

พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสมสำหรับการกำหนด

แบบแผนการให้ยาดีจ็อกซินในผู้ป่วยไทย

ยุพาพร ปรีชากุล¹, ณัฐธิดา ชาญนรา², สุรวิทย์ ขวัญมา²

บทคัดย่อ

พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสมสำหรับการกำหนดแบบแผนการให้ยาดีจ็อกซินในผู้ป่วยไทย

ยุพาพร ปรีชากุล¹, ณัฐธิดา ชาญนรา², สุรวิทย์ ขวัญมา²

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2556; 9(2) : 72-78

Received : 14 May 2013

Accepted : 12 July 2013

ดีจ็อกซินเป็นยาในกลุ่ม cardiac glycoside ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว และหัวใจเต้นผิดจังหวะ แต่เนื่องจากเป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ กลไกทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ซับซ้อน และขนาดยาที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษ ดังนั้นการกำหนดแบบแผนการให้ยาแก่ผู้ป่วยในแต่ละครั้งจึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง การศึกษานี้จึงได้มีทดสอบค่าพารามิเตอร์เพื่อหาค่าที่เหมาะสมสำหรับกำหนดแบบแผนการให้ยาแก่ผู้ป่วย โดยอาศัยค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาดีจ็อกซินในประชากรไทยที่ศูนย์หัวใจสิริกิติ์และโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จ. ขอนแก่น ซึ่งได้ทำการศึกษามาแล้ว คือ CL/F (ลิตร/ชั่วโมง) = $0.122 \cdot CrCl$, Ke (ต่อชั่วโมง) = 1.93, Vd/F (ลิตร) = 403 เปรียบเทียบกับค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการศึกษาทั่วไป ผลการศึกษาในผู้ป่วยไทยที่มีภาวะโรคหัวใจ 51 ราย จำนวน 127 ตัวอย่าง อายุ 20-65 ปี และได้รับการตรวจวัด serum creatinine (SCr) เมื่อนำความเข้มข้นที่คำนวณได้มาเปรียบเทียบกับความเข้มข้นที่ตรวจวัดได้จริง พบว่าความเข้มข้นที่คำนวณจากค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ของยาดีจ็อกซินในประชากรไทย มีค่าใกล้เคียงกับความเข้มข้นที่ตรวจวัดได้จริงมากกว่าการใช้ค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการศึกษาทั่วไปมาคำนวณ ($MSE = 1.01$ และ 1.85 ตามลำดับ) โดยผู้ป่วยจำนวน 51 รายนี้มีค่า creatinine clearance ($CrCL$) อยู่ทั้งในและนอกช่วง 33.38-86.70 มิลลิลิตร/นาที ซึ่งเป็นค่า $CrCL$ ตามข้อกำหนดในการใช้ค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ของยาดีจ็อกซินในประชากรไทย ในกลุ่มผู้ป่วยจำนวน 36 ราย ($CrCL$ อยู่ในช่วง 33.38-86.70 มิลลิลิตร/นาที) มีความเข้มข้นที่คำนวณได้ใกล้เคียงค่าที่วัดได้จริงมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยรวมทั้ง 51 ราย ($CrCL$ อยู่ในช่วง 16.14-90.51 มิลลิลิตร/นาที) และกลุ่มที่ใช้ค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการศึกษาทั่วไปมาคำนวณ ($MSE = 0.89, 1.01$ และ 1.53 ตามลำดับ) ดังนั้นค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของดีจ็อกซินในประชากรไทยดังกล่าวจึงมีความเหมาะสมสำหรับนำมาคำนวณหาระดับยาในกระแสเลือดที่สภาวะคงที่ (C_{ss}) ได้ดีกว่าค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการศึกษาทั่วไป และสามารถนำมาใช้ในการประมาณขนาดการให้ยา loading dose (LD) และ maintenance dose (MD) สำหรับผู้ป่วยที่มีลักษณะคล้ายกับประชากรในการศึกษานี้ได้ คือ ผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคหัวใจ ที่ได้รับการตรวจ SCr และมีค่า $CrCL$ อยู่ในช่วง 33.38 - 86.70 มิลลิลิตร/นาที

