

ความแตกต่างของระดับ Digoxin 2 ชนิดในโลหิต

ฉลาด โสมะบุตร *

Somabutr C. Variation of serum digoxin level of 2 brands. Chula Med J 1984 Jul ; 28 (7) : 711-716

There has been growing evidence suggested that digoxin which is locally produced may be less effective in the treatment of heart diseases as compared to the imported digoxin. This propted us to persue this study.

The study involves 8 male & 6 female subjects who took 0.5 mg. of either locally made or imported digoxin (Sandoz). The cross-over study was done after 7-10 days of rest period. Blood specimens for digoxin level determination were collected at time 0,30,60,90,120 and 180 minutes.

The data analysis revealed :-

- 1. Changes in serum digoxin level resulted from taking both kinds of digoxin is significant.*
- 2. Peaked serum digoxin level appears to occur earlier and higher after taking imported digoxin in comparison with that of locally made digoxin.*

The reason for this discrepancy is not known, it is believed that there may be variations of digoxin base or absorption factors.

* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เป็นที่ยอมรับว่า Digoxin ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจและควบคุมการเต้นของหัวใจที่ผิดปกติบางชนิดได้ดี ยานี้ผลิตจากโรงงานต่างประเทศหลายแห่งล่าสุดได้มีการนำเอายาที่ผลิตจากโรงงานเภสัชกรรมมาใช้ เป็นผลให้เกิดความสงสัยในหมู่ผู้ใช้ยาว่าคุณภาพของ Digoxin ที่ผลิตจากโรงงานเภสัชกรรมจะมีสรรพคุณ ในการรักษาโรคหัวใจดีกว่าผลิตภัณฑ์จากต่างประเทศ อันเป็นแรงกระตุ้นให้มีการศึกษาเพื่อทดสอบความนึกคิดอันนี้

ยาหลายชนิดที่นำมาใช้ในท้องตลาด เป็นที่ทราบกันแน่ชัดว่าให้ระดับในโลหิตแตกต่างกันไปในแต่ละบริษัท เช่น Aspirin, Chloramphenicol และ Phenytoin etc. วัตถุประสงค์ในการศึกษานี้เพื่อหาระดับของ Digoxin ในผู้ป่วยที่ได้รับ Digoxin ของต่างประเทศ (Sandoz) เปรียบเทียบกับของที่ผลิตจากภายในประเทศ (องค์การเภสัชกรรม)

วัตถุประสงค์และวิธีการ

กลุ่มผู้ป่วยหญิงไทย 8 คน และชายไทย 6 คน อายุระหว่าง 27-62 ปี ไม่มีลักษณะอาการของโรคที่ทำให้การดูดซึมยาผิดปกติ และไม่ได้รับประทานยาอื่นเป็นประจำ ผู้ป่วยได้รับการอธิบายอย่างละเอียดถึงวิธีการศึกษา

หลังจากอดน้ำและอาหารหลังเที่ยงคืน ผู้ป่วยจะได้รับประทาน Digoxin 0.5 mg ซึ่งอาจเป็นผลิตภัณฑ์ของ Sandoz หรือที่ผลิตจากองค์การเภสัชกรรม คีมน้ำตาม 200 ซีซี และเจาะโลหิต 5 ซีซี ที่เวลา 0,30,60,90,120 และ 180 นาที เอาไปปั่นแยก serum เก็บไว้ใน Freezer

หลังจากระยะพัก 7-10 วัน ผู้ป่วยกลับมารับประทาน Digoxin 0.5 mg อีกชนิดหนึ่ง ด้วยวิธีการเหมือนครั้งแรก และนำ serum ทั้งหมดมาหาระดับ Digoxin ด้วยวิธี Radio immunoassay ของ Smith, Butler และ Haber⁽¹⁾

ค่าเฉลี่ยของระดับ Digoxin ในเลือดนำมาคำนวณเปรียบเทียบกับวิธี Pair T Test ให้ความสำคัญ

ผล

ระดับของ Digoxin ในเลือดของผู้ป่วยแต่ละคนและของค่าเฉลี่ย

ตารางที่ 1 แสดงว่า Mean และการวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ Pair T test เปรียบเทียบระดับ Digoxin ในเลือดของกลุ่มที่ได้รับ Digoxin ของ Sandoz และ Digoxin ขององค์การเภสัชกรรม จากผู้ป่วยทั้ง 14 คน

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลปรากฏว่า

1. การเปลี่ยนแปลงของระดับ Digoxin ในเลือดหลังจากได้รับ Digoxin ทั้งสองชนิด มีระดับสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2. จุดสูงสุด ของระดับ Digoxin อยู่ที่ 120 นาที ในกลุ่มที่ได้ Digoxin ขององค์การเภสัชกรรม และ 90 นาที ในกลุ่มที่ได้ Digoxin ของ Sandoz

3. เมื่อเปรียบเทียบระดับ ปรากฏว่า Digoxin ของ Sandoz ให้ระดับในเลือดได้

สูงกว่า Digoxin ขององค์การเภสัชกรรม ทุกจุดเวลาที่ตรวจ และอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ 60, 90 และ 120 นาที หลังรับประทานยา ($P > 0.05$)

วิจารณ์ผล

จากการศึกษาเปรียบเทียบระดับ Digoxin ในโลหิต พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างเห็นได้ชัดเจน โดยเฉพาะระดับที่ได้จาก Digoxin ของ Sandoz จะขึ้นเร็วกว่าและถึงจุดสูงสุดเร็ว

Mean Standard deviation of serumdigoxin (N = 14)

Time (minutes)	Mean \pm SD of Serumdigoxin		P. value
	Group taking locally made digoxin (T)	Group taking imported digoxin (S)	
0	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	NS
30	0.16 \pm 0.19 **	0.82 \pm 1.33 *	NS
60	1.00 \pm 0.96 ***	1.94 \pm 1.22 ****	< 0.05
90	1.24 \pm 0.59 ****	2.06 \pm 1.13 ****	< 0.05
120	1.43 \pm 0.78 ****	1.94 \pm 0.97 ****	NS
180	1.01 \pm 0.53 ****	1.49 \pm 0.56 ****	< 0.05
300	0.95 \pm 0.53	1.06 \pm 0.33	NS

- NS = not significant
- * = $P < 0.05$
- ** = $P < 0.01$
- *** = $P < 0.005$
- **** = $P < 0.001$

ตาราง แสดงระดับ Digoxin ในโลหิตหลังรับประทาน Digoxin ขององค์การเภสัชกรรม (T) และของต่างประเทศ (S)

Time (min)	0	30	60	90	120	180	300
1. T	0	0	3.5	2.5	1.6	1	0.92
S	0	0	1	1.6	2	1.64	1.32
2. T	0	0	0.2	1.4	1.6	1.25	0.85
S	0	4.4	4.4	3.2	2.6	1.6	1
3. T	0	0.26	0.98	0.66	0.54	0.34	0.37
S	0	0.4	3.8	4.2	2.8	1.85	1.35
4. T	0	0	0	1.07	2.15	2	1.38
S	0	1.15	0.44	4	4.24	2.18	1.53
5. T	0	0.45	0.71	2	2.8	1.6	1.5
S	0	1.3	3.08	3	2.7	1.72	1.32
6. T	0	0.24	1.35	1.15	0.85	0.97	1.6
S	0	0	2.7	2.4	2.65	1.82	0.95
7. T	0	0.3	2	1.45	1.9	1.1	1.65
S	0	3.15	2.7	1.4	1.26	1.3	1.05
8. T	0	0	1.42	1.5	1.72	1.4	1.57
S	0	0.16	1.62	0.85	1.25	2.6	1.55
9. T	0	0.6	0.72	0.96	0.96	0.8	0.96
S	0	0.5	0.7	0.85	0.84	1.22	1.15
10. T	0	0	0	0	0	0	0
S	0	0	0.85	0.86	1	1.5	1
11. T	0	0.14	1.1	1	0.6	0.55	0.36
S	0	0.85	1.9	1.68	1.36	0.98	0.88
12. T	0	0.1	1.55	1.45	1.15	0.8	0.59
S	0	0	0.95	1.8	2.15	1.2	0.8
13. T	0	0.2	0.4	1.26	1.7	0.83	0.55
S	0	0.5	1.5	1.37	1.03	0.5	0.5
14. T	0	0	0	0.9	2.4	1.52	1.05
S	0	0.1	1.57	1.6	1.3	0.7	0.48
Average T	0	0.16	0.99	1.24	1.43	1.01	0.95
S	0	0.85	1.85	2.06	1.94	1.49	1.06

กว่าและสูงกว่าของระดับที่ได้จาก Digoxin ขององค์การเภสัชกรรม ความแตกต่างอันนี้ Lindenbaum กับพวก⁽²⁾ ได้เคยเปรียบเทียบระดับ Digoxin หลังได้รับ Digoxin ของหลาย ๆ บริษัทในต่างประเทศ และแม้กระทั่งของบริษัทเดียวกันแต่คนละชุด ก็พบความแตกต่างกันเช่นนี้ ความแตกต่างของระดับยาในโลหิต ก็มีผู้พบในยาชนิดอื่น ๆ เช่น

Chloramphenicol, Sulfisoxazole และ Diphenyl-hydantoin โดยการศึกษาของ Martin กับพวก⁽³⁾ Dicoumarol ศึกษาโดย Loziwski⁽⁴⁾ Phenyl-butazone โดย Searle กับพวก⁽⁵⁾ และ Thyroid extract โดย Catz กับพวก⁽⁶⁾

การศึกษานี้ได้ใช้ cross over study เพื่อหลีกเลี่ยงความแตกต่างในการดูดซึมและการ metabolise ของยาในร่างกายส่วนบุคคล

ออกไป แต่กระนั้นก็ตามสาเหตุที่ทำให้ระดับของ Digoxin ในโลหิตที่แตกต่างกันก็ยังไม่เป็นที่แน่ชัด ซึ่งอาจเกิดจากจำนวนของยาในแต่ละเม็ดไม่เท่ากัน ความแตกต่างของ ingredient ความเร็วในการแตกตัวและการละลายของยา ซึ่งอาจเป็นผลให้การดูดซึมของยาไม่เท่ากัน

เนื่องจากในประเทศไทย ขนาดของยาที่ใช้ยังต้องใช้ขนาดเฉลี่ย ประกอบกับการตอบสนองของร่างกายต่อยา แต่เราไม่สามารถหาระดับของยาในโลหิตได้เป็นประจำ เพื่อใช้เป็นสิ่งชี้แนะในการปรับขนาดของยา ดังนั้นการใช้ Digoxin ขององค์การเภสัชกรรม อาจต้องใช้ขนาดมากกว่าขนาดเฉลี่ย เพื่อให้ได้ผลตามต้องการ และในการเปลี่ยนชนิดของ Digoxin อาจทำให้ระดับของยาสูงขึ้นและต่ำลงกว่าที่ควรจะเป็น เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับ Digoxin ของ Sandoz ในขนาดเหมาะสมถ้าจะเปลี่ยนเป็น Digoxin ขององค์การเภสัชกรรมในขนาดเดียวกันก็อาจทำให้ระดับของยาในโลหิตต่ำลงกว่าที่ควร เป็นผลให้ผลของการรักษาอาจไม่ได้ผลดีเท่าของ Digoxin ของ Sandoz และในทางตรงกันข้ามถ้าจะเปลี่ยนจากของ Sandoz เป็น Digoxin ขององค์การเภสัชกรรม ก็อาจเกิดผลให้ระดับของยาในโลหิตสูงเกินไป จนอาจเกิดภาวะ Digoxin เป็นพิษได้

ดังนั้นผู้เกี่ยวข้องในวงการบริหาร ควร มีข้อชี้แนะเกี่ยวกับข้อแตกต่างและผลอันอาจเกิดขึ้นจากการที่ระดับของยาไม่เหมือนกัน ให้เป็นที่ทราบ เพื่อช่วยลดผลอันไม่พึงประสงค์ที่จะเกิดขึ้นได้

สรุป

ผลการศึกษาพบว่ามีความแตกต่างของระดับ Digoxin ในเลือดหลังจากรับประทาน Digoxin 2 ชนิด และพบระดับสูงกว่าหลังจากรับประทาน Digoxin ของ Sandoz คิดว่าคงจะมีความแตกต่างในจำนวนยาในแต่ละเม็ดหรือสาเหตุที่ไม่ทราบที่ทำให้การดูดซึมของ Digoxin ไม่เท่ากัน

การศึกษาอาจเป็นไปไม่ได้ถ้าขาดท่านเหล่านี้ จึงขอขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้

1. รศ. พญ. มณฑิรา ตันต์เกียรติ ภาควิชาเภสัชวิทยา ผู้ให้คำแนะนำ วางแผน และช่วยเหลือทุกขั้นตอนในการศึกษา
2. คุณพวงพยอม ปรีชาภาศ ภาควิชารังสีวิทยา ช่วยหาระดับ Digoxin ในเลือด
3. คุณวินัส อุดมประเสริฐกุล นักสถิติ หน่วย Data Processing สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในการวิเคราะห์ข้อมูล
4. สุกท้ายขอขอบคุณสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในการจัดแบ่งทุนช่วยในการทำวิจัย

อ้างอิง

1. Smith TW, Butler VP. Jr, Haber E. Determination of therapeutic and toxic serum digoxin concentrations by radioimmunoassay. N Eng J Med 1969 Nov 27; 281 (22) : 1212-1216
2. Lindenbaum J, Mellow MH, Blackstone MO, Butler VP. Jr Variation in biologic availability of digoxin from four preparations. N Engl J Med 1971 Dec 9; 285 (24) : 1344-1347
3. Martin CM, Rubin M, O'Malley WE. Comparative physiological availability of "Brand" and "Generic" drugs in man : chloramphenicol, sulfisoxazole and diphenyl hydantoin. Pharmacologist 1968; 10 : 167
4. Lozinski E. Physiological availability of Dicoumarol. Can Med Assoc J 1960; 83 : 177-178
5. Searl RO, Pernarowski M. The biopharmaceutical properties of solid dosage forms, 1. An evaluation of 23 brands of phenylbutazone tablets. Can Med Assoc J 1967 Jun 10; 96 : 1513-1520
6. Catz B, Ginsburg E, Salenger S. Clinically inactive thyroid U.S.P. a preliminary report. N Engl J Med 1962 Jan 18; 266 (3) : 136-137

จุฬาลงกรณ์เวชสารได้รับต้นฉบับเมื่อวันที่ 29 เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2526