

บทที่ 1

บทนำ

1. บทนำต้นเรื่อง

ดิจ็อกซิน (digoxin) เป็น cardiac glycoside ที่มีการใช้อย่างแพร่หลายสำหรับรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure: CHF) ใช้ลดอัตราเร็วของเวนตริกเคิล (ventricular rate) ในภาวะ tachyrrhythmias (เช่น atrial fibrillation: AF) atrial flutter และภาวะ supraventricular tachycardia (เช่น paroxysmal atrial tachycardia) นอกจากนี้ยังใช้สำหรับผู้ป่วย cardiogenic shock (Lacy *et al.*, 2000-2001)

แม้ว่ามีการใช้ยาดิจ็อกซินเพื่อรักษาโรคมานานหลายศตวรรษแล้ว การกำหนดขนาดยาดิจ็อกซินให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายก็ยังคงเป็นเรื่องยาก เนื่องจากความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับผลการรักษาไม่ชัดเจน ช่วงความเข้มข้นของยาที่ให้ผลในการรักษาแคบ คือจะต้องอยู่ในช่วง 0.8-2.0 ng/ml และคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย (Yukawa *et al.*, 1992)

จากข้อมูลการใช้ยาดิจ็อกซินสำหรับผู้ป่วยตีกอายุรกรรมชายและตีกอายุรกรรมหญิง ในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ระหว่างเดือนเมษายน ถึง เดือนพฤษภาคม พ.ศ.2543 พบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่ใช้ยาดิจ็อกซิน ได้รับยาในขนาด 0.25 มิลลิกรัม วันละครั้ง ซึ่งเป็นขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance มากกว่า 20 มิลลิลิตรต่อนาที (Reuning, 1992) แต่ผู้ป่วยที่ใช้ยานี้ส่วนใหญ่จะเป็นผู้สูงอายุ ซึ่งการทำงานของไตเริ่มบกพร่อง การใช้ยาในขนาดนี้อาจก่อให้เกิดพิษจากยาดิจ็อกซินได้

จากสถิติการวัดระดับยาดิจ็อกซินในเลือดผู้ป่วย ที่รายงานโดยเภสัชกรที่ปฏิบัติงานในงานบริการ therapeutic drug monitoring (TDM) โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ในปีงบประมาณ 2543 (ตุลาคม 2542 ถึง กันยายน 2543) พบว่าแพทย์สั่งตรวจวัดระดับยาดิจ็อกซินในเลือดให้ผู้ป่วย 53 ราย โดยระดับยาดิจ็อกซินอยู่

ในช่วงที่ให้ผลในการรักษาจำนวน 26 ราย (49.06%) อยู่ในช่วงที่เกิดพิษ (toxic range) จำนวน 15 ราย (28.30%) และระดับยาต่ำกว่าช่วงที่ให้ผลในการรักษา 12 ราย (22.64%) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับยาจ็อกซินสูงกว่าระดับที่ให้ผลในการรักษาค่อนข้างสูง

การเลือกขนาดยาให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย จะทำให้ระดับยาจ็อกซินในเลือดของผู้ป่วยอยู่ในช่วงการรักษามากขึ้น ซึ่งนอกจากแพทย์จะพิจารณาการทำงานของไตแล้ว ปัจจัยอื่นที่มีผลต่อระดับยาจ็อกซินในเลือดก็มีความสำคัญเช่นกัน ปัจจัยเหล่านี้ได้แก่ ภาวะแทรกซ้อน ปฏิกริยาต่อกันของยา และปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อระดับยาในเลือด และทำให้เกิดพิษจากยาจ็อกซินได้ ความรู้เกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยาจ็อกซินเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับแพทย์ในการทำให้เกิดการให้ยาอย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย ความยุ่งยากของแพทย์ในการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมน่าจะมีสาเหตุมาจากความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคล แม้จะให้ขนาดเดียวกันแต่ระดับยาในเลือดที่ระดับสม่ำเสมอ (steady state) ก็แตกต่างกันมากในผู้ป่วยแต่ละราย แพทย์จึงต้องการวิธีการที่ดีในการคำนวณค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาและกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย (Yukawa *et al.*, 1992)

ปัจจุบันมีสมการทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สามารถใช้เป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยาจ็อกซินหลายสมการ ได้แก่วิธีของ Koup, Jusko, Williams, Dobbs, Paulson, Keller และ Sheiner ดังภาคผนวก ก (Yukawa *et al.*, 1992; El-Sayed, 1995; Nolan *et al.*, 1996; Williams *et al.*, 1996) ซึ่งสมการเหล่านี้เป็นเครื่องมือช่วยกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วย ทำให้ช่วยลดโอกาสการเกิดพิษจากยาจ็อกซินได้ แต่อย่างไรก็ตามภาวะพิษจากยาจ็อกซินก็ยังคงเป็นปัญหาทางคลินิกที่สำคัญ จากการศึกษาที่ผ่านมาความถี่ของการเกิดพิษจากยาจ็อกซินของผู้ป่วยใน อยู่ระหว่าง 4-35% และในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการตายสูงถึง 41% (Nolan *et al.*, 1996)

Williams และคณะ (1996) เปรียบเทียบวิธีการคำนวณระดับยาจ็อกซินในเลือด 3 วิธี ได้แก่วิธีของ Koup-Jusko และคณะ, วิธีของ Sheiner และคณะ และวิธีของ Williams และคณะ ในผู้ป่วยที่ใช้และไม่ใช้ยา quinidine และในผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย โดยใช้ prediction error analysis พบว่า วิธีของ

Williams และคณะไม่มีอคติในผู้ป่วยทุกกลุ่ม วิธีของ Koup-Jusko และคณะก็ไม่มีอคติในผู้ป่วยทุกกลุ่ม แต่ค่าระดับยาในเลือดที่ได้จากการคำนวณต่ำกว่าค่าที่วัดได้จริงในผู้ป่วยที่ได้รับยา quinidine และในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ส่วนวิธีของ Sheiner และคณะจะได้ค่าจากการคำนวณต่ำกว่าค่าที่วัดได้จริงในผู้ที่ได้รับ quinidine ร่วมด้วย และในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p=0.05$ เกี่ยวกับความแม่นยำเมื่อประเมินโดยใช้ absolute prediction error

El-Sayed (1995) ศึกษาเปรียบเทียบความสามารถของวิธีการในการคำนวณ clearance ของยาดิจ็อกซิน 4 วิธีในผู้ป่วยที่มีและไม่มีความผิดปกติของหัวใจล้มเหลวหลังจากนั้นใช้ค่า clearance ที่คำนวณได้ในกรณีคำนวณระดับยาดิจ็อกซินในเลือด แล้วทำการเปรียบเทียบอคติและความแม่นยำของแต่ละวิธี ผลการศึกษาพบว่า วิธีการของ Sheiner มีอคติน้อยที่สุดและมีความแม่นยำสูงสุดสำหรับผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว ส่วนในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจล้มเหลวพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ถึงแม้จะพบว่าวิธีของ Sheiner และ Koup จะมียาคติต่ำกว่าและมีความแม่นยำสูงกว่าวิธีของ Dobbs และ Paulson

โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราชได้ใช้วิธีของ Sheiner ในการคำนวณค่าทางเภสัชจลนศาสตร์และคำนวณระดับยาดิจ็อกซินในเลือดของผู้ป่วย เนื่องจากเป็นวิธีที่มีความแม่นยำสูง แต่จะคำนวณค่าต่าง ๆ หลังจากแพทย์สั่งตรวจระดับยาในเลือด ทั้งนี้เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการแปลผลและเขียนข้อเสนอแนะเกี่ยวกับผลการตรวจวัดระดับยาดิจ็อกซินในเลือดเสนอแก่แพทย์ หากเภสัชกรใช้สมการนี้ในการกำหนดขนาดยาและคำนวณระดับยาดิจ็อกซินในเลือดเสนอให้แพทย์ทราบก่อนการสั่งใช้ยาดิจ็อกซินให้ผู้ป่วย เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจกำหนดขนาดยา คาดว่าระดับยาดิจ็อกซินในเลือดของผู้ป่วยจะอยู่ในระดับที่ให้ผลในการรักษาเพิ่มขึ้น และอัตราการเกิดภาวะพิษจากยาดิจ็อกซินน่าจะลดลง โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราชการป้องกันการเกิดพิษจากยาดิจ็อกซินมีความสำคัญอย่างยิ่ง เนื่องจากไม่มียาต้านพิษดิจ็อกซินในบัญชียาของโรงพยาบาล การที่ผู้ป่วยเกิดพิษจากยาดิจ็อกซินจึงอาจมีอันตรายถึงแก่ชีวิตได้