คำสำคัญ: ดีจ็อกซิน, พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์, สมการ, แบบแผนการให้ยา, ไทย

¹ Ph. D.. รองศาสตราจารย์, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น

² นักศึกษาปริญญาตรี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น

* ติดต่อผู้พิมพ์: รศ.ดร.ยุพาพร ปรีชากุล, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น โทร. 043 202 378 อีเมล: yuppre@kku.ac.th

Abstract

Appropriate pharmacokinetic parameters for designing the dosage regimen of digoxin in Thai patients

Yupaporn Preechagoon¹, Nattida Channara², Sureerat Khuanma²

IJPS, 2013; 9(2) : 72-78

Digoxin is a cardiac glycoside and is one of the most frequently prescribed drugs for the treatment of atrial fibrillation and congestive heart failure. The drug has a narrow therapeutic index, complicated pharmacokinetics and the dose relates to toxicity. An appropriate dosage regimen is necessary in the treatment. Parameters in a Thai population at Queen Sirikit Heart Center and Srinagarind Hospital, Khon Kaen, from a previous study, such as CL/F (L/h) = $0.122 \cdot CrCL$, Ke (^{-1}hr) = 1.93 and Vd/F (L) = 403, were compared with the general parameters. The study was performed in 51 Thai patients (127 digoxin blood samples) who were aged of 20-65 years old with measured serum creatinine levels (SCr). The concentrations calculated from the two types of parameters were compared. The result showed that the serum concentrations calculated from population pharmacokinetic parameters in Thai patients could be estimated more accurately than those calculated from general parameters (MSE 1.01 and 1.85, respectively). Moreover, 36 of the 51 patients who had creatinine clearance (CrCL) in the range of 33.38-86.70 ml/min were found to have estimated concentrations that were closer to the measured concentrations. The results of these 36 patients were more accurate than total of 51 patients (CrCL of 16.14-90.51 ml/min) when using parameters from population pharmacokinetics than parameters from the general study (MSE = 0.89, 1.01 and 1.53, respectively). The finding concludes that the parameters from population pharmacokinetics in Thai patients can be used to calculate serum concentration at steady state (Css), estimated loading dose (LD) and maintenance dose (MD) more accurately than the general parameters, especially in Thai patients who had the characteristics of diagnosed cardiac disease, are 20-65 years old, and have measured serum creatinine and CrCL ranges of 33.38 - 86.70 ml/min.

Keywords: digoxin, pharmacokinetic parameters, population, dosage regimen, Thai

¹ Ph.D. Associate Professor, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen

² Bachelor degree student, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen

* **Corresponding author:** Yupaporn Preechagoon, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002
Tel. + 66 4320 2378 Fax. + 66 4320 2379 E-mail: yuppre@kku.ac.th

บทนำ

ยาดีออกซิน (digoxin) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม cardiac glycoside นำมาใช้รักษาโรคหัวใจล้มเหลว (heart failure) เนื่องจากมีฤทธิ์ในการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ (positive inotropic effect) และสามารถลด ventricular rate ในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นไม่เป็นปกติ (atrial fibrillation) แต่ด้วยกลไกทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ซับซ้อน ขนาดยาที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษ ถ้าขนาดการให้ยาไม่เหมาะสมจะทำให้ระดับ

ยาอยู่นอกช่วงการรักษา (therapeutic range) โดยถ้าระดับยาเกินช่วงการรักษาจะเกิดพิษได้ แต่ถ้าระดับยาดำกว่าช่วงการรักษาจะทำให้ไม่ได้ผลในการรักษา ดังนั้นการกำหนดขนาดยาที่ให้ผู้ป่วยในแต่ละครั้งจึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง อย่างไรก็ตามการกำหนดแบบแผนให้ถูกต้องและแม่นยำต้องใช้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยในกลุ่มนั้นๆ การศึกษาในครั้งนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะทำการทดสอบพารามิเตอร์ที่เหมาะสมเพื่อนำมาใช้ในการ

กำหนดการให้ยาดิจอกซินในผู้ป่วยไทย โดยทำการเปรียบเทียบพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ประชากร ที่ได้ทำการวิเคราะห์มาแล้ว (Nakajud, 2011) (จากผู้ป่วย 137 คน 216 ตัวอย่าง) โดยใช้โปรแกรม Nonlinear Mixed Effects Model 7 (NONMEM 7) ซึ่งเป็นโปรแกรมที่ใช้ในการหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร โดยได้ค่าพารามิเตอร์ คือ $CL/F = 0.122 \cdot CrCL$ (ลิตร/ชั่วโมง, L/h), $Ke = 1.93$ (ต่อชั่วโมง, h^{-1}) และ $Vd/F = 403$ (ลิตร, L) กับพารามิเตอร์จากการศึกษาทั่วไปซึ่งไม่ได้ทำในประเทศไทย โดยนำพารามิเตอร์ดังกล่าวมาใช้ในการคำนวณหาระดับยาของผู้ป่วยในกลุ่มศึกษา เพื่อเปรียบเทียบความใกล้เคียงหรือความแตกต่างของระดับยาที่คำนวณได้กับระดับยาที่ตรวจวัดได้จริง จากนั้นพารามิเตอร์ที่เหมาะสมจะนำมาคำนวณเพื่อเป็นแนวทางในการกำหนดแบบแผนการให้ยา นำไปใช้เป็นแนวทางการให้ยาแก่ผู้ป่วยรายอื่นๆ เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยต่อผู้ป่วยมากที่สุด

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการศึกษาเป็นการวิจัยแบบวิเคราะห์ข้อมูล (analytical study) โดยกลุ่มประชากรเป้าหมายที่นำข้อมูลมาวิเคราะห์และทดสอบคือ ผู้ป่วยที่มีข้อกำหนดตามการใช้สมการของเภสัชจลนศาสตร์ประชากรไทย (Nakajud, 2011) คือ ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล อายุ 20-65 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหัวใจและได้รับยาดิจอกซิน ได้รับการตรวจความเข้มข้นของยาในเลือด พร้อมทั้งได้รับการตรวจค่า serum creatinine ทั้งนี้ข้อมูลของผู้ป่วยดังกล่าวได้นำมาจากการศึกษาการศึกษาระดับบัณฑิตศึกษา (Cheung-sirakulvit, 2000) ซึ่งเป็นข้อมูลของคนไข้ที่มีคุณลักษณะตามกำหนดไว้ จากนั้นนำข้อมูลที่ได้มาคำนวณหาความเข้มข้นของยาในเลือด โดยใช้ค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ของยาดิจอกซินในประชากรไทย และคำนวณจากค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการศึกษาทั่วไป แล้วนำผลที่ได้มาเปรียบเทียบกับความเข้มข้นที่ตรวจวัดได้จริง

ขั้นตอนการทำวิจัย

1. ขั้นตอนการเตรียมข้อมูล ศึกษาข้อมูลและทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและเภสัชจลนศาสตร์แบบดั้งเดิมจากการใช้ยาดิจอกซิน

2. ศึกษาสมการทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร ดังนี้

ค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ของยาดิจอกซินในประชากรไทย (Nakajud, 2011)

$$CL/F = 0.122 \cdot CrCL \text{ L/h}$$

$$Vd/F = 403 \text{ L}$$

Loading dose

First dose

$$LD \text{ (mcg)} = \frac{C_{\text{desire}} \cdot V_d}{S \cdot F}$$

Incremental Loading dose

$$IncD \text{ (mcg)} = \frac{(C_{\text{desire}} - C_{\text{observe}}) \cdot V_d}{S \cdot F}$$

Maintenance dose

$$MD \text{ (mcg)} = \frac{CL \cdot \tau \cdot C_{ss}}{S \cdot F}$$

Non-steady state

$$Cp \text{ max,n (ng/ml)} = \frac{S \cdot F \cdot D (1 - e^{-nke \tau})}{Vd \cdot (1 - e^{-ke \tau})}$$

$$Cp \text{ min,n (ng/ml)} = Cp \text{ max,n} \cdot e^{-ke \tau}$$

Steady state

$$Cp \text{ ss,ave (ng/ml)} = \frac{S \cdot F \cdot D}{CL \cdot \tau}$$

$$K_e = Cl / Vd$$

$$t_{1/2} = 0.693 / Ke$$

LD คือ loading dose (mcg)

IncLD คือ LD ที่เพิ่มเข้าไปเพื่อให้ได้ความเข้มข้นของยาที่ต้องการ

MD คือ maintenance dose (mcg)

C_{desire} คือ ระดับยาในเลือดที่ต้องการ (ng/ml)

C_{observe} คือ ระดับยาในเลือดที่ตรวจวัดได้ (ng/ml)

C_{ss} คือ ระดับความเข้มข้นของยาที่สภาวะคงที่ (ng/ml)

N คือ จำนวนครั้งที่ให้ยา (ครั้ง)

$Cp \text{ max,n}$ คือ ระดับความเข้มข้นของยาที่สูงที่สุดเมื่อให้เข้าไปก่อนถึงสภาวะคงที่จำนวน n ครั้ง (ng/ml)

Cp min,n คือ ระดับความเข้มข้นของยาที่ต่ำที่สุดเมื่อให้
เข้าไปก่อนถึงสภาวะคงที่จำนวน n ครั้ง
(ng/ml)
Cp ss,ave คือ ระดับความเข้มข้นเฉลี่ยของยาในเลือดที่
สภาวะคงที่ (ng/ml)
Vd คือ ปริมาตรการกระจายตัวของยา (L)
S คือ Salt factor=1
F คือ Bioavailability factor โดย Tablet 0.7,
Capsule 0.95, Elixir 0.85, IM 0.8
CL คือ ค่าการกำจัดยา (L/hr)
 k_e คือ ค่าคงที่ของการกำจัดยา (hr^{-1})
 τ คือ ช่วงของการให้ยาในแต่ละครั้ง (hr)

3. ขั้นตอนการทำแบบแผนการให้ยาแก่ผู้ป่วย

3.1 นำข้อมูลนำเข้าเกณฑ์ตามที่กำหนดมา
คำนวณหาความเข้มข้นของยาในเลือด โดยใช้ค่าพารามิเตอร์
เภสัชจลนศาสตร์ของยาดิจ็อกซินในประเทศไทยคือ CL/F
(L/h) = $0.122 \cdot CrCl$, K_a (h^{-1}) = 1.93, Vd/F (L) = 403
(Nakajud, 2011) และคำนวณจากค่าพารามิเตอร์ที่ได้จาก
การศึกษาทั่วไปคือ $t_{1/2}$ = 36 ชั่วโมง Vd = 7-10 ลิตรต่อ
กิโลกรัม

3.2 นำผลความเข้มข้นของยาในเลือด ที่
ได้จากทั้ง 2 วิธีมาเปรียบเทียบกับความเข้มข้นที่ตรวจวัดได้
จริง โดยใช้การคำนวณเปรียบเทียบค่า mean square error
เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่ม จากสูตร

$$MSE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N pei^2$$

3.3 ทดลองออกแบบตัวอย่างแบบแผนการให้ยา
ทั้ง LD และ MD

ผลการศึกษาวิจัย

จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 83 ราย (Cheungsirakulvit,
2000) ผ่านการคัดเลือกตามเกณฑ์ที่กำหนดคือ เป็นผู้ป่วย
ที่อายุอยู่ในช่วง 20 - 65 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหัวใจ
ล้มเหลว (CHF) หรือโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (AF) และได้รับ
ยาเม็ดรับประทานดิจ็อกซินมีทั้งหมด 51 ราย โดยผู้ที่
เป็นเฉพาะ CHF จะแบ่งเป็น stage I มีจำนวน 1 ราย, stage II

จำนวน 4 ราย, stage III จำนวน 4 ราย, stage IV จำนวน
3 ราย ผู้ป่วยที่เป็นเฉพาะ AF มีจำนวน 2 ราย ผู้ที่เป็นทั้ง
CHF และ AF มีดังนี้ CHF stage I และ AF มี 2 ราย, CHF
stage II และ AF มี 12 ราย, CHF stage III และ AF มี 16
ราย, CHF stage IV และ AF มี 7 คน (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 จำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรคโรคหัวใจล้มเหลวและ
โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีอายุ 20-65 ปี

โรค	จำนวน (ราย)
CHF	
Stage I	1
Stage II	4
Stage III	4
Stage IV	3
AF	2
CHF Stage I + AF	2
CHF Stage II + AF	12
CHF Stage III + AF	16
CHF Stage IV + AF	7
รวม	51

จากผู้ป่วยจำนวน 51 ราย และได้ตรวจวัดระดับ
ยาทั้งหมด 127 ตัวอย่าง นำข้อมูลมาคำนวณหาความเข้ม
ชั้นโดยอาศัยค่าพารามิเตอร์จากเภสัชจลนศาสตร์ของยาดิ
จ็อกซินในประเทศไทย และคำนวณหาความเข้มข้นโดย
อาศัยค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการศึกษาทั่วไป นำมาเปรียบ
เทียบกับความเข้มข้นที่ตรวจวัดได้จริง ผลการศึกษาพบ
ว่า การคำนวณหาความเข้มข้นโดยอาศัยค่าพารามิเตอร์
จากเภสัชจลนศาสตร์ของยาดิจ็อกซินในประเทศไทยมีค่า
ใกล้เคียงกับค่าความเข้มข้นที่วัดได้จริงมากกว่าการใช้ค่า
พารามิเตอร์ที่ได้จากการศึกษาทั่วไปมาคำนวณ โดยอาศัย
ค่า MSE ในการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างความ
เข้มข้นที่ตรวจวัดได้จริงกับความเข้มข้นที่ได้จากพารามิเตอร์
เภสัชจลนศาสตร์ของยาดิจ็อกซินในประเทศไทย ในผู้ป่วย
จำนวน 51 ราย มีค่า MSE = 1.01 มีค่าน้อยกว่าเมื่อเปรียบ
เทียบระหว่างความเข้มข้นที่ตรวจวัดได้จริงกับความเข้มข้น
ที่ได้จากค่าพารามิเตอร์ของการศึกษาทั่วไป ซึ่งมีค่า MSE
= 1.85 ดังแสดงในตารางที่ 2 แสดงว่าความเข้มข้นที่ใช้ค่า

พารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ของยาดิจอกซินในประชากรไทยในการคำนวณมีค่าใกล้เคียงกับความเข้มข้นที่ตรวจวัดจริงมากกว่าการใช้ค่าพารามิเตอร์ของการศึกษาทั่วไป โดยผู้ป่วยจำนวน 51 รายนี้มีค่า CrCL อยู่ทั้งในและนอกช่วง 33.38 - 86.70 มิลลิลิตร/นาที(ซึ่งเป็นค่าที่เป็นช่วงของการศึกษาค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ของยาดิจอกซินในประชากรไทย) คือ 16.14-90.51 มิลลิลิตร/นาที พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 36 ราย จำนวน 83 ตัวอย่าง ที่มีค่า CrCL อยู่

ในช่วง 33.38 - 86.70 มิลลิลิตร/นาที เมื่อมาคำนวณเพื่อหาความแตกต่างของระดับยาที่ตรวจวัดกลุ่ม 36 ราย เทียบกับกลุ่ม 51 รายและกลุ่มที่ใช้ค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการศึกษาทั่วไปพบว่าการใช้ค่าพารามิเตอร์จากเภสัชจลนศาสตร์ของยาดิจอกซินในประชากรไทยในกลุ่ม 36 ราย มีค่าความเข้มข้นใกล้เคียงกับค่าที่ตรวจวัดได้จริงมากกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่ม 51 ราย และกลุ่มที่ใช้ค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการศึกษาทั่วไปตามลำดับ (MSE=0.89, 1.01 และ 1.53) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบค่า mean square error (MSE)

จำนวนประชากร	ความเข้มข้นจริงเปรียบเทียบกับ ความเข้มข้นที่ได้จากค่าพารามิเตอร์ เภสัชจลนศาสตร์ของยาดิจอกซินในประชากรไทย	ความเข้มข้นจริงเปรียบเทียบกับ ความเข้มข้นที่ได้จากค่าพารามิเตอร์ที่ ได้จากการศึกษาทั่วไป
51 ราย	MSE = 1.01	MSE = 1.85
36 ราย	MSE = 0.89	MSE = 1.53

จากการผลการศึกษา เป็นการยืนยันได้ว่าการใช้ค่าพารามิเตอร์จากเภสัชจลนศาสตร์ของยาดิจอกซินในประชากรไทย สามารถนำมาใช้การคำนวณเพื่อกำหนดแบบแผนการให้ยาให้กับผู้ป่วยที่ไม่เคยตรวจวัดระดับยาในเลือดมาก่อน ซึ่งคาดหวังว่าจะมีความเข้มข้นใกล้เคียงกับระดับยาในเลือดที่ตรวจวัดได้จริงมากกว่าการใช้ค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการศึกษาทั่วไป ซึ่งได้ทำการคำนวณโดยอาศัยสมการ ดังต่อไปนี้

$$CL/F \text{ (L/h)} = 0.122 \cdot CrCl, Vd/F \text{ (L)} = 403$$

นำมาคำนวณหา LD และ MD โดยใช้สูตร

$$LD \text{ (mcg)} = \frac{C_{\text{desired}} * V_d}{S * F}$$

$$MD \text{ (mcg)} = \frac{CL * \tau * C_{ss}}{S * F}$$

ตัวอย่าง เช่น หากต้องการความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดเท่ากับ 0.5 ng/ml จะให้ LD 200 mcg/day (ตารางที่ 3) โดยขนาดที่ยาที่ได้มีการแนะนำและได้อ้างอิงไว้คือ ช่วง 250 - 1500 mcg/day (Tatro, 2011) และหากต้องการให้ระดับยาในเลือดที่สภาวะเท่ากับคงที่ 0.5 ng/ml จะให้ MD = 62.5 mcg/day โดยขนาดที่ยาที่ได้มีการแนะนำและได้อ้างอิงไว้คือ ช่วง 125 - 500 mcg/day (Tatro, 2011) (ตารางที่ 4)

หมายเหตุ: ช่วงของการรักษา คือ ร่างกายมีระดับยาดิจอกซินในกระแสเลือดอยู่ในช่วงการรักษา ซึ่งจะมีช่วงที่แตกต่างกันไปตามโรคที่เป็นคือ การรักษาโรคหัวใจล้มเหลว (heart failure) ช่วงของการรักษา คือ 0.5 - 0.9 ng/ml และการรักษาโรคหัวใจเต้นไม่เป็นปกติ (atrial fibrillation) ช่วงของการรักษา คือ 0.8 - 2.0 ng/ml

ตารางที่ 3 ตัวอย่างแบบแผนการให้ยา Loading Dose

C _{desired} (ng/ml)	0.5	1	1.5	2
LD (mcg/day)	201.5	403	604.5	806
Round dose (mcg/day)	200	400	600	800

ตารางที่ 4 ตัวอย่างแบบแผนการให้ยา Maintenance Dose

BW(kg)	40				50			
C _{desired} (ng/ml)	0.5	1	1.5	2	0.5	1	1.5	2
MD (mcg/day)	58.56	117.12	175.68	234.24	72	144	216	288
Round dose (mcg/day)	62.5	125	187.5	250	62.5	156.25	218.75	250

อภิปรายและสรุปผลการทดลอง

การคำนวณหาระดับยาในเลือดโดยอาศัยค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาดิจอกซินในประชากรไทย หากผู้ป่วยนั้นมีค่า CrCL อยู่ในช่วง 33.38–86.70 มิลลิลิตร/นาที จะทำให้การคำนวณหาระดับยาในเลือดมีความแม่นยำหรือใกล้เคียงกับค่าจริงมากยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตามการใช้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาดิจอกซินในประชากรไทย แม้ว่าผู้ป่วยจะมีค่า CrCL อยู่ในช่วง 33.38–86.70 มิลลิลิตร/นาที ก็ยังมีค่าความเข้มข้นของยาในเลือดใกล้เคียงกับค่าที่วัดได้จริงมากกว่าการใช้พารามิเตอร์จากการศึกษาทั่วไป ซึ่งเป็นค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการศึกษาในคนต่างชาติซึ่งอาจมีความแตกต่างกับประชากรไทย (Nagaraja et al, 2000; Sheiner et al, 1997; Yukawa et al, 1997, 2001; Zhou et al, 2001) ปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยมีค่า CrCL อยู่ในช่วง 33.38–86.70 มิลลิลิตร/นาที เนื่องจากผู้ป่วยโรคหัวใจมีการทำงานของไตลดลงจึงส่งผลให้ CrCL ลดต่ำลง นอกจากนี้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะหัวใจล้มเหลวในระดับ 3-4 จะส่งผลทำให้การกำจัดยาลดลงและส่งผลให้ระดับ CrCL ลดต่ำลงด้วย (Preechagoon et al, 2009) ดังนั้นหากนำมาใช้ในการคำนวณหาระดับยาในเลือดในผู้ป่วย จึงทำให้มีค่าแตกต่างกับค่าที่วัดได้จริงในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยตรวจวัดระดับยาในเลือดมาก่อนจะสามารถใช้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาดิจอกซินในประชากรไทย มาคำนวณเพื่อทำนายระดับยาในเลือดตามที่ต้องการได้ การออกแบบแผนการให้ยาดิจอกซินที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยไทย โดยอาศัยค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาดิจอกซินในประชากรไทย คือ $CL/F = 0.122 \times CrCL$ ลิตรต่อชั่วโมง และ $Vd/F = 403$ ลิตร มาคำนวณเพื่อหาระดับยาในเลือดนั้นมีค่าใกล้เคียงกับระดับยาที่ตรวจวัดได้จริงมากกว่าการใช้ค่าพารามิเตอร์จากการศึกษาทั่วไป ดังนั้นจึงสามารถใช้ค่าพารามิเตอร์ทาง

เภสัชจลนศาสตร์ของยาดิจอกซินในประชากรไทย มาออกแบบแบบแผนการให้ยาโดยสามารถประมาณการการเริ่มให้ยาขึ้นต้น และวางแผนการให้ยาอย่างต่อเนื่อง ให้กับผู้ป่วยโรคหัวใจ ที่มีอายุ 20-65 ปี มีค่า CrCL อยู่ในช่วง 33.38–86.7 มิลลิลิตรต่อนาที

References

- Cheungsirakulvit S. Population pharmacokinetic study of digoxin in patients in Sisaket hospital. (Dissertation). Khon Kaen, University of Khon Kaen. 2000:131.
- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international 19th edition. Ohio, USA: Lexi-comp. 2010-2011: 443-6.
- Nagaraja NV, Park YJ, Jeon S, Sands CD, Derendorf H. Population pharmacokinetics of digoxin in Korean patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2000; 38(6): 291-7.
- Nakajud P, Preechagoon Y, Wongwipaporn C, Ariyapim N. Population pharmacokinetic analysis of digoxin for designing appropriate dosage regimen in Thai patients. The 3rd Annual Northeast Pharmacy Research Conference 2011: 142-9.
- Nakamura T, Kakumoto M, Yamashita K, Takara K, Tanigawara Y, Sakaeda T, et al. Factors Influencing the Prediction of Steady State Concentrations of Digoxin. *Biol Pharm Bull*. 2001; 24: 403-8.

Preechagoon Y, Somsaard P, and Petcharattana S.

Population Pharmacokinetics of Digoxin in Thai Pediatric Patients. *J Med Assoc Thai.* 2009; 92(10): 1324-35.

Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamic.* 1997; 5: 445-79.

Tatro DS. *Drug interaction facts 2011.* Wolters Kluwer Health: Facts and comparison. 2011: 625-77.

Yukawa E, Mine H, Higuchi S, Aoyama T. Digoxin in Population Pharmacokinetics from Routine Clinical Data: Role of Patient Characteristics for Estimating Dosing Regimens. *J Pharm Pharmacol.* 1992; 44:761-5.

Yukawa E, Honda T, Ohdo S, Higuchi S, Aoyama T. Population-based investigation of relative clearance of digoxin in Japanese patients by multiple trough screen analysis: an update. *J Clin Pharmacol.* 1997; 37: 92-100.

Yukawa E, Suematu F, Yukawa M, Minemoto M, Ohdo S, Higuchi S et al. Population Pharmacokinetics of Digoxin in Japanese Patients A 2-Compartment Pharmacokinetic Model. *Clin Pharmacokinet.* 2001; 40: 773-81.

Zhou X, Guan Z, Li Z, Li J. Population pharmacokinetic model of digoxin in older Chinese patients and its application in clinical practice. *Acta Pharmacol Sin.* 2001; 31: 753-8