

นิพนธ์ต้นฉบับ

# ความสำคัญของระดับยาในเลือดคนไข้ที่ได้รับ การรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

อรุณี อวนสกุล\*

อรรณพ หอมจันทร์\*

**Auansakul A, Homchan A. Therapeutic drug monitoring in patients treated at the Chulalongkorn Hospital. Chula Med J 1986 Nov; 30 (11) : 1099-1103**

*The Department of Forensic Medicine, Chulalongkorn University Medical School has started Therapeutic Drug Monitoring (TDM) services since October 1984. The results of monitoring 406 patients showed that 71.5% of the patients who were treated with phenytoin, 66.7% with digoxin, 58.8% with gentamicin, 44.0% with theophylline, 40.5% with phenobarbital, and 20.0% with salicylates, had blood levels of the therapeutic drugs not in the optimal therapeutic ranges. These, therefore, indicated the need for therapeutic drug monitoring and individual adjustment of dosages for each patient.*

---

\* ภาควิชานิติเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การตรวจเฝ้าระวังระดับยาในเลือดคนไข้ (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) เป็นบริการซึ่งเริ่มมาได้ไม่นานมานี้ วัตถุประสงค์เพื่อช่วยให้แพทย์ผู้รักษาได้ทราบถึงระดับยาในเลือดในระหว่างการรักษาว่าอยู่ในช่วงที่เหมาะสมสำหรับการรักษา (optimal therapeutic range) หรือไม่ เพื่อว่าจะได้ทำการปรับขนาดยาให้เพิ่มขึ้นหรือลดลงตามความเหมาะสมได้ทันทั่วทั้งที่าระดับยาในเลือดสูงหรือต่ำเกินไป การทำเช่นนี้จะส่งผลให้ประสิทธิภาพของยาในการรักษาโรคเพิ่มขึ้นและลดอันตรายซึ่งอาจจะเกิดจากพิษของยา<sup>(1-3)</sup>

ในเดือนกันยายน 2527 หน่วยนิติพิษวิทยา II ภาควิชานิติเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้ทำการสำรวจความคิดเห็นของแพทย์เกี่ยวกับบริการทางด้าน TDM ว่ามีความจำเป็นหรือมีความต้องการมากน้อยเพียงใด โดยส่งแบบสอบถามไปยังแพทย์แต่ละท่านในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลเอกชนต่าง ๆ ผลของการสำรวจพบว่ามี 90% ของแพทย์ที่ตอบแบบสอบถาม (50 ท่านจาก ร.พ.จุฬาฯ และ 78 ท่านจาก ร.พ.เอกชน) ที่ต้องการให้มีบริการทางด้าน TDM หน่วยนิติพิษวิทยา II จึงได้เปิดบริการ TDM ขึ้นในเดือนตุลาคม 2527 โดยให้บริการตรวจเฝ้าระวังระดับยาในเลือดของยาดังต่อไปนี้ :- phenobarbital, phenytoin, theophylline, salicylates, digoxin และ gentamicin (สองตัวหลังนี้หยุดให้บริการตั้งแต่เดือนมีนาคม 2528 เนื่องจากค่าใช้จ่ายสูงและทางหน่วยไม่มีงบประมาณเพียงพอ) สถิติจำนวนคนไข้ที่ได้รับการตั้งแต่เริ่มเปิดจนถึงเดือนกุมภาพันธ์ 2529 มีทั้งหมด 406 คน แบ่งเป็นเพศชาย 216 คน เพศหญิง 188 คน ผลของการตรวจเฝ้าระวังระดับยาในเลือดคนไข้พบว่ามีคนไข้จำนวนไม่น้อยที่ระดับยาในเลือดไม่อยู่ในช่วงที่เหมาะสมและต้องการการปรับขนาดยา ซึ่งข้อมูลเหล่านี้คิดว่าจะเป็นประโยชน์ต่อการรักษาคนไข้ จึงได้เสนอรายงาน

นี้เพื่อเผยแพร่ให้แพทย์ผู้เกี่ยวข้องได้ทราบและตระหนักถึงความจำเป็นของการตรวจเฝ้าระวังระดับยาในเลือดของคนไข้ที่ต้องรักษาด้วยยาเหล่านี้

## วัตถุประสงค์และวิธีการ

คนไข้ทั้งหมดที่ได้รับการตรวจเฝ้าระวังระดับยาในเลือดเป็นคนไข้ที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ วิธีการที่ใช้ในการตรวจหาระดับยาในเลือดมีดังนี้ :- phenobarbital phenytoin และ theophylline ใช้วิธี high pressure liquid chromatographic (HPLC) technic ซึ่งพัฒนาขึ้นมาเอง salicylates ใช้วิธี spectrophotometric method<sup>(4)</sup> digoxin และ gentamicin ใช้วิธี fluorescence polarization immunoassays<sup>(5,6)</sup>

## ผลการทดลอง

ตารางที่ 1 เป็นข้อมูลเกี่ยวกับจำนวนอายุ และชนิดยาที่ตรวจของคนไข้ที่ได้รับการตรวจเฝ้าระวังระดับยาในเลือดซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีคนไข้ทั้งหมด 406 คน แบ่งเป็นอายุต่ำกว่า 2 ปี 93 คน, 2-5 ปี 22 คน, 5-10 ปี 25 คน, 10-20 ปี 47 คน, 20-40 ปี 92 คน, มากกว่า 40 ปี 118 คน และไม่ทราบอายุ 9 คน ส่วนชนิดของยาที่ตรวจพบว่าเป็นยา phenobarbital 131 คน, ยา phenytoin 138 คน, ยา phenobarbital ร่วมกับ phenytoin 38 คน, ยา theophylline 29 คน, ยา salicylates 26 คน, ยา digoxin 27 คนและยา gentamicin 17 คน

ตารางที่ 2 เป็นผลการตรวจเฝ้าระวังระดับยาในเลือดคนไข้ซึ่งแสดงให้เห็นว่า 40.5% ของคนไข้ที่ได้รับการรักษาด้วยยา phenobarbital มีระดับยาในเลือดไม่อยู่ในช่วงที่เหมาะสม (15-40  $\mu\text{g/ml}$ ) โดยแบ่งเป็นต่ำไป (ต่ำกว่า 15  $\mu\text{g/ml}$ ) 18.4% และสูงไป (สูงกว่า 40  $\mu\text{g/ml}$ ) 22.1%, 71.5% ของคนไข้ที่ได้รับการรักษาด้วยยา phenytoin มีระดับยาไม่อยู่ในช่วงที่เหมาะสม (10-20  $\mu\text{g/ml}$ )

แบ่งเป็นต่ำไป (ต่ำกว่า 10 µg/ml) 55.1% และ สูงไป (สูงกว่า 20 µg/ml) 16.4%, 44% ของคนไข้ที่ได้รับการรักษาด้วยยา theophylline มีระดับยาในเลือดไม่อยู่ในช่วงที่เหมาะสม (8-20 µg/ml) แบ่งเป็นต่ำไป (ต่ำกว่า 8 µg/ml) 40.0% และ สูงไป (สูงกว่า 20 µg/ml) 4.0%, 20.0% ของคนไข้ที่รักษาด้วยยา salicylates มีระดับยาไม่อยู่ในช่วงที่เหมาะสม (2-10 mg% สำหรับ analgesic effect และ 10-25 mg% สำหรับ antiinflammatory effect) แบ่งเป็นต่ำไป (ต่ำกว่า 2 mg%)

4.0% และสูงไป (สูงกว่า 25 mg%) 16.0%, 66.7% ของคนไข้ที่ได้รับการรักษาด้วยยา digoxin มีระดับยาในเลือดไม่อยู่ในช่วงที่เหมาะสม (0.8-2.0 ng/ml) แบ่งเป็นต่ำไป (ต่ำกว่า 0.8 ng/ml) 26.0% และสูงไป (สูงกว่า 2.0 ng/ml) 40.7%, 58.8% ของคนไข้ที่ได้รับการรักษาด้วยยา gentamicin มีระดับยาในเลือดไม่อยู่ในช่วงที่เหมาะสม (5-10 µg/ml สำหรับ peak level) โดยทั้งหมดมีระดับต่ำเกินไป (ต่ำกว่า 5 µg/ml)

**Table 1 :** Information on the number of patients, age and monitoring drugs.

monitoring drugs	number of patients age of						unknown	total
	<2yr	2-5yr	5-10yr	10-20yr	20-40yr	>40yr		
phenobarbital	63	17	9	15	10	17	—	131
phenytoin	2	—	1	11	52	68	4	138
phenobarbital plus phenytoin	9	—	1	11	12	5	—	38
theophylline	4	3	3	4	—	13	2	29
salicylates	1	1	6	3	14	—	1	26
digoxin	4	1	5	—	4	11	2	27
gentamicin	10	—	—	3	—	4	—	17
total	93	22	25	47	92	118	9	406

**Table 2 :** The percentage of patients whose blood levels were out of optimal therapeutic ranges.

Drugs	percentage of patients whose blood levels were		
	lower than optimal therapeutic range	higher than optimal therapeutic range	total
phenobarbital	18.4	22.1	40.5
phenytoin	55.1	16.4	71.5
theophylline	40.0	4.0	44.0
salicylates	4.0	16.0	20.0
digoxin	26.0	40.7	66.7
gentamicin	58.8	0.0	58.8

## วิจารณ์

จากตารางที่ 1 จะเห็นว่ายาที่ถูกส่งตรวจมากที่สุดคือยา phenytoin รองลงมาคือยา phenobarbital (ไม่นับยา digoxin และ gentamicin ซึ่งทำระยะสั้น) โดยยา phenytoin จะถูกส่งมากในคนไข้ผู้ใหญ่อายุ 20 ปีขึ้นไป ในขณะที่ยา phenobarbital ถูกส่งมากที่สุดของคนไข้เด็ก โดยเฉพาะเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 2 ปี ผลการตรวจเฝ้าระวังระดับยาในเลือด (ตารางที่ 2) พบว่ามีคนไข้จำนวนไม่น้อยที่ระดับยาในเลือดไม่อยู่ในช่วงที่เหมาะสม ยาที่พบปัญหานี้มากที่สุดคือ phenytoin ถัดมาคือ digoxin, gentamicin, theophylline, phenobarbital และ salicylates ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ยาเหล่านี้มีปัญหาไม่เหมือนกันทีเดียวและอาจแบ่งออกได้เป็น 3 ประเภทตามลักษณะของปัญหาคือ ประเภทที่ 1) เป็นยาที่มีปัญหาเกี่ยวกับระดับยาในเลือดต่ำกว่าระดับที่เหมาะสมเป็นส่วนใหญ่ ได้แก่ ยา phenytoin, theophylline และ gentamicin ประเภทที่ 2) เป็นยาที่มีปัญหาเกี่ยวกับระดับยาในเลือดสูงกว่าระดับที่เหมาะสมเป็นส่วนใหญ่ ได้แก่ ยา digoxin และ salicylates และประเภทที่ 3) เป็นยาที่มีปัญหาทั้งระดับยาในเลือดต่ำและสูงกว่าระดับที่เหมาะสมพอ ๆ กัน ได้แก่ ยา phenobarbital ปัญหาที่พบมานี้มีความคล้ายคลึงกับปัญหาที่พบในต่างประเทศ ตัวอย่างเช่น การศึกษาในโรงพยาบาล Medizinische Hochschule Hannover ประเทศเยอรมัน พบว่าในปี 1976 ซึ่งเป็นปีแรกที่มีการตรวจวัดระดับยา phenytoin ในเลือดคนไข้

## อ้างอิง

1. Bootman JL, Wertheimer AI, Zaske D, Rowland C. Individualizing gentamicin dosage regimens in burn patients with gram-negative septicemia : a cost benefit analysis. J Pharm Sci 1979 Mar; 68(3) : 267-272
2. Zaske DE, Bootman JL, Solem LB, Strate RG. Increased burn patients survival with individualized dosages of gentamicin. Surgery 1982 Feb; 91(2) : 142-149
3. Sherwin AL, Robb JP, Lechter M. Improved control of epilepsy by

ที่เป็นโรคชัก มีคนไข้ประมาณ 62% ที่ระดับยาในเลือดไม่อยู่ในช่วงที่เหมาะสม แบ่งเป็นต่ำกว่าช่วงที่เหมาะสม 43% และสูงกว่าช่วงที่เหมาะสม 19% อย่างไรก็ตาม เมื่อมีการตรวจวัดระดับยาในเลือดอยู่เสมอ พบว่าจำนวนคนไข้ที่ระดับยาในเลือดไม่อยู่ในช่วงที่เหมาะสมจะลดลงเรื่อย ๆ เช่น ในปี 1982 ลดลงเหลือ 36%<sup>(7)</sup> การศึกษาชิ้นนี้ชี้ให้เห็นว่าการตรวจวัดระดับยา phenytoin ในเลือดคนไข้ที่เป็นโรคชักมีส่วนช่วยในการรักษาอย่างเห็นได้ชัด หวังว่าข้อมูลทั้งหมดนี้จะช่วยให้แพทย์ตระหนักถึงปัญหาของยาแต่ละตัวและนำไปใช้เป็นประโยชน์ในการรักษาคนไข้ด้วยยาเหล่านี้

## สรุป

ผลการตรวจระดับยา phenobarbital, phenytoin, theophylline, salicylates, digoxin และ gentamicin ในเลือดคนไข้จำนวน 406 คน พบว่ามีคนไข้จำนวนเกือบครึ่งหนึ่งที่ระดับยาในเลือดไม่อยู่ในช่วงที่เหมาะสม ชี้ให้เห็นถึงความจำเป็นที่จะต้องมีการตรวจระดับยาเหล่านี้ในเลือดคนไข้ เพื่อจะได้ทำการปรับขนาดยาให้เหมาะสมสำหรับคนไข้แต่ละคน

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณบริษัทแอ็บบอต ลาบอแรตอรีส์ จำกัด ที่ได้ให้ความเอื้อเฟื้อเกี่ยวกับเครื่องมือและน้ำยาที่ใช้ในการตรวจหาระดับยา digoxin และ gentamicin.

- monitoring plasma ethosuximide.  
Arch Neurol 1973 Mar; 28(3) :  
178-181
4. Sunshine I. Salicylate : type A procedure.  
In : Sunshine I, ed. Methodology  
for Analytical Toxicology. Ohio :  
CRC Press, 1975. 342-343
5. Ferreri LF, Raisys VA, Opheim KE.  
Analysis of digoxin concentrations  
in serum by fluorescence polariza-  
tion immunoassay : an evaluation.  
J Anal Toxicol 1984 May-Jun;  
8(3) : 138-140
6. White LO, Bywater MS, Reeves DS.  
Assay of netilmicin in serum by  
substrate labelled fluoroimmunoas-  
say. J Antimicrob Chemother 1983  
Oct; 12(4) : 403-406
7. Evans WE, Oellerich M. Therapeutic  
drug monitoring. In : Evans WE,  
Oellerich M, eds. Therapeutic Drug  
Monitoring Clinical Guide. Texas :  
ABBOTT Laboratories, 1984. 6-7

จุฬาลงกรณ์เวชสารได้รับต้นฉบับเมื่อวันที่ 21 เดือน มีนาคม พ.ศ. 2529