

การประมาณระดับยาเคมีในซีรัมที่สภาวะคงที่โดยแบบจำลองประชากร

โดย

นางพรพิริกษ์ สุวรรณ

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974 – 464 – 497 – 4

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

PREDICTION OF STEADY – STATE SERUM LITHIUM
CONCENTRATIONS BY POPULATION MODELS

By

Pornpirak Suwan

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree

MASTER OF PHARMACY

Program of Clinical Pharmacy

Graduate School

SILPAKORN UNIVERSITY

2004

ISBN 974 – 464 – 497 – 4

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร อนุมัติให้วิทยานิพนธ์ เรื่อง “การประมาณระดับยาลิ
เทียมในซีรัมที่สภาวะคงที่โดยแบบจำลองประชากร” เสนอโดย นางพรพิริกษ์ สุวรรณ เป็นส่วน
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

.....

(รองศาสตราจารย์ ดร.จิรวรรณ คงคล้าย)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

วันที่เดือน.....พ.ศ. 2547

ผู้ควบคุมวิทยานิพนธ์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.มนัส พงศ์ชัยเดชา

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

คณะกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นลินี พุณทรัพย์)

...../...../.....

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.มนัส พงศ์ชัยเดชา)

...../...../.....

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ อารณี ไชยคำ)

...../...../.....

K 43550009: สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

คำสำคัญ: ลิเทียม / การประมาณระดับยาลิเทียม / แบบจำลองประชากร

พรพิริกษ์ สุวรรณ: การประมาณระดับยาลิเทียมในซีรัมที่สภาวะคงที่โดยแบบจำลองประชากร (PREDICTION OF STEADY – STATE SERUM LITHIUM CONCENTRATIONS BY POPULATION MODELS) อาจารย์ผู้ควบคุมวิทยานิพนธ์: ศศ.ดร.มนัส พงศ์ชัยเดชา 71 หน้า ISBN 974 – 464 – 497 – 4

การศึกษา เรื่องการประมาณระดับยาลิเทียมในซีรัมที่สภาวะคงที่โดยแบบจำลองประชากรในครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ เปรียบเทียบค่าอคติ (Bias) และ ค่าความแม่นยำ (Precision) ของการประมาณระดับยาลิเทียมในซีรัมที่สภาวะคงที่โดยวิธีแบบจำลองประชากรที่เลือกแล้วปรับใหม่กับวิธีของ ยูกว่า เปปิน เซดิน เฮอร์มีเยน โลเบล และวนิดา โดยใช้การศึกษาแบบใช้การสังเกตข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลจิตเวชนครราชสีมาราชธานี จำนวน 95 คนและข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก จำนวน 153 คน นำมาใช้ปรับปรุงแบบจำลองประชากร และเลือกแบบจำลองประชากรที่มีค่าอคติและค่าความแม่นยำต่ำที่สุดเป็นตัวแทน แบบจำลองประชากรสำหรับผู้ป่วยจิตเวชไทย เก็บข้อมูลผู้ป่วยเพิ่มเติมอีกจำนวน 30 ราย นำมาทดสอบแบบจำลองประชากรที่เลือกแล้วกับแบบจำลองต้นแบบ

ผลการศึกษาวិเคราะห์พบว่าแบบจำลองประชากรที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยจิตเวชไทยคือแบบจำลอง Yukawa ที่ปรับแล้ว ดังนี้ กรณี ผู้ป่วยอายุ < 50 ปีคำนวณCLจาก $CL (L/day) = 36.5 + (0.242 \times TBW (kg) - 7.79)/Scr (mg/dL)$ กรณี ผู้ป่วยอายุ ≥ 50 ปีคำนวณCLจาก $CL (L/day) = 28.9 + (0.220 \times TBW (kg) - 6.71)/Scr (mg/dL) - 0.634 \times (age (ปี) - 50)$ และเมื่อได้ CL นำไปคำนวณต่อหา $C_{ss}^{min} (mEq/L) = Dose (mEq/day)/CL (L/ day)$ และ จากการปรับแบบจำลองประชากรของยูกว่า พบว่า ให้ ค่าอคติ $-0.0004(95\%CI-0.030,0.029)$ และค่าความแม่นยำ $0.24 (95\%CI 0.209,0.261)$ ซึ่งต่ำที่สุด เมื่อนำมาทดสอบค่าอคติและค่าความแม่นยำอีกครั้งกับผู้ป่วย 30 คน โดยเปรียบเทียบกับแบบจำลองอื่นๆ พบว่าแบบจำลองที่ปรับแล้วมีค่า อคติ $0.03 (95\%CI -0.013, 0.075)$ และมีค่าความแม่นยำ $0.12 (95\%CI 0.095, 0.140)$ ซึ่งต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับแบบจำลองอื่น เมื่อทดสอบความแตกต่างของค่าอคติของแบบจำลองที่ปรับแล้วกับแบบจำลองอื่นทีละคู่ พบว่าแบบ จำลองที่ปรับแล้วมีค่าอคติต่ำกว่าแบบจำลองอื่นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ส่วนการทดสอบความแตกต่างของค่าความแม่นยำพบว่ากับแบบจำลองของโลเบล มีค่าความแม่นยำไม่ต่างกัน ($p = 0.063$) ต่างจากแบบจำลองของยูกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.002$) และต่างจากแบบจำลองอื่น อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$)

จากผลการศึกษาที่ได้ สรุปได้ว่าแบบจำลองของยูกว่าเมื่อนำมาปรับใหม่เป็นแบบจำลองที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยจิตเวชไทยสามารถทำนายได้แม่นยำและเที่ยงตรงกว่าแบบจำลองเดิมของยูกว่า โลเบล เซดิน เปปิน เฮอร์มีเยน และวนิดา

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

บัณฑิตวิทยาลัยมหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2547

ลายมือชื่อนักศึกษา

ลายมือชื่ออาจารย์ผู้ควบคุมวิทยานิพนธ์

K 43550009: MAJOR: CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: LITHIUM/POPULATION MODEL/PREDICTED LITHIUM LEVEL

PORNPIRAK SUWAN: PREDICTED OF STEADY-STATE SERUM LITHIUM CONCENTRATION BY POPULATION MODELS THESIS ADVISOR: ASST. PROF. MANAT PONGCHAIDECHA, Ph.D. 71 pp. ISBN 974 – 464 – 497 – 4.

The objective of this research was to compare bias and precision of prediction of steady-state serum lithium concentrations between the conventional population models, Yukawa, Pepin, Zetin, Lobeck, Jermian, Wanida models, and the modified population models of these conventional models. The models were modified based on retrospective observational data obtained from 248 subjects (95 inpatients and 153 out patients). The selection of modified models were performed according to their bias and precision, the lowest of these values in a particular model indicating the best modified model. Additional prospective data obtained from 30 subjects were used for validating the best modified model and conventional models.

The best model for Thai psychiatric patients was the modified Yukawa model that estimated the clearance based on the following equations; if age < 50 years, $CL (L/day) = 36.5 + (0.242 \times TBW (kg) - 7.79)/Scr (mg/dL)$; if age ≥ 50 years, $CL (L/day) = 28.9 + (0.220 \times TBW (kg) - 6.71)/Scr(mg/dL) - 0.634 \times (age (years) - 50)$. The modified Yukawa produced the lowest bias, -0.0004 (95%CI-0.03, 0.02) and precision, 0.24 (95%CI 0.209,0.261). The estimated parameter was used for predicting the trough concentration of lithium via a formulation $C_{ss}^{min} (mEq/L) = Dose (mEq/day)/CL (L/ day)$. When bias and precision of the modified Yukawa model and other models were compared (Test data n = 30). Bias and precision of the modified Yukawa were 0.03 (95%CI -0.013,0.075) and 0.12 (95%CI 0.095,0.140). Bias of the modified Yukawa was the lowest and significantly different from other models ($p < 0.001$). Precision of the modified Yukawa model was also the lowest (0.12) and different from the Yukawa model ($p=0.002$) and the other models ($p < 0.001$), but not different from the Lobeck model ($p=0.063$)

In conclusion, the findings suggested that the best population model for Thai psychiatric patients is the modified Yukawa model as compared with Yukawa, Lobeck , Zetin , Jermian , Pepin and Wanida models.

Program of clinical Pharmacy Graduate School, Silpakorn University Academic Year 2004

Student's signature

Thesis Advisors' signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. มนัส พงศ์ชัยเดชา ที่กรุณาให้คำแนะนำที่ดี ให้
กำลังใจ เป็นที่ปรึกษา และควบคุมการวิจัย ทำให้วิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ ผู้อำนวยการ โรงพยาบาลจิตเวชนครราชสีมา ราชสีมาราชนครินทร์ นายแพทย์ศักดา
กาญจนาวีโรจน์กุล ที่อนุญาตให้เก็บข้อมูลสำหรับการวิจัยในโรงพยาบาล

ขอขอบพระคุณ เกศจักรวิรัช ลักคนสุวรรณ ที่ให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ และให้เวลา
ในการทำงานวิจัยขึ้นนี้อย่างเต็มที่

ขอขอบพระคุณ พี่ชายและพี่สะใภ้ ที่คอยรับส่งผู้วิจัยตลอดระยะเวลาที่ต้องพบอาจารย์ที่
ปรึกษาเกี่ยวกับงานวิจัย

ท้ายสุดขอขอบคุณสามี และลูกๆ ที่สนับสนุนให้เวลาและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัย ทำให้วิทยา
นิพนธ์นี้สำเร็จลงได้

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
สมมุติฐานของการวิจัย.....	4
ขอบเขตการวิจัย.....	4
คำนิยามศัพท์และวิธีการคำนวณตามแบบจำลอง.....	4
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	9
ลิเทียม.....	9
เภสัชวิทยาคลินิกของลิเทียมและการรักษา.....	9
เภสัชจลนพลศาสตร์ของลิเทียม.....	11
การนำลิเทียมมาใช้ทางคลินิก.....	14
ช่วงการรักษาของลิเทียม.....	15
ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนพลศาสตร์ของลิเทียม.....	16
อันตรกิริยาระหว่างยาของลิเทียม.....	17
วิธีประมาณขนาดการใช้ยาลิเทียมในผู้ป่วย.....	20
การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	26
3 วิธีการดำเนินการวิจัย.....	29
วิธีที่ใช้ศึกษาค้นคว้า.....	29
ลักษณะของข้อมูลที่ศึกษา.....	29
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	30

บทที่	หน้า
วิธีการดำเนินการวิจัย.....	30
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	32
4 ผลการวิจัยและอภิปรายผล.....	34
ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	35
ส่วนที่ 2 ข้อมูลการปรับแบบจำลองประชากรแต่ละแบบจำลอง.....	38
ส่วนที่ 3 ข้อมูลการหาค่าความคลาดเคลื่อนของแบบจำลองที่เลือกแล้ว และเปรียบเทียบกับแบบจำลองเดิม	43
ส่วนที่ 4 แสดงการ plot ค่าการทำงานและค่าที่วัดได้จริง	45
5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	55
สรุปผลการวิจัย	55
วิจารณ์ผลการวิจัย.....	57
ข้อเสนอแนะ	60
บรรณานุกรม	61
ภาคผนวก	
ภาคผนวก ก ทะเบียนรวบรวมรายชื่อผู้ป่วยที่มีการตรวจระดับลิเทียมใน ซีรัมและซีรัมครีเอตินิน	66
ภาคผนวก ข แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยลิเทียม	67
ภาคผนวก ค ตัวอย่างการใช้โปรแกรม Excel ปรับแบบจำลอง.....	69
ภาคผนวก ง ตัวอย่างหนังสือขออนุมัติเก็บข้อมูลวิจัย	70
ประวัติผู้วิจัย	71

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของลิเทียม	14
2	ปัจจัยที่มีผลต่อระดับลิเทียมในซีรัม	20
3	ขนาดยาลิเทียมคาร์บอเนตที่ต้องการเพื่อให้ระดับยาในซีรัมได้ 0.6 – 1.2 mEq/L (Cooper และ คณะ 1979)	21
4	แสดงค่าอคติและค่าความแม่นยำของแต่ละแบบจำลองโดย ยูกว่า และ คณะ	27
5	เปรียบเทียบค่าอคติและค่าความแม่นยำโดย Taright และคณะ	27
6	ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง	35
7	ข้อมูลอื่น ๆ ของผู้ป่วย	37
8	เปรียบเทียบค่าอคติ(Bias)และค่าความแม่นยำ(Precision) ของแต่ละวิธี	38
9	แสดงค่าอคติ(Bias)และค่าความแม่นยำ(Precision) ของแต่ละแบบ จำลอง	43
10	เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าอคติของแบบจำลองที่ปรับใหม่และ เลือกแล้วกับแบบจำลองอื่น (n=30)	44
11	เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าความแม่นยำของแบบจำลองที่ปรับ ใหม่และเลือกแล้วกับแบบจำลองอื่น(n=30)	44
12	แสดงค่าการขจัดออกของลิเทียม	58

สารบัญกราฟ

กราฟที่		หน้า
1	กราฟ plot ระหว่างค่าจากการวัดและค่าจากการทำนายโดยแบบจำลองยูกว่า...	45
2	กราฟ plot ระหว่างค่าจากการวัดและค่าจากการทำนาย โดยแบบจำลองเปป็น...	45
3	กราฟ plot ระหว่างค่าจากการวัดและค่าจากการทำนายโดยแบบจำลองเซติน....	46
4	กราฟ plot ระหว่างค่าจากการวัดและค่าจากการทำนายโดยแบบจำลองเจอร์เมียน	46
5	กราฟ plot ระหว่างค่าจากการวัด และค่าจากการทำนายโดยแบบจำลองโลเบค...	47
6	กราฟ plot ระหว่างค่าจากการวัด และค่าจากการทำนายโดยแบบจำลองวนิดา...	47
7	กราฟ plot ระหว่างค่าจากการวัดและค่าจากการทำนาย โดยแบบจำลองยูกว่าที่ ปรับแล้ว.....	48
8	กราฟ plot ระหว่างค่าจากการวัดและค่าจากการทำนาย โดยแบบจำลองเปป็นที่ ปรับแล้ว.....	48
9	กราฟ plot ระหว่างค่าจากการวัดและค่าจากการทำนาย โดยแบบจำลองเซตินที่ ปรับแล้ว.....	49
10	กราฟ plot ระหว่างค่าจากการวัดและค่าจากการทำนายโดยแบบจำลองเจอร์ เมียนที่ปรับแล้ว.....	49
11	กราฟ plot ระหว่างค่าจากการวัดและค่าจากการทำนายโดยแบบจำลองโลเบคที่ ปรับแล้ว.....	50
12	กราฟ plot ระหว่างค่าจากการวัดและค่าจากการทำนาย โดยแบบจำลองวนิดาที่ ปรับแล้ว.....	50
13	plot ค่าจากการวัดและค่าจากการทำนายโดยแบบจำลองยูกว่าที่ปรับแล้วใน การทดสอบแบบจำลอง.....	51
14	plot ค่าจากการวัดและค่าจากการทำนายโดยแบบจำลองเปป็นในการทดสอบ แบบจำลอง.....	51
15	plot ค่าจากการวัดและค่าจากการทำนายโดยแบบจำลองยูกว่าในการทดสอบ แบบจำลอง.....	52
16	plot ค่าจากการวัดและค่าจากการทำนายโดยแบบจำลองเซตินในการทดสอบ แบบจำลอง.....	52

กราฟที่		หน้า
17	plot ค่าจากการวัดและค่าจากการทำนายโดยแบบจำลองเจอร์เมียนในการทดสอบแบบจำลอง.....	53
18	plot ค่าจากการวัดและค่าจากการทำนายโดยแบบจำลองโลเบคในการทดสอบแบบจำลอง.....	53
19	plot ค่าจากการวัดและค่าจากการทำนายโดยแบบจำลองวนิดาในการทดสอบแบบจำลอง.....	54

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ลิเทียม (Lithium) เป็นยาที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้เพื่อรักษาภาวะคัมคลั่งแบบเฉียบพลัน (Acute Mania) และใช้เพื่อป้องกันและรักษาอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วย Bipolar^{1, 2} ลิเทียมถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็ก ส่วนของเจจูนัมและไอเลียม³ อาหารไม่มีผลรบกวนการดูดซึมของลิเทียม รูปแบบของยาที่แตกต่างกันในแง่ยาเม็ดและแคปซูล จะทำให้ความสามารถในการละลายและแตกตัวของยาต่างกันยาน้ำจะให้ระดับยาในซีรัมสูง เร็วกว่ายาเม็ด แต่ไม่มีความสำคัญทางคลินิก⁴ ลิเทียมคาร์บอเนตทั้งชนิดเม็ดและแคปซูล จะถูกดูดซึมได้ (Bioavailability) 95 – 100 % กรณีที่เป็นชนิดออกฤทธิ์เนิ่น (Extended Release Tablet) จะถูกดูดซึมได้ 60 – 90 % และกรณีที่เป็นยาน้ำ (liquid) Lithium Citrate จะสามารถถูกดูดซึมได้ 100%

ผลิตภัณฑ์ลิเทียมในประเทศไทยมีเฉพาะลิเทียมคาร์บอเนต แคปซูลชนิดละลายทันที รูปแบบยาเม็ดและแคปซูลของลิเทียม จะพบระดับยาสูงสุดในซีรัมภายใน 0.5 – 2 ชั่วโมง^{5,6} (t_{max}) การดูดซึมจะเกิดขึ้นโดยสมบูรณ์ภายใน 6-8 ชั่วโมง และมีการศึกษาพบว่าเกลือที่แตกต่างกัน และรูปแบบที่แตกต่างกันของลิเทียม ไม่มีผลต่อระดับยาในซีรัมที่สภาวะคงที่ (Steady State)⁷ มีรายงานว่าระหว่าง 6 - 10 ชั่วโมง ของการรับประทานยาลิเทียม ความเข้มข้นของลิเทียมในซีรัมจะเปลี่ยนแปลงไม่คงที่ ขึ้นกับการดูดซึมยา และการกระจายไปตามเนื้อเยื่อต่างๆ ดังนั้น จึงนิยมใช้เวลาที่ 12 ชั่วโมง หลังจากการรับประทานยาเป็นตัวบอกระดับยาในซีรัมโดยเฉลี่ย ที่สภาวะคงที่ ซึ่งค่านี้พบว่ามีความแตกต่างระหว่างบุคคลสูงมาก⁴ ลิเทียมไม่จับกับพลาสมาโปรตีน (Plasma Proteins) กระจายได้ในส่วนที่เป็นน้ำของร่างกาย ค่าการกระจายตัวของลิเทียมในคนอ้วนจึงน้อยกว่าคนน้ำหนักปกติ นอกจากนี้ ปัจจัยทางพันธุกรรม (Genetic faction) ก็มีผลต่อการกระจายตัวของลิเทียม โดยทั่วไปแล้วที่สภาวะคงที่การกระจายตัวเริ่มต้นของลิเทียมประมาณ 0.7 – 1.4 L/kg⁶ ลิเทียมไม่ถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับและส่วนมากจะขับออกทางปัสสาวะ⁸ การขับออกทาง น้ำลาย เหงื่อและอุจจาระ พบในปริมาณน้อยมาก ค่าครึ่งชีวิตในการขจัดของลิเทียมประมาณ 18-36 ชั่วโมง แต่โดยเฉลี่ยพบว่าจะอยู่ที่ประมาณ 19 ชั่วโมง ค่าการขจัดของลิเทียม (Lithium Clearance) จะอยู่ในช่วง 10-40 ml/min⁹⁻¹¹

ในช่วงหลังแนวโน้มการใช้ลิเทียมในต่างประเทศลดลงเปลี่ยนมาใช้เป็น Valproic acid แทน เนื่องจากลิเทียมเป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (Narrow Therapeutic Index) และเกิดอาการพิษที่รุนแรง จึงมีความจำเป็นที่จะต้องอาศัยอาการทางคลินิก ร่วมกับการติดตามระดับยาในซีรัมอย่างใกล้ชิด ประกอบการดูแลผู้ป่วย อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ อาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว อาการทางระบบอื่นๆ เช่น มือสั่น กล้ามเนื้ออ่อนแรง ปัสสาวะบ่อย กระหายน้ำบ่อยและอาการข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษจากลิเทียม เช่น อาเจียน ถ่ายเหลวรุนแรง มือสั่นรุนแรง พุดไม่ชัด กลืนไม่ได้ ปัสสาวะไม่ออกไวต่อการถูกกระตุ้น (Hyperreflexia) ไม่รู้สึกตัว ชัก โคม่าและเสียชีวิตได้

ในประเทศไทยโดยเฉพาะอย่างยิ่งในโรงพยาบาลจิตเวชนครราชสีมาราชสีมาราชนครินทร์ อัตราการใช้ลิเทียมยังสูงกว่า ยาอื่นๆ ในกลุ่มเดียวกันแต่เนื่องจาก คุณสมบัติของลิเทียมที่มีค่าทางเภสัชจลนพลศาสตร์แปรปรวนมากระหว่างบุคคล (large interindividual variation) และผู้ป่วยที่สภาวะโรคต่างกันก็ต้องการระดับยาในซีรัมเพื่อการรักษาต่างกันไปด้วย¹² เช่น ผู้ป่วยที่อยู่ในช่วงของการมีอาการ (Acute Mania) ต้องการระดับยาในซีรัม 0.9 – 1.4 mEq/L ส่วนผู้ป่วยที่ใช้ลิเทียมเพื่อป้องกันภาวะแมนเนีย (Mania) ต้องการระดับยาในซีรัมที่ต่ำกว่า ส่งผลให้ผู้ป่วยแต่ละรายมีความต้องการขนาดลิเทียมที่แตกต่างกัน^{13,14} ระดับยาลิเทียม 0.4 -1.3 mEq/L ที่สภาวะคงที่ จำเป็นมากสำหรับความสัมฤทธิ์ผลในการรักษา Schizoaffective ที่สภาวะคงที่ (Steady State) ระดับยาลิเทียมที่เวลา 12 -16 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยามือสุดท้ายถ้าน้อยกว่า 0.2 mEq/L พบว่าผู้ป่วยที่เคยตอบสนองดีต่อ ลิเทียม จะมีอาการกลับเป็นซ้ำประมาณ 60% ถ้าระดับยา 0.4 – 0.59 mEq/L พบอาการกลับเป็นซ้ำ 15% และระดับยา 0.6 – 1 mEq/L พบอาการกลับเป็นซ้ำ 20%¹

โดยทั่วไปแล้วขนาดการใช้ยา ลิเทียมเริ่มต้นในผู้ใหญ่จะแนะนำ 300-900 mg/day แบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง และค่อยๆ เพิ่มขนาดยาทุก 7-14 วัน จนกว่าจะได้ระดับยาในซีรัมตามที่ต้องการและมีการศึกษาพบว่า การเพิ่มลิเทียม 8.12 (lithium carbonate 300 mg) mmole/day จะเพิ่มระดับลิเทียมในซีรัมได้ 0.3 ± 0.1 mEq/day¹⁵ แต่อย่างไรก็ตามขนาดยาที่ประมาณกันอยู่โดยทั่วไปนี้ ได้จากการประมาณขนาดการใช้ยาในผู้ใหญ่ที่มีน้ำหนักตัวเฉลี่ย 70 kg เป็นเกณฑ์¹⁶ ดังนั้นในผู้ป่วยที่น้ำหนักมากกว่าหรือน้อยกว่านี้ ขนาดยาที่ประเมินได้จะให้ระดับยาในซีรัมไม่ตรงตามที่ต้องการและเนื่องจากลิเทียมเป็นยาที่ช่วงของการรักษาแคบ ขนาดยาที่สูงเกินไปอาจทำให้เกิดอาการพิษหรืออาการข้างเคียง ในขณะที่ขนาดยาที่ต่ำเกินไปจะไม่ได้ผลในการรักษา ซึ่งจะนำไปสู่ความไม่ร่วมมือในการใช้ยาจากผู้ป่วย จึงได้มีความพยายามต่างๆ มากมายในการกำหนดวิธีการในการประมาณขนาดการใช้ยาลิเทียมในผู้ป่วยแต่ละราย มีหลายการศึกษาที่สรุปว่าการใช้แบบจำลอง (Model) ทาง

เภสัชจลนพลศาสตร์ในการประมาณขนาดการใช้ยาลิเทียมในผู้ป่วยจิตเวช เพื่อกำหนดระดับยาในซีรัมให้ผลที่น่าพึงพอใจมากกว่าในการประมาณขนาดการใช้ยาโดย Empiric Dosing Method^{17,24}

มีรายงานการศึกษาพบว่าการใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนพลศาสตร์ ในการประมาณขนาดการใช้ยาจะทำให้สามารถปรับระดับยาให้อยู่ในช่วงของการรักษาภายในเวลา 5 วัน ในขณะที่การใช้ Empiric Dosing Method จะต้องใช้เวลาถึง 12 วัน จึงจะสามารถทำให้ระดับยาในซีรัมอยู่ในช่วงของการรักษาได้ และส่งผลให้ผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้แบบจำลอง ในการประมาณขนาดใช้ยาใช้เวลาอยู่ใน Acute Care Unit สั้นกว่าที่ใช้ Empiric Dosing Method²⁵

สำหรับในผู้ป่วยจิตเวชไทยได้เคยมีการทดลองใช้วิธีการของ Single point ซึ่งใช้หลักการของ test dose method ในการประมาณขนาดการใช้ยาพบว่าได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจ (Success Rate ประมาณ 37.5%)²⁶ และวิธีการค่อนข้างยุ่งยากไม่สะดวกในการปฏิบัติเพราะผู้ป่วยทุกรายก่อนให้ยาต้องมีช่วงปราศจากยาลิเทียม (Free lithium) และให้ขนาดทดสอบ (test dose) แพทย์ส่วนใหญ่ จึงนิยมใช้วิธีการให้ยาแบบทดลองให้และตรวจระดับยาในซีรัม ปรับขนาดยาไปเรื่อยๆ จนได้ขนาดยาที่ให้ระดับยาในซีรัมที่ต้องการซึ่งต้องใช้เวลาประมาณ 10 – 14 วัน และต้องเจาะเลือดหลายครั้ง ผู้วิจัยจึงต้องการปรับปรุงแบบจำลอง (model) ทางเภสัชจลนพลศาสตร์เพื่อให้ได้แบบจำลองใหม่ที่ดีที่สุด ที่สามารถใช้ได้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยจิตเวชไทย ทำให้สามารถกำหนดขนาดยาเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยหรือ ทำนายระดับยาในซีรัมจากขนาดที่ให้อยู่ได้ และจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องพบว่า วิธีการ test dose method^{27,28} ยุ่งยากในการนำมาใช้ปฏิบัติจริง เพราะต้องมีช่วงปราศจากยาลิเทียม และระดับยาในซีรัมจะสามารถปรับได้เฉพาะตามที่ระบุมาใน nomogram สูงหรือต่ำกว่านั้นไม่ได้ ในทางปฏิบัติแล้วมีผู้ป่วยบางรายต้องการระดับยาในซีรัมสูง หรือต่ำกว่าช่วงที่กำหนดใน nomogram ผู้วิจัยจึงคิดว่าการใช้แบบจำลองประชากร (population model) จะสามารถใช้ได้ง่ายและเหมาะสมกว่าการใช้วิธีให้ขนาดทดสอบ (test dose methods) แบบจำลองประชากรมีทั้งที่ใช้วิธีทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของประชากร (population pharmacokinetics) เช่นวิธีการของ ยูกาว่า (Yukawa model) เปปิน (Pepin model) เจอร์เมียน (Jermian model) และใช้หลักของคณิตศาสตร์ เช่น เซติน (Zetin model) โลเบค (Lobeck model) วานิดา (Wanida model) ในการสร้างแบบจำลอง²⁹⁻³³

เนื่องจากการศึกษาของ ยูกาว่า (Yukawa) ในผู้ป่วยจิตเวชญี่ปุ่น ซึ่งเป็นชาวเอเชีย เช่นเดียวกับชาวไทยโดยได้ทดสอบเปรียบเทียบ กับหลายแบบจำลอง แล้วพบว่าค่าอคติ (bias) และ ค่าความแม่นยำ (precision) ในการประมาณระดับยาในซีรัมโดยแบบจำลองประชากรที่ใช้วิธีทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของประชากร เช่น วิธีการ ยูกาว่าไม่ต่างจาก วิธีการแบบจำลองประชากรของเปปิน และมีความแม่นยำและเที่ยงตรงในการทำนายขนาดยาสูงกว่าวิธีการแบบจำลองประชากรของเจอร์เมียน³⁴ ผู้วิจัยจึงเกิดแนวคิดในการนำแบบจำลองของ ยูกาว่า เจอร์เมียน เซติน โลเบค

วนิดา เปป็น มาปรับปรุงและเป็นต้นแบบในการสร้างแบบจำลองที่ให้ค่าอคติ (Bias) และค่าความแม่นยำ (Precision) ต่ำที่สุดเพื่อเลือกแบบจำลองที่ปรับแล้วเป็นแบบจำลองที่ไม่ซับซ้อน ใช้งานง่าย มีค่าอคติ และค่าความแม่นยำต่ำที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับแบบจำลองที่ปรับแล้วทั้ง 6 แบบ เป็นแบบจำลองประชากรที่จะนำมาใช้สำหรับผู้ป่วยจิตเวชไทย และเมื่อได้แบบจำลอง 1 แบบที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยจิตเวชไทยแล้ว จะมีการนำไปทดสอบค่าอคติ และค่าความแม่นยำเปรียบเทียบกับแบบจำลองดั้งเดิมทั้ง 6 แบบจำลอง เพื่อให้มั่นใจว่า แบบจำลองที่ปรับแล้วและเลือกมาเป็นแบบจำลอง ที่เหมาะสมและดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยจิตเวชไทย.

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เปรียบเทียบค่าอคติ (Bias) และ ค่าความแม่นยำ (Precision) ของการประมาณระดับยา lithium ในซีรัมที่สภาวะคงที่ โดยวิธีแบบจำลองประชากรที่เลือกแล้วปรับใหม่กับวิธีของยูกว่า เปป็น เซดิน เจอร์มีน โลบค และวนิดา

สมมุติฐานการวิจัย

การประมาณระดับยา lithium ในซีรัมที่สภาวะคงที่ โดยแบบจำลองประชากรที่ปรับใหม่และถูกเลือกจะมีค่าอคติ และ ค่าความแม่นยำ ต่ำกว่าค่าอคติ และ ค่าความแม่นยำที่ได้จากการประมาณระดับยา lithium ในซีรัมที่สภาวะคงที่ โดยแบบจำลองของ ยูกว่า เปป็น เจอร์มีน เซดิน วนิดา และ โลบค

ขอบเขตการวิจัย

เป็นการศึกษาเชิง Observation Study โดยแบ่งการศึกษาออกเป็น 2 ระยะ ดังนี้

ระยะที่ 1 ศึกษาข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาแบบผู้ป่วยในและมีการใช้ lithium ในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2545 – วันที่ 31 ธันวาคม 2545 ในโรงพยาบาลจิตเวชนครราชสีมา ราชนครินทร์ ที่มีข้อมูลระดับยาในซีรัม ที่สภาวะคงที่และข้อมูลลักษณะประชากรครบถ้วน และข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกในช่วงวันที่ 18 พฤศจิกายน 2545 – 31 ธันวาคม 2545 ที่มีผลการตรวจระดับยา หน้าไต และมีความร่วมมือในการใช้ยาดี

ระยะที่ 2 ศึกษาข้อมูลแบบ ไปข้างหน้าอีก 30 ราย ของผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาแบบผู้ป่วยในและมีการใช้ lithium ในช่วงตั้งแต่วันที่ 15 ตุลาคม 2546 ในโรงพยาบาลจิตเวชนครราชสีมา ราชนครินทร์ ที่มีข้อมูลระดับยาในซีรัม ที่สภาวะคงที่และข้อมูลลักษณะประชากรครบถ้วน ที่เข้ามารับการรักษา จนได้ข้อมูลครบ 30 ราย

คำนิยามศัพท์และวิธีการคำนวณตามแบบจำลอง

1. CL_{cr} หมายถึง ค่าการทำงานของไต (Renal function) คำนวณได้จากสมการ Cockcroft and Gault³⁹

$$CLcr = \frac{(140 - \text{age}) \times IBW}{Scr \times 72} \quad \text{กรณีผู้ชาย}$$

$$CLcr = \frac{(140 - \text{age}) \times IBW}{Scr \times 72} \times 0.85 \quad \text{กรณีผู้หญิง}$$

IBW = Ideal body weight หมายถึงน้ำหนักที่ควรจะเป็นคำนวณได้จากสมการดังนี้

$$IBW(\text{male}) = 50\text{kg} + (2.3 \times \text{heights in inches over 5 ft})$$

$$IBW(\text{female}) = 45.5\text{kg} + (2.3 \times \text{heights in inches over 5 ft})$$

ถ้าน้ำหนักจริงน้อยกว่า IBW ให้ใช้น้ำหนักจริงในการคำนวณ

ถ้าน้ำหนักจริงมากกว่าร้อยละ 30 ของ IBW ให้ใช้ Adjusted Ideal Body Weight

$$\text{Adjusted Ideal Body Weight} = IBW + 0.25 (\text{น้ำหนักจริง} - IBW)$$

$$Scr (\text{mg/dL}) = \text{Serum creatinine}$$

2. ระดับยาที่เข้มข้นต่ำสุดที่สภาวะคงที่ วัดได้จากผู้ที่ได้รับยาในขนาดเดิมติดต่อกันไม่น้อยกว่า 7 วันและวัดตั้งแต่ 10 ชั่วโมง หลังจากให้ยาครั้งสุดท้าย และ ก่อนให้ยาครั้งต่อไป

3. ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เข้มข้น หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เข้มข้นวันละ 1 ครั้งขึ้นไป

4. ค่าอคติ (Bias) หมายถึง ค่าที่บอกถึงความถูกต้องแม่นยำของการทำนาย โดยเป็นการประมาณขนาดความคลาดเคลื่อนของค่าทำนายกับค่าที่เป็นจริงได้จากการคำนวณจากสูตร $\text{mean error}(me)$ ถ้าวัดน้อยแสดงว่ามีความคลาดเคลื่อนของค่าจริงจากค่าทำนายน้อย³⁶

$$me = \frac{\sum (\text{observed} - \text{predicted})}{N}$$

observed หมายถึง ค่าระดับยาที่เข้มข้นในซีรัมที่วัดจากการวัดจริง

predicted หมายถึง ค่าระดับยาที่เข้มข้นในซีรัมที่วัดจากการคำนวณโดยใช้แบบจำลอง

N หมายถึง จำนวนครั้งของการทดสอบ

5. ค่าความแม่นยำ (Precision) หมายถึง ค่าที่บอกถึงความเที่ยงตรงของการทำนาย ถ้าวัดน้อยแสดงว่ามีความแม่นยำมากทำนายครั้งใดก็จะได้ค่าใกล้เคียงกัน ได้จากการคำนวณจากสูตร $\text{root mean square error}^{36}$ (rmse)

$$rmse = \sqrt{mse}$$

$$mse = \text{mean square error คำนวณได้ดังนี้}$$

$$\text{mse} = \text{me}^2 + \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N ((Pe_i - me))^2$$

6. แบบจำลองของ วนิดา คำนวณได้จากสมการดังนี้³³

$$\text{Dose} = (177.71 \times \text{level}) + (4.63 \times \text{Wt.}) + 402.06$$

level = ระดับยาที่นิยมในซีรัม

Wt. = น้ำหนักตัวเป็น kg.

7. แบบจำลองของเปป็น คำนวณได้จากสมการดังนี้^{23,24}

1. a. Male IBW (kg) = 50 + 2.3 x heights in inches over 5 ft

b. Female IBW (kg) = 45.5 + 2.3 x heights in inches over 5 ft

2. a. Male CLcr (mL/min) = [140 - age (yr)] x IBW (kg) / [72 x Scr (mg/dL)]

b. Female CLcr (mL/min) = (male CLcr) x 0.85

3. CL (mL/min) = CLcr (mL/min) x 0.235

4. $t_{1/2} = t_{1/2}(\text{normal}) / [1 - fe (1 - \text{CLcr (mL/min)} / 100)]$

$t_{1/2}$: patient's elimination half-life

$t_{1/2}(\text{normal})$: normal elimination half-life (= 22h)

fe: fraction eliminated unchanged in urine (=0.95)

Scr (mg/dL) = Serum creatinine

5. $ke (h^{-1}) = \ln 2 / t_{1/2}(h) = 0.693 / t_{1/2}(h)$

ke: elimination rate constant

6. $Vd (L) = CL (L/h) / ke (h^{-1})$

Vd: apparent distribution volume

7. $C_{ss}^{\min} (mEq/L) = F \cdot \text{Dose (mEq)} \cdot e^{-ke \cdot \tau} / Vd (L) / (1 - e^{-ke \cdot \tau})$

C_{ss}^{\min} : predicted minimum serum lithium concentration

F: bioavailability (= 1), τ : dosing interval

8. แบบจำลองของเซติน คำนวณได้จากสมการดังนี้²⁹

1. $\text{Dose}_{\text{pred}}(\text{mg/day}) = 486.8 + 746.83 \times C_{ss} (mEq/L) - 10.08 \times \text{Age (yr)}$
 $+ 5.92 \times \text{TBW (kg)} + 92.01 \times \text{Status} + 147.80 \times \text{Sex}$
 $- 74.73 \times \text{TCA}$

$Dose_{pred}$: predicted daily dose of lithium carbonate or citrate

C_{ss} : target concentration of lithium

Status: inpatient = 1, outpatient = 0

Sex: male = 1, female = 0

TCA: tricyclic antidepressant (use = 1, nonuse = 0)

9. แบบจำลองของโลเบค จำนวนได้จากสมการดังนี้³¹

$$1. \text{Dose (mg/day)} = 1233.63 - 10.08 \times \text{Age (yr)} + 5.92 \times \text{TBW (kg)} \\ + 92.01 \times \text{Status} + 147.80 \times \text{Sex} - 74.73 \times \text{TCA}$$

Dose: daily dose of lithium carbonate or citrate to achieve serum lithium concentration of 1 mEq/L

Status: inpatient = 1, outpatient = 0

Sex: male = 1, female = 0

TCA: tricyclic antidepressant (use = 1, nonuse = 0)

$$2. C_{ss}^{\min} \text{ (mEq/L)} = \text{Dose}_{\text{actual}} \text{ (mg/day)} / \text{Dose (mg/day)}$$

C_{ss}^{\min} : predicted minimum serum lithium concentration

$Dose_{\text{actual}}$: actual daily dose of lithium carbonate or citrate

10. แบบจำลองของเจอร์เมียน จำนวนได้จากสมการดังนี้³⁰

$$1. a. \text{Male LBW (kg)} = 1.10 \times \text{TBW (kg)} - 128 \times \text{TBW}^2 \text{ (kg)} / \text{Ht}^2 \text{ (cm)}$$

$$b. \text{Female LBW (kg)} = 1.07 \times \text{TBW (kg)} - 148 \times \text{TBW}^2 \text{ (kg)} / \text{Ht}^2 \text{ (cm)}$$

LBW (kg) = Lean body weight

TBW (kg) = Total body weight

Ht. (cm) = Height

$$2. a. \text{Male CLcr (ml/min)} = [140 - \text{age (yr)}] \times \text{TBW (kg)} / [72 \times \text{Scr (mg/dL)}]$$

$$b. \text{Female CLcr (ml/min)} = (\text{Male CLcr}) \times 0.85$$

$$3. \text{CL (L/h)} = (0.0093 \times \text{LBW (kg)}) + (0.0885 \times \text{CLcr (L/h)})$$

$$4. C_{ss}^{\min} \text{ (mEq/L)} = \text{Dose (mEq/day)} / \text{CL (L/day)}$$

C_{ss}^{\min} : predicted minimum serum lithium concentration

$$5. \text{Dose}_{\text{predl}} \text{ (mEq/day)} = C_{ss} \text{ (mEq/L)} \cdot \text{CL (L/day)}$$

$Dose_{\text{predl}}$: predicted daily lithium dose

11. แบบจำลองของ ชูกาว่า จำนวนได้จากสมการดังนี้³⁴

1. a. Age <50 (yr)

$$CL \text{ (L/day)} = 31.6 + [0.225 \times TBW \text{ (kg)} - 7.79] / Scr \text{ (mg/dL)}$$

b. Age \geq 50 (yr)

$$CL \text{ (L/day)} = 31.6 + [0.225 \times TBW \text{ (kg)} - 7.79] / Scr \text{ (mg/dL)} - 0.634 \\ \times (\text{Age (year)} - 50)$$

TBW (kg) = Total body weight

Scr (mg/dL) = Serum creatinine

2. C_{ss}^{\min} (mEq/L) = Dose (mEq/day)/CL(L/ day)

C_{ss}^{\min} : predicted minimum serum lithium concentration

คำย่อ IBW, ideal body weight; CLcr, creatinine clearance; Scr, serum creatinine; TBW, total body weight.

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ลิเทียม

ลิเทียม เดิมเรียก lithia เป็นแร่ที่พบในหินธรรมชาติ (GK lithos, stone) ต่อมานักเคมีชาวอังกฤษ Humphry Davy ได้เปลี่ยนชื่อเรียกเป็น ลิเทียม และ ลิเทียม มีคุณสมบัติใกล้เคียงกับโซเดียมและโปแตสเซียมเป็น monovalent cation มีฤทธิ์ต้านอาการบ้าคลั่ง (Antimanic) ต้านอาการโรคจิต (Antipsychotic) ต้านอาการซึมเศร้า (Antidepressant)^{8,36-37}

1949 J.F.J Cade จิตแพทย์ชาวออสเตรเลีย พบว่า ลิเทียม สามารถนำมาใช้รักษาภาวะอารมณ์ บ้าคลั่ง (Mania) แต่ในสหรัฐอเมริกาแพทย์ส่วนใหญ่ยังคงเคลือบแคลงไม่เชื่อถือเนื่องจากเคยมีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการใช้ ลิเทียม จนกระทั่งในปี 1970 มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ใช้ ลิเทียม ด้วยความระมัดระวังพบว่าได้ผลดีในการรักษาและมีการรวบรวมข้อมูล Randomized Control Trials (RCT) ในช่วง 1960 และ 1970 พบว่า ลิเทียม ประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอก (placebo) อย่างมีนัยสำคัญในการลดอาการบ้าคลั่ง (Mania)³⁸ ปัจจุบัน ลิเทียม ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (USFDA) ให้ใช้ป้องกันภาวะ Bipolar disorder รักษา Manic Bipolar disorder (labeled used) และมีการนำมาใช้ในโรคอื่นๆ อีก (Unlabeled used) เช่น ซึมเศร้า (Depression) Neutropenia Vascular headache^{1,2}

ผลิตภัณฑ์ของ ลิเทียม ในสหรัฐอเมริกามีทั้งในรูปแบบของยาเม็ดละลายทันทีและยาเม็ดออกฤทธิ์เนิ่น (Sustained-released) ซึ่งอยู่ในรูปเกลือคาร์บอเนต และอยู่ในรูปของยาน้ำเชื่อมซึ่งอยู่ในรูปของเกลือซิเตรต ส่วนในประเทศไทยมีเฉพาะผลิตภัณฑ์ของยาเม็ดละลายทันที ซึ่งอยู่ในรูปของเกลือคาร์บอเนต ขนาด 300 มิลลิกรัมโดยลิเทียมคาร์บอเนต 1 เม็ด (300 มิลลิกรัม) เทียบเท่ากับ ลิเทียม 8.12 mEq (mmol)⁸

เภสัชวิทยาคลินิกของลิเทียมและการรักษา^{1,2,39}

ลิเทียม มีคุณสมบัติทาง physiochemical หลายประการที่คล้ายคลึงกับไอออนบวกในร่างกาย ลิเทียม เป็นธาตุชนิด monovalent ซึ่งอยู่ในตระกูลเดียวกับโซเดียมและโปแตสเซียม

มีความหนาแน่นของประจุใกล้เคียงกับแมกนีเซียม และแคลเซียม ในระยะแรกคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์ของ ลิเทียม อาจเกี่ยวข้องกับสารที่อ้อนบวกรในร่างกาย แต่จากการที่พบว่าการจัดลิเทียมออกจากร่างกายมีความแตกต่างจากอ้อนบวกรชนิดอื่นๆ ทำให้ทฤษฎีข้างต้นเป็นไปได้ยาก ทั้งยังพบว่าลิเทียม มีการกระจายตัวได้ทั้งในและนอกเซลล์ซึ่งดีกว่า อ้อนบวกรที่มีอยู่ในร่างกายอีกด้วย จากการศึกษาคาดว่าลิเทียม มีกลไกการออกฤทธิ์ที่อาจเป็นไปได้โดยสรุปมีดังนี้

1. เพิ่ม serotonergic transmission ซึ่งมีฤทธิ์คล้ายกับ antidepressant โดยเพิ่มการสร้าง serotonin และ desensitisation ที่ $5HT_2$ -receptor ทั้ง pre- และ postsynaptic
2. adrenergic effects มีผลทำให้เกิด down regulation ของ Beta-receptor ทั้ง pre- และ postsynaptic
3. เพิ่ม acetylcholine effects
4. เปลี่ยนแปลง signal transduction และ second messenger systems

a. ลด adenylate cyclase activity (โดยเฉพาะบางที่ อย่างจำเพาะเจาะจง) มีผลทำให้การสร้าง cAMP ลดลง และการทำงานของเซลล์ประสาทลดลง

b. ยับยั้ง inositol monophosphate โดยมีการตั้งสมมติฐานว่าในผู้ป่วย bipolar disorder จะมีการเร่งการเกิด turnover ของ inositol phospholipids

ในปัจจุบันเชื่อกันว่ากลไกการออกฤทธิ์ของลิเทียม เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลง second-messenger systems ของ cAMP, cGMP และ phosphatidylinositol รวมถึงการเพิ่มกระบวนการสร้างและทำลายสารสื่อประสาท เช่น nor epinephrine และ serotonin ลิเทียม ควบคุมการเมตาบอลิซึมของ phosphatidylinositol second-messenger system โดยการยับยั้งการสร้างใหม่ของ phosphatidylinositol 4,5-biphosphate จาก inositol 1-phosphate ดังนั้นจึงทำให้เซลล์ไม่เกิดการตอบสนองเมื่อมีการกระตุ้นที่ receptor ซึ่งพบว่าผลของ ลิเทียม ที่มีต่อกระบวนการนี้จะเกิดขึ้นเฉพาะในเซลล์สมองที่มีการทำงานมากเกินไปเท่านั้น จะไม่พบในเซลล์สมองที่ทำงานปกติ นอกจากนี้ ลิเทียมยังมีกลไกการออกฤทธิ์อีกหลายอย่างดังที่กล่าวข้างต้น ที่อาจทำให้เกิดผลในการรักษาจึงไม่สามารถบอกได้อย่างแน่ชัดว่ากลไกใดกลไกหนึ่งที่เป็นกลไกหลักในการออกฤทธิ์ แต่จากความเชื่อที่ว่าผลจากการทำงานที่ไม่สมดุลในสมองเป็นต้นเหตุของการเกิดความคิดผิดปกติทางอารมณ์ทำให้เชื่อว่า ลิเทียม สามารถรักษาโรคได้โดยช่วยในการปรับสมดุลของหน้าที่ทางสรีรวิทยาในสมองโดยผ่าน secondary system นั้นเอง

เภสัชจลนพลศาสตร์ของลิเทียม

การดูดซึม

ลิเทียมถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กส่วนของเจจูนัมและไอลิเยม การดูดซึมจะลดน้อยลงตามความยาวของลำไส้ บริเวณลำไส้ใหญ่ส่วนนั้นแทบจะไม่มี การดูดซึมเลย³ อาหารไม่มีผลรบกวนการดูดซึมของลิเทียม รูปแบบของยาที่แตกต่างกันในแง่ยาเม็ดและแคปซูล จะทำให้ความสามารถในการละลายและแตกตัวของยาต่างกัน ยาน้ำจะให้ระดับยาในซีรัมสูงเร็วกว่ายาเม็ด แต่ไม่มีความสำคัญทางคลินิก⁴ ลิเทียมคาร์บอเนตทั้งชนิดเม็ดและแคปซูล ถูกดูดซึมได้ (Bioavailability) 95-100% กรณีที่เป็นชนิดออกฤทธิ์เนิ่น (Extend Release tablet) จะถูกดูดซึมได้ 60-90% และกรณีที่เป็นยาน้ำ (liquid) Lithium Citrate ถูกดูดซึมได้ 100% ในรูปแบบของยาเม็ดและแคปซูลพบระดับยาสูงสุดในซีรัมภายใน 0.5-3 ชั่วโมง (tmax) การดูดซึมจะเกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์ภายใน 6-8 ชั่วโมง มีบางการศึกษาพบว่าจะดูดซึมได้อย่างสมบูรณ์ที่เวลา 1-6 ชั่วโมง ส่วน ลิเทียม ที่อยู่ในรูปของยาเม็ดออกฤทธิ์เนิ่น (Sustained Release) พบระดับยาสูงสุดในซีรัม (tmax) ภายใน 2-6 ชั่วโมง หลังจากรับประทาน (บางการศึกษาระบุว่าต้องใช้ เวลาประมาณ 4-12 ชั่วโมง) ลิเทียม ในรูปแบบยาน้ำ (Lithium Citrate) จะถูกดูดซึมได้เร็วกว่า และให้ระดับยาสูงสุดในซีรัมที่เวลา 15-60 นาที จากการศึกษาพบว่าเกลือที่แตกต่างกันของ ลิเทียม ไม่มีผลต่อระดับยาในซีรัมที่สภาวะคงที่ (Steady State)⁷ มีรายงานว่าระหว่าง 6-10 ชั่วโมงของการรับประทานยา ลิเทียม ความเข้มข้นของลิเทียม ในซีรัมจะเปลี่ยนแปลงไม่คงที่ขึ้นกับการดูดซึมยา และการกระจายยาไปตามเนื้อเยื่อต่างๆ ดังนั้น จึงนิยมใช้เวลาที่ 12 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยา เป็นตัวบอกระดับยา ในซีรัมโดยเฉลี่ยที่สภาวะคงที่

การให้ลิเทียม พร้อมอาหารจะทำให้การดูดซึมช้าลง ทำให้ระดับยาในซีรัมสูงขึ้นอย่างช้าๆ แต่ไม่มีผลลดปริมาณยาที่จะถูกดูดซึมทั้งหมด (total amount) สามารถลดอาการไม่พึงประสงค์หลายๆ อย่างของ ลิเทียม ลงได้ เช่น การสั่น คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย ปัสสาวะบ่อยนอกจากนี้ยังพบว่า การให้ ลิเทียม ชนิดออกฤทธิ์เนิ่น (Sustain Release) จะลดอาการข้างเคียงดังกล่าวได้ด้วยแต่อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาพบว่าลิเทียม ชนิดออกฤทธิ์เนิ่น จะเกิดอาการข้างเคียงเรื่องการถ่ายเหลวสูงกว่าลิเทียม มาตรฐานทั่วไป^{6,40}

การกระจายตัว

การกระจายตัวของลิเทียมนิยมอธิบายด้วย open, 2-compartment model ลิเทียมไม่จับกับพลาสมาโปรตีน กระจายได้ดีในส่วนที่เป็นน้ำของร่างกาย ค่าการกระจายตัว (Vd) ของลิเทียมในคน อ้วนจึงน้อยกว่าคนน้ำหนักปกติ

ลิเทียมจะกระจายอย่างรวดเร็วเข้าไปในเนื้อเยื่อต่อมธัยรอยด์ กระดูก และสมอง โดยที่ระดับความเข้มข้นของลิเทียม ในเนื้อเยื่อเหล่านี้จะสูงกว่าระดับลิเทียม ในซีรัม⁶ ประมาณ 50% ของ

ลิเทียมจะกระจายตัวอย่างช้าๆ ไปที่หัวใจ ปอด ไต และกล้ามเนื้อ ความเข้มข้นของ ลิเทียม ในเนื้อเยื่อเหล่านี้จะใกล้เคียงกับระดับยาในซีรัมที่สภาวะคงที่ทำให้สามารถอธิบายการกระจายตัวของลิเทียมด้วย 1-compartment model ลิเทียม จะกระจายเข้าไปได้ดีในน้ำลาย สัดส่วนความเข้มข้นของลิเทียม ในน้ำลายมีความแปรปรวนมากในระหว่างบุคคล แต่ที่สภาวะคงที่ (steady state) ในบุคคลเดียวกันจะมีความแปรปรวนของระดับยาในน้ำลายเพียงเล็กน้อย โดยทั่วไปความเข้มข้นของ ลิเทียม ในน้ำลายเป็น 2-3 เท่าของความเข้มข้นที่พบในซีรัม^{41,42}

ลิเทียม สามารถกระจายเข้าไปในเม็ดเลือดแดงได้ดี สัดส่วนความเข้มข้นของ ลิเทียม ในเม็ดเลือดแดงต่อระดับยาในซีรัม มีความแตกต่างกันมากระหว่างแต่ละบุคคล (interindividual variation) แต่ไม่ค่อยแตกต่างในบุคคลเดียวกัน (intraindividual variation) ระดับลิเทียม ในเม็ดเลือดแดงที่สภาวะคงที่ มีความเข้มข้นประมาณ 30-90 % ของระดับยาในซีรัม แต่โดยส่วนใหญ่จะมีความเข้มข้นประมาณ 50% หรือน้อยกว่า และสัดส่วนนี้มีแนวโน้มสูงขึ้นในผู้หญิง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงที่ตั้งครรภ์ นอกจากนี้ผู้ป่วย Bipolar เมื่อเทียบกับผู้ป่วย Unipolar และผู้ป่วยที่ไม่มีอาการเทียบกับผู้ป่วยที่มีอาการ ดูเหมือนว่าจะมีสัดส่วนของลิเทียม ในเม็ดเลือดแดงสูงกว่าด้วยแต่ก็ยังไม่สามารถบอกถึงความสำคัญทางคลินิกได้⁶

การกระจายตัวของ ลิเทียม ยังขึ้นอยู่กับปัจจัยทางพันธุกรรม (Genetic factor) ลิเทียมกระจายตัวไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกายได้ประมาณ 25-40% ของน้ำหนักตัว ซึ่งเทียบเท่ากับปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกาย (total body water) ที่สภาวะคงที่การกระจายตัวเริ่มต้นของลิเทียม ประมาณ 0.7-1 L/kg¹² และ 0.3-0.4 L/kg ใน ผู้สูงอายุ ในผู้สูงอายุค่าการกระจายตัว(Vd) ของลิเทียม จะลดต่ำลงเล็กน้อย⁶

เนื่องจาก ลิเทียม ไม่จับกับพลาสมาโปรตีน จึงสามารถผ่านรกได้อย่างอิสระทำให้ระดับยาในซีรัมลูกและแม่ใกล้เคียงกัน^{43,44}

การเปลี่ยนแปลงยา

ลิเทียม ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพที่ตับและส่วนมากจะขับออกทางปัสสาวะ^{6,8}

การขจัดออก

ลิเทียม ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพที่ตับ ถูกขจัดออกโดยผ่านทางไต การขจัดออกทางน้ำลาย เหงื่อ และอุจจาระพบในปริมาณน้อยมาก ลิเทียมยังสามารถพบได้ในน้ำนม ซึ่งมีค่าประมาณ 33-50% ของ ความเข้มข้นของลิเทียม ในซีรัม^{22,3} จึงแนะนำว่ามารดาที่รับประทานลิเทียม ไม่ควรให้นมลูก แต่ถ้าต้องการให้ต้องมีการประเมินสภาวะของน้ำในร่างกายเด็กโดยรอบคอบ^{43,44}

การขับ ลิเทียม ออกจากร่างกายเป็นไปตาม biphasic pattern โดยมีค่าครึ่งชีวิตเริ่มต้น (Initial half life) ประมาณ 5 ชั่วโมง และ Terminal beta half life ประมาณ 18-36 ชั่วโมง และค่า

ครึ่งชีวิต (half life) ในเด็กพบว่าใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ โดยสรุปค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดของลิเทียม ประมาณ 14-24 ชั่วโมง (เฉลี่ยประมาณ 19 ชั่วโมง) ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดของลิเทียม ในผู้สูงอายุ จะเพิ่มขึ้นเป็น 36 ชั่วโมง ซึ่งอาจสัมพันธ์กับค่า creatinine clearance ที่ลดลงในผู้สูงอายุ^{9,10}

มีบางการศึกษาพบว่าค่าครึ่งชีวิต (elimination half life) ของ ลิเทียม ของผู้ป่วย Unipolar I ประมาณ 2.4 วัน นานกว่าผู้ป่วย Bipolar II ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิต ของ ลิเทียม ประมาณ 1.5 วัน และผู้ป่วย Unipolar II ที่มีค่าครึ่งชีวิต ของ ลิเทียม ประมาณ 1.1 วัน⁴⁵

การขจัดลิเทียม เป็นสัดส่วนโดยตรง กับอัตราการกรองผ่านไต (glomerular filtration rate (GFR)) และปริมาณเลือดที่ไหลไปที่ไต ค่าการขจัดปกติของ ลิเทียม จะอยู่ในช่วง 10-40 ml/min คิดเป็นประมาณ 20-25% ของ creatinine clearance ในผู้ที่ไตปกติ 75-80% ของลิเทียม ถูกดูดซึมกลับที่ท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) โดยแย่งกับโซเดียมใช้ทั้ง active และ passive mechanism เมื่อมีภาวะที่ทำให้โซเดียมลดลง เช่น ในภาวะ hyponatremia, ปริมาณน้ำในร่างกายลดลง ร่างกายจะมีการทดแทนภาวะนั้น โดยการเพิ่มการ ดูดซึมกลับของโซเดียมที่ท่อไตส่วนต้นทำให้มีการดูดกลับของ ลิเทียม เพิ่มขึ้น ทำให้มีการลดลงของการขจัดออกทางไต จึงอาจนำไปสู่อาการ พิษ(toxicity) จากลิเทียม ที่เพิ่มขึ้นได้ นอกจากนี้การลดลงของหน้าที่ไตจากสาเหตุ pre-renal ซึ่งทำให้ลดอัตราการกรองผ่านไต เช่น การขาดน้ำการใช้ NSAID เป็นต้น การลดลงของหน้าที่ไตตามปกติเมื่อผู้ป่วยมีอายุเพิ่มขึ้น ก็ทำให้ค่าการขจัดของลิเทียมลดลง เช่นกัน นอกจากนี้ลิเทียม เองยังทำให้การขับออกของตัวเองลดลงโดยลดการกำจัดทางไตผ่านการยับยั้งการตอบสนองของไต ต่อ antidiuretic hormone และ aldosterone ซึ่งผลการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนนี้ ทำให้เกิดการยับยั้งการดูดโซเดียมกลับที่ท่อไตส่วนปลายทำให้ท่อไตส่วนปลายมีความเข้มข้นของลิเทียม สูงมาก ทำให้บริเวณนี้ของไตไวต่อการเกิดพิษต่อไต (nephrotoxic) จากลิเทียม มากที่สุด^{4,7,8,46}

จากการศึกษาผลของเชื้อชาติต่อ ค่าทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของลิเทียม โดย Wing YK และคณะในปี 1997⁴⁷ และ Lee CF และคณะในปี 1998⁴⁸ ให้ผลการศึกษาสอดคล้องกันว่าผู้ป่วยเอเชีย (ไต้หวัน จีน) มีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ไม่ต่างจากผู้ป่วยคอเคเซียนที่เคยมีการศึกษา มาแล้ว ดังนั้นจึงคาดว่า เชื้อชาติไม่มีผลต่อค่าทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของลิเทียม

ตาราง 1 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของลิเทียม

Lithium Pharmacokinetic Parameters	
Absorption	
Dosage form (Tmax)	Liquid (0.25-1 hrs.) Cap, tab (0.5-3 hrs.) Sustained release (2-6 hrs.)
Bioavailability	80-100%
Volume of distribution	0.7-1.0 L/kg
Metabolism	not metabolized
Elimination	renal elimination
Clearance	10-40 mL/min
Half-life	18-36 hrs.

การนำลิเทียมมาใช้ทางคลินิก ⁸

ข้อบ่งชี้ที่ USFDA รับรอง

Bipolar Disorder (Prophylactic)

Manic Bipolar Disorder (Treatment acute mania)

ข้อบ่งชี้อื่นๆ

Depression

Major Depression Disorder

Vascular Headache

ลิเทียม เป็นยาที่มี ช่วงของการรักษาแคบ(narrow therapeutic index) จึงจำเป็นต้องอาศัยอาการทางคลินิกร่วมกับการติดตามระดับยาในซีรัม ประกอบการดูแลผู้ป่วย การใช้ลิเทียม มักเริ่มที่ 600-1200 mg/day และค่อยๆ เพิ่มขนาดจนได้ระดับยาในซีรัมอยู่ระหว่าง 0.5-1.2 mEq/L การรักษาอาการmania ต้องการระดับยาใน ซีรัมสูงกว่าการใช้เพื่อป้องกันอาการ ลิเทียม มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 18-36 ชั่วโมง ดังนั้นจะใช้เวลาประมาณ 4-8 วัน จึงจะมีระดับยาในซีรัมเข้าสู่สภาวะคงที่ ดังนั้นการตรวจติดตามระดับยาในซีรัมของลิเทียม ควรทำหลังจากวันที่ 4-5 ของการใช้ ลิเทียม ในขนาดที่คงที่ และการเก็บตัวอย่างเลือดควรทำที่ 12 ชั่วโมง หลังจากได้รับยาในตอนเย็นก่อนที่จะได้รับยามื้อต่อไป ¹¹

อาการข้างเคียงจากการใช้ลิเทียม เป็นเรื่องที่พบได้บ่อยโดยเฉพาะเมื่อเริ่มใช้ และจะค่อยๆ ลดลง เมื่อเวลาผ่านไปหรือลดขนาดการใช้ลง อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ อาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร เช่น เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว เป็นต้น อาการมือสั่น อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ปัสสาวะบ่อย กระหายน้ำบ่อย ส่วนอาการข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการเกิด อาการพิษจากการใช้ลิเทียม คือ การอาเจียน และถ่ายเหลวอย่างรุนแรง มือสั่นรุนแรง พูดไม่ชัด กลืนไม่ได้ ปัสสาวะไม่ออก ไ่วต่อการถูกกระตุ้น (hyperreflexia) ไม่รู้สึกตัว ชัก และโคม่า อาการข้างเคียงจาก ลิเทียม จะเพิ่มขึ้น เมื่อระดับยาในซีรัมมากกว่า 1.5 mEq/L อาการพิษ ที่รุนแรงถึงชีวิตมักเกิดเมื่อระดับยาในซีรัมมากกว่า 3.5 mEq/L ถ้าผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกบอกรถึงอาการพิษจากลิเทียมที่รุนแรง ผู้ป่วยควรได้รับการพิจารณาให้ทำการฟอกเลือด (haemodialysis) ซึ่งหลังจากการทำฟอกเลือดแล้วระดับลิเทียม ในซีรัมจะกลับมาสูงได้อีก เนื่องจากลิเทียม ถูกส่งผ่านจาก second compartment เข้าสู่กระแสเลือด ดังนั้นผู้ป่วยควรได้รับการตรวจติดตามระดับยาในซีรัมและอาการพิษจากยาเป็นช่วงๆ^{3,6,11}

ช่วงการรักษา

ในทางคลินิกนั้นสามารถวัดระดับลิเทียม ในร่างกายได้จากทั้งในซีรัม น้ำลาย เม็ดเลือดแดง และน้ำตา แต่อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติจะวัดเฉพาะในซีรัมเนื่องจากไม่มีข้อมูลเพียงพอในด้านความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของลิเทียม ในน้ำลายหรือในเม็ดเลือดและการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย การติดตามระดับลิเทียม ในซีรัมมักทำเพื่อให้มั่นใจว่าระดับยาเริ่มต้นที่ให้ผู้ปวยนั้นจะทำให้ได้ระดับยาในซีรัมที่เพียงพอในการรักษา รวมทั้งการติดตามการเกิดพิษ การให้ความร่วมมือของผู้ป่วย รวมทั้งการทำนายการให้ขนาดยาครั้งแรกแก่ผู้ป่วยโดยใช้เทคนิคทางเภสัชจลนพลศาสตร์ด้วย ช่วงของระดับลิเทียม ในซีรัมที่ใช้ในการรักษา พบว่าอยู่ในช่วง 0.5-1.5 mmol/L ซึ่งขึ้นอยู่กับระยะของโรคที่ทำการรักษาและกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา โดยทั่วไปผู้ป่วยมากกว่า 90% จะตอบสนองต่อระดับยาที่อยู่ในช่วง 0.5 - 1.2 mmol/L ส่วนระดับลิเทียมในซีรัมที่มากกว่า 1.2 mmol/L เป็นช่วงที่อยู่ในระดับ ที่จะทำให้เกิดพิษได้ ดังนั้นการที่จะให้ผู้ปวยรักษาด้วยระดับยาตั้งแต่ขนาดนี้ขึ้นไปจะต้องมีการคัดเลือกผู้ป่วยและมีการติดตามอาการอย่างใกล้ชิด¹² การติดตามระดับลิเทียม ในซีรัมจะต้องมีช่วงเวลาในการเจาะเลือดที่เหมาะสม ซึ่งปัจจุบันมีมาตรฐานให้มีการเจาะเลือดเพื่อทำการวัดระดับลิเทียม ที่เวลา 12 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยา เนื่องจากถ้าทำการเจาะเลือดก่อน 10-12 ชั่วโมง หลังจากที่ได้รับประทานยาจะทำให้ได้ค่าที่ไม่ถูกต้อง เพราะลิเทียม อาจจะยังอยู่ในระยะของการดูดซึมและการกระจายตัว (อาจเกิดจากความแตกต่างของเวลาในการละลายของยาในแต่ละบริษัท รวมถึงความแตกต่างของการดูดซึมในแต่ละบุคคลด้วย) ซึ่งพบว่าถ้ามีการเจาะวัดระดับยาที่ 8 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยาจะได้ระดับลิเทียม สูงกว่าที่การ

เจาะที่ 12 ชั่วโมง ประมาณ 20-25 % ซึ่งอาจทำให้การประเมินช่วงระดับลิเทียม ในการรักษาสูงกว่าความเป็นจริง ส่วนในกรณีที่มีการเจาะวัดระดับยาหลังจาก 12 ชั่วโมงไปแล้วพบว่าจะทำให้ได้ระดับลิเทียม ต่ำกว่าการเจาะที่ 12 ชั่วโมง ประมาณ 15-20% (เจาะที่เวลา 16 ชั่วโมง) ซึ่งอาจมีผลให้การประเมินช่วงระดับลิเทียม ที่ให้ผลในการรักษาต่ำกว่าความเป็นจริงนอกจากนี้การเจาะวัดที่ 12 ชั่วโมงหลังจากการรับประทานยา (trough concentration) จะมีความแปรปรวนของระดับลิเทียมในซีรัมน้อยกว่าการเจาะวัดที่ 6-8 ชั่วโมง หรือเมื่อมีการเจาะที่เวลาอื่นก็ตาม ซึ่งอาจทำให้การประเมินความสัมพันธ์ของระดับ ลิเทียม ในซีรัมกับการตอบสนองผิดไปได้

ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนพลศาสตร์ของลิเทียม

การเปลี่ยนแปลงทางสรีระวิทยา

ผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น^{3,12}

ผู้ป่วยเด็กจะมีปริมาตรการกระจายตัวและอัตราการกรองของโกลเมอรูลามากกว่าผู้ใหญ่ ทำให้ต้องมีการเพิ่มขนาดยาของ ลิเทียม ต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม เพื่อให้ได้ระดับยาในซีรัมใกล้เคียงกับผู้ใหญ่และพบว่าค่าครึ่งชีวิตของการขับออกจะสั้นกว่าผู้ใหญ่ ทำให้ผู้ป่วยเด็กจะให้ระดับยาถึงภาวะสมดุลที่เร็วกว่า

ระยะเวลาที่ใช้ในการปรับขนาดยาลิเทียม จนได้ระดับที่ต้องการนั้น อาจต้องใช้เวลาราว 6 สัปดาห์ ซึ่งในระหว่างนี้ควรมีการตรวจวัดระดับลิเทียม ทุกอาทิตย์จนกระทั่งได้ระดับที่ให้ผลการรักษาที่ต้องการ (0.6-1.2 mEq/L)

ผู้ป่วยสูงอายุ^{11,49}

ปัจจัยที่มีผลทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้น คือ การเสื่อมของการทำงานของร่างกายจากอายุที่มากขึ้น โรคทางระบบประสาทและภาวะการรับประทานยาจากภาวะการเจ็บป่วยของผู้ป่วยเอง การเสื่อมทางร่างกายจากอายุที่มากขึ้น เช่น การลดลงของปริมาณน้ำในร่างกาย ปริมาณเลือดไปเลี้ยงที่ไตลดลง รวมทั้งอัตราการกรองของโกลเมอรูล่าที่ลดลงด้วย ซึ่งการที่ปริมาณน้ำในร่างกายที่ลดลงทำให้ปริมาตรการกระจายตัวของ ลิเทียม ลดลงด้วย มีผลทำให้ระดับลิเทียม ที่อยู่ในซีรัมสูงขึ้น และจากการที่การทำงานของไตลดลงประมาณ 60% อันเนื่องมาจากการกำจัดครีเอตินินลดลง มีผลทำให้ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดลิเทียม เพิ่มขึ้น 50-100% เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า

ผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์^{3,11,46}

การใช้ลิเทียม ในระยะ 3 เดือนสุดท้ายของการตั้งครรภ์นั้นต้องมีการเพิ่มขนาดยาขึ้น เนื่องจากอัตราของเลือดที่ไหลไปที่ไตและอัตราการกรองผ่านไตเพิ่มขึ้น ทำให้มีการกำจัดลิเทียม เพิ่มมากขึ้นด้วย ควรหยุดยาหลังคลอดอีกประมาณ 3-7 วัน เพื่อลดโอกาสเกิดภาวะเป็นพิษ

ทั้งในมารดาหลังคลอดและทารก แล้วจึงเริ่มให้ ลิเทียม ใหม่ในขนาดที่ลดลงเท่ากับขนาดยาที่ให้ก่อนตั้งครรภ์

ภาวะการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์^{11,46}

การเปลี่ยนแปลงของภาวะทางอารมณ์มีผลต่อการกระจายตัวของลิเทียม ด้วย เนื่องจากอาการที่เปลี่ยนแปลงจะมีผลต่อสารชีวเคมีภายในเซลล์ทำให้มีความผิดปกติต่อทั้งโซเดียมและโปแตสเซียม รวมทั้งส่วนประกอบต่างๆ ภายในเซลล์ด้วย ดังนั้นในภาวะที่ผู้ป่วยมี acute mania อาจต้องให้ยาในขนาดที่เพิ่มขึ้น

หน้าไต⁴⁶

เมื่อน้ำที่ของไตลดลงอัตราการขจัดของลิเทียมจะลดลงด้วย ลิเทียม มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน แต่ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรังที่ทำการฟอกเลือดอาจให้ลิเทียม ได้โดยจะต้องมีการคัดเลือกผู้ป่วยและมีการติดตามการใช้ยาอย่างเคร่งครัด

อันตรกิริยาระหว่างยา^{3,11,50,51}

Diuretics

ความสมดุลของโซเดียมในร่างกายเป็นผลที่สำคัญในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาขับปัสสาวะกับ ลิเทียม ยาขับปัสสาวะที่มีการออกฤทธิ์ที่หลอดไตส่วนต้นจะมีผลต่อการกำจัด ลิเทียม เนื่องจากที่หลอดไตส่วนต้นนั้นกระบวนการดูดซึมกลับของโซเดียมและลิเทียม จะคล้ายกัน ส่วนที่หลอดไตส่วนปลายนั้นขบวนการดูดซึมกลับของโซเดียมและลิเทียม จะแตกต่างกัน ดังนั้นยาขับปัสสาวะที่มีการออกฤทธิ์ที่หลอดไตส่วนปลายส่วนใหญ่จึงไม่มีผลต่อการกำจัดลิเทียม ออกจากร่างกาย ส่วนยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์ที่ลูบและกลุ่ม potassium-sparing ยังมีรายงานขัดแย้งกันในเรื่องของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา แต่จากการศึกษาที่ผ่านมายากลุ่มนี้มีผลต่อการขับออกของ ลิเทียม น้อย อย่างไรก็ตามการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง

Thiazide diuretics

แม้ว่าการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์จะอยู่ที่หลอดไตส่วนปลายก็ตามแต่ผลการเกิดNatriuretic ซึ่งทำให้เกิดภาวะ sodium และ volume depletion จะมีผลทำให้ร่างกายเกิดการทดแทนการขาดนี้โดยเพิ่มการดูดซึมกลับโซเดียมที่หลอดไตส่วนต้นทำให้ลิเทียมถูกดูดซึมกลับเพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน จึงส่งผลให้การกำจัด ลิเทียม ของร่างกายลดลงโดยทางอ้อม จากการศึกษาพบว่าผลของยาขับปัสสาวะไทอะไซด์ที่มีต่อการลดลงของการกำจัดลิเทียมนั้นเป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดยาขับปัสสาวะที่ให้ โดยระยะเวลาที่เกิดผลนั้นประมาณ 1-2 สัปดาห์หลังจากให้ยาทั้งสองตัวร่วมกัน ซึ่งอาจมีผลทำให้เกิดพิษของ ลิเทียม ได้ แต่อย่างไรก็ตามสามารถนำผลนี้มาเป็นประโยชน์ในการรักษาได้เช่นในผู้ป่วยที่มีภาวะ Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus หรือใช้เพื่อ

เพิ่มประสิทธิผลของลิเทียม ในผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory manic-depressive และยังสามารถช่วยลดขนาด ลิเทียม ลงในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงที่มีต่อระบบทางเดินอาหารได้ รวมทั้งช่วยลดขนาด ลิเทียม ที่ใช้ในการรักษาด้วย ดังนั้นถ้าให้ยากลุ่มนี้ร่วมกับลิเทียม ควรจะลดขนาดยาลิเทียม ลงประมาณ 40%

Loop diuretics

ผลการเกิดปฏิกิริยากับลิเทียม นั้นพบน้อย แต่ผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้มักมีปัจจัยอื่นที่อาจทำให้เกิดพิษจากการใช้ ลิเทียม ได้ เช่น haemodynamic instability, fluid shift และ electrolyte abnormalities จึงควรระมัดระวังในการใช้ยากลุ่มนี้ร่วมกับ ลิเทียม

Osmotic diuretics

ผลขับปัสสาวะกลุ่มนี้จะให้ผลตรงกันข้าม โดยยากลุ่มนี้จะเพิ่มการกำจัดลิเทียม ออกจากร่างกายประมาณ 36%

Potassium-sparing diuretics

มีรายงานว่า spironolactone มีผลทำให้ระดับลิเทียม ลดลง ส่วน amiloride และ triamterene ไม่พบว่ามีรายงานการเกิดปฏิกิริยากับ ลิเทียม

Psychotropic medication

ลิเทียม มักมีการใช้ร่วมกับยากลุ่มนี้ในการควบคุม bipolar disorder จึงสามารถพบการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากลุ่มนี้กับ ลิเทียม ได้ การเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันที่พบมักเป็น pharmacodynamic mechanism ซึ่งทำให้เกิดภาวะเป็นพิษจากลิเทียม หรืออาจพบ idiosyncratic neurological phenomena ได้ ส่วนผลของยากลุ่มนี้ต่อค่าทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของลิเทียม นั้นพบเพียง 1 รายงานจากการที่ fluoxetine มีผลเพิ่มระดับลิเทียมในซีรัม (significance 4) แต่สำหรับยาตัวอื่น ๆ ที่มีการใช้ร่วมกับลิเทียมไม่ว่าจะเป็น sertraline paroxetine fluvoxamine และ citalopram ไม่พบผลที่มีต่อระดับลิเทียมในซีรัม นอกเหนือจากยากลุ่มนี้ ยากลุ่มอื่น เช่น MAOIs ไม่พบว่าเกิดปัญหาการใช้ยา ร่วมกับลิเทียม ส่วน trazodone, bupropion และ venlafaxine ยังไม่มีผลในการศึกษาในด้านนี้

Theophylline

จากการศึกษาพบว่า theophylline มีผลเพิ่มการขับออกของลิเทียม ที่ไต ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับ ลิเทียม อยู่ก็จำเป็นต้องให้ theophylline ร่วมด้วยอาจทำให้ระดับ ลิเทียม ในซีรัมลดลงซึ่งอาจทำให้ไม่ได้ผลในการรักษาและในทางตรงกันข้ามถ้าผู้ป่วยที่ได้รับทั้ง ลิเทียม และ theophylline กรณีที่หยุด theophylline อาจทำให้การขับออกของ ลิเทียม ที่ไตลดลงซึ่งมีผลทำให้ระดับลิเทียม ในซีรัมเพิ่มขึ้นจนเกิดพิษได้ ดังนั้นการใช้ยาสองตัวนี้ร่วมกันในกรณีใดก็ตามควรติดตามระดับ ลิเทียม ในซีรัมรวมทั้งควรมีการปรับขนาดยาให้เหมาะสมด้วย

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

ยาต้านการอักเสบกลุ่ม NSAIDs มีผลทำให้การกำจัด ลิเทียม ออกจากร่างกายลดลง โดยคาดว่าเกิดจากผลลดเลือดที่ไปเลี้ยงไตจากการยับยั้งการสร้าง prostaglandin มีผลทำให้เกิด sodium retention ซึ่งส่งผลให้เกิดการกั่งของลิเทียม ด้วย ยากลุ่มที่มีรายงานถึงการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับ ลิเทียม ได้แก่ diclofenac, ibuprofen, indomethacin(พบบ่อย), ketoprofen, naproxen, oxyphenylbutazone, phenylbutazone และ piroxicam ส่วน sulindac นั้นไม่พบรายงานการเกิดผลนี้อาจเนื่องจากถูกทำลายที่ไตได้เป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ ส่วน aspirin meloxicam มีผลต่อการกำจัด ลิเทียม ที่ไตและระดับ ลิเทียม ในซีรัมเพียงเล็กน้อยเท่านั้น

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors)

มีรายงานว่ายากลุ่มนี้ทำให้กระบวนการกำจัด ลิเทียม ทำงานได้ลดลง คาดว่าเกิดจากการที่ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยลด aldosterone level ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะ sodium depletion แล้วทำให้เกิดการกั่งของลิเทียม ด้วย หรืออาจเกิดจาก central dipsogenic effect ของ angiotensin II ซึ่งทำให้ร่างกายของผู้ป่วยไม่สามารถทดแทนน้ำที่สูญเสียไปได้ทำให้เกิดภาวะร่างกายขาดน้ำ ส่วนผลความเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษในผู้ป่วยยังไม่มีการศึกษาอย่างชัดเจนแต่ควรระวังในผู้ป่วยสูงอายุ ดังนั้น การใช้ยากลุ่มนี้ร่วมกับลิเทียม จึงควรมีการติดตามระดับลิเทียมในซีรัมด้วยโดยเฉพาะเมื่อเริ่มใช้ยากลุ่มนี้ใน 1-2 เดือนแรก

Calcium channel blockers

มีรายงานว่า diltiazem, verapamil ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษจากลิเทียม ได้ และทำให้เกิดอาการทางจิต จึงควรระวังในการใช้ยากลุ่มนี้ร่วมกับลิเทียม

Anticonvulsants

Carbamazepine เป็นยาสำคัญตัวหนึ่งที่ใช้แทน ลิเทียม ในการรักษา bipolar disorder และบ่อยครั้งที่มีการใช้ยานี้ร่วมกับลิเทียม ในกรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองไม่คืนักต่อยาตัวเดียว การศึกษาในหลายๆ การศึกษาทำให้ Patrick R และคณะ ในปี 1995 สรุปได้ว่าการให้ลิเทียม ร่วมกับ anticonvulsants ที่มีฤทธิ์เป็น mood stabilizers นั้นให้ผลดีต่อผู้ป่วยจิตเภทและผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ทนยาได้ดี อย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิด neurotoxic symptom เช่น tremors, confusion, nystagmus และ ataxia ในผู้ป่วยที่ได้รับ carbamazepine ร่วมกับ ลิเทียม แม้ว่าระดับยาของ carbamazepine จะอยู่ในช่วงในการรักษาก็ตาม ซึ่งคาดว่า ลิเทียม อาจไปเพิ่มผลการเกิด CNS toxicity จาก carbamazepine ได้ ดังนั้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาสองตัวนี้ร่วมกันอาจต้องมีการติดตามการใช้ยา เพื่อสังเกตการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้วย

Phenytoin มีรายงานว่าทำให้เกิดพิษจากลิเทียม เมื่อมีการใช้ร่วมกัน แต่ยังไม่มีความชัดเจนถึงอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวว่าเกิดจาก phenytoin หรือจากตัวผู้ป่วย หรือจากการใช้ ลิเทียม เอง แต่มีการศึกษาในหนู พบว่าการให้ยาสองตัวนี้ร่วมกันจะทำให้เพิ่มการสร้าง serotonin ซึ่งทำให้เกิด hyperactive behavior ได้

Sodium bicarbonate

มีรายงานว่า sodium bicarbonate มีผลต่อค่าทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของลิเทียม โดยมีผลทำให้ไม่สามารถควบคุมระดับลิเทียม ในซีรัมให้อยู่ในช่วงของการรักษาได้ โดยพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดกรดที่มีปริมาณของ sodium bicarbonate สูง ๆ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ sodium bicarbonate ชนิดเม็ดรับประทานจะมีผลเพิ่มการขับออกของลิเทียมประมาณ 27%

ตาราง 2 ปัจจัยที่มีผลต่อระดับลิเทียมในซีรัม⁵¹

Lower	Variation or no effect	Raise
Acetazolamide	Amiloride	ACE inhibitors
Aminophylline	Aspirin	Ibuprofen
Caffeine	Furosemide	Indomethacin
Osmotic diuretics	Sulindac	Chronic Lithium
Pregnancy		Phenylbutazone
Sodium supplement		Thiazide diuretics
		Dehydration
		Renal impairment
		Sodium loss
		Increasing age

วิธีการประมาณขนาดการใช้ยาลิเทียมในผู้ป่วย

การปรับขนาดยาเพื่อให้ได้ระดับยาตามที่ต้องการนั้นมีหลายวิธี มีจุดมุ่งหมายให้ได้ระดับยาในซีรัมที่ต้องการในวิธีการให้ยาที่คิดไว้ครั้งแรกซึ่งจะมีผลให้มีการตอบสนองต่อยาได้เร็วไม่เกิดพิษ วิธีการปรับขนาดยาควรถูกต้องและแม่นยำ จึงไม่ควรที่จะใช้ Empiric dosing โดยอาศัยเพียงการดูการตอบสนองของผู้ป่วยเท่านั้น จึงมีผู้พยายามคิดค้นสมการ เพื่อคำนวณขนาดการใช้ยาโดยประยุกต์ใช้หลักของสมการคณิตศาสตร์และหลักทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของยา ซึ่งมีอยู่หลายวิธี ดังนี้

1. Pharmacokinetic Approaches to dosing³

เนื่องจากที่สภาวะคงที่ ลิเทียม ใช้ first-order pharmacokinetic จึงใช้สมการด้านล่าง
ประมาณขนาดการใช้ยา

$$D = \frac{V_d K_e \tau C_{av, ss}}{F} = \frac{V_d (0.693/t_{1/2}) \tau C_{av, ss}}{F}$$

D = dose(ขนาดยาที่ต้องการ)

V_d = volume of distribution (range 0.5-1.2 L/kg)

k_e = elimination rate constant (calculated on the basis of renal clearance)

τ = dosing interval (โดยปกติคำนวณที่ 24 ชั่วโมง)

$C_{av, ss}$ = average desired steady-state serum concentration

F = fraction absorbed (โดยปกติจะมีค่าประมาณ 90%)

จากสมการจึงสามารถประมาณได้ว่าระดับยาในซีรัมเป็นส่วนหนึ่งโดยตรงกับขนาดยาที่เพิ่ม

หรือลด

2. Single-point methods²⁷

Cooper และ Simpson ได้อธิบายวิธีการประมาณขนาดการใช้ลิเทียม ต่อวัน โดยทำนายจากระดับยาในซีรัมที่เวลา 24 ชั่วโมง หลังจากได้ลิเทียม 600 mg test dose ซึ่งขนาดยาที่กำหนดไว้จะทำให้ได้ระดับยาในซีรัม 0.6 – 1.2 mEq/L

ตาราง 3 ขนาดยาลิเทียมคาร์บอเนตที่ต้องการเพื่อทำให้ระดับยาในซีรัมได้ 0.6 – 1.2 mEq/L L (Cooper และคณะ 1979)²⁶

24 –h serum [Li] after 600 mg test dose (mEq/L)	Dosage
< 0.05	1,200 mg tid
0.05-0.09	900 mg tid
0.10-0.14	600 mg tid
0.15-0.19	300 mg tid
0.20-0.23	300 mg tid
0.24-0.30	300 mg bid
> 0.30	300 mg bid*

* Be cautious

3. Multiple Point Method-Steady-State level Prediction²⁸

เป็นวิธีการที่ศึกษาโดย Perry และคณะ¹³ โดยให้ยาลิเธียม 1200 mg test dose และตรวจวัดระดับยาในซีรัมที่เวลา 12 และ 24 ชั่วโมง นำมาคำนวณหาค่าคงที่การขจัดออกของลิเธียม (Ke) ดังสมการต่อไปนี้

$$R = \frac{1}{1 - e^{-k_e \lambda}}$$

เมื่อ

$$k_e = \text{ค่าคงที่การขจัดออกของยา}$$

$$\lambda = \text{dosing interval ของ 1200 mg/day}$$

$$R = \frac{C^{ss} \lambda}{C * 12 \text{ h}}$$

$$C * 12 \text{ h} = \frac{DM * C^{ss} \lambda}{TD}$$

$$C^{ss} = \text{average serum concentration at steady state}$$

$$DM = \text{Maintenance dose}$$

$$TD = \text{Test dose}$$

แม้ว่าวิธีการ multiple point จะให้ค่าที่แม่นยำกว่า Single point แต่วิธีการเก็บตัวอย่างและคำนวณยุ่งยากไม่สะดวกในการปฏิบัติทางคลินิก จึงไม่เป็นที่นิยม

4. Repeated single-point method

วิธีนี้จะคล้ายกับวิธีที่ Single point method แต่จะให้ลิเธียม 2 ครั้งในขนาดยาที่เท่ากันและให้ระยะห่างของการให้ยาเท่ากับ dosing interval ที่ต้องการแล้วทำการหาระดับลิเธียม โดยใช้ Single-point determination ของแต่ละจุดที่ให้ยาซึ่งค่าคงที่ของการขับลิเธียม ออกจากร่างกายหาได้จากสมการ ดังต่อไปนี้

$$\frac{\ln [C_1 / (C_2 - C_1)]}{T} \quad \text{หรือ} \quad \frac{0.693}{T_{1/2}} = \frac{\ln [C_1 / (C_2 - C_1)]}{T}$$

$$k_e = \text{elimination rate constant}$$

$$T = \text{dosing interval}$$

$$T_{1/2} = \text{elimination half life}$$

$$C = \text{Concentration}$$

5. Prospective dosing protocol⁵²

ใช้สมการของ first-order kinetic ดังนี้

$$C^{ss} = \frac{(F)(DM)}{(CL)(\lambda)}$$

C^{ss}	=	average serum concentration at steady state
F	=	fraction of dose absorbed
DM	=	Maintenance dose
CL	=	Clearance
lamda	=	dosing interval

ความสัมพันธ์ระหว่าง ความเข้มข้นของลิเทียม ที่สภาวะคงที่และการกำจัดออกของลิเทียม อธิบายได้ดังสมการต่อไปนี้

$$C^{ss} = [1/(CL)] (K_c)$$

เมื่อ k_c เป็นค่าคงที่ที่ได้จาก $(F) (DM) / \text{lamda}$ ¹⁴

6. แบบจำลองของ เปป็น ^{23,29}

สมการสร้างขึ้นโดยอาศัยข้อมูลของ Population kinetic โดย เปป็น และ เซติน ซึ่งขนาดยา ที่คำนวณได้จะเป็นขนาดยาของ ลิเทียม คาร์บอเนตต่อวัน ⁵²

- Male IBW (kg) = 50 + 2.3 x height in inches over 5 ft
 - Female IBW (kg) = 45.5 + 2.3 x height in inches over 5 ft
- Male CLcr (ml/min) = [140- age (yr)] x IBW (kg) / [72 x Scr (mg/dL)]
 - Female CLcr (ml/min) = (male CLcr) x 0.85

Scr (mg/dL) = Serum creatinine

- CL (ml/min) = CLcr (ml/min) x 0.235
- $t_{1/2} = t_{1/2}(\text{normal}) / [1 - fe (1 - CLcr (\text{ml/min}) / 100)]$
 $t_{1/2}$: patient's elimination half-life
 $t_{1/2}(\text{normal})$: normal elimination half-life (= 22h)
fe: fraction eliminated unchanged in urine (=0.95)
- $ke (h^{-1}) = \text{Ln } 2 / t_{1/2}(h) = 0.693 / t_{1/2}(h)$

ke: elimination rate constant

- Vd (L) = CL (L/h) / ke (h⁻¹)

Vd: apparent distribution volume

- $C_{ss}^{\min} (\text{mEq/L}) = F \cdot \text{Dose (mEq)} \cdot e^{-ke \cdot \tau} / Vd (L) / (1 - e^{-ke \cdot \tau})$

C_{ss}^{\min} : predicted minimum serum lithium concentration

F : bioavailability (= 1), τ : dosing interval

7. แบบจำลองของเซติน^{19,23,29}

เซติน¹⁹ และคณะได้เสนอสมการคณิตศาสตร์อย่างง่ายเพื่อทำนายขนาดลิเทียม ที่ผู้ป่วยต้องการดังนี้

$$1. \text{Dose}_{\text{pred}} (\text{mg/day}) = 486.8 + 746.83 \times \text{Css} (\text{mEq/L}) - 10.08 \times \text{Age} (\text{yr}) \\ + 5.92 \times \text{TBW} (\text{kg}) + 92.01 \times \text{Status} + 147.80 \times \text{Sex} \\ - 74.73 \times \text{TCA}$$

$\text{Dose}_{\text{pred}}$: predicted daily dose of lithium carbonate or citrate

Css: target concentration of lithium

Status: inpatient = 1, outpatient = 0

Sex: male = 1, female = 0

TCA: tricyclic antidepressant (use = 1, nonuse = 0)

8. Regression techniques⁵³

Lesar และคณะ⁵³ ใช้หลักการของ regression สร้างสมการในการกำหนดขนาดยาสำหรับ

ผู้ป่วย

$$\text{Dose} = 9.56 - 1.19 (\text{Sex}) + 0.064 (\text{Weight, kg}) - 0.021 (\text{age, years}) \\ - 2.73 (\text{depression}) + 2.26 (\text{state}) + 0.035 (\text{CLcr})$$

เมื่อ

Sex = 1 สำหรับผู้ชาย = 0 สำหรับผู้หญิง

Depression = 1 เมื่อไม่มีอาการ, = 0 เมื่อมีอาการหรือใช้ TCA

State = 1 สำหรับ acute, = 2 สำหรับ non-acute

CLcr = ได้จากการคำนวณโดยสมการ Cockcroft and Gault

CLcr สำหรับผู้ชาย = $(140 - \text{Age})(\text{Weight}) / 72(\text{Serum Creatinine})$

CLcr สำหรับผู้หญิง = $(0.85) (140 - \text{Age})(\text{Weight}) / 72(\text{Serum}$

Creatinine)

Lesar และคณะได้ทำการเปรียบเทียบสมการนี้กับสมการของ เปปิน and เซติน พบว่าทำนาย actual dose ได้ดีกว่า เนื่องจากสมการของ เปปิน และ เซติน จะมีข้อจำกัดเมื่อใช้กับผู้ป่วยที่มี creatinine clearance มากกว่า 45 ml/min

9. แบบจำลองของวินิดา³³

วนิดา และคณะ³³ ได้ทำการทดลองและได้สมการทางคณิตศาสตร์อย่างง่ายสำหรับทำนายขนาดการใช้ยาลิเทียม ในผู้ป่วยจิตเวชไทยดังนี้

$$\text{Dose/day} = (177.71 \times \text{level}) + (4.63 \times \text{Weight-kg}) + 402.06$$

แบบจำลองทางคณิตศาสตร์นี้มีข้อจำกัดคือ จะใช้ได้เมื่อขนาดยาที่ใช้มีขนาดสูงกว่า 402.06 mg/day และต้องเป็นผู้ป่วยไตปกติที่มีค่า CLcr มากกว่า 54 ml/min

10. แบบจำลองของยูกว่า³⁴

ยูกว่า และคณะ³⁴ ได้ศึกษา population pharmacokinetics จากข้อมูลงานประจำที่ทำอยู่ได้ข้อสรุปว่า

1. a. Age < 50 ปี

$$\text{CL(L/day)} = 31.6 + (0.225 \times \text{TBW (kg)} - 7.79) / \text{Scr (mg/dL)}$$

- b. Age \geq 50 ปี

$$\text{CL (L/day)} = 31.6 + (0.225 \times \text{TBW (kg)} - 7.79) / \text{Scr (mg/dL)} - 0.634 \times [\text{age (yr)} - 50]$$

2. $C_{ss}^{\min} \text{ (mEq/L)} = \text{Dose (mEq/day)} / \text{CL (L/day)}$

$$C_{ss}^{\min} = \text{predicted minimum serum lithium concentration}$$

3. $\text{Dosepred (mEq/day)} = C_{ss} \text{ (mEq/L)} \cdot \text{CL (L/day)}$

11. แบบจำลองของโอบค³¹

1. $\text{Dose (mg/day)} = 1233.63 - 10.08 \times \text{Age (yr)} + 5.92 \times \text{TBW (kg)} + 92.01 \times \text{Status} + 147.80 \times \text{Sex} - 74.73 \times \text{TCA}$

Dose: daily dose of lithium carbonate or citrate to achieve serum lithium concentration of 1 mEq/L

Ststus: inpatient = 1, outpatient = 0

Sex: male = 1, female = 0

TCA: tricyclic antidepressant (use = 1, nonuse = 0)

2. $C_{ss}^{\min} \text{ (mEq/L)} = \text{Dose}_{\text{actual}} \text{ (mg/day)} / \text{Dose (mg/day)}$

C_{ss}^{\min} : predicted minimum serum lithium concentration

$\text{Dose}_{\text{actual}}$: actual daily dose of lithium carbonate or citrate

12.แบบจำลองของเจอร์เมียน

1. a. Male LBW (kg) = $1.10 \times \text{TBW (kg)} - 128 \times \text{TBW}^2 \text{ (kg)} / \text{Ht}^2 \text{ (cm)}$

- b. Female LBW (kg) = $1.07 \times \text{TBW (kg)} - 148 \times \text{TBW}^2 \text{ (kg)} / \text{Ht}^2 \text{ (cm)}$
2. a. Male CLCr (ml/min) = $[140 - \text{age (yr)}] \times \text{TBW (kg)} / [72 \times \text{Scr (mg/dL)}]$
 b. Female CLCr (ml/min) = (Male CLCr) \times 0.85
3. CL (L/h) = $(0.0093 \times \text{LBW (kg)}) + (0.0885 \times \text{CLCr (L/h)})$
4. C_{ss}^{\min} (mEq/L) = $\text{Dose (mEq/day)} / \text{CL (L/day)}$
 C_{ss}^{\min} : predicted minimum serum lithium concentration
5. $\text{Dose}_{\text{predl}}$ (mEq/day) = $C_{ss} \text{ (mEq/L)} \cdot \text{CL (L/day)}$
 $\text{Dose}_{\text{predl}}$: predicted daily lithium dose

13. Bayesian models^{32,54}

วิธีนี้จะนำเอาขนาดยาที่ให้ผู้ป่วยและระดับยาในซีรัมที่วัดได้มาคิดคำนวณโดยใช้คอมพิวเตอร์หา pharmacokinetic parameters โดยประมาณ จากค่า pharmacokinetic parameters ของกลุ่มประชากรที่มีอยู่ และค่า pharmacokinetic parameters ของผู้ป่วยที่คำนวณได้นั้น โปรแกรมจะทำการเปรียบเทียบทางสถิติกับค่า pharmacokinetic parameters กลุ่มประชากรอีกครั้งหนึ่งเพื่อให้ได้ค่าที่ดีที่สุด

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

Terao และคณะ²⁰ ประเมินวิธีการของ เซดิน พบว่าไม่สามารถทำนายได้แม่นยำถ้าผู้ป่วยหน้าท้องโต ไม่ปกติ, สูงอายุ หรือน้ำหนักน้อยกว่าปกติ

Cumming และคณะ²¹ ประเมินวิธีการของ เซดิน พบว่าได้ผลดีและไม่ควรเลือก ระดับยาในซีรัมเกิน 1 mEq/L

Rosenberg และคณะ⁵⁵ ได้เปรียบเทียบวิธีการของ Cooper และ เซดิน ให้ข้อสรุปว่า Cooper สามารถทำนายได้แม่นยำกว่า เซดิน และ เซดิน มักไม่เกิด toxic เป็นทางเลือกกรณีต้องการระดับยาในซีรัม มากกว่า 1.2 ซึ่งไม่สามารถใช้วิธีของ Cooper

Nelson²² ได้เปรียบเทียบวิธีการของ One point กับ Repeated one point method ได้ข้อสรุปว่า One point เป็นวิธีที่แม่นยำที่สุด แต่มีแนวโน้มจะทำนาย ระดับยาในซีรัมต่ำกว่าความเป็นจริงในผู้ที่มีค่าครึ่งชีวิตของ ลิเทียม ยาว

Wright และ Crismon²³ เปรียบเทียบวิธีการของ เซดิน เจอร์เมียน, เปปิน และ Empirical method พบว่า เจอร์เมียน เปปิน และ Empirical method ทำนายระดับยาในซีรัมเกินจริงและทำนายขนาดยาที่จะใช้ต่ำกว่าจริงและแบบจำลองของ เซดิน ทำนายขนาดยาที่จะใช้สูงเกินจริง และพบว่าทั้ง 3 วิธี มี Bias แม้ว่าวิธีของ เจอร์เมียน และ เซดิน ดูเหมือนว่าจะแม่นยำกว่า Empirical method แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ยูกาวา³⁴ และคณะได้เปรียบเทียบกับวิธีของ เปปิน, เซติน, โลเบค, เจอร์เมียน ได้ข้อสรุปว่าวิธีของ ยูกาวา และคณะสามารถทำนายได้แม่นยำกว่า ดังตาราง

ตาราง 4 แสดงค่าอคติ และค่าความแม่นยำของแต่ละแบบจำลองโดยยูกาวาและคณะ³⁴

แบบจำลอง	จำนวนที่ทดสอบ	การทำนายระดับยาในซีรัมที่สภาวะคงที่		การทำนายขนาดยา	
		ค่าอคติ (me, mEq/L)	ค่าความแม่นยำ (rmse, mEq/L)	ค่าอคติ (me, mg/day)	ค่าความแม่นยำ (rmse, mg/day)
Pepin	60	0.01 (-0.039, 0.051)	0.13 (0.106, 0.162)	23.4 (-32.7, 79.5)	164.7 (128.5, 200.9)
Zetin	60	-	-	279.2 (221.8, 376.6)	302.0 (253.1, 350.8)
Lobeck	60	-0.02 (-0.06, 0.013)	0.12 (0.093, 0.139)	-	-
Jermain	60	0.28 (0.218, 0.343)	0.29 (0.235, 0.352)	-204.5 (-247.6, -161.4)	215.2 (175.9, 254.5)
Present study	60	-0.02 (-0.053, 0.022)	0.11 (0.089, 0.137)	32.1 (-13.4, 77.5)	135.2 (105.7, 164.7)

Css, steady-state serum concentration; me, mean prediction error = prediction error – actual value ; rmse, root mean square error

^a Parentheses are the 95% confidence intervals of the mean.

Taright และคณะ³² ได้ศึกษา Population pharmacokinetic โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ NPML และทำการ validation ค่าที่ได้อีกครั้งโดย Bayesian model เปรียบเทียบกับวิจัยของ เจอร์เมียน และ ยูกาวา ได้ผลดังตาราง

ตาราง 5 เปรียบเทียบค่าอคติและค่าความแม่นยำโดย Taright และคณะ³² (n = 35)

แบบจำลอง	ค่าอคติ	ค่าความแม่นยำ
Jermain et al.	-0.44	0.22
Yukawa et al.	-0.04	0.01
Present study ^a	-0.06	0.09
Present study ^b	-0.01	0.05

^a Using covariates only.

^b Using covariates and the 24-h concentration.

Naiman และคณะ⁵⁶ ได้นำวิธีการของ Cooper มาใช้ในผู้ป่วย 13 ราย มี 4 ราย (31%) ที่ระดับยาในซีรัมไม่เป็นไปตามที่ต้องการ ผู้วิจัย อภิปรายไว้ว่าอาจเนื่องจากศักยภาพของห้องปฏิบัติการทั่วไปต่างจากห้องปฏิบัติการที่ใช้วิจัยและ การเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยา อาจทำให้วิธีการวิจัยนี้ไม่สะดวกที่จะนำมาใช้

Gengo และคณะ¹⁷ พบว่าวิธีการของ Cooper สามารถใช้ได้ดีในผู้ป่วย 23 จาก 24 ราย

ขนิษฐาและคณะ²⁶ ได้นำวิธีการของ Single point method มาใช้ในการประมาณขนาดการให้ยาในคนไทยพบว่า success rate = 37.5 % ซึ่งผู้วิจัยได้ อภิปรายไว้ว่าอาจเนื่องมาจาก Sample time และ noncompliance

เนื่องจากมีรายงานที่ขัดแย้งกันข้างต้น Perry และคณะ จึงได้ทำซ้ำตามวิธีการของ Cooper และคณะ แต่ได้กำหนดระดับยาเป็น Lithium prophylaxis (0.41-0.89 mEq/L) และสำหรับ acute mania (0.9-1.27 mEq/L) ใช้ 1200 mg test dose ได้ข้อสรุปว่า เมื่อใช้เพื่อป้องกัน 83% ของผู้ป่วยได้ระดับยาที่ต้องการ และ 85% ของผู้ป่วย acute ได้ระดับยาที่ต้องการ

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

วิธีที่ใช้ศึกษาค้นคว้า

เป็นงานศึกษาวิจัยเชิงสังเกต จากข้อมูลในแฟ้มประวัติของผู้ป่วย (observational study)

ลักษณะของข้อมูลที่ทำการศึกษา

กลุ่มตัวอย่าง : กลุ่มที่ใช้ในการศึกษาแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ

กลุ่มที่ 1 กลุ่มข้อมูลย้อนหลังที่ใช้เพื่อ ทดสอบ คัดเลือก และ ปรับปรุงแบบจำลองประชากรในการประมาณระดับยาเสพติดในซีรัม

ข้อมูลได้จาก ผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับการรักษาด้วยยาเสพติดแบบผู้ป่วยใน ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2545 ถึง 31 ธันวาคม 2545 หรือผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกในช่วงวันที่ 18 พฤศจิกายน 2545 – 31 ธันวาคม 2545 และศึกษาในโรงพยาบาลจิตเวชนครราชสีมา ราชนครินทร์ เนื่องจากเป็นโรงพยาบาลเฉพาะทางเกี่ยวกับโรคทางจิตเวช มีการใช้ยาเสพติดจำนวนมากและมีข้อมูลงานประจำเกี่ยวกับระดับยาในซีรัมของยาเสพติดอยู่แล้ว และช่วงเวลาที่กำหนดสำหรับผู้ป่วยใน เหตุผลเนื่องมาจากเป็นช่วงที่เครื่องมือตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการตรวจยาเสพติดและซีรัมครีเอตินีน มีหลักฐานการสอบเทียบ (calibration) อย่างเป็นทางการและช่วงเวลากำหนดสำหรับผู้ป่วยนอกเนื่องจากเป็นช่วงที่มีข้อมูลครบถ้วนตามทีมงานวิจัยขึ้นนี้กำหนด และมีข้อมูลประกอบที่พอจะยืนยันได้ว่า ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาคีมีเวลาโดยประมาณในการรับประทานยามื้อสุดท้าย และเวลาในการเจาะเลือดของผู้ป่วย

กลุ่มที่ 2 กลุ่มข้อมูลที่เก็บเพิ่มเติมเพื่อใช้ทดสอบแบบจำลองที่ปรับปรุงแล้ว

ข้อมูลได้จาก ผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับการรักษาด้วยยาเสพติดแบบผู้ป่วยในตั้งแต่วันที่ 15 ตุลาคม 2546 ที่มีข้อมูลครบถ้วน จำนวน 30 ราย

เกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าร่วมงานวิจัย

1. มีข้อมูลทั่วไปของประชากรครบถ้วน คือ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ซีรัมครีเอตินีน และข้อมูลระดับยาเสพติดในซีรัม
2. ได้รับยาเสพติดในขนาดเดิมติดต่อกันไม่น้อยกว่า 5 วัน
3. มีค่าซีรัมครีเอตินีน (SCr) ไม่เกิน 1.4 mg/dL ในวันที่มีการตรวจระดับยาในซีรัม

4. กรณีของผู้ป่วยนอกต้องมีความร่วมมือในการใช้ยาดี โดยประเมินจากประวัติการรับยาที่สม่ำเสมอในแฟ้มประวัติผู้ป่วยตลอด 3 เดือนที่ผ่านมา และจากการสอบถามพบว่าไม่เคยลืมรับประทานยาเลยตลอด 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา และระบุวิธีรับประทานยาได้ถูกต้อง ประกอบกับระดับยาในซีรัมที่สอดคล้องกับขนาดยาที่ได้รับ และทราบเวลาครั้งสุดท้ายที่รับประทานยาและเวลาที่เจาะเลือด
5. มีค่าระดับยาในซีรัมที่เวลา ≥ 10 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยาครั้งสุดท้าย
6. อายุอยู่ในช่วง 14-79 ปี
7. รับประทานยาเสริมในขนาดไม่เกิน 1400 mg/day

เกณฑ์การคัดตัวอย่างออกจากงานวิจัย

1. ผู้ป่วยนอกที่ไม่ร่วมมือในการใช้ยา
2. ผู้ป่วยที่มีระดับยาเสริมสูงกว่า 1.8 mEq/L
3. มีการใช้ยาที่เกิด Drug Interaction ที่มีผลต่อระดับยาเสริมในซีรัมดังนี้ NSAIDs
Diuretics ACE inhibitors Sodium bicarbonate Theophylline

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบบันทึกเพื่อรวบรวมรายชื่อผู้ป่วยที่มีระดับยาเสริมในซีรัม ร่วมกับระดับซีรัมครีเอตินิน
2. แบบฟอร์มที่ใช้เก็บข้อมูลของผู้ป่วย ประกอบด้วยข้อมูล 2 ส่วน คือ
 - ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปประกอบด้วย HN เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง การวินิจฉัยโรค
 - ส่วนที่ 2 ข้อมูลเกี่ยวกับระดับยาเสริมในซีรัม ประกอบด้วย ระดับยาที่วัดได้ ค่าซีรัมครีเอตินิน วันที่และเวลา เจาะเลือด วันที่และเวลารับประทานยาครั้งสุดท้าย วันที่เริ่มใช้ยาในขนาดที่มีการเจาะเลือด ยาที่ใช้ร่วมในช่วงที่มีการเจาะเลือด
3. แบบติดตามผู้ป่วยที่ใช้ยาเสริมในหอผู้ป่วย

วิธีการดำเนินการวิจัย

ก่อนดำเนินการวิจัยได้มีการดำเนินการขออนุมัติผู้อำนวยการเพื่อเก็บข้อมูลการวิจัย และการดำเนิน การวิจัยแบ่งเป็น 2 ช่วงดังนี้

ช่วงที่ 1 เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังเพื่อใช้ปรับปรุงแบบจำลองมีการปฏิบัติดังนี้

1. เก็บข้อมูลย้อนหลังดังนี้

กรณีของข้อมูลย้อนหลังผู้ป่วยในปฏิบัติตามขั้นตอนดังนี้

- 1 รวบรวมรายชื่อผู้ป่วย HN วันที่มีการตรวจระดับลิเทียมในซีรัม และซีรัมครีเอตินีน จากทะเบียนผลการตรวจสารเคมีในซีรัมของห้องปฏิบัติการตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2545 – 31 ธันวาคม 2545 (ตามตัวอย่างภาคผนวก ก.)
- 2 ค้นประวัติผู้ป่วย (OPD card) ตามทะเบียนรายชื่อที่รวบรวมได้
- 3 ตรวจสอบข้อมูลจากประวัติผู้ป่วย (OPD card) ว่ามีการเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน ในช่วงที่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและบันทึกวันที่จำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (ตามตัวอย่างภาคผนวก ก.)
- 4 นำแบบบันทึก (ตามตัวอย่างภาคผนวก ก.) ที่มีข้อมูล HN ชื่อผู้ป่วยและวันที่จำหน่าย เพื่อช่วยในการค้นหาเพิ่มประวัติของผู้ป่วยใน
- 5 ตรวจสอบข้อมูลจากเพิ่มประวัติผู้ป่วยใน และบันทึก ข้อมูล HN เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ระดับยาในซีรัม ค่าซีรัมครีเอตินีน วันที่ เวลา ที่เจาะเลือด วันที่ เวลาที่รับประทานยาครั้งสุดท้าย วันที่ ที่เริ่มใช้ยาในขนาดที่มีการตรวจวัดระดับยาในซีรัมลงในแบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยลิเทียม (ตามตัวอย่างภาคผนวก ข)

กรณีข้อมูลย้อนหลังผู้ป่วยนอกปฏิบัติตามขั้นตอนดังนี้

- 1 . รวบรวมรายชื่อ และ HN ของผู้ป่วยนอกที่มีการตรวจวัดระดับยา ลิเทียมในซีรัม พร้อมกับตรวจซีรัมครีเอตินีน ในช่วงวันที่ 18 พฤศจิกายน ถึง วันที่ 31 ธันวาคม 2545
 - 2 . คัดเลือกข้อมูลผู้ป่วยที่เป็นไปตามเกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าร่วมงานวิจัย
 - 3 . ผู้ป่วยนอกที่มีความร่วมมือในการใช้ยาประเมินจากการที่ผู้ป่วยมีประวัติการรับยาตรง หรือ ใกล้เคียงวันนัด ติดต่อกัน 3 เดือน และสามารถบอกวิธีรับประทานยาได้ถูกต้องและตอบว่าไม่ลืมรับประทานยาเลยใน 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา
 4. บันทึกข้อมูล HN เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ระดับยาในซีรัม ค่าซีรัม ครีเอตินีน วันที่/เวลา รับประทานยาครั้งสุดท้าย วันที่ / เวลา เจาะเลือด และวันที่เริ่มใช้ยาในขนาดที่เจาะเลือด
- 2 . ข้อมูลที่ได้นำมาทดสอบหา ค่าอคติ และค่าความแม่นยำ ของการประมาณระดับยา ลิเทียมในซีรัม โดย ใช้แบบจำลองของ ยูกว่า โลเบค เปป็น เซดิน เจอร์เมียน วนิดา
 3. ปรับปรุงแบบจำลองของ ยูกว่า โลเบค เปป็น เซดิน เจอร์เมียน วนิดา โดยใช้โปรแกรม Excel version 2000 (รายละเอียดการปรับปรุงแบบจำลองตามภาคผนวก ค) เพื่อปรับให้แต่ละแบบจำลองให้ค่าอคติ และ ค่า ความแม่นยำต่ำที่สุดในการประมาณระดับยาลิเทียมในซีรัม

4. หา 95% Confidence Interval ของค่าอคติ และ ค่าความแม่นยำของแต่ละแบบจำลองโดยใช้ one sample t-test โดยกำหนด test value เป็น 0

5. เลือกแบบจำลองประชากรที่ให้ค่าอคติ และ ค่าความแม่นยำของการทำนายระดับยาในซีรัมต่ำที่สุดเป็นตัวแทนแบบจำลองประชากรสำหรับผู้ป่วยจิตเวชไทย

6. นำแบบจำลองที่ปรับและเลือกแล้วไปทดสอบเปรียบเทียบค่าอคติ และ ค่าความแม่นยำของการทำนายระดับยาในซีรัม กับแบบจำลองต้นแบบของ ยูกว่า โลเบค เปป็น เซติน เจอร์เมียน วนิดา ในการวิจัยช่วงที่ 2 ต่อไป

ช่วงที่ 2 เป็นการเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าเพื่อใช้ทดสอบแบบจำลองมีการปฏิบัติดังนี้

1. การเก็บข้อมูลผู้ป่วยปฏิบัติดังนี้

1.1 ลงทะเบียนผู้ป่วยในที่ใช้ลิเทียมในแบบบันทึกทะเบียนผู้ป่วยลิเทียม (ตามตัวอย่างภาคผนวก ก)

1.2 ติดตามผู้ป่วยที่มีการใช้ลิเทียม ทุก 1 สัปดาห์ และเก็บข้อมูลเมื่อมีคุณสมบัติตรงตาม Inclusion criteria

1.3 ยุติการเก็บข้อมูลเมื่อได้ผู้ป่วยครบจำนวน 30 ราย

2. นำแบบจำลองที่ปรับและเลือกแล้วจากการวิจัยในช่วงที่ 1 มาทดสอบเปรียบเทียบค่าอคติ และ ค่าความแม่นยำของการทำนายระดับยาในซีรัม กับแบบจำลองต้นแบบของ ยูกว่า โลเบค เปป็น เซติน เจอร์เมียน วนิดา

3. ทดสอบความแตกต่างของค่าอคติ และค่าความแม่นยำของการทำนายระดับยาในซีรัม ของแบบจำลองประชากรที่ปรับและเลือกแล้ว กับแบบจำลองต้นแบบของ ยูกว่า โลเบค เปป็น เซติน เจอร์เมียน วนิดา ทีละคู่โดยใช้สถิติ paired t- test

4. เมื่อแบบจำลองประชากรที่ปรับและเลือกแล้วให้ค่าอคติและค่าความแม่นยำของการทำนายระดับยาในซีรัม ต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับแบบจำลองต้นแบบ และ แตกต่างจากแบบจำลองต้นแบบอย่างมีนัยสำคัญจึงจะสรุปว่าแบบจำลองประชากรที่ปรับและเลือกแล้วเป็นแบบจำลองประชากรที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยจิตเวชไทย

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมสำเร็จรูป Excel version 2000 และ SPSS for window version 10.0

1. แสดงลักษณะข้อมูลทั่วไปของประชากรโดยใช้ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย (mean) และค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) และทดสอบความแตกต่างของลักษณะประชากรของกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองโดยใช้สถิติ unpaired t-test และ chi-square

2. ค่าความคลาดเคลื่อนที่ได้ของแต่ละแบบจำลอง นำมาทดสอบโดย one sample T-test โดยกำหนด test value เป็น 0 จะได้ 95% Confidence Interval ของ mean error (Bias)
3. ค่าความคลาดเคลื่อนยกกำลังสองของแต่ละแบบจำลอง นำมาทดสอบโดยใช้ one Sample t-test โดยกำหนด test value เป็น 0 จะได้ 95% Confidence Interval ของ mean square error เมื่อนำมาถอด root จะได้เป็น root mean square error (Precision) และ 95% Confidence Interval ของ Precision
4. ทดสอบความแตกต่างของค่าอคติและค่าความแม่นยำของแต่ละคู่โดยใช้ สถิติ paired t-test
5. แสดงกราฟระหว่างค่าที่วัดได้กับค่าที่ได้จากการทำนายโดยแบบจำลองเพื่อแสดงให้เห็นถึงแนวโน้ม ความสามารถในการทำนายระดับยาในซีรัมของแต่ละแบบจำลอง

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

บทที่ 4 ผลการวิจัยและอภิปรายผล

การวิจัยนี้เป็นการเปรียบเทียบค่าอคติ และค่าความแม่นยำของการประมาณระดับยา
ลิเทียมในซีรัมที่สภาวะคงที่โดยแบบจำลองประชากรที่เลือกแล้วปรับใหม่กับวิธีการต้นแบบของ
ยูกาวา เปปิน เจอร์เมียน โลแบค เซติน และวนิดา โดยมีการเก็บข้อมูล 2 ช่วง คือ ช่วงแรกเก็บข้อมูล
ย้อนหลังของผู้ป่วยในที่ใช้ลิเทียมในช่วง 1 มกราคม 2545 ถึง 31 ธันวาคม 2545 และข้อมูลย้อนหลัง
ของผู้ป่วยนอกที่ใช้ลิเทียมในช่วงวันที่ 18 พฤศจิกายน 2545 ถึง 31 ธันวาคม 2545 ข้อมูลย้อนหลังนี้
จะถูกนำมาใช้ปรับปรุงแบบจำลอง โดย ปรับค่าอคติ และค่าความแม่นยำ ลดลงต่ำ ที่สุดในแต่ละ
วิธี และวิธีที่มีค่าอคติ และค่าความแม่นยำ หลังจากปรับแล้ว ต่ำที่สุดจะถูกเลือกเป็นแบบจำลองที่
จะนำมาใช้สำหรับผู้ป่วยจิตเวชไทย ช่วงที่ 2 จะมีการเก็บข้อมูลผู้ป่วยในที่ใช้ลิเทียมตั้งแต่วันที่ 15
ตุลาคม 2546 เพิ่มเติมแบบไปข้างหน้า (Prospective data) โดยเก็บเพิ่มอีก 30 ราย เพื่อนำมาใช้
ทดสอบ (Validate) แบบจำลองที่เลือกแล้วสำหรับผู้ป่วยจิตเวชไทย ผลการวิจัยและอภิปรายผล แบ่ง
ออกเป็น 4 ส่วน ดังต่อไปนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้สำหรับปรับปรุงแบบ
จำลองและกลุ่มที่ใช้สำหรับทดสอบแบบจำลอง

ส่วนที่ 2 ข้อมูลการปรับแบบจำลองแต่ละแบบเพื่อให้ได้แบบจำลองสำหรับผู้ป่วย
จิตเวชไทย

- 2.1 การปรับแบบจำลองของ ยูกาวา (Yukawa)
- 2.2 การปรับแบบจำลองของ เปปิน (Pepin)
- 2.3 การปรับแบบจำลองของ เซติน (Zetin)
- 2.4 การปรับแบบจำลองของ โลแบค (Lobeck)
- 2.5 การปรับแบบจำลองของ เจอร์เมียน (Jermain)
- 2.6 การปรับแบบจำลองของ วนิดา (Wanida)

ส่วนที่ 3 ข้อมูลการหาค่าความคลาดเคลื่อน (Error) ของแบบจำลองที่เลือกแล้ว
สำหรับผู้ป่วยจิตเวชไทย และ แบบจำลองของยูกาวา เปปิน เซติน เจอร์เมียน โลแบค และวนิดา และ

เปรียบเทียบค่าอคติ และค่าความแม่นยำ ของแต่ละแบบจำลองกับแบบจำลองที่เลือกแล้วสำหรับผู้ป่วยจิตเวชไทย

ส่วนที่ 4 แสดงการ plot กราฟระหว่างค่าที่วัดได้ กับ ค่าที่ทำนายโดยแบบจำลองประชากรที่ปรับใหม่และเลือกแล้ว

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

การวิจัยครั้งนี้เริ่มดำเนินการเก็บข้อมูลเพื่อให้ปรับปรุงแบบจำลองประชากรโดยเก็บข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยในที่ใช้ลิเทียมในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2545 ถึง 31 ธันวาคม 2545 และผู้ป่วยนอกในช่วงวันที่ 18 พฤศจิกายน 2545 ถึง 31 ธันวาคม 2545 มีข้อมูลผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัย 248 ราย เป็นผู้ป่วยใน 95 ราย และผู้ป่วยนอก 153 ราย และมีการเก็บข้อมูลผู้ป่วยในเพิ่มเติมแบบไปข้างหน้าอีกจำนวน 30 รายในช่วงตั้งแต่วันที่ 15 ตุลาคม 2546 เพื่อใช้ทดสอบแบบจำลอง มีรายละเอียดของข้อมูลทั่วไปดังนี้

1.1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มที่ใช้ปรับปรุงแบบจำลองประชากร และกลุ่มที่ใช้ทดสอบแบบจำลองประชากร ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ระดับซีรั่มครีเอตินิน ขนาดการใช้ยาลิเทียมต่อวัน และระดับยาลิเทียมในซีรั่มแสดงในตารางที่ 1

ตาราง 6 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูลผู้ป่วย	ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย		p-value
	กลุ่มที่ใช้ปรับปรุงแบบจำลองประชากร N=248	กลุ่มทดสอบแบบจำลอง N=30	
	จำนวน(ร้อยละ)	จำนวน(ร้อยละ)	
เพศ			0.309 ^a
ชาย	108 (43.5)	16 (53.5)	
หญิง	140 (56.5)	14 (46.7)	
อายุเฉลี่ย (ปี) SD	36.32 ± 10.84	33.33 ± 7.82	0.066 ^b
น้ำหนักเฉลี่ย (Kg)	62.62 ± 12.83	55.50 ± 8.48	< 0.001 ^b
ส่วนสูงเฉลี่ย (cm)	160.57 ± 7.80	161.70 ± 6.82	0.448 ^b
ระดับยาลิเทียมในซีรั่ม(mEq/L)	0.50 ± 0.29	0.56 ± 0.18	0.100 ^b
ระดับซีรั่มครีเอตินิน(mg/dL)	0.98 ± 0.21	1.01 ± 0.21	0.497 ^b
ขนาดยาลิเทียมที่ใช้ต่อวัน (mg/day)	779.03 ± 213.99	900 ± 136.46	0.003 ^b
จำนวนชั่วโมงหลังรับประทานยาครั้ง	14.65 ± 2.48	13 ± 0	< 0.001 ^b
สุดท้ายถึงเจาะเลือด (ชม.) ^c			

a ทดสอบโดยใช้ chi-square

b ทดสอบโดยใช้ unpaired t-test:

c จำนวนชั่วโมงเป็นค่าโดยประมาณ

จากตาราง 6 เมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างของข้อมูลที่ใช้ปรับปรุงแบบจำลองประชากรและข้อมูลที่น่ามาทดสอบแบบจำลองประชากร โดยใช้ Chi-square วิเคราะห์เรื่อง เพศ ใช้ unpaired t-test วิเคราะห์ เรื่อง อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ซีรั่มครีเอตินิน ระดับยาในซีรั่ม ขนาดยาต่อวัน และระยะเวลา หลังจากได้รับยาครั้งสุดท้ายจนถึงเวลาเจาะเลือด พบว่าลักษณะของข้อมูลมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

เพศ ผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 278 ราย ใช้ปรับปรุงแบบจำลอง 248 ราย เป็นชาย 108 ราย คิดเป็นร้อยละ 43.5 เป็นหญิง 140 ราย คิดเป็นร้อยละ 56.5 และใช้ทดสอบแบบจำลองจำนวน 30 ราย เป็นหญิง 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 46.7 เป็นชาย 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 53.3 ซึ่งเมื่อใช้สถิติ Chi-Square เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มพบว่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ ($p=0.309$)

อายุ กลุ่มที่ใช้ปรับปรุงแบบจำลองอายุเฉลี่ย 36.32 ± 10.84 ปี ไม่ต่างจากกลุ่มที่ใช้ทดสอบแบบจำลองซึ่งอายุเฉลี่ย 33.33 ± 7.82 ปี ($p=0.066$)

น้ำหนักเฉลี่ย ผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ปรับปรุงแบบจำลองประชากร มีน้ำหนักเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่ใช้ทดสอบแบบจำลองประชากร คือ 62.62 ± 12.83 kg และ 55.50 ± 8.48 kg ตามลำดับ ($p < 0.001$) และกลุ่มปรับปรุงแบบจำลองประชากรมีคนอ้วน 47 คนคิดเป็นร้อยละ 18.95 กลุ่มทดสอบแบบจำลองประชากรมีคนอ้วน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 6.67

ส่วนสูงเฉลี่ย ผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ปรับปรุงแบบจำลองประชากรมีส่วนสูงเฉลี่ย 160.57 ± 7.80 cm. ไม่ต่างจากกลุ่มที่ใช้ทดสอบแบบจำลองประชากรซึ่งมีส่วนสูงเฉลี่ย 161.70 ± 6.82 cm. ($p=0.448$)

ซีรั่มครีเอตินิน ผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ปรับปรุงแบบจำลองประชากรมีระดับซีรั่มครีเอตินิน 0.98 ± 0.21 mg/dL ไม่ต่างจากกลุ่มที่ใช้ทดสอบแบบจำลองประชากรซึ่งมีค่าซีรั่มครีเอตินินเฉลี่ย 1.01 ± 0.21 mg/dL ($p=0.497$)

ขนาดยาเฉลี่ยที่ใช้ต่อวัน ผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ปรับปรุงแบบจำลองประชากรมีขนาดยาที่ใช้ต่อวันต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้ทดสอบแบบจำลองประชากร คือ 779.03 ± 213.99 mg/day และ 900 ± 136.46 mg/day ตามลำดับ ($p=0.003$)

จำนวนชั่วโมงหลังจากรับประทานยาครั้งสุดท้ายจนถึงเจาะเลือด ผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ปรับปรุงแบบจำลองประชากรมีทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในทำให้ระยะเวลาเฉลี่ยของจำนวนชั่วโมงหลังจากรับประทานยาครั้งสุดท้ายสูงกว่ากลุ่มที่ใช้ทดสอบแบบจำลองประชากรซึ่งมีเฉพาะผู้ป่วยใน คือ 14.65 ± 2.48 ชม. และ 13 ชม. ตามลำดับ ($p < 0.001$)

ตาราง 7 ข้อมูลอื่นๆ ของผู้ป่วย

	ร้อยละกลุ่มปรับแบบจำลอง	ร้อยละกลุ่มทดสอบ
การวินิจฉัยโรค		
1. Depression	148 (59.67%)	17 (56.67%)
2. Schizoaffective	4 (1.6 %)	0
3. Bipolar	46 (18.55 %)	10 (33.33 %)
4. Mania	34 (13.71 %)	3 (10 %)
5. Schizophrenia	16 (6.45 %)	0
ประเภทผู้ป่วย		
OPD	153 (61.69 %)	0
IPD	95 (38.31 %)	30 (100 %)
การใช้ร่วมกับ Tricyclic Antidepressant		
ใช่	3 (1.21 %)	0
ไม่ใช่	245(98.79 %)	30 (100 %)

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

จากข้อมูลอื่นๆ ของผู้ป่วยพบว่า ทั้งกลุ่มที่ใช้ปรับแบบจำลองประชากรและกลุ่มที่ใช้ทดสอบแบบจำลองประชากรใช้ยา lithium เพื่อรักษาโรค Depression Bipolar และ Mania ตามลำดับ และกลุ่มที่ใช้ปรับแบบจำลองผู้ป่วยในร้อยละ 38.9 ในขณะที่กลุ่มที่ใช้ทดสอบแบบจำลองประชากรเป็นผู้ป่วยในร้อยละ 100 เพราะต้องการตัดปัจจัยรบกวน เรื่อง การไม่รับประทานยาตามสั่งและพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ จะไม่ใช้ยา lithium ร่วมกับ Tricyclic Antidepressant

ส่วนที่ 2 ข้อมูลการปรับแบบจำลองประชากรแต่ละวิธีเพื่อให้ได้แบบจำลองสำหรับผู้ป่วย
จิตเวชไทย

ตาราง 8 เปรียบเทียบค่าอคติ (Bias) และค่าความแม่นยำ (Precision) ของแต่ละวิธี

วิธี	สูตรที่ใช้ปรับ	ค่าอคติ	ค่าความแม่นยำ
ยูกว่า		0.07 (0.035,0.095)	0.25 (0.222,0.269)
ผู้ป่วยอายุ < 50 ปี	CL (L/day) = 31.6 + (0.225 x TBW (kg) - 7.79) /Scr (mg/dL)	0.08 (0.048,0.111)	0.24 (0.227,0.273)
ผู้ป่วยอายุ ≥ 50 ปี	CL (L/day) = 31.6 + (0.225 x TBW (kg) - 7.79) /Scr (mg/dL) - 0.634 x (age (ปี) - 50)	-0.06 (-0.152,0.026)	0.23 (0.128,0.291)
ยูกว่า ปรับแล้ว		-0.0004 (-0.030,0.029)	0.24 (0.209,0.261)
ผู้ป่วยอายุ < 50 ปี	CL (L/day) = 36.5 + (0.242 x TBW (kg) - 7.79)/Scr (mg/dL)	0.002 (-0.029,0.035)	0.24 (0.210,0.265)
ผู้ป่วยอายุ ≥ 50 ปี	CL (L/day) = 28.9 + (0.220 x TBW (kg) - 6.71)/Scr (mg/dL) - 0.634 x (age (ปี) - 50)	-0.03 (-0.116,0.060)	0.21 (0.132,0.273)
เปป็น	CL(ml/min) = CLcr (ml/min) x 0.235	0.80 (0.690,0.909)	1.18 (1.037,1.306)
เปป็น ปรับแล้ว	CL(ml/min) = CLcr (ml/min) x 0.814	- 0.12 (-0.157,-0.077)	0.34 (0.298,0.373)

วิธี	สูตรที่ใช้ปรับ	ค่าอคติ	ค่าความแม่นยำ
เซติน	$Dose_{(predicted)} = 486.8 + 746.83 \times C_{ss}(mEq/L) - 10.08 \times age (yr) + 5.95 \times TBW (kg) + 92.01 \times status + 147.80 \times Sex - 74.73 \times TCA$	-0.24 (-0.286,-0.202)	0.41 (0.376,0.445)
เซติน ปรับแล้ว	$Dose_{(predicted)} = 306.6 + 914.61 \times C_{ss}(mEq/L) - 10.08 \times age (yr) + 5.30 \times TBW (kg) + 92.01 \times status + 129.15 \times Sex - 74.73 \times TCA$	-0.04 (-0.077,-0.003)	0.30 (0.267,0.327)
โลเบค	$Dose (mg/day) = 1233.63 - 10.08 \times Age (yr) + 5.92 \times TBW (kg) + 92.01 \times Status + 147.80 \times Sex - 74.73 \times TCA$	1.36 (1.249,1.469)	1.64 (1.463,1.783)
โลเบค ปรับแล้ว	$Dose (mg/day) = 196.85 - 9.25 \times Age (yr) + 4.82 \times TBW (kg) + 364.82 \times Status + 28.20 \times Sex - 74.73 \times TCA$	-0.09 (-0.134,-0.041)	0.39 (0.338,0.434)
เจอร์เมียน	$CL (L/h) = (0.0093 \times LBW (kg)) + (0.0885 \times CLcr (L/h))$	0.67 (0.636,0.707)	0.73 (0.689,0.763)
เจอร์เมียนปรับแล้ว	$CL (L/h) = (0.0314 \times LBW (kg)) + (0.0933 \times CLcr (L/h))$	0.01 (0.025,0.034)	0.24 (0.207,0.263)
วนิดา	$Dose = (177.71 \times level) + (4.63 \times Wt) + 402.06$	-0.01 (-0.147,0.134)	1.12 (1.014,1.218)
วนิดา ปรับแล้ว	$Dose = (725.47 \times level) + (0.54 \times Wt) + 398.32$	-0.02 (-0.055,0.018)	0.30 (0.265,0.317)

จากตาราง 8 เป็นการหาค่าอคติ และค่าความแม่นยำ ของแต่ละแบบจำลองโดยค่าอคติ ได้จากการหาค่า mean prediction error (me) และค่าความแม่นยำ ได้จากการหาค่า root mean square error (rmse) จากสูตรต่อไปนี้

$$\begin{aligned} \text{ค่าอคติ (me)} &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N Pe_i \\ \text{mse} &= me^2 + \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N ((Pe_i - me))^2 \\ \text{ค่าความแม่นยำ (rmse)} &= \text{SQRT}(\text{mse}) \\ N &= \text{จำนวนครั้งของการวัด} \\ Pe_i &= \text{ค่าที่ได้จากการคำนวณ} - \text{ค่าที่ได้จากการวัด} \end{aligned}$$

แบบจำลอง ยูกว่า

อายุน้อยกว่า 50 ปี หา CL โดยใช้สูตร

$$CL \text{ (L/day)} = 31.6 + (0.225 \times TBW \text{ (kg)} - 7.79) / Scr \text{ (mg/dL)}$$

ผู้ป่วยอายุ ≥ 50 ปี ใช้สูตร

$$CL \text{ (L/day)} = 31.6 + (0.225 \times TBW \text{ (kg)} - 7.79) / Scr \text{ (mg/dL)} - 0.634 \times (\text{age (ปี)} - 50)$$

และเมื่อได้ CL นำไปคำนวณต่อหา

$$C_{ss}^{\min} \text{ (mEq/L)} = \text{Dose (mEq/day)} / CL \text{ (L/day)}$$

จากการทดสอบแบบจำลองพบว่า การประมาณระดับลิเทียมในซีรัมของผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 50 ปี มีค่าอคติ 0.08 มีค่าความแม่นยำ 0.250 และผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป มีค่าอคติ - 0.25 มีค่าความแม่นยำ 0.23 นำแบบจำลองของยูกว่ามาปรับค่าตัวเลขในการหาค่า CL โดยปรับดังนี้

แบบจำลอง ยูกว่าที่ปรับแล้ว

ผู้ป่วยอายุ < 50 ปี

$$CL \text{ (L/day)} = 36.5 + (0.242 \times TBW \text{ (kg)} - 7.79) / Scr \text{ (mg/dL)}$$

ผู้ป่วยอายุ ≥ 50 ปี

$$CL \text{ (L/day)} = 28.9 + (0.220 \times TBW \text{ (kg)} - 6.71) / Scr \text{ (mg/dL)} - 0.634 \times (\text{age (ปี)} - 50)$$

พบว่าแบบจำลองของ ยูกว่า ที่ปรับแล้วของผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 50 ปี มีค่าอคติ - 0.002 ค่าความแม่นยำ 0.24 และผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป มีค่าอคติ - 0.03 และ ค่าความแม่นยำ 0.21

แบบจำลองของ เบป็น

ประมาณค่า CL ของลิเทียมจากสูตร

$$CL \text{ (ml/min)} = CL_{cr} \text{ (ml/min)} \times 0.235$$

$$t_{1/2} \text{ (hr)} = 22 / [1 - 0.95 (1 - \text{CLcr (ml/min)/100})]$$

$$k_e \text{ (h}^{-1}\text{)} = 0.693 / t_{1/2}$$

$$V_d = \text{CL (l/h)} / k_e \text{ (h}^{-1}\text{)}$$

$$C_{ss}^{\min} \text{ (mEq/L)} = \text{Dose (mEq)} \times e^{-k_e T} / V_d (1 - e^{-k_e T})$$

จากการทดสอบแบบจำลองของ เปป็น พบว่าการประมาณค่าระดับยาในซีรัมมีค่าออกติ 0.80 และค่าความแม่นยำ 1.18 นำแบบจำลองของ เปป็น มาปรับค่าตัวเลขในการหาค่า CL ดังนี้

แบบจำลองของ เปป็นที่ปรับแล้ว

$$\text{CL (ml/min)} = \text{CLcr (ml/min)} \times 0.814$$

พบว่าแบบจำลองประชากรของ เปป็น ที่ปรับค่า CL แล้วมีค่าออกติ -0.12 และค่าความแม่นยำ 0.34

แบบจำลองของ โลบค

จะคำนวณค่าขนาดยาที่จะทำให้ระดับยาในซีรัมเป็น 1 mEq/L และนำไปคำนวณค่า

C_{ss}^{\min} ต่อ ดังนี้

$$\text{Dose (mg/day)} = 1233.63 - 10.08 \times \text{Age (yr)} + 5.92 \times \text{TBW (kg)} + 92.01 \times \text{Status} + 147.80 \times \text{Sex} - 74.73 \times \text{TCA}$$

$$C_{ss}^{\min} \text{ (mEq/L)} = \text{Dose}_{\text{actual}} \text{ (mEq/day)} / \text{Dose (mg / day)}$$

จากการทดสอบแบบจำลองของ โลบค มีค่าออกติ 1.36 ค่าความแม่นยำ 1.64 นำแบบจำลองของ โลบค มาปรับค่าตัวเลขในสมการที่ใช้หาขนาดยาที่จะทำให้ระดับยาในซีรัมเป็น 1 mEq/L ดังนี้

แบบจำลองของ โลบคที่ปรับแล้ว

$$\text{Dose}_{\text{ปรับแล้ว}} \text{ (mg/day)} = 196.85 - 9.25 \times \text{Age (yr)} + 4.82 \times \text{TBW (kg)} + 364.82 \times \text{Status} + 28.20 \times \text{Sex} - 74.73 \times \text{TCA}$$

พบว่าแบบจำลองที่ปรับแล้วของ โลบค มีค่าออกติ -0.09 และค่าความแม่นยำ 0.39

แบบจำลองของ เจอร์เมียน

คำนวณค่า CL (L/h) ของ ลิเทียม และนำไปคำนวณต่อเพื่อหาค่าระดับยาในซีรัมดังนี้

$$\text{CL (L/h)} = (0.0093 \times \text{LBW (kg)}) + (0.0885 \times \text{CLcr (L/h)})$$

$$C_{ss}^{\min} \text{ (mEq/L)} = \text{Dose (mEq/day)} / \text{CL (L/ day)}$$

จากการทดสอบแบบจำลองของ เจอร์เมียน พบว่ามีค่าอคติ 0.67 และค่าความแม่นยำ 0.73 นำแบบจำลองของ เจอร์เมียน มาปรับค่า CL ดังนี้

แบบจำลองของ เจอร์เมียนที่ปรับแล้ว

$$CL_{\text{ปรับแล้ว}} \text{ (L/h)} = (0.0314 \times \text{LBW (kg)}) + (0.0933 \times \text{CL}_{\text{Cr}} \text{ (L/h)})$$

พบว่าแบบจำลองที่ปรับแล้วของ เจอร์เมียน มีค่าอคติ 0.01 และค่าความแม่นยำ 0.24

แบบจำลองของ วนิดา

คำนวณค่าระดับยาในซีรัมได้จากสมการต่อไปนี้

$$\text{Level (mEq/L)} = \frac{\text{Dose (mg/day)} - 402.06 - (4.63 \times \text{Wt(kg)})}{177.71}$$

จากการทดสอบแบบจำลองของ วนิดา พบว่ามีค่าอคติ -0.01 และมีค่าความแม่นยำ 1.12 แบบจำลองของ วนิดา มาปรับดังนี้

แบบจำลองของ วนิดาที่ปรับแล้ว

$$\text{Level (mEq/L)} = \frac{\text{Dose (mg/day)} - 398.32 - (0.54 \times \text{Wt(kg)})}{725.47}$$

พบว่าแบบจำลองที่ปรับแล้วของ วนิดา มีค่าอคติ -0.02 และค่าความแม่นยำ 0.29

แบบจำลองของ เซติน

คำนวณระดับยาในซีรัมจากสมการต่อไปนี้

$$C_{\text{ss}} \text{ (mEq/L)} = [\text{Dose (mg/day)} + (746.83 \times \text{TCA}) - (147.80 \times \text{Sex}) - (92.01 \times \text{Status}) - (5.95 \times \text{TBW (kg)}) + (10.08 \times \text{age (yr)}) - 486.8] / 74.73$$

จากการทดสอบแบบจำลองของ เซติน พบว่ามีค่าอคติ -0.24 และค่าความแม่นยำ 0.41 นำแบบจำลองของ เซติน มาปรับดังนี้

แบบจำลองของ เซตินที่ปรับแล้ว

$$C_{\text{ss}} \text{ ปรับแล้ว (mEq/L)} = [\text{Dose (mg/day)} + (914.61 \times \text{TCA}) - (129.15 \times \text{Sex}) - (92.01 \times \text{Status}) - (5.30 \times \text{TBW (kg)}) + (10.08 \times \text{age (yr)}) - 306.6] / 74.73$$

พบว่าแบบจำลองที่ปรับแล้วของ เซติน มีค่าอคติ -0.04 และ ค่าความแม่นยำ 0.30

**ส่วนที่ 3 ข้อมูลการหาค่าความคลาดเคลื่อนของแบบจำลองที่ปรับและเลือกแล้วสำหรับผู้ป่วย
จิตเวชไทยเปรียบเทียบกับแบบจำลองเดิมของ ยูกาว่า โลเบค เปปิน เซติน
เจอร์เมียน วนิดา**

จากการปรับแบบจำลองทั้งหมดพบว่าวิธีการของ ยูกาว่า เมื่อนำมาปรับแล้วมีค่าอคติ และค่าความแม่นยำต่ำที่สุด ผู้วิจัยจึงเลือกแบบจำลองประชากรของ ยูกาว่า ที่ปรับแล้วเป็นตัวแทนในการประมาณระดับยาติเซียมในซีรัมสำหรับผู้ป่วยจิตเวชไทยและได้นำมาทดสอบค่าอคติและค่าความแม่นยำอีกครั้งโดยใช้ข้อมูลผู้ป่วยทดสอบ 30 ราย เปรียบเทียบกับวิธีการเดิมของยูกาว่า โลเบค เปปิน เซติน เจอร์เมียน วนิดา ได้ค่าอคติและค่าความแม่นยำดังตาราง 9

ตาราง 9 แสดงค่าอคติ (Bias) และค่าความแม่นยำ (Precision) ของแต่ละแบบจำลอง

แบบจำลอง	จำนวนทดสอบ	การทำนายระดับยาในซีรัม	
		ค่าอคติ (me ,mEq/L)	ค่าความแม่นยำ (rmse ,mEq/L)
Modified Yukawa ^a	30	0.03 (-0.013, 0.075)	0.12 (0.095, 0.140)
ยูกาว่า ^a	30	0.11 (-0.064, 0.156)	0.16 (0.131, 0.189)
โลเบค	30	0.09 (0.039, 0.132)	0.15 (0.115, 0.177)
เปปิน	30	1.80 (1.555, 2.042)	1.91 (1.674, 2.118)
เซติน	30	-0.24 (-0.304, -0.178)	0.29 (0.231, 0.344)
เจอร์เมียน	30	0.86 (0.781, 0.929)	0.88 (0.799, 0.948)
วนิดา	30	0.69 (0.435, 0.941)	0.96 (0.717, 1.148)

a เป็นค่าเฉลี่ยที่ได้จากแบบจำลองที่ใช้กับผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 50 ปี และ ที่อายุตั้งแต่ 50 ปี

me = mean prediction error (ค่าอคติ)

rmse = Root mean square error (ค่าความแม่นยำ)

ค่าในวงเล็บคือ 95% Confidence Interval ของค่าเฉลี่ย

ใช้สถิติ one sample t-test, test value = 0

จากตาราง 9 พบว่า Modified Yukawa model ซึ่งเป็นแบบจำลอง ที่เลือกมาเป็นตัวแทนของแบบจำลองที่จะใช้กับผู้ป่วยจิตเวชไทย มีความแม่นยำและเที่ยงตรงมากที่สุด โดยมีค่าความอคติ 0.03 และค่าความแม่นยำ 0.12 รองลงมาคือ โลเบค และ ยูกาว่า ตามลำดับ ส่วนแบบจำลอง ที่มีความแม่นยำเที่ยงตรงน้อยที่สุดสำหรับผู้ป่วยจิตเวชไทย คือ แบบจำลองของ เปปิน ซึ่งมีค่าอคติ 1.80 และ ค่าความแม่นยำ 1.91 แต่อย่างไรก็ดี แม้จะพบว่าแต่ละแบบจำลองให้ผลในการทำนาย

ความแม่นยำและความแม่นยำต่างกันดังแสดงในตาราง 4 แต่ยังเป็นค่าการประมาณเพียงจุดเดียว ผู้วิจัยจึงได้ทดสอบความแตกต่างต่อโดยเปรียบเทียบ ความคลาดเคลื่อนของกาทำนาย ของแต่ละแบบจำลองกับ ของแบบจำลองที่ปรับใหม่และเลือก (Modified Yukawa model) ทีละคู่โดยใช้ Paired t-test ได้ผล ดังตาราง 10

ตาราง 10 เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าอคติของแบบจำลองที่ปรับใหม่และเลือกแล้ว กับแบบจำลองอื่น (n=30)

คู่ของการทดสอบ	Mean of paired difference (95% CI)	<i>p</i> -value *
Modified Yukawa - ชูกว่า	-0.08 (-0.094, -0.064)	< 0.001
Modified Yukawa - โลเบค	-0.06 (-0.080, -0.030)	< 0.001
Modified Yukawa - เปป็น	-1.77 (-2.015, -1.521)	< 0.001
Modified Yukawa - เซติน	0.27 (0.209, 0.334)	< 0.001
Modified Yukawa - เจอร์เมียน	-0.82 (-0.896, -0.752)	< 0.001
Modified Yukawa - วนิดา	-0.66 (-0.914, -0.400)	< 0.001

* ทดสอบโดยใช้สถิติ paired t-test

จากตาราง 10 แสดงว่าแบบจำลอง Modified Yukawa ซึ่งเป็นแบบจำลองที่เลือกแล้ว สำหรับผู้ป่วยจิตเวชไทย สามารถทำนายระดับยาเคมีในซีรัมได้แม่นยำกว่าแบบจำลองอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$)

ผู้วิจัยได้เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าความแม่นยำของแบบจำลองแต่ละแบบจำลองกับแบบจำลองของ Modified Yukawa โดยใช้ paired t-test ได้ผลดังแสดงในตาราง 10

ตาราง 11 เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าความแม่นยำของแบบจำลองที่ปรับใหม่และเลือกแล้วกับแบบจำลองอื่น(n=30)

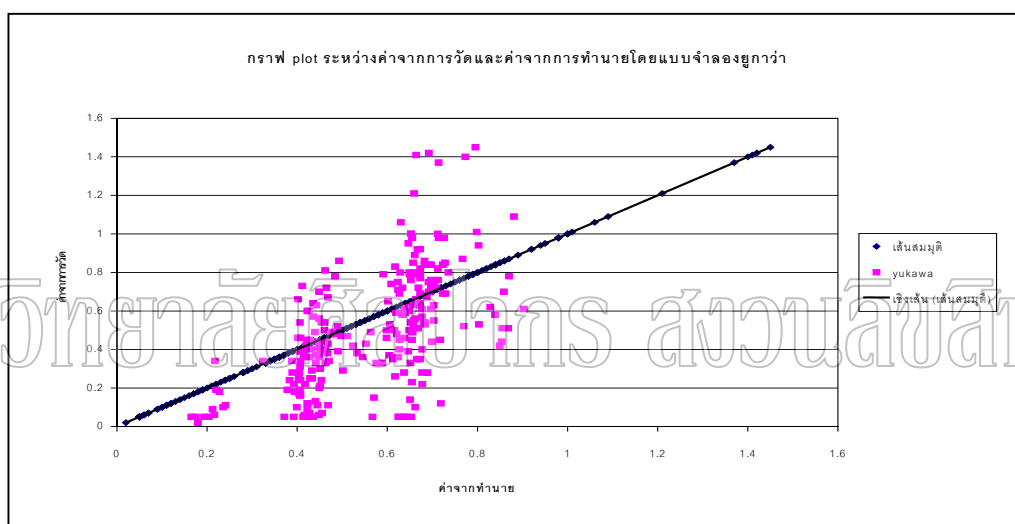
คู่การทดสอบ	Mean of paired difference (95% CI)	<i>p</i> -value *
Modified Yukawa - ชูกว่า	-0.01 (-0.019, -0.005)	0.002
Modified Yukawa - โลเบค	-0.01 (-0.016, 0.004)	0.063
Modified Yukawa - เปป็น	-3.63 (-4.474, -2.788)	< 0.001
Modified Yukawa - เซติน	- 0.07 (-0.104, -0.039)	< 0.001
Modified Yukawa - เจอร์เมียน	-0.75 (-0.885, -0.624)	< 0.001
Modified Yukawa - วนิดา	-0.90 (-1.305, -0.499)	< 0.001

* ทดสอบโดยใช้สถิติ paired t-test

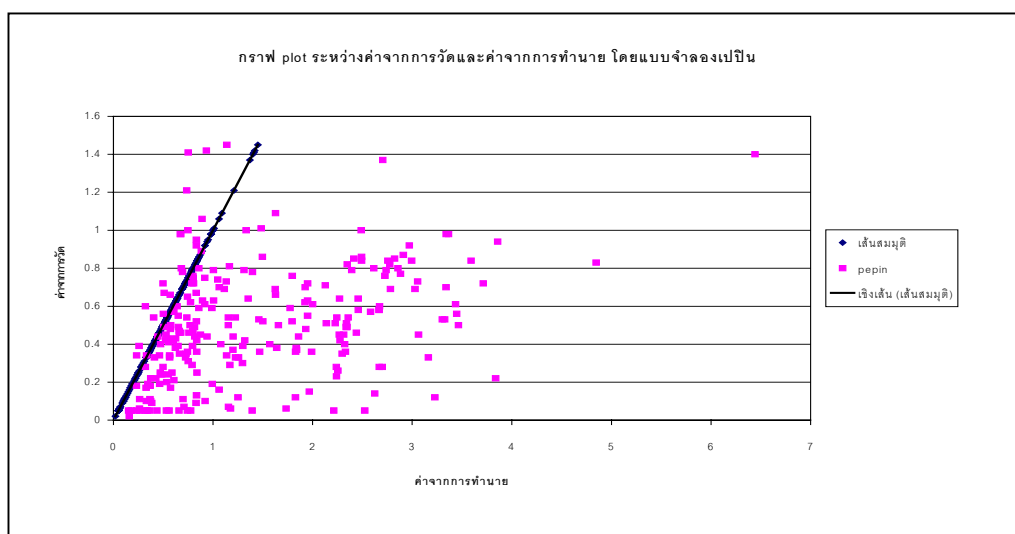
จากตาราง 11 พบว่าเกือบทุกคู่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้นเมื่อเปรียบเทียบ Modified Yukawa กับ แบบจำลอง ของ โลบะค แสดงว่าค่าความแม่นยำของ Modified Yukawa ซึ่งมีค่า 0.12 แม้ว่าจะน้อยกว่าค่าความแม่นยำของ โลบะค ซึ่งมีค่า 0.15 แต่ แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ ($P=0.063$)

ส่วนที่ 4 แสดงการ Plot ระหว่างค่าที่วัดได้จริง และ ค่าจากการทำนายโดยแบบจำลอง

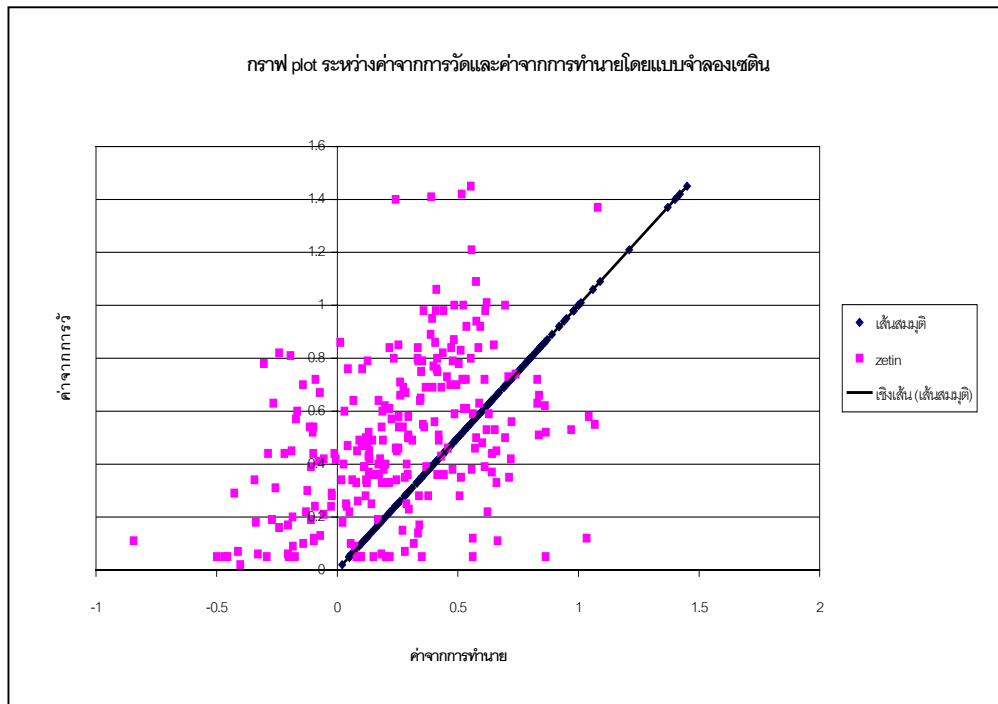
จากข้อมูลค่าการทำนายระดับยาในซีรัมโดยใช้แต่ละแบบจำลอง ซึ่งเป็นแบบจำลองต้นแบบ เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับค่าระดับยาในซีรัมที่ได้จากการวัดโดย เส้นสมมุติคือเส้นที่ค่าที่วัดได้จริงเท่ากับค่าที่ได้จากการทำนาย แสดงได้ดังกราฟ 1-6



กราฟที่ 1

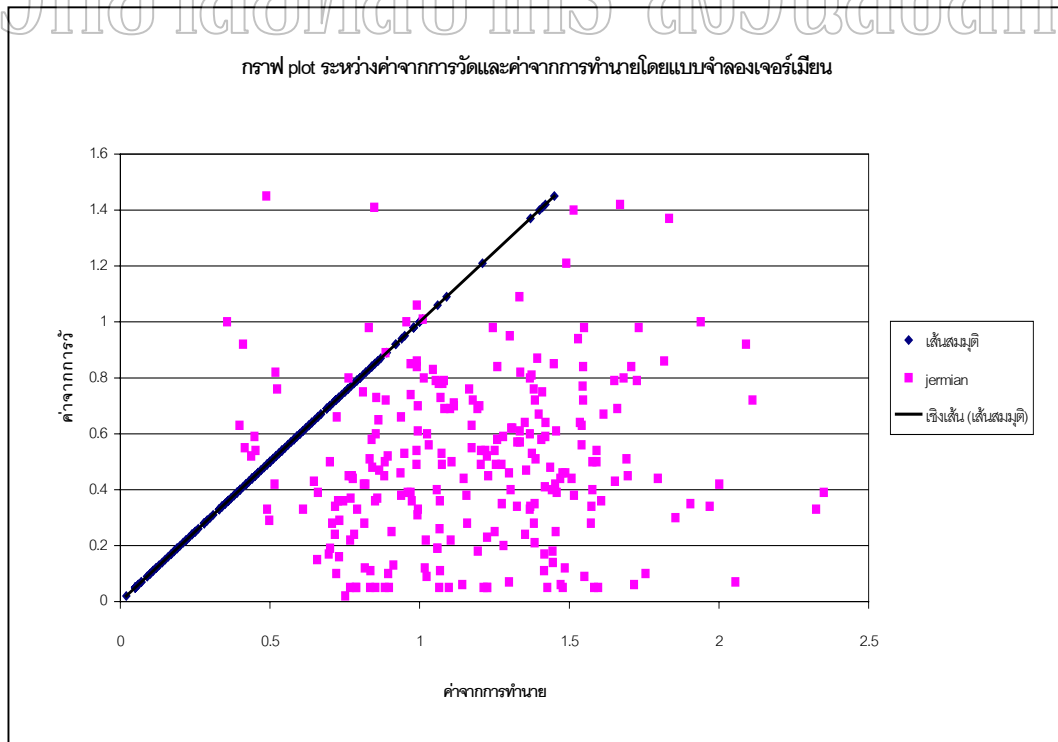


กราฟที่ 2

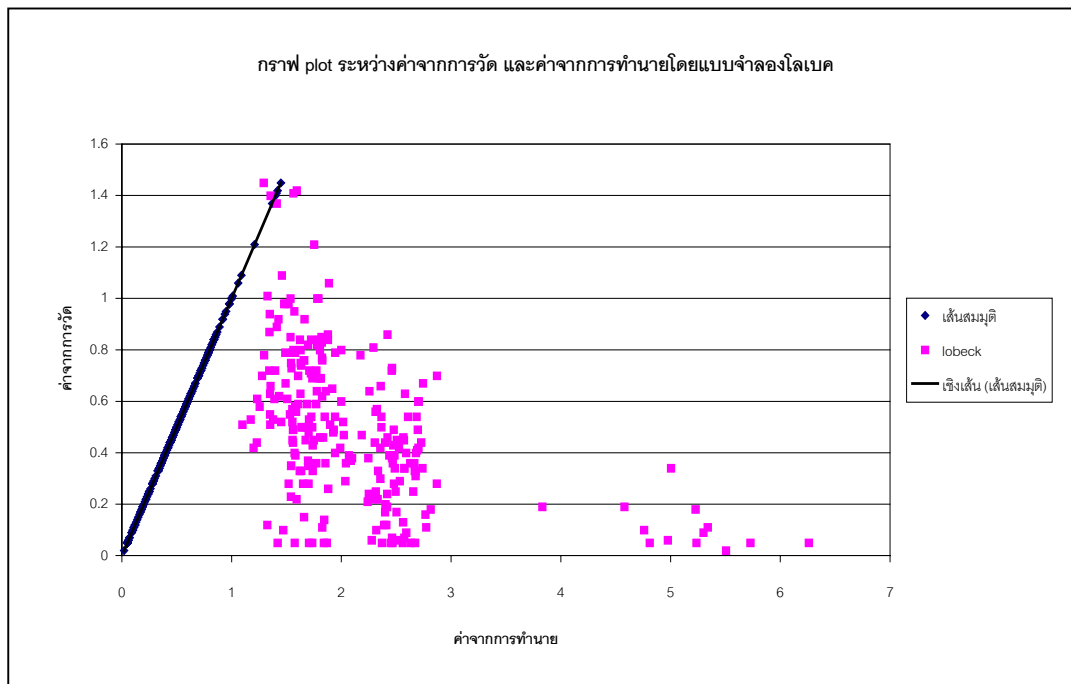


กราฟที่ 3

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

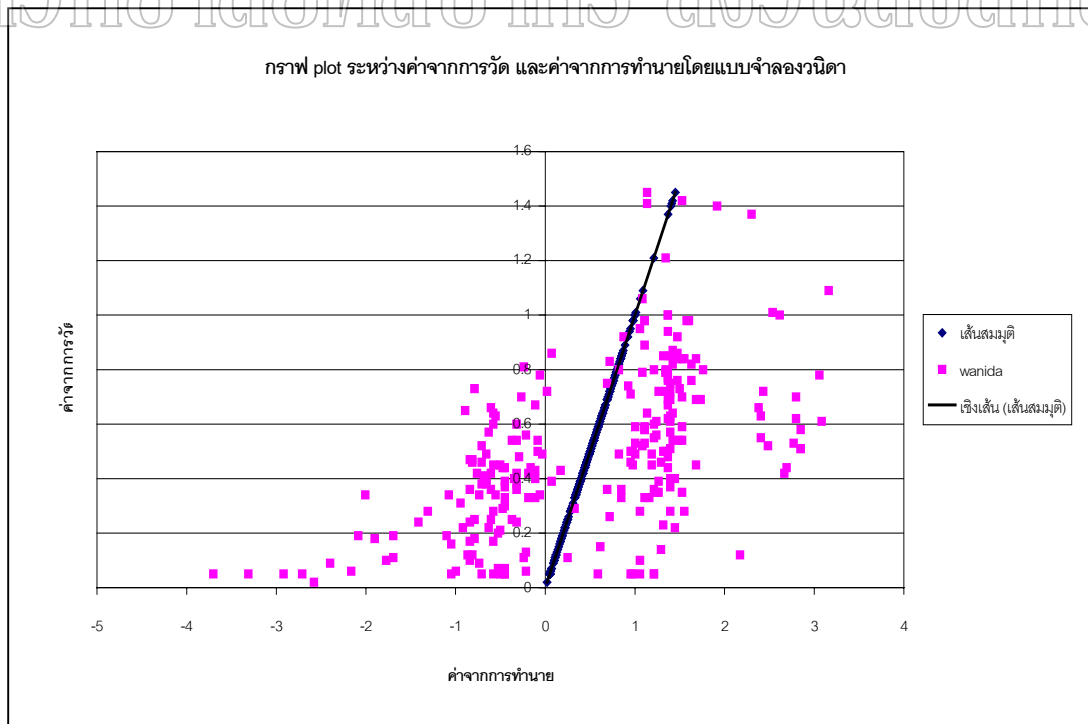


กราฟที่ 4



กราฟที่ 5

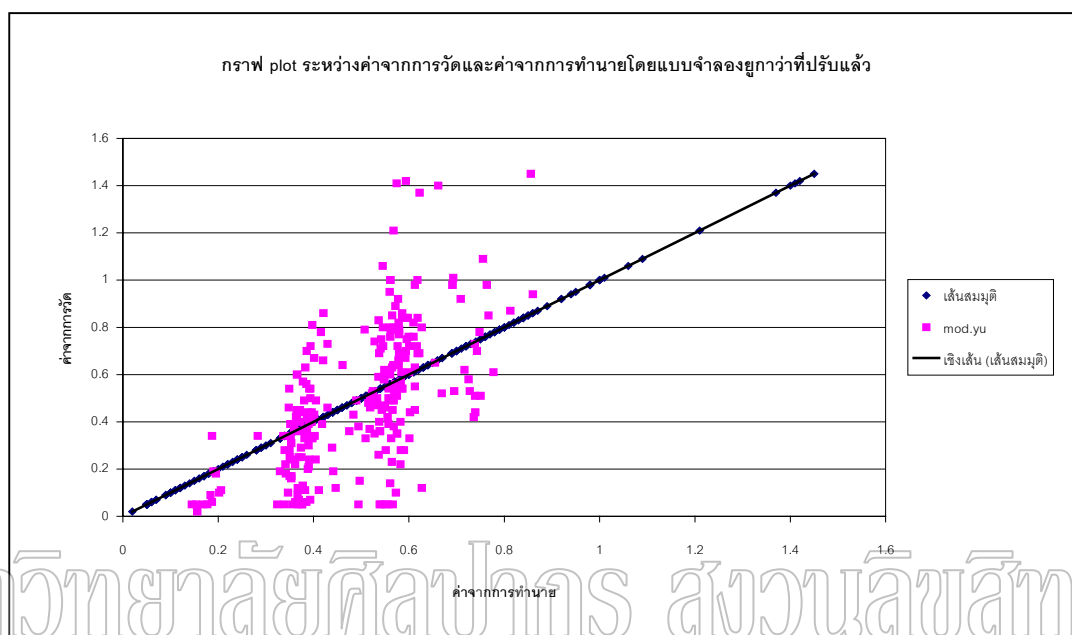
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



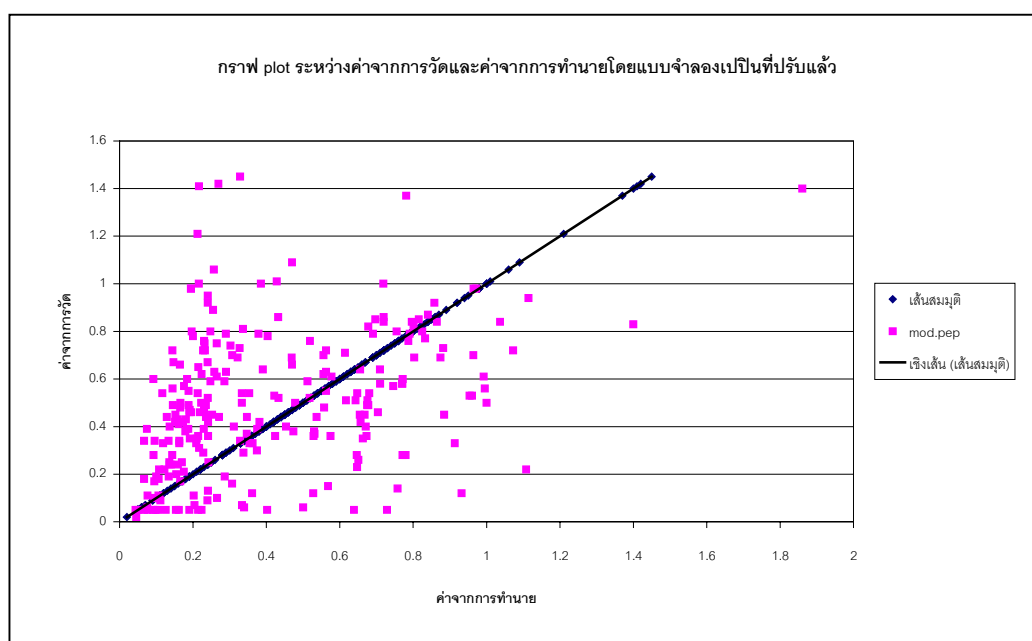
กราฟที่ 6

จากกราฟ 1 – 6 พบว่าเมื่อดูแนวโน้มของค่าการทำนายพบว่าแบบจำลองของ ยูกว่า มีแนวโน้มไปในทิศทางใกล้เคียงกับเส้นสมมุติมากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับแบบจำลองอื่นๆ

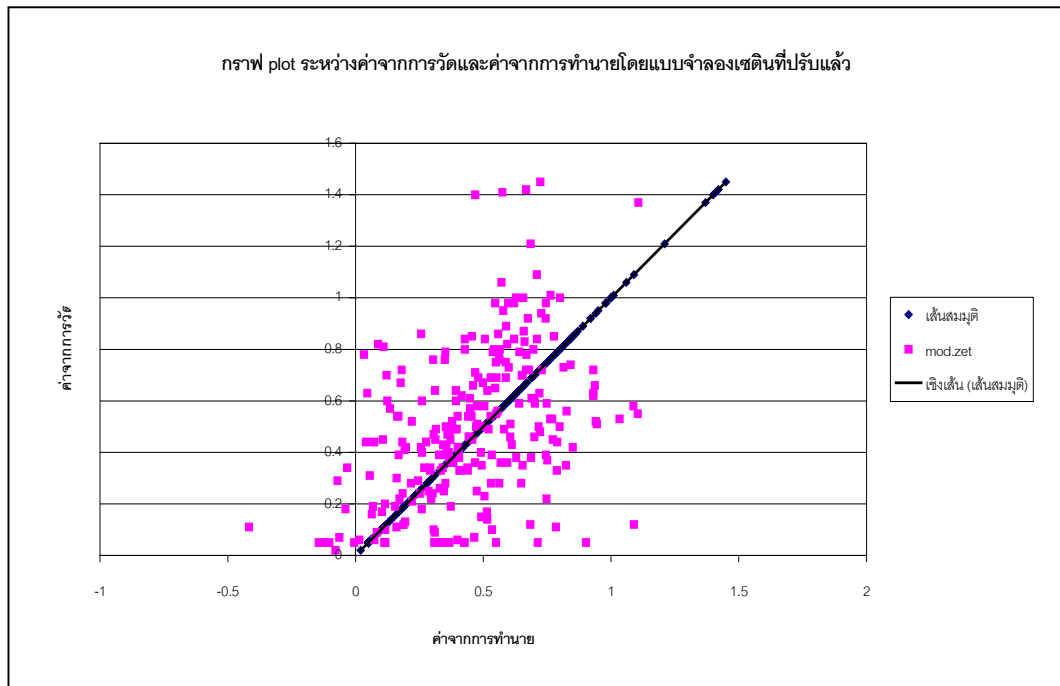
เมื่อมีการปรับแบบจำลองและนำมา plot ระหว่างค่าที่วัดได้จริงกับค่าที่ได้จากการทำนาย หลังปรับแบบจำลองพบว่าแสดงได้ดังกราฟ 7-12



กราฟที่ 7

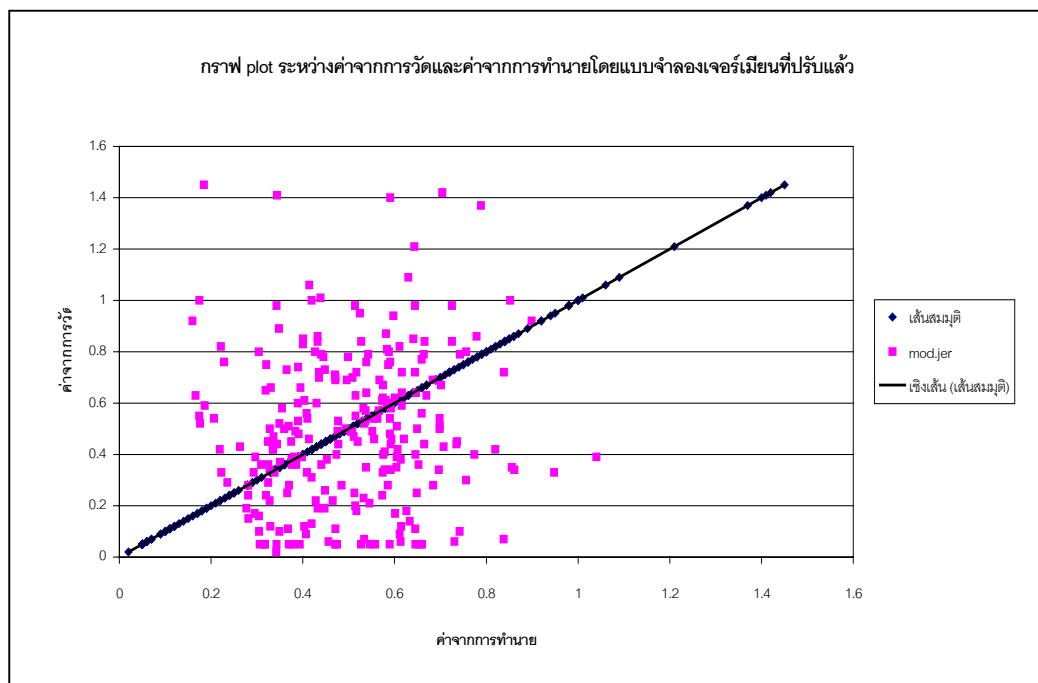


กราฟที่ 8

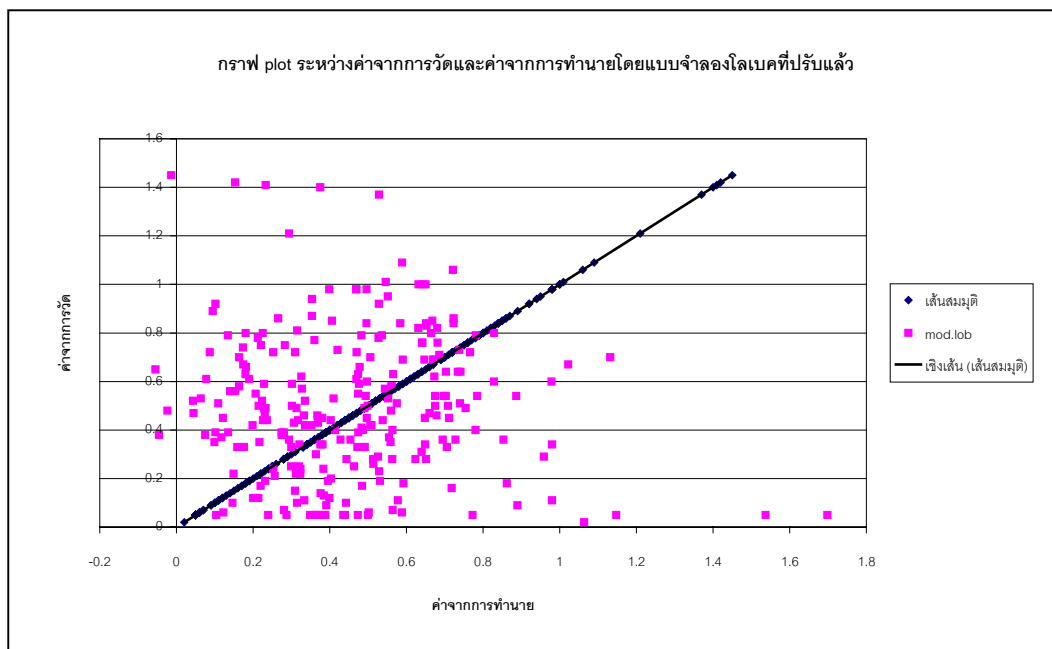


กราฟที่ 9

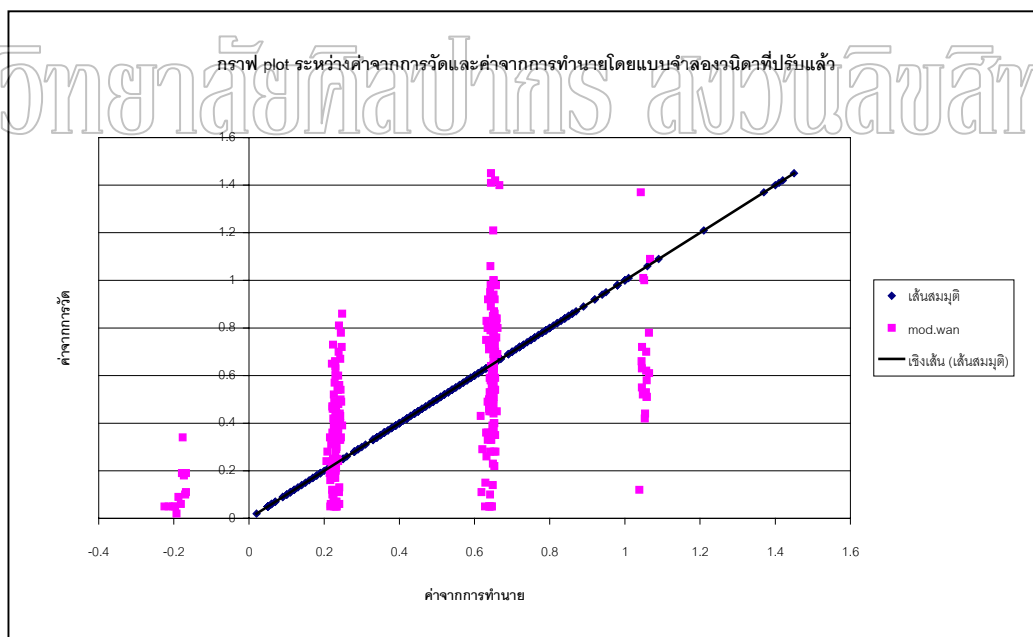
มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์



กราฟที่ 10



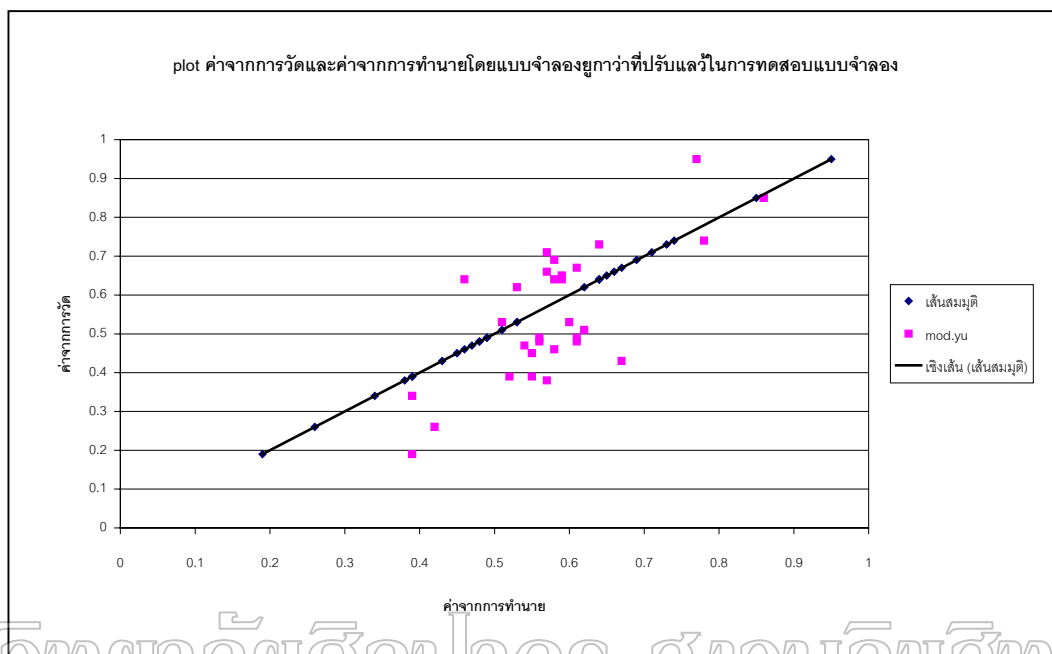
กราฟที่ 11



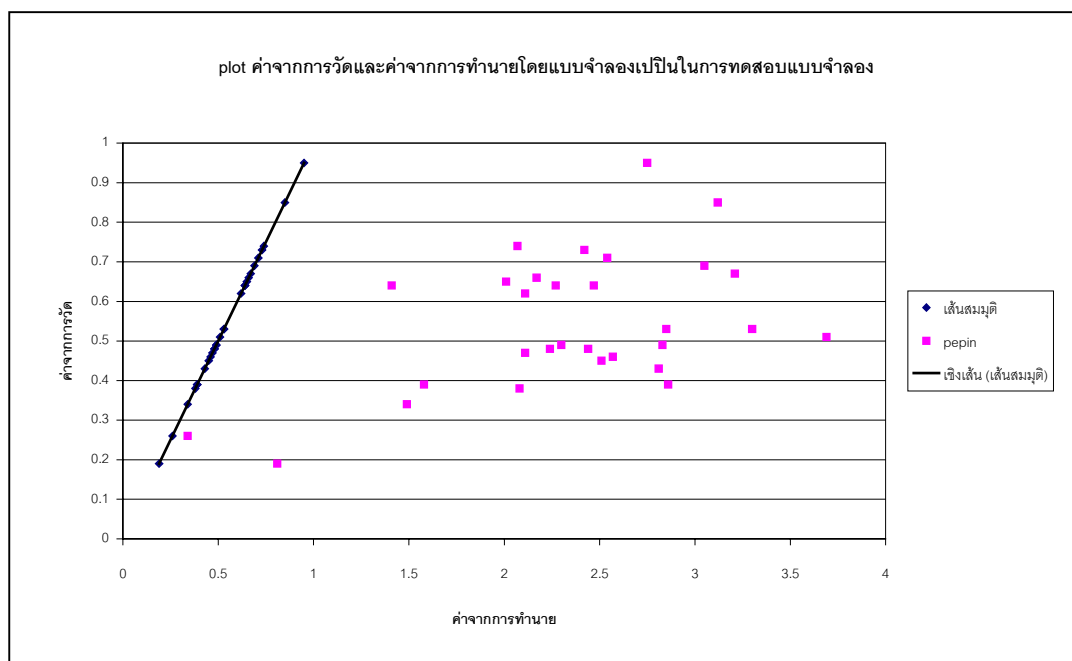
กราฟที่ 12

จากกราฟ 7- 12 พบว่ากราฟของ Modified Yukawa และ ยูกว่า มีลักษณะแนวโน้มใกล้เคียงกับเส้นสมมุติมากที่สุด และกราฟอื่นๆแนวโน้มในการทำนายดีขึ้น เมื่อเทียบกับแบบจำลองต้นแบบ แสดงถึงความสามารถในการทำนายได้ใกล้เคียงกับค่าที่วัดได้จริง ซึ่งสอดคล้องกับการทำนายโดยใช้ ค่าอคติและค่าความแม่นยำ

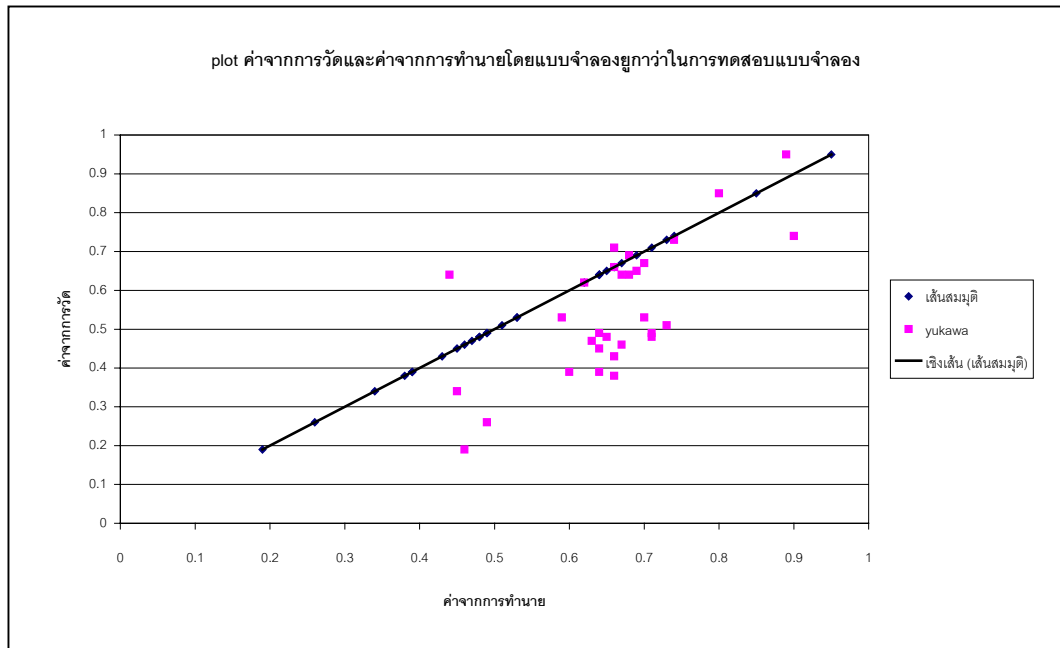
เมื่อนำค่าที่ได้จากการวัดและค่าที่ได้จากการทำนาย โดยใช้แบบจำลองของยูกว่าที่ปรับแล้วและแบบจำลองของยูกว่า เปปิน เซดิน เจอร์เมียน โลเบค วนิดา มา Plot กราฟ แสดงได้ดังกราฟที่ 13- 19



กราฟที่ 13

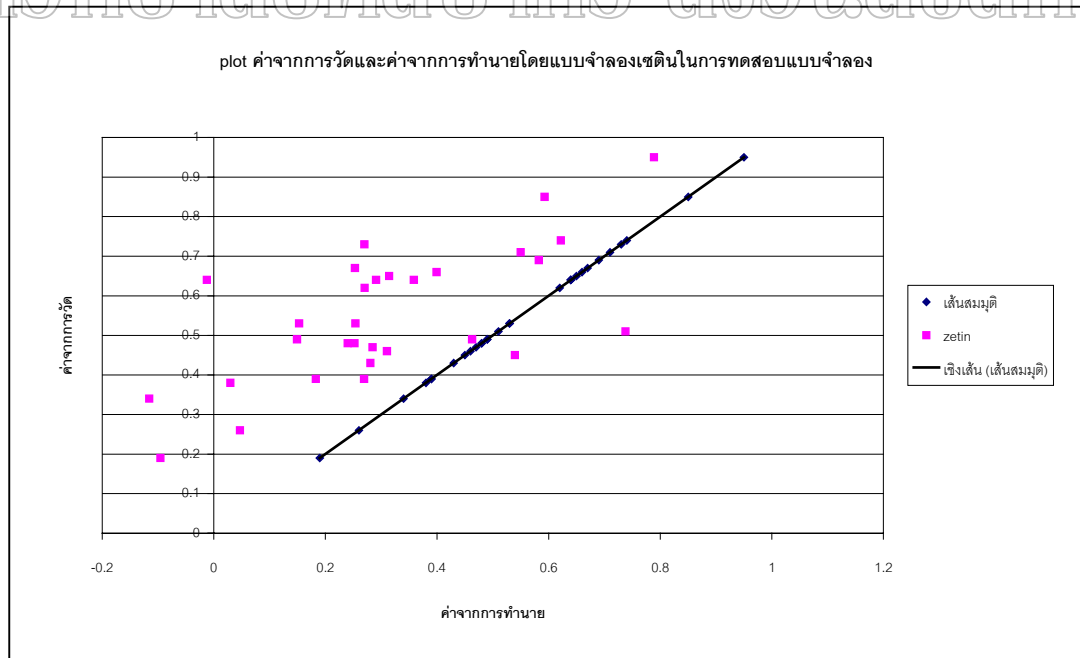


กราฟที่ 14

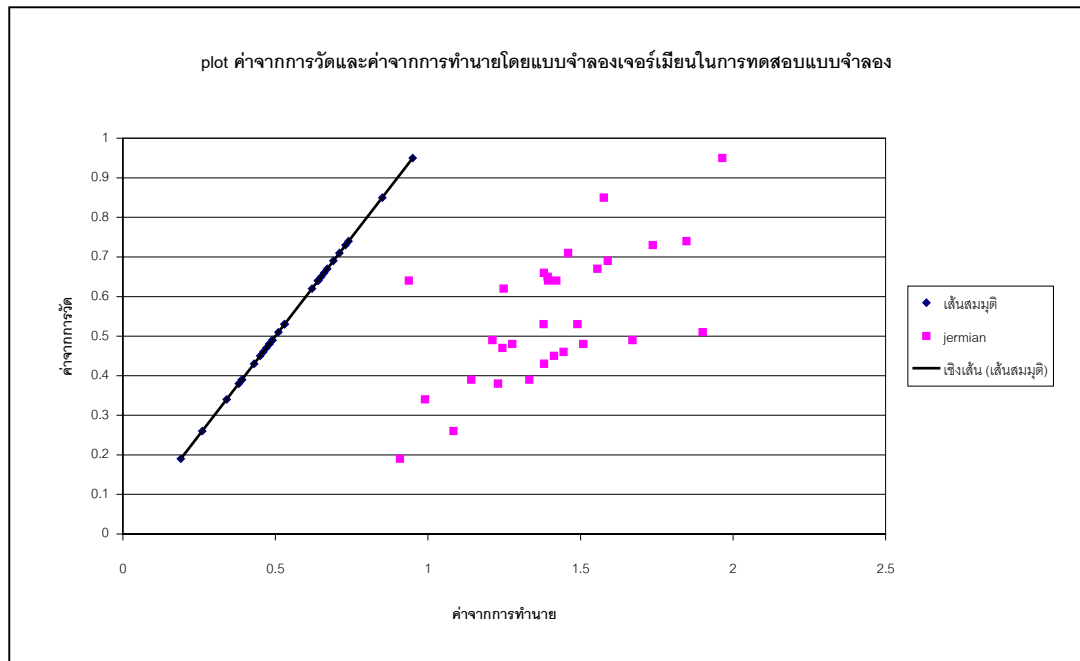


กราฟที่ 15

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

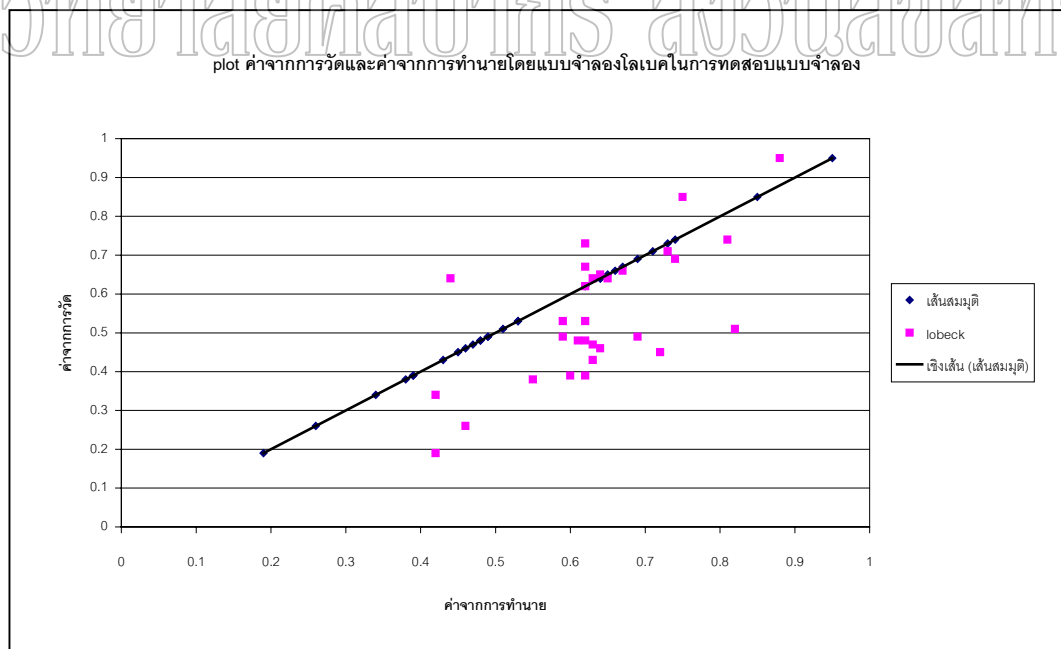


กราฟที่ 16

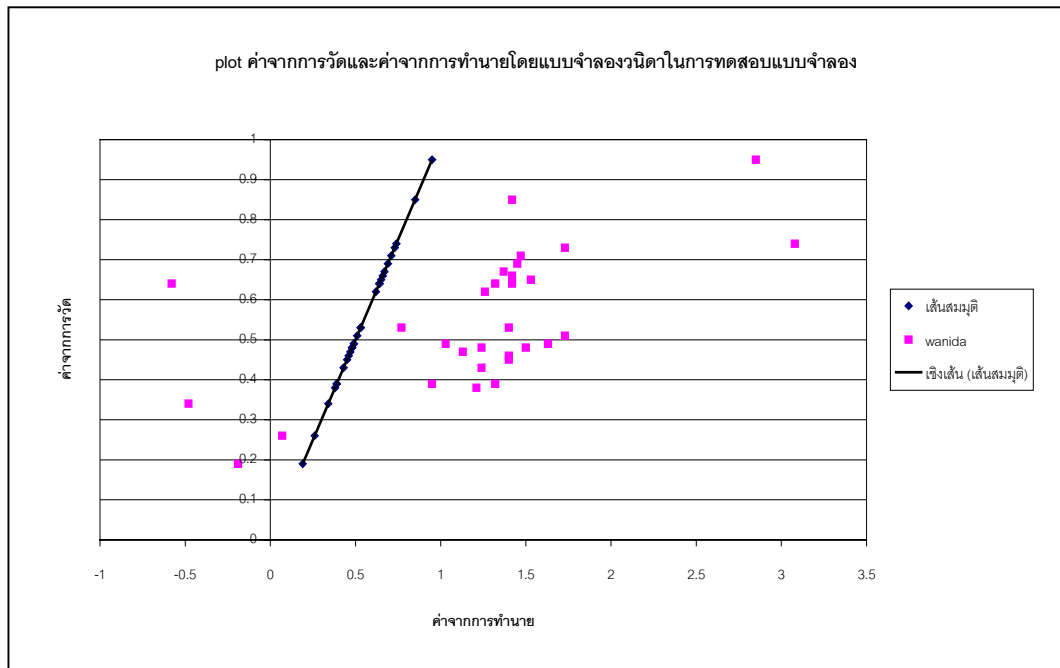


กราฟที่ 17

มหาวิทยาลัยศิลปากร ส่วนวนวัฒนวิทยศาสตร์



กราฟที่ 18



กราฟที่ 19

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

จากกราฟที่ 13 - 19 พบว่าเมื่อดูแนวโน้มเส้นกราฟแบบจำลองที่สามารถทำนายได้

ใกล้เคียงกับค่าที่วัดได้จริงที่สุด คือ แบบจำลอง Modified Yukawa ชูกว่า และ โลบค

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นงานศึกษาวิจัยย้อนหลังจากข้อมูลในแฟ้มประวัติของผู้ป่วยจิตเวช โรงพยาบาลจิตเวชนครราชสีมาราชนครินทร์ ที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียมแบบผู้ป่วยใน ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2547 ถึง 31 ธันวาคม 2545 จำนวน 95 คน และเป็นผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกในระหว่างวันที่ 18 พฤศจิกายน 2545 – 31 ธันวาคม 2545 จำนวน 153 คน ในช่วงแรก และข้อมูลนี้จะถูกนำมาใช้ปรับปรุงแบบจำลองเพื่อหาแบบจำลองที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยจิตเวชไทยเมื่อได้แบบจำลองที่ปรับและเลือกแล้ว ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลเพิ่มเติมแบบ ไปข้างหน้า อีก 30 ราย เป็นการเก็บข้อมูลช่วงที่ 2 ซึ่งข้อมูลนี้ จะถูกนำมาใช้ทดสอบแบบจำลองที่ปรับและเลือกแล้วมาทดสอบกับแบบจำลองต้นแบบ แล้วนำผลการทดสอบที่ได้มาเปรียบเทียบกับที่ละคู่ โดยข้อมูลที่ได้จะนำมาจัดการและวิเคราะห์โดยใช้ Excel version 2000 และ SPSS Version 10.0

โดยตั้งระดับความเชื่อมั่นของข้อมูลที่ร้อยละ 95 สรุปได้ดังต่อไปนี้

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลของกลุ่มที่ใช้ปรับปรุงแบบจำลอง และกลุ่มที่ใช้ทดสอบแบบจำลอง พบว่าเพศ อายุ ส่วนสูง ระดับยา ระดับซีรั่มครีเอตินิน ไม่ต่างกัน แต่น้ำหนักเฉลี่ยของกลุ่มที่ใช้ปรับปรุงแบบจำลองจะมากกว่ากลุ่มทดสอบ 62.62 kg และ 55.50 kg ตามลำดับ ($P < 0.001$) จำนวนชั่วโมงหลังจากรับประทานยาครั้งสุดท้ายในกลุ่มที่ใช้ปรับปรุงแบบจำลองเท่ากับ 14.65 ชั่วโมง มากกว่ากลุ่มที่ใช้ทดสอบแบบจำลองซึ่งเท่ากับ 13 ชั่วโมง ($P < 0.001$) ทั้งนี้เพราะกลุ่มทดสอบแบบจำลองเป็นผู้ป่วยในทั้งหมดสามารถกำหนดเวลาที่แน่นอนในการเจาะเลือดได้ในขณะที่กลุ่มปรับแบบจำลองจะมีทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน และพบว่าทั้งกลุ่มปรับแบบจำลองและกลุ่มทดสอบส่วนมากจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Depression Bipolar และ Mania ตามลำดับและส่วนใหญ่แพทย์จะไม่ใช้ Tricyclic Antidepressant ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีการใช้ Tricyclic Antidepressant ร่วมเพียงร้อยละ 1.21 ในกลุ่มปรับแบบจำลอง

2. ข้อมูลการปรับแบบจำลองประชากรเพื่อให้ได้แบบจำลองประชากรสำหรับผู้ป่วยจิตเวชไทย

จากการทดลองปรับแบบจำลองโดยใช้การเปรียบเทียบค่าอคติ และค่าความแม่นยำ พบว่าแบบจำลองของ ยูกว่า ให้ค่าอคติและค่าความแม่นยำต่ำกว่าแบบจำลองอื่นซึ่งเมื่อปรับแบบจำลอง

แล้วก็ยังให้ค่าอคติ และค่าความแม่นยำต่ำกว่าแบบจำลองที่ปรับแล้วและแบบจำลองต้นแบบอื่น ๆ ผู้วิจัยจึงเลือกแบบจำลองที่ปรับแล้วของยูกาวา (Modified Yukawa) มาเป็นต้นแบบของแบบจำลองสำหรับผู้ป่วยจิตเวชไทย ดังนี้

Modified Yukawa model

ผู้ป่วยอายุ < 50 ปี

$$CL \text{ (L/day)} = 36.5 + (0.242 \times TBW \text{ (kg)} - 7.79)/Scr \text{ (mg/dL)}$$

ผู้ป่วยอายุ \geq 50 ปี

$$CL \text{ (L/day)} = 28.9 + (0.220 \times TBW \text{ (kg)} - 6.71)/Scr \text{ (mg/dL)} - 0.634 \times [\text{age (ปี)} - 50]$$

$$C_{ss}^{\min} \text{ (mEq/L)} = \text{Dose (mEq/day)} / CL \text{ (L/day)}$$

จากแบบจำลองที่ปรับและเลือกแล้ว (Modified Yukawa) ด้านบนผู้วิจัยได้นำแบบจำลองนี้ไปทดสอบเพิ่มเติมกับผู้ป่วยอีก 30 ราย เปรียบเทียบกับวิธีการเดิมของ ยูกาวา เปปิน เซติน โลเบคเจอร์เมียน และ วนิกา พบว่า Modified Yukawa มีค่าอคติต่ำที่สุดรองลงมาก็คือ โลเบค และ ยูกาวา ซึ่งมีค่า 0.03, 0.09, 0.11 ตามลำดับ ส่วนค่าความแม่นยำก็เช่นเดียวกัน Modified Yukawa โลเบค และ ยูกาวา ให้ค่าต่ำสุดตามลำดับดังนี้ 0.12, 0.15, 0.16 ซึ่งจากค่าที่ได้แสดงว่าแบบจำลองที่เลือกแล้วมีความแม่นยำและเที่ยงตรงมากกว่าแบบจำลองอื่น และจากการประเมินพบว่าแบบจำลองเปปิน เจอร์เนียน วนิกา และเซติน ไม่เหมาะที่จะใช้ประมาณระดับยาในซีรัม สำหรับผู้ป่วยจิตเวชไทยเนื่องจากค่าอคติและค่าความแม่นยำที่ได้ค่อนข้างสูง โดยเฉพาะแบบจำลองของ เปปิน ซึ่งมีค่าอคติและค่าความแม่นยำสูงที่สุดคือ 1.80 และ 1.91 และ เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างที่ละคู่ระหว่าง Modified Yukawa กับแบบจำลองดั้งเดิมอื่น ๆ พบว่าในแง่ของความแม่นยำ Modified Yukawa มีความแม่นยำต่างจากแบบจำลองอื่นอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$) ซึ่งเมื่อดูค่าความแม่นยำแล้วพบว่ามีความน้อยกว่าค่าที่ได้จากการใช้แบบจำลองอื่น จึงสามารถสรุปได้ว่าแบบจำลองที่ปรับและเลือกแล้วสามารถทำนายระดับยาในซีรัมของผู้ป่วยจิตเวชไทยได้แม่นยำกว่าแบบจำลองอื่นอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$) แต่เมื่อเปรียบเทียบในด้านความแม่นยำ พบว่าแม้ว่าค่าความแม่นยำของแบบจำลองที่ปรับและเลือกแล้วของผู้ป่วยจิตเวชไทยจะมีค่าต่ำที่สุด คือ 0.12 เมื่อเปรียบเทียบกับแบบจำลองของ โลเบค ซึ่งมีค่า 0.15 พบว่าต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ ($P = 0.063$) แต่เมื่อเปรียบเทียบกับแบบจำลองต้นแบบอื่นพบว่าต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามแม้ว่าผลการเปรียบเทียบความแม่นยำตรงของแบบจำลองที่ปรับใหม่และเลือกแล้วกับ โลเบค จะไม่ต่างกันแต่ ในทางปฏิบัติแบบจำลองที่มีค่าความแม่นยำต่ำกว่าก็ยังคงเป็นที่ยอมรับมากกว่า จึงสามารถกล่าวได้ว่าแบบ

จำลองที่ปรับใหม่และเลือกมานี้สามารถทำนายระดับยาภิเษมในซีรัมของผู้ป่วยจิตเวชไทยได้แม่นยำและเที่ยงตรงกว่าแบบจำลองอื่นที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95

วิจารณ์ผลการวิจัย

จากตาราง 6 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้ปรับปรุงแบบจำลองและกลุ่มที่ใช้ทดสอบแบบจำลองพบว่าแตกต่างกัน 3 ประเด็น คือ

น้ำหนักเฉลี่ยของทั้ง 2 กลุ่มที่ต่างกัน ซึ่งประเด็นนี้อาจส่งผลกระทบต่อแบบจำลองที่ใช้น้ำหนักจริงในการคำนวณเนื่องจากถ้าผู้ป่วยอ้วนอาจมีผลต่อพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ได้ เนื่องจากลิเทียมเป็นยาที่กระจายตัวได้ดีในส่วนที่เป็นน้ำของร่างกายในผู้ป่วยที่อ้วนค่าการกระจายตัวของลิเทียมจึงอาจลดลงได้^{4,6} งานวิจัยนี้ในกลุ่มปรับแบบจำลองพบว่ามีผู้ป่วยอ้วน 47 คน จาก 248 คน คิดเป็นร้อยละ 18.95 และในกลุ่มทำนายแบบจำลองพบว่ามีผู้ป่วยอ้วน 2 คน จาก 30 คน คิดเป็นร้อยละ 6.67 จัดว่าเป็นกลุ่มตัวอย่างที่ค่อนข้างน้อย ซึ่งประเด็นนี้อาจทำให้การนำแบบจำลองนี้ไปใช้ในคนอ้วน ต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง อาจต้องทดลองใช้ทั้งน้ำหนักจริง และ ideal body weight ในการคำนวณแล้วเปรียบเทียบว่าแตกต่างกันหรือไม่กรณีของผู้ป่วยอ้วน แต่อย่างไรก็ตามตามแบบจำลองของ ยูกว่า ซึ่งใช้น้ำหนักจริงในการทำนายให้ผลการทำนายในผู้ป่วยจิตเวชไทยออกมาค่อนข้างดี ทั้งในกลุ่มปรับแบบจำลองและทดสอบแบบจำลอง จึงอาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยจิตเวชไทยและผู้ป่วยญี่ปุ่นมีลักษณะของน้ำหนักตัวใกล้เคียงกันไม่ต่างกันมาก

ขนาดยาภิเษมที่ใช้ต่อวัน ซึ่งแตกต่างกันระหว่างกลุ่มปรับแบบจำลองและกลุ่มทดสอบแบบจำลอง ไม่น่าจะมีผลกระทบต่อการทำนายเพราะลักษณะทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของลิเทียมเป็นแบบเส้นตรง ไม่ว่าขนาดการให้ยาจะเป็นเท่าใด^{6,12}

ระยะเวลาในการเจาะเลือดที่ต่างกันระหว่างกลุ่มปรับแบบจำลองและกลุ่มทดสอบแบบจำลองอาจมีผลบ้างแต่ไม่น่าจะมากนักถึงแม้ว่าจะมีการให้ยาทั้งแบบ bid หรือ tid เพราะ เป็นการเจาะที่ trough concentration ทุกครั้ง และเจาะเมื่อให้ยาจนเข้าสู่สภาวะคงที่แล้ว ซึ่งเป็นการเจาะในช่วงเวลา 10 – 15 ชั่วโมง และ ผ่านจาก distribution phase แล้ว^{4,6,40} และ โดยทั่วไปลิเทียมจะถูกดูดซึมอย่างสมบูรณ์ภายใน 6 – 8 ชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิตยาว 18 – 36 ชั่วโมง^{6,11} ดังนั้นช่วงของการให้ยาที่แตกต่างและระยะเวลาในการเจาะเลือดที่แตกต่างไปบ้างจึงไม่น่าจะมีผลต่อระดับยาในซีรัมมากนักที่สภาวะคงที่ และพบว่าแบบจำลองสามารถทำนายได้ดีทั้งกลุ่มปรับแบบจำลองและกลุ่มทดสอบแบบจำลอง

อายุของกลุ่มทดสอบแบบจำลองและปรับแบบจำลองแม้ว่าจะไม่ต่างกันแต่ก็พบว่าผู้ป่วยที่อายุเกิน 50 ปี ในกลุ่มปรับแบบจำลองคิดเป็นร้อยละ 10.48 และในกลุ่มทดสอบแบบจำลองคิดเป็นร้อยละ 3.33 ซึ่งการจะนำผลการวิจัยครั้งนี้ไปใช้ในผู้ที่อายุเกิน 50 ปี ยังคงต้องใช้ด้วยความ

ระมัดระวังเนื่องจากการศึกษาพบว่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ในผู้สูงอายุมีการเปลี่ยนแปลงไป ทั้งในแง่ของการกระจายตัว การขจัดออก และค่าครึ่งชีวิต^{4,7,8,11,16,49} แต่ประเด็นเรื่องอายุน่าจะเป็นข้อได้เปรียบของแบบจำลองของยูกว่าซึ่งมีแบบจำลองที่เฉพาะสำหรับผู้สูงอายุ ที่แบบจำลองอื่นไม่มี ทำให้ผลการทำนายโดยรวมออกมาใกล้เคียงกว่าแบบจำลองอื่น

ในผู้ป่วยที่ไตบกพร่องที่มีค่าซีรัมครีเอตินินเกิน 1.4 mg/dL การนำแบบจำลองในการประมาณระดับยาในซีรัมไปใช้ต้องใช้ด้วยความระมัดระวังเป็นอย่างยิ่ง เพราะการขจัดคลีเอมีนเป็นสัดส่วนโดยตรงกับอัตราการกรองผ่านไต และมีการขจัดออกทางไตเป็นหลักเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงหน้าที่ของไตจะทำให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของลิเทียมเปลี่ยนแปลงไปทำให้การประมาณค่าโดยใช้แบบจำลองอาจคลาดเคลื่อนได้ และจากการศึกษาที่ผ่านมาข้อมูลในผู้ป่วยไตบกพร่องมีจำกัด อาจเนื่องจากเหตุผลข้างต้นประกอบกับลิเทียมเองก็มีพิษต่อไต และในผู้ป่วยไตบกพร่องอาจส่งผลให้เกิดอาการพิษที่รุนแรงต่อผู้ป่วยได้^{34,7,8,46}

ตาราง 12 แสดงค่าการขจัดออกของลิเทียม

แบบจำลอง	ค่าจากแบบจำลองต้นแบบ		ค่าจากแบบจำลองที่ปรับแล้ว	
	CL (mL/min)	% CV	CL (mL/min)	% CV
ทบทวนวรรณกรรม	10-40	-	-	-
แบบจำลองยูกว่าในผู้ป่วยอายุ < 50 ปี	26.49	8.46	30.68	7.95
แบบจำลองยูกว่าในผู้ป่วยอายุ ≥ 50 ปี	23.91	14.29	22.56	15.09
แบบจำลองเปป็น	17.74	24.18	61.44	23.58
แบบจำลองเจอร์เมียน	18.38	16.23	43.26	15.67

มีการศึกษาพบว่าลิเทียมมีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ แปรปรวนมากทั้งภายในบุคคล และ ระหว่างบุคคล⁴ โดยปกติแล้วลิเทียม มีค่าการขจัดออก(CL) 10-40 mL/min⁹⁻¹¹ จากข้อมูลผู้ป่วยในงานวิจัยนี้ สามารถหาค่าเฉลี่ย ค่าการขจัดของลิเทียม (ตาราง 12) โดยใช้แบบจำลองของยูกว่า เปป็น เจอร์เมียน ได้ 26.49 mL/min (ใช้แบบจำลองยูกว่า อายุน้อยกว่า 50 ปี) 23.91 mL/min (ใช้แบบจำลองยูกว่าอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป) 17.74 mL/min และ 18.38 mL/min ตามลำดับ และค่าความแปรปรวนระหว่างบุคคลประมาณได้คร่าวๆ จากค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (% CV) ของแต่ละแบบจำลองได้ 8.46 % (ใช้แบบจำลองยูกว่า อายุน้อยกว่า 50 ปี) 14.29%

(ใช้แบบจำลองยูกว่าอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป) 24.18% และ 16.23% ตามลำดับ และเมื่อนำแบบจำลองมาปรับปรุงพบว่าค่าการขจัดออกของลิเทียม ของแบบจำลองที่ปรับแล้วของ ยูกว่า เปป็นเจอร์เมียน คือ 30.68 mL/min (ใช้แบบจำลองยูกว่า อายุน้อยกว่า 50 ปี) 22.56 mL/min (ใช้แบบจำลองยูกว่าอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป) 61.44 mL/min และ 43.26 mL/min ตามลำดับ และมีค่าความแปรปรวนระหว่างบุคคล 7.95 % 15.09% 23.58% และ 15.67% ตามลำดับ

ผลการวิจัยครั้งนี้พบว่าสอดคล้องกับผลของ ยูกว่า และคณะ³⁴ ซึ่งทำไว้เมื่อปี ค.ศ. 1997 คือ แบบจำลองของ ยูกว่า และคณะในค่าอคติและค่าความแม่นยำต่ำสุดซึ่งหมายถึงว่าสามารถทำนายได้ดีที่สุดและเมื่อนำแบบจำลองมาปรับปรุงแล้วก็พบว่าสามารถใช้ได้ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยจิตเวชไทย เมื่อเทียบกับแบบจำลองอื่น ๆ ซึ่งจุดนี้ทำให้ประเด็นเรื่องเชื้อชาติยังน่าสนใจ ถึงแม้จะเคยมีการศึกษา เภสัชจลนพลศาสตร์ของลิเทียมในผู้ป่วยจีนและได้หวั่นแล้วว่าไม่ต่างจากผู้ป่วยคอเคเซียน^{47,48} แต่การศึกษาในครั้งนั้นเป็นการศึกษาแบบเภสัชจลนพลศาสตร์ดั้งเดิม (classical pharmacokinetics) จึงน่าจะมีการศึกษาเชิง เภสัชจลนพลศาสตร์ประชากร ของ ลิเทียม ต่อซึ่งอาจทำให้ได้คำตอบว่าเพราะเหตุใดแบบจำลองของชาวคอเคเซียนจึงอธิบายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ของลิเทียมได้ไม่ดีเท่าแบบจำลองของชาวเอเชีย

การที่แบบจำลองของ Modified Yukawa สามารถใช้ทำนายได้ดีในผู้ป่วยจิตเวชไทยอาจเป็นเพราะ แบบจำลองต้นแบบ ของ ยูกว่า ได้พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์โดยใช้โปรแกรม NONMEM ซึ่งเป็นการหาพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์โดยใช้หลักของเภสัชจลนพลศาสตร์เชิงประชากรมาใช้ในการสร้างแบบจำลอง และยูกว่ามีประชากรที่นำมาศึกษาถึง 90 ราย มีจำนวนครั้งของระดับยาในซีรัมถึง 303 ครั้ง เพื่อใช้ในโปรแกรม NONMEM ซึ่งนับว่าเป็นแบบจำลองที่มีกลุ่มตัวอย่างค่อนข้างมาก³⁴ โดยมีการแบ่งแบบจำลองออกเป็น 2 กลุ่ม ทำให้มีแบบจำลองเฉพาะสำหรับผู้ป่วยสูงอายุซึ่งมีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์แตกต่างจากคนหนุ่มสาว มีการนำปัจจัยที่พบว่ามีผลต่อเภสัชจลนพลศาสตร์ ของยามามีส่วนร่วมในแบบจำลอง คือ เรื่องของน้ำหนักตัว อายุ และ ซีรัมครีเอตินิน ค่าการขจัดออกของ ลิเทียม^{6,11,12,46,51} นอกจากนี้ผู้ป่วยจิตเวชไทยอาจมีลักษณะของปัจจัยข้างต้นคล้ายคลึงกับผู้ป่วยจิตเวชญี่ปุ่น ส่วนแบบจำลองของ โลเบค และ วานดา จะใช้หลักการของ regression ซึ่งมีการนำปัจจัยหลายปัจจัยมาเกี่ยวข้อง และบางปัจจัย เมื่อทบทวนเอกสารที่เกี่ยวข้องพบว่าไม่มีผลต่อระดับยาในซีรัมของลิเทียมอย่างไม่มีนัยสำคัญ เช่น เรื่องของเพศหรือการใช้ Tricyclic Antidepressant^{3,11,50,51} เป็นต้น

แม้ว่าแบบจำลองต้นแบบของ โลเบค จะให้ผลการทำนายไม่ต่างจากแบบจำลองของ Modified Yukawa ในผู้ป่วยใน แต่เมื่อเทียบค่าอคติและค่าความเที่ยงแล้วพบว่า Modified Yukawa ให้ค่าต่ำสุดในทางปฏิบัติแล้ว จึงควรแนะนำให้ใช้มากที่สุด นอกจากนี้เมื่อดูแบบจำลองของ โลเบค

พบว่าใช้หลักการของ regression และบางปัจจัยที่นำมาคิดในแบบจำลอง พบว่ามีผลต่อระดับยาในซีรัมอย่างไม่มีนัยสำคัญ เช่น TCA⁵¹ ซึ่งกลุ่มที่ใช้ทดสอบแบบจำลองเป็นผู้ป่วยในทั้งหมด ถ้าจะมีการนำแบบจำลองของโลเบลไปใช้กับผู้ป่วยนอกต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง ทั้งนี้เนื่องจากเมื่อใช้ทดสอบกับผู้ป่วยทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในในขั้นตอนการปรับปรุงแบบจำลองพบว่าค่าอคติ 1.361 ค่าความแม่นยำ 1.635 แต่เมื่อนำมาทดสอบกับ 30 ราย ที่เป็นผู้ป่วยในพบว่าค่าอคติเป็น 0.09 และค่าความแม่นยำเป็น 0.5 ซึ่งขัดแย้งกัน ทำให้เป็นอีกเหตุผลที่สนับสนุนว่าแบบจำลองแบบ Modified Yukawa น่าจะเหมาะสมในการใช้กับผู้ป่วยจิตเวชไทยมากกว่าแบบจำลองอื่นๆ อีกประเด็นหนึ่ง

ข้อเสนอแนะของการวิจัยนี้

1. ถ้าสามารถทำการศึกษาแบบ Prospective ได้ทั้งหมดจะทำให้ข้อมูลหนักแน่นและน่าเชื่อถือมากขึ้น
2. กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาควรครอบคลุมผู้ที่อายุเกิน 50 ปีมากกว่านี้
3. ควรมีการนำ Program computer NONMEN หรือใช้วิธีการของ Byesian model ในการสร้างแบบจำลองประชากรของผู้ป่วยจิตเวชไทย

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

บรรณานุกรม

1. ASHP, Lithium Carbonate oral [online], accessed 21 November 2002. Available from <http://Druginf?id=1-1669>
2. จุฑามณี สุทธิสีสังข์. ยาลดอาการคลื่นไส้ . ใน:จุฑามณี สุทธิสีสังข์ และ รัชณี เมฆมณี , บรรณาธิการ. เกสัชวิทยาเล่ม 1. กรุงเทพฯ: นิตยสารมิตรการพิมพ์, 2540: 160-64.
3. นลิน สุนทรพิมล. การติดตามวัดระดับยาลิเทียม. ใน อภรณ์ ไชยคำ, ยุพาพร ปรีชากุล, บรรณาธิการ. การติดตามตรวจวัดระดับยาในเลือด . ขอนแก่น: ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก, 2543:199-217.
4. Marker HR, AsCough G. Solid versus liquid Lithium - a pharmacokinetics study. J Clin Pharm Ther 1991; 16 : 41-44.
5. Amdison A, Carson S. Lithium. In: Evan WE, Schentag JJ, Jusko W, editors. Applied Pharmacokinetics . Vancouver: Applied Therapeutics, 1986: 34:1-23.
6. Carson S. Lithium. In Evan WE, Schentag JJ, Jusko W, editors. Applied Pharmacokinetics . Vancouver : Applied Therapeutics, 1992: 34:1-26.
7. Cooper TB, Simpson GM, Lee H, Bergner PE. Evaluation of a slow release lithium carbonate formulation. Am J Psychiatry 1978; 135: 917-22.
8. Blackburn. drug monograph Lithium. Drugdex CCIS vol. 113, 2002, [online]. Available from : <http://pharm.su.ac.th>.
9. Schou M .The renal Lithium clearance and its correlations with other biological variables: observation in a large group of physically healthy persons. Clin Nephrol 1986; 25: 207-11.
10. Goodnick PJ. Lithium elimination half-life and duration of therapy. Clin Pharmacol Ther 1981; 29: 47-50.
11. Ward ME, Musa MN, Bailey L. Clinical pharmacokinetics of Lithium. J Clin Pharmacol 1994; 34: 280-85.
12. Baldessarini RJ, Tarazi FI. Drug and treatment of psychiatric disorder: Psychosis and mania. In Hardman JE, Limbird LE, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of therapeutics. New York: McGraw Hill, 2001: 485 – 520.
13. Copper A, Abou-Saleh M, Milln P, Wood K. Decreasing lithium dosage reduces morbidity and side effects during prophylaxis. J Affective Disord 1983 ; 5: 353-62.

14. Galenberg AJ, Kane JM, Keller MB. Comparison of standard and low Serum level of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Eng J Med* 1989; 321: 1489-93.
15. Amdisen A. Serum level monitoring and clinical pharmacokinetic of lithium. *Clin Pharmacokinet* 1977; 2: 73-92.
16. Ritschel WA. Physiological and pathological factors influencing drug response. In *Handbook of Basic Pharmacokinetics*, Illinois: Hamilton Press, 1980: 297,346.
17. Gengo F, Timko J, D'Antonio J. Prediction of dosage of lithium carbonate use of standard predictive method. *J Clin Psychiatry* 1980 ;41: 319-21.
18. Perry PJ, Prince RA, Alexander B. Prediction of lithium maintenance dose using a single point prediction protocol. *J Clin Psychopharmacol* 1983; 3: 13-7.
19. Zetin M, Gaeber D, Cramer M. A simple mathematical model for predicting lithium dose requirement. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 144 – 5.
20. Terao T, Oga T, Nozaki S, Ota A, Otsubo Y, Yamamoto S, et al. A further prospective evaluation of an equation to predict daily lithium dose. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (5): 193-95.
21. Coming MA, Haviland MG, Wareham JG, Fontana LA. A prospective clinical evaluation of an equation to predict daily lithium dose. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (2): 55-58.
22. Nelson MV. Comparison of three lithium-dosing methods in 950 subjects by computer simulation. *Ther Drug Monit* 1988; 10: 269-74.
23. Wright R, Crismon ML. Comparison of three priori methods and one empirical method in predicting lithium dosage requirements. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57: 1698-702.
24. Stip E. Accuracy of the pepin method to determine appropriate lithium dosage in healthy volunteers. *J Psychiatry Neurosi* 2001; 4: 330 – 35.
25. Marken PA, McCrary KE, Lacombe S, Sommi RW, Hornstra RK, Pierce CA, et al. Preliminary comparison of predictive and empiric lithium dosing: impact on patient outcome. *Ann Pharmacother* 1994 ; 28: 148-52.
26. Mongkotheep K, Kanthawatana S, Sangdee C, Seesuparanon M, Nammongkon M, Sanidvonnakun K. Use the 24-hour plasma level in predicting appropriate daily lithium requirement in Thai subjects. *Chiang Mai Med Bull* 2539; 35: 57-62.

27. Cooper TB, Simpson GM. The 24-hour serum lithium level as a prognosticator of dosage requirement: a 2-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 1976; 133 : 440 – 43.
28. Perry PJ et al. A single point dosing protocol for predicting steady state lithium level. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 401-5.
29. Zetin M, Garber D, De Antonio M, Schlegel A, Feruiesen S, Fieve R, et al. Prediction of lithium dose: a mathematical alternative to the test dose method. *J Clin Psychiatry* 1986; 47 : 175-78.
30. Jermain DM, Crismon ML, Martin III ES. Population pharmacokinetics of lithium. *Clin Pharm* 1991; 10: 376-81.
31. Locek F, Nelson MV, Evans RL, Hornstra RK. Evaluation of four methods for predicting lithium dosage. *Clin Pharm* 1987; 6: 230 – 33.
32. Taright N, Mentre F, Mallet A, Jouvent R. Nonparametric estimation of population characteristics of the kinetics of lithium from observational and experimental data: individualization of chronic dosing regimen using a new Bayesian approach. *Ther Drug Monit* 1994; 3: 258 – 69.
33. วนิดา พุ่มไพศาลไชย . แบบจำลองคณิตศาสตร์อย่างง่ายสำหรับทำนายขนาดปกติของยาลิเทียมที่ผู้ป่วยไทยต้องการ. [รายงานการวิจัย]. เชียงใหม่ : โรงพยาบาลสวนปรุง, 1996.
34. Yukawa E, Nomiyama N, Higuchi S, Aoyama T. Lithium population pharmacokinetics from routine clinical data: role of patient characteristics for estimating dosing regimens. *Ther Drug Monit* 1993 ;15: 75-82.
35. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1970 ;16: 31 - 40.
36. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981; 4: 503 – 12.
37. Anil A . Lithium toxicity - a review. *Journal of Forensic Medicine and Toxicology*. [Online]. Available: [http://anil_299.Tripod.com/vol_001_no_002/pg001. Html](http://anil_299.Tripod.com/vol_001_no_002/pg001.Html); published August 12, 2000.
38. ASHP, Clinical Management of bipolar disorder. [online]. Available: http://www.medscape.com/viewarticle/412807_3. (2002, November 9).

39. Plenge P. Lithium treatment: dose the kidney prefer one daily dose or two. *Acta Psychiatrica Scand* 1982; 66: 21-8.
40. Castrogiovanni P. Slow-release formulation of lithium carbonate (cabolithium once-a-day) vs standard carbolithium: a comparative pharmacokinetic study. *Clin Pharm* 2002; 153: 107-15.
41. Moody JP. Biologic variation of serum and salivary Lithium. *Ther Drug Monit*, 1999; 21: 97-101.
42. Obach R. Lack of correlation between lithium pharmacokinetic parameters obtained from plasma and saliva. *Ther Drug Monit* 1998; 10: 265-68.
43. Schou M, Amdisen A. Lithium and pregnancy lithium ingestion by children breast fed by women on lithium treatment. *Br Med J* 1973; 2: 138.
44. Llewellyn A. The use of lithium and management of women with bipolar disorder during prepnancy and lactation. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(6 Suppl): 57-64.
45. Goodnick PJ. Differences in Lithium kinetics between bipolar and unipolar patient. *J Clin Psychopharmacol* 1982; 2: 48-50.
46. Goodnick PJ, Schorr-Cain. Lithium pharmacokinetics. *Psychopharmacol Bull* 1991;21: 475-91.
47. Wing YK, Chan E, Lee S, Shek CC . Lithium pharmacokinetics in chinese manic-depressive patients. *J clin Psychopharmacol* 1997 ;(17): 179-84.
48. Lee CF. Single dose pharmacokinetic study of lithium in Taiwanese/Chinese bipolar patients. *Aust NZJ Psychiatry* 1998; 32: 133-36.
49. Sproull BA, Hardy BG, Shulman KI. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drug Aging* 2000; 16: 165-77.
50. Finley PR. Clinical Relevance of Drug Interactions with Lithium. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 172-91.
51. Tatro DS. *Drug Interaction Facts 2000*. Missouri: A Walters Kluwer, 2000: 725-47.
52. Wagner JG. Blood level of drug at equilibrium state after multiple dosing. *Nature* 1965; 207: 1301 – 02.
53. Lesar TS, Tollefson GK, Koch M. Relationship between patient variables and lithium dosage requirements. *Clin Psychiatry* 1985; 46: 133 –3 6.

54. Thomson AW, Whiting B. Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22: 447 – 67.
55. Rosenberg JG, Binder RL, Berlant J. Predictive of therapeutic lithium dose: comparison and improvement of current methods. *J Clin Psychiatry* 1987; 84: 284 – 86.
56. Naiman IF, Muniz CE, Stewart RB, Yost RL. Practicality of a lithium-dosing guide. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 1369 -71.

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

ภาคผนวก

มหาวิทยาลัยศิลปากร สงวนลิขสิทธิ์

แบบเก็บข้อมูลที่ใช้เตรียม

HNวันที่จำหน่าย ผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยใน
 เพศ หญิง ชาย อายุ.....ปี น้ำหนัก.....kg. ส่วนสูง.....cm.
 การวินิจฉัยโรค Bipolar Depression Schizophrenia
 Schizo affective อื่นๆ

Lithium levelBun.....Cr.....
 ขนาดยาที่ใช้mg/day วิธีการใช้ยา ได้รับยาขนาดนี้มาวัน
 วันที่เจาะเลือด.....เวลา.....น. วันที่กินยาครั้งสุดท้าย.....เวลา.....น.
 ยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วย

Conventional Antipsychotic	<input type="checkbox"/> CPZ	<input type="checkbox"/> Hadol	<input type="checkbox"/> perpher	<input type="checkbox"/> Melleril
Atypical Antipsychotic	<input type="checkbox"/> Risperdal	<input type="checkbox"/> Clozapine	<input type="checkbox"/> Olanzapine	<input type="checkbox"/>
Cyclic Anidepressant	<input type="checkbox"/> Amitrip	<input type="checkbox"/> Nortrip	<input type="checkbox"/> Imipramine	<input type="checkbox"/>
SSRI & อื่นๆ	<input type="checkbox"/> Fluoxetine	<input type="checkbox"/> Citalopram	<input type="checkbox"/> Paroxetine	<input type="checkbox"/>
Benzodiazepine	<input type="checkbox"/> Clonazepam	<input type="checkbox"/> Diazepam	<input type="checkbox"/> Lorazepam	<input type="checkbox"/>
Antiparkinson	<input type="checkbox"/> Benzhexol	<input type="checkbox"/> Benadry	<input type="checkbox"/> Benztropine	<input type="checkbox"/>
Long acting Drug	<input type="checkbox"/> Deca	<input type="checkbox"/> Hadol	<input type="checkbox"/> Fluanxol	<input type="checkbox"/> Clopixol

Lithium levelBun.....Cr.....
 ขนาดยาที่ใช้mg/day วิธีการใช้ยา ได้รับยาขนาดนี้มาวัน
 วันที่เจาะเลือด.....เวลา.....น. วันที่กินยาครั้งสุดท้าย.....เวลา.....น.
 ยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วย

Conventional Antipsychotic	<input type="checkbox"/> CPZ	<input type="checkbox"/> Hadol	<input type="checkbox"/> perpher	<input type="checkbox"/> Melleril
Atypical Antipsychotic	<input type="checkbox"/> Risperdal	<input type="checkbox"/> Clozapine	<input type="checkbox"/> Olanzapine	<input type="checkbox"/>
Cyclic Anidepressant	<input type="checkbox"/> Amitrip	<input type="checkbox"/> Nortrip	<input type="checkbox"/> Imipramine	<input type="checkbox"/>
SSRI & อื่นๆ	<input type="checkbox"/> Fluoxetine	<input type="checkbox"/> Citalopram	<input type="checkbox"/> Paroxetine	<input type="checkbox"/>
Benzodiazepine	<input type="checkbox"/> Clonazepam	<input type="checkbox"/> Diazepam	<input type="checkbox"/> Lorazepam	<input type="checkbox"/>
Antiparkinson	<input type="checkbox"/> Benzhexol	<input type="checkbox"/> Benadry	<input type="checkbox"/> Benztropine	<input type="checkbox"/>
Long acting Drug	<input type="checkbox"/> Deca	<input type="checkbox"/> Hadol	<input type="checkbox"/> Fluanxol	<input type="checkbox"/> Clopixol

ขั้นตอนการปรับปรุงแบบจำลองประชากร

1. ใส่ข้อมูลอื่น ๆ และข้อมูลระดับยาในเลือด ในตาราง Excel (ดังตัวอย่าง Column A B)
2. ใส่ชื่อหัวข้อของ Column ดังแสดงในภาพ
3. ระบุค่าตัวแปร เช่น Alpha, MeanError, StDevError, RMSE ใน cell C1, D1, E1 และ E3: E5 ดังแสดงในภาพ
4. กำหนดค่า Alpha ใน cell F1 (เช่น กำหนดเป็น 0.8 ตามภาพ)
5. เลือก cell E1: F5 ไปที่เมนู Insert เลือก Name เลือก Create เลือก Left Column check box และ click OK
6. เลือก Column Error (คอลัมน์ D ในภาพ) เลือก Name เลือก Create เลือก Name เลือก Top Row check box และ click OK
7. เลือก Cell C 2 = ใส่สูตรที่ต้องการคำนวณเลือกแทนค่าตัวเลขในสูตรด้วย Alpha (ใน คอลัมน์ F1) เมื่อ Enter จะได้ค่าการทำงานระดับลิเทียมในซีรัม
8. ท็อปปีทุกค่าจนครบข้อมูล
9. เลือก Cell D2 ใส่สูตร = B2 - C2 Enter ค่าจะปรากฏ
10. เลือก Cell D2 Copy ลงมาตามแนวคอลัมน์จนครบข้อมูล
11. เลือก Cell F2 ใส่สูตร = Average (Error)
12. เลือก Cell F4 ใส่สูตร = STDEV (Error)
13. เลือก Cell F5 ใส่สูตร = SQRT (Mean Error² + StDeVError²)
14. จาก Tool เลือก solver Click reset all button click OK
15. ใส่ F 5 ในช่อง Target Cell เลือก Click Min botton และใส่ F1 สำหรับ Changing Cell แล้ว Click solve
16. หลังจากนั้นจะได้ค่า alpha ที่ให้ค่า RMSE ต่ำที่สุด
17. กรณี Model อื่น ๆ ก็ทำซ้ำจนครบทุก Model

ภาพ Work sheet จาก Exel

	A	B	C	D	E	F
1	ข้อมูล	ระดับยา	ระดับยาจาก การทำนาย	Erer	Alpha	0.800
2					MeanError,	
3					StDevError	
4					rmse	
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						



บันทึกข้อความ

ส่วนราชการ

กลุ่มงานเภสัชกรรม

ที่ รก.

/2546

วันที่

ตุลาคม 2546

เรื่อง ขออนุมัติเก็บข้อมูลงานวิจัย

เรียน ผู้อำนวยการโรงพยาบาลจิตเวชนครราชสีมาราชชนกรินทร์

เนื่องด้วยข้าพเจ้า นางพรพิริกษ์ สุวรรณ เภสัชกร 7 กลุ่มงานเภสัชกรรม ซึ่งกำลังศึกษาปริญญาโท สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก และทำวิทยานิพนธ์ เรื่องการประมาณระดับยาลิเทียมที่สภาวะคงที่โดยแบบจำลองประชากร จึงใคร่ขออนุมัติเก็บข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาด้วยยาลิเทียม ดังนี้

1. เก็บข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยดังนี้

1.1 ผู้ป่วยในที่ใช้ลิเทียมที่มีข้อมูลระดับยาในเลือดตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2545 – วันที่ 31 ธันวาคม 2547

1.2 ผู้ป่วยนอกที่ใช้ลิเทียมที่มีข้อมูลระดับยาในเลือดตั้งแต่วันที่ 18 พฤศจิกายน 2545 – วันที่ 31 ธันวาคม 2547

2. เก็บข้อมูลผู้ป่วยแบบไปข้างหน้า (Prospective data) โดยเริ่มเก็บตั้งแต่วันที่ 15 ตุลาคม 2546 จนกว่าจะได้จำนวนผู้ป่วยครบ 30 ราย

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณาอนุมัติต่อไปด้วย จะเป็นพระคุณยิ่ง

(นางพรพิริกษ์ สุวรรณ)

เภสัชกร 7

หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม

ประวัติผู้วิจัย

ชื่อ – สกุล	นางพรพิริกษ์ สุวรรณ
ที่อยู่	839/3 ถ.เดชอุดม ต.ในเมือง อ.เมือง จ.นครราชสีมา 30000
ที่ทำงาน	กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจิตเวชนครราชสีมาราชชนกรินทร์ ต. ในเมือง อ.เมือง จ.นครราชสีมา 30000 โทรศัพท์ 0-4434-2666
ประวัติการศึกษา	
พ.ศ. 2533	สำเร็จการศึกษาปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต จากมหาวิทยาลัยขอนแก่น
พ.ศ. 2543	ศึกษาต่อระดับปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร
ประวัติการทำงาน	
พ.ศ. 2533 – 2534	เภสัชกร 3 โรงพยาบาลก้นทรลักษ์
พ.ศ. 2534 – 2535	เภสัชกร 4 โรงพยาบาลก้นทรลักษ์
พ.ศ. 2536 – 2537	เภสัชกร 5 โรงพยาบาลภูเรือ
พ.ศ. 2537 – 2540	เภสัชกร 6 โรงพยาบาลภูเรือ
พ.ศ. 2541 – ปัจจุบัน	เภสัชกร 7 โรงพยาบาลจิตเวชนครราชสีมา