การศึกษานี้จัดทำขึ้นเพื่อประเมินว่าถ้าเภสัชกรใช้วิธีการของ Sheiner คำนวณระดับยาดีออกซินในเลือดเพื่อช่วยในการกำหนดขนาดยาของผู้ป่วยและเสนอให้แพทย์ทราบก่อนสั่งใช้ยาดีออกซิน จะสามารถลดอัตราการเกิดพิษจากยาดีออกซินลงได้หรือไม่

2. การตรวจเอกสาร

2.1 ข้อมูลยาดีจ็อกซิน

2.1.1 กลไกการออกฤทธิ์

2.2.2 ซ็อบงไซ้

2.1.3 เกสัชจนศาสตร์

2.1.4 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

2.1.5 ซ็อห้ามไซ้

2.1.6 คำเตือนและข้อควรระวัง

2.1.7 ปฏิกริยาระหว่างยา

2.1.8 พารามิเตอร์สำหรับติดตามการใช้ยา

2.2 การตรวจวัดระดับยาดีจ็อกซินในเลือด

2.3 การเกิดพิษจากยาดีจ็อกซิน

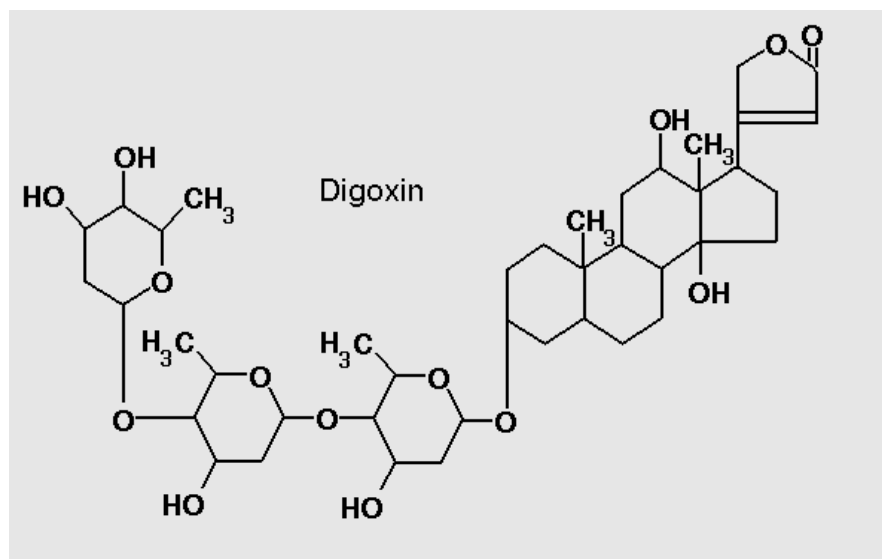
2.4 แนวทางในการกำหนดขนาดยาดีจ็อกซิน

2.5 ข้อควรคำนึงในการตรวจวัดระดับยาดีจ็อกซินในเลือด

2.1 ข้อมูลยาดีจ็อกซิน

ดีจ็อกซินเป็นยาที่มีการสั่งใช้บ่อยและมีประวัติการใช้ยาวนาน แต่ยังคงเป็นยาที่ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้บ่อยที่สุดตัวหนึ่ง (Williamson *et al.*, 1998) จากสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 1 ดีจ็อกซินประกอบด้วย steroid nucleus ที่มี unsaturated lactone ที่ C17 และมีน้ำตาลต่อกับ OH group ที่ C3 (Smith and Kelly, 1996) steroid nucleus เป็นส่วนที่มีฤทธิ์ต่อหัวใจ ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงการเรียงตัวของส่วนนี้หรือทำให้ lactone ring อิ่มตัว ก็จะทำให้ยาหมดฤทธิ์ ส่วนของน้ำตาลไม่ได้เกี่ยวข้องกับการแสดงฤทธิ์ แต่มีความสำคัญต่อคุณสมบัติทางกายภาพและเภสัชจลนศาสตร์ของยา เช่น การละลาย การดูดซึม (จงกล เทียงดาห์, พ.ศ. 2528)

รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของยาดิจ็อกซิน



ที่มา: <http://www.md.huji.ac.il/mirrors/netpharm/digoxi2d.gif>

2.1.1 กลไกการออกฤทธิ์

ดิจ็อกซินออกฤทธิ์โดยจับและยับยั้ง Na^+/K^+ ATPase (sodium/potassium pump) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ลดระดับโซเดียมและเพิ่มระดับโปตัสเซียมภายในเซลล์ เมื่อเอนไซม์นี้ถูกยับยั้งจะทำให้ระดับโซเดียมในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้น มีการกระตุ้นการแลกเปลี่ยนระหว่างโซเดียมกับแคลเซียมในผนังเซลล์ ทำให้มีแคลเซียมเข้าสู่เซลล์มากขึ้น มีผลเพิ่มแรงหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้มีการลด end-systolic volume การลดแรงตึงของผนังเวนตริเคิล การลด ventricular falling pressure และ มีการเพิ่ม stroke volume ในผู้ป่วยหัวใจวาย ส่วนผู้ป่วยที่หัวใจปกติจะมีผลเหล่านี้น้อย

ฤทธิ์ที่เด่นอีกอย่างหนึ่งของดิจ็อกซินคือลดการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกซึ่งเห็นได้จากการลดสัญญาณประสาทไปยังกล้ามเนื้อลงเกือบครึ่ง และความเข้มข้นของ noradrenaline ในพลาสมาลดลง ส่วนฤทธิ์เกี่ยวกับประสาทพาราซิมพาเทติกเพิ่มขึ้น ดังนั้นฤทธิ์เกี่ยวกับระบบประสาทอัตโนมัติที่ปรากฏให้เห็นจึงเป็นปกติ

นอกจากนี้ดิจ็อกซินยังมีผลต่อระบบไฟฟ้าของร่างกาย โดยลด firing rate ที่ sinoatrial node มีการลดการนำสัญญาณประสาทลง และมีการเพิ่ม refractory period ของ atrioventricular node ซึ่งเป็นผลจากการกระตุ้น vagal nerve และฤทธิ์ของยาโดยตรง ที่อวัยวะอื่นการนำสัญญาณไฟฟ้าก็จะลดลงด้วย (เพิ่ม refractory period) แต่ในกล้ามเนื้อหัวใจ refractory period จะสั้นลง ซึ่งเห็นได้จาก QT interval บนคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram) สั้นลง (Holford and Tett, 1996)

2.1.2 ข้อบ่งใช้

2.1.2.1 ใช้รักษาภาวะหัวใจวาย

2.1.2.2 ใช้ลดอัตราเร็วของเวนทริเคิล ใน tachyarrhythmia เช่น atrial fibrillation, atrial flutter และ supraventricular tachycardia นอกจากนี้ยังใช้รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ cardiogenic shock (Lacy *et al.*, 2000-2001)

2.1.3 เกณฑ์ชงนศาสตร์

2.1.3.1 การดูดซึม

ดิจ็อกซินถูกดูดซึมจากลำไส้เล็กส่วนคูโอดินัมและเจจูนัมส่วนต้น สามารถในการดูดซึมขึ้นอยู่กับรูปแบบยา และยาที่ให้ร่วมด้วย จากหลายการศึกษาพบว่าค่า bioavailability ของยาดิจ็อกซินเป็น 70–85% สำหรับชนิดอิลิกเซอร์ และ 50–85% สำหรับยาเม็ดรูปแบบธรรมดา ค่าที่สูงกว่าของตัวเลขข้างต้นเกิดจากมีการพัฒนาวิธีการประเมิน bioavailability ค่าที่ได้จากการศึกษาจึงเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ต่อมาจึงพบว่า bioavailability ของดิจ็อกซินชนิดเม็ดจะเปลี่ยนเป็น 75–85% สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายชนิดรุนแรงนั้นค่า bioavailability ของยาเม็ดดิจ็อกซิน ไม่มีการเปลี่ยนแปลง นอกจากนี้ค่า bioavailability ของยาