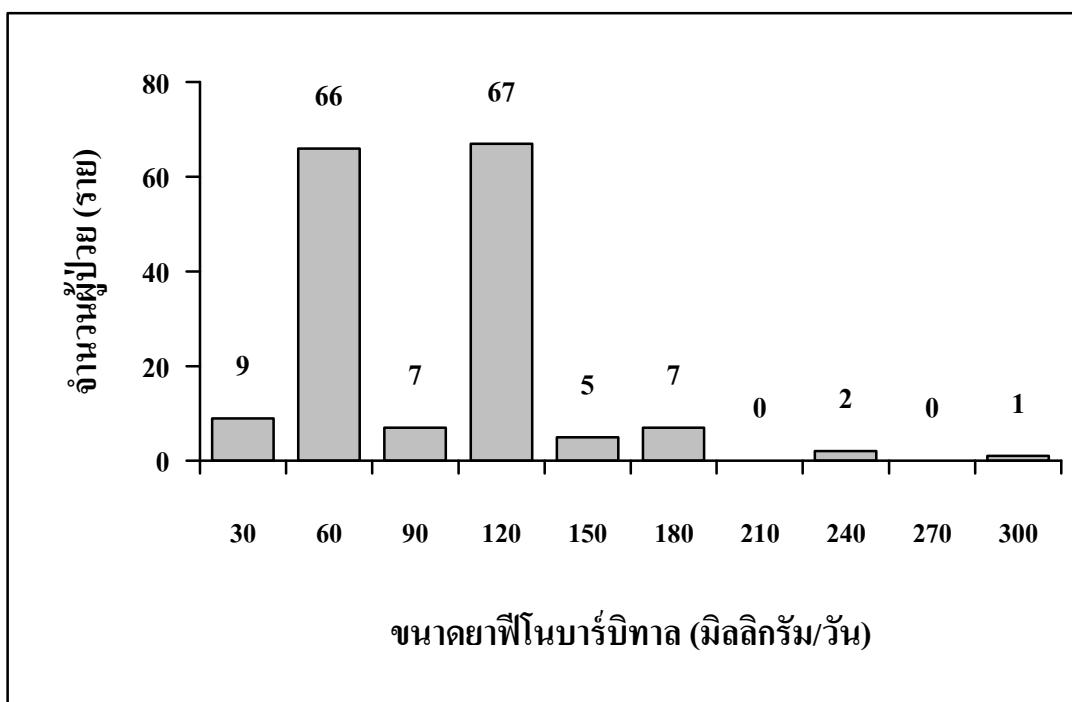
6. ระดับเอนไซม์ AST



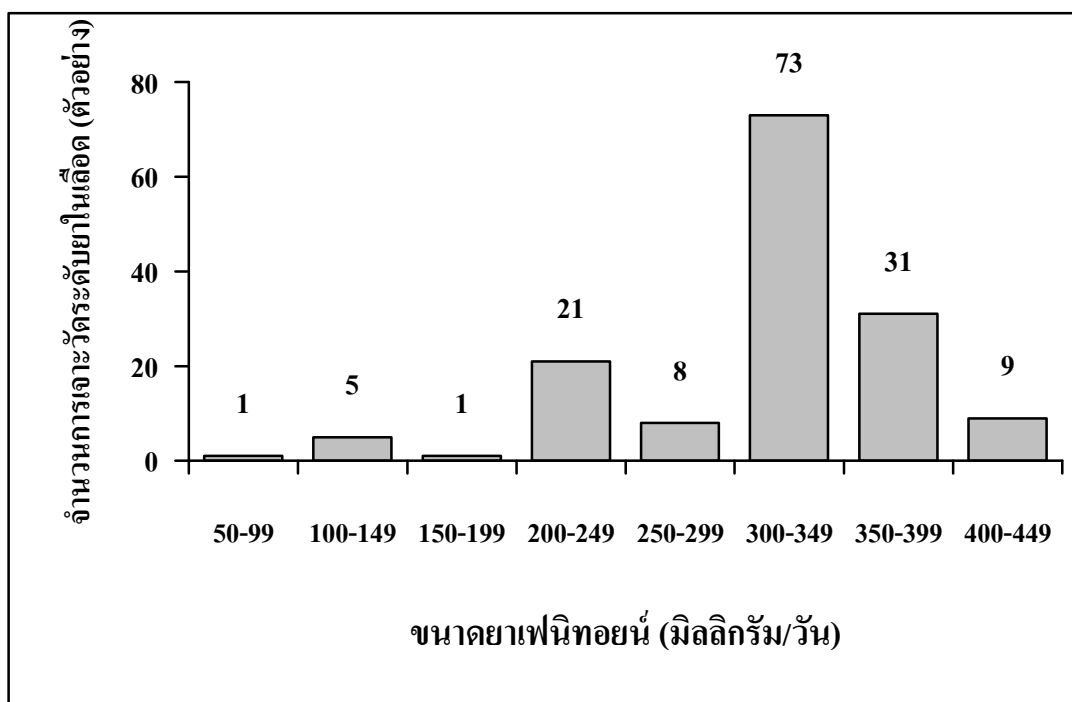
7. ระดับเอนไซม์ ALT



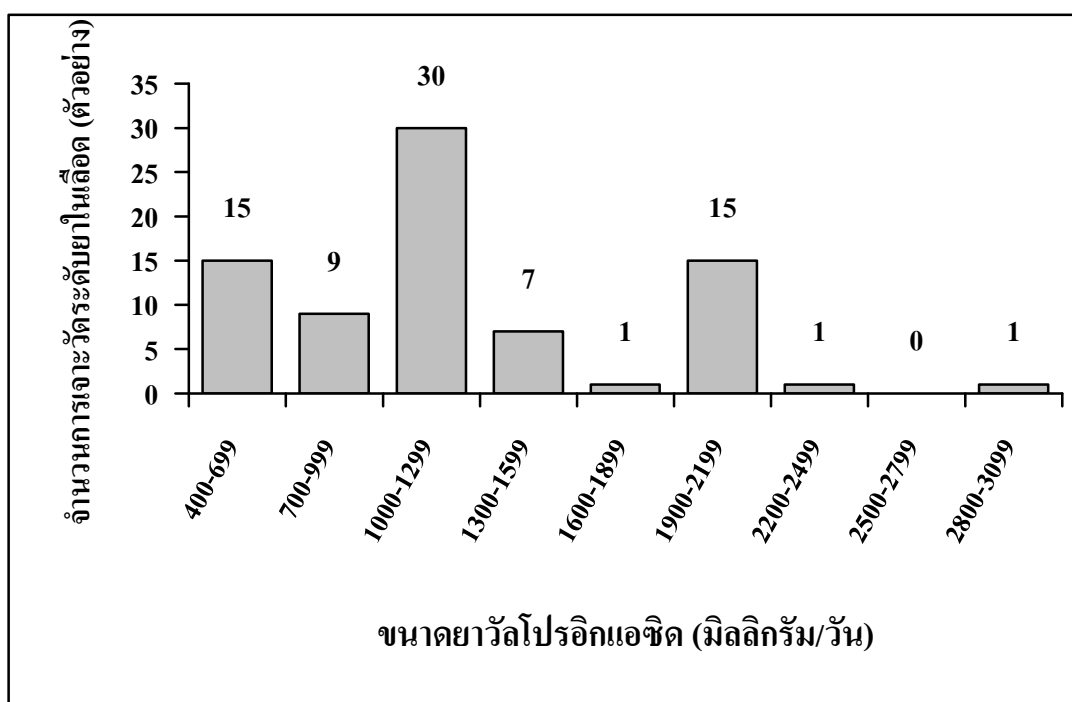
8. ขนาดยาฟิโนบาร์บิทัล



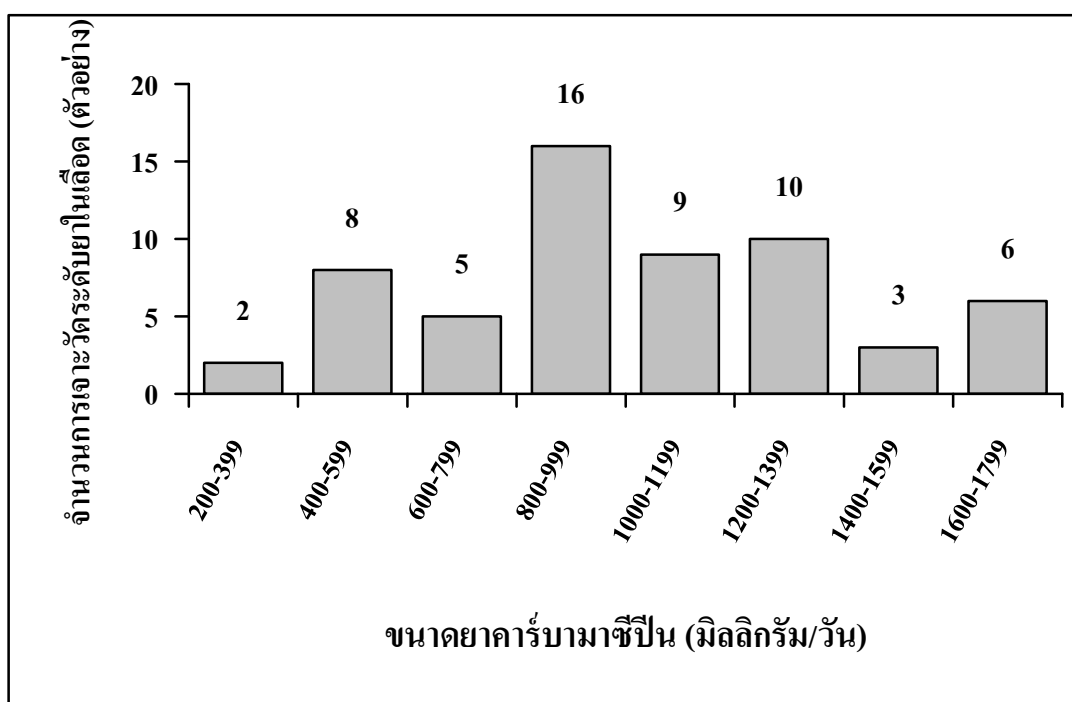
9. ขนาดยาเฟนิทอยน์



10. ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิด



11. ขนาดยาคาร์บามาซีปีน



ภาคผนวก จ

การประเมินหา statistical model ที่เหมาะสม

IIV model	RUV model	OFV	CL/F		Vd/F		Omega _{CL}			Sigma1			Sigma2		
			Theta	%RSE	Theta	%RSE	IIV	%RSE	%CV	RUV	%RSE	%CV	RUV	%RSE	%CV
additive	additive	1244.267	0.216	3.04	24.5	37.10	0.0035	16.67	5.90	18.3	14.26	427.78	-	-	-
	proportional	1223.513	0.214	2.88	24.3	111.90	0.0635	17.83	25.20	0.0600	12.83	24.49	-	-	-
	exponential	1223.513	0.214	2.86	24.3	111.90	0.0635	17.87	25.20	0.0600	12.88	24.49	-	-	-
	combined	1222.697	0.213	1.06	23.2	581.90	0.0027	37.00	5.20	0.0508	38.19	22.54	2.05	162.44	143.18
proportional	additive	1244.267	0.216	3.07	24.5	56.73	0.0746	14.34	27.31	18.3	14.26	427.78	-	-	-
	proportional	1223.513	0.214	2.73	24.3	60.49	0.0585	16.50	24.19	0.0600	12.85	24.49	-	-	-
	exponential	1223.513	0.214	2.82	24.3	94.24	0.0585	16.50	24.19	0.0600	12.85	24.49	-	-	-
	combined	1222.682	0.214	2.78	23.2	73.71	0.0609	18.06	24.67	0.0510	29.22	22.58	2.02	115.35	142.13
exponential	additive	1236.730	0.211	3.04	39.9	124.30	0.0982	16.19	31.34	16.6	14.16	407.43	-	-	-
	proportional	1229.725	0.212	2.89	29.4	99.66	0.0834	21.82	28.88	0.0538	16.38	23.19	-	-	-
	exponential	1229.725	0.212	2.89	29.4	100.70	0.0834	21.82	28.88	0.0538	16.36	23.19	-	-	-
	combined	1225.354	0.211	2.991	29.0	92.76	0.0914	19.69	30.23	0.0302	59.27	17.38	5.74	70.21	239.58

ภาคผนวก ข

ชุดคำสั่งโปรแกรม NONMEM ของ base model

\$PROBLEM PHENOBARBITAL_base model

:: 1-compartment disposition

:: Only PK data for tablet

:: First order absorption and elimination

:: Proportional residual error model

\$INPUT	ID	; Patient ID
	VISI	; Visit
	DAT1=DROP	; Date
	TIME	; Time (h)
	TAD=DROP	; Time after dose (h)
	DV	; Dependent variable (mg/L)
	AMT	; Dose amount (mg/dose)
	SS	; Steady state
	II	; Interdose interval
	MDV	; Missing dependent variable
	AGE	; Age (year)
	BW	; Body weight (kg)
	SEX	; Sex
	PHT	; Phenytoin
	VPA	; Valproic acid
	CBZ	; Carbamazepine
	CRCL	; Creatinine clearance (mL/min)

```

        ALB                ; Albumin (g/L)

        AST                ; Aspartate aminotransferase (u/L)

        ALT                ; Alanine aminotransferase (u/L)

$DATA    PB.csv          ; Data input file

        IGNORE=#        ; Ignore non-data rows

$SUBROUTINE ADVAN2 TRANS2 ; Specify subroutine

                                ; 1-comp, 1- order absorption and elimination

$PK

;; Disposition parameters

TVCL = THETA(1)                ; Population typical clearance (L/h)

CL  = TVCL*(1+ETA(1))          ; Individual clearance

                                ; IIV proportional

TVV  = THETA(2)                ; Population typical central distribution volume (L)

V    = TVV*(1+ETA(2))          ; Individual central distribution volume

                                ; IIV proportional

TVKA = THETA(3)                ; absorption rate constant (h-1)

KA  = TVKA*(1+ETA(3))          ; IIV proportional

K=CL/V

KA=KA

THALF=0.693/K

V=CL/K

;; First order rate constants (h-1)

S2 = V

```

\$ERROR

CP = A(2)/V ; Plasma concentration of drug
 DEL = 0
 IF(CP.LE.0) DEL = 0.0005 ; Protection against division with 0
 IPRED = CP + DEL ; Individual prediction PK
 Y = IPRED + (IPRED * EPS(1)) ; Model predicted observed PK value

:: Diagnostic parameters

W = SQRT(SIGMA(1,1)) * IPRED ; Proportional error PK
 IRES = DV-IPRED ; Individual residual
 IWRES = IRES/W ; Individual weighted residual

:: Initial estimates Theta and Omega

\$THETA (0,0.8) ; CL (L/h)
 \$THETA (0,27) ; V (L)
 \$THETA (1.33 FIXED) ; KA (h⁻¹)
 \$OMEGA 0.09 ; CL_VAR
 \$OMEGA 0 FIXED ; V_VAR
 \$OMEGA 0 FIXED ; KA_VAR
 \$SIGMA 0.09 ; Prop_RUV_CP

\$ESTIMATION

MAXEVAL=9999 ; Number of evaluations
 PRINT=5 ; Print every 5th iteration
 METHOD=1 ; Estimation method: 1=First Order Conditional
 (FOCE)
 INTER ; Estimation with interaction between ETA's and
 EPS's


```
$COV PRINT=E ; Estimating the covariance matrix
UNCONDITIONAL ; Enables covariance step despite warnings

$TABLE ID VISI TIME DV AMT PRED IPRED IWRES K KA V THALF CWRES NOPRINT
ONEHEADER FILE=sdtab1

$TABLE ID VISI CL V KA ETA1 ETA2 ETA3 NOPRINT ONEHEADER FILE=patab1

$TABLE ID VISI SEX PHT VPA CBZ NOPRINT ONEHEADER FILE=catab1

$TABLE ID VISI AGE BW CRCL ALB AST ALT NOPRINT ONEHEADER FILE=cotab1
```

ภาคผนวก ข

ชุดคำสั่งโปรแกรม NONMEM ของ final model

\$PROBLEM PHENOBARBITAL_final model

:: 1-compartment disposition

:: Only PK data for tablet

:: First order absorption and elimination

:: Proportional residual error model

\$INPUT	ID	; Patient ID
	VISI	; Visit
	DAT1=DROP	; Date
	TIME	; Time (h)
	TAD=DROP	; Time after dose (h)
	DV	; Dependent variable (mg/L)
	AMT	; Dose amount (mg/dose)
	SS	; Steady state
	II	; Interdose interval
	MDV	; Missing dependent variable
	AGE	; Age (year)
	BW	; Body weight (kg)
	SEX	; Sex
	PHT	; Phenytoin
	VPA	; Valproic acid
	CBZ	; Carbamazepine
	CRCL	; Creatinine clearance (mL/min)

ALB ; Albumin (g/L)
 AST ; Aspartate aminotransferase (u/L)
 ALT ; Alanine aminotransferase (u/L)
 \$DATA PB.csv ; Data input file
 IGNORE=# ; Ignore non-data rows
 \$SUBROUTINE ADVAN2 TRANS2 ; Specify subroutine
 ; 1-comp, 1- order absorption and elimination
 \$PK
 ;; Covariate test : VPA on CL
 IF(VPA.EQ.0)CLVPA = 1 ; no use (No)
 IF(VPA.EQ.1)CLVPA = (1+THETA(4)) ; use (Yes)
 CLCOV = CLVPA
 ;; Disposition parameters
 TVCL = THETA(1)*(1+THETA(5)*(BW-57)) ; Population typical clearance (L/h),linear model
 for BW
 CL = TVCL*CLCOV*(1+ETA(1)) ; Individual clearance
 ; IIV proportional
 TVV = THETA(2) ; Population typical central distribution volume (L)
 V = TVV*(1+ETA(2)) ; Individual central distribution volume
 ; IIV proportional
 TVKA = THETA(3) ; absorption rate constant (h^{-1})
 KA = TVKA*(1+ETA(3)) ; IIV proportional
 K=CL/V
 V=CL/K

```

KA=KA

THALF=0.693/K

;; First order rate constants (h-1)

S2 = V

$ERROR

CP = A(2)/V ; Plasma concentration of drug

DEL = 0

IF(CP.LE.0) DEL = 0.0005 ; Protection against division with 0

IPRED = CP + DEL ; Individual prediction PK

Y = IPRED + (IPRED * EPS(1)) ; Model predicted observed PK value

;; Diagnostic parameters

W = SQRT(SIGMA(1,1)) * IPRED ; Proportional error PK

IRES = DV-IPRED ; Individual residual

IWRES = IRES/W ; Individual weighted residual

;; Initial estimates Theta and Omega

$THETA (0,0.8) ; CL (L/h)

$THETA (0,27) ; V (L)

$THETA 1.33 FIXED ; KA (h-1)

$THETA (-1,-0.004,5) ; THETA VPA on CL

$THETA (-0.0217,-0.009,0.0370) ; THETA BW on CL

$OMEGA 0.09 ; CL_VAR

$OMEGA 0 FIXED ; V_VAR

$OMEGA 0 FIXED ; KA_VAR

$SIGMA 0.09 ; Prop_RUV_CP

```

\$ESTIMATION

MAXEVAL=9999 ; Number of evaluations
PRINT=5 ; Print every 5th iteration
METHOD=1 ; Estimation method: 1=First Order Conditional
(FOCE)
INTER ; Estimation with interaction between ETA's and
EPS's
\$COV PRINT=E ; Estimating the covariance matrix
UNCONDITIONAL ; Enables covariance step despite warnings

\$TABLE ID VISI TIME DV AMT IPRED IWRES K KA V THALF CWRES NOPRINT

ONEHEADER FILE=sdtab51

\$TABLE ID CL V KA ETA1 ETA2 ETA3 NOPRINT ONEHEADER FILE=patab51

\$TABLE ID VISI SEX PHT VPA CBZ NOPRINT ONEHEADER FILE=catab51

\$TABLE ID AGE BW CRCL ALB AST ALT NOPRINT ONEHEADER FILE=cotab51

ภาคผนวก ฅ

การปรับขนาดยาฟีโนบาร์บิทัล

จากสูตร :

$$\text{Maintenance dose} = \frac{\text{CL/F} \times \text{C}_{\text{ss}} \times \tau}{\text{S}}$$

จากแบบจำลองที่ทำนายได้ :

$$\text{CL/F (L/h)} = 0.224 \times (1 - (0.229 \times \text{VPA})) \times (1 + 0.0105 \times (\text{BW} - 57))$$

เมื่อ CL/F คือ อัตราการกำจัดยาของฟีโนบาร์บิทัล (ลิตรต่อชั่วโมง)

C_{ss} คือ ความเข้มข้นของระดับยาฟีโนบาร์บิทัลในเลือด (มิลลิกรัมต่อลิตร)

τ คือ ระยะห่างของการให้ยา (dosing interval)

S คือ chemical form (ยาฟีโนบาร์บิทัลในรูปแบบยารับประทาน เท่ากับ 1)

VPA คือ ยาวัลโปรอิกแอซิด (ไม่ใช้ร่วม = 0, ใช้ร่วม = 1)

BW คือ น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)

ขนาดยาฟีโนบาร์บิทัลที่เหมาะสม เพื่อให้ความเข้มข้นของระดับยาฟีโนบาร์บิทัลในเลือด (C_{ss}) อยู่ในช่วงการรักษา คือ 15-40 มิลลิกรัมต่อลิตร มีดังนี้

ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาวัลโปรอิกแอซิดร่วม

Body weight (kg)	Maintenance dose of phenobarbital (mg/day)
31-40	90-150
41-50	90-180
51-60	90-180
61-70	90-210
71-80	120-240
81-90	120-270
91-100	120-270
101-110	150-300

ผู้ป่วยที่ได้รับยาวัลโปรอิกแอซิดร่วม

Body weight (kg)	Maintenance dose of phenobarbital (mg/day)
31-40	60-120
41-50	60-120
51-60	90-150
61-70	90-150
71-80	90-180
81-90	90-210
91-100	90-210
101-110	120-240

หมายเหตุ : - จากข้อมูลส่วนใหญ่เป็นการใช้ยาฟีโนบาร์บิทัลร่วมกับยากันชักชนิดอื่นหลายชนิด ผลที่วิเคราะห์ได้จึงเกิดจากการวิเคราะห์รวม ไม่ได้แยกวิเคราะห์ระหว่างยาฟีโนบาร์บิทัลกับยาชนิดใดชนิดหนึ่ง

- การปรับขนาดยาตามตารางข้างต้นเหมาะกับผู้ป่วยที่มีลักษณะ ดังนี้

1. ผู้ป่วยโรคลมชักอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยที่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติ ได้แก่ ค่า CrCL, albumin, ระดับเอนไซม์ AST และ ALT อยู่ในระดับปกติ

- ทั้งนี้การปรับขนาดยาต้องพิจารณาอาการหรือสภาวะโรค และการตอบสนองในการรักษาของผู้ป่วยแต่ละรายร่วมด้วย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวอัญชลี อรรถอินทรีย์ เกิดเมื่อวันที่ 2 พฤศจิกายน พ.ศ. 2526 สถานที่เกิดโรงพยาบาล
เสนา จังหวัดพระนครศรีอยุธยา สำเร็จการศึกษาเภสัชศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับสอง) คณะ
เภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต ในปี พ.ศ. 2552 เข้าทำงานในตำแหน่งเภสัชกร โรงพยาบาล
บางปะกอก 9 อินเตอร์เนชั่นแนล กรุงเทพมหานคร ปี พ.ศ. 2552 – 2554 เข้าศึกษาต่อในหลักสูตร
เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปี
การศึกษา 2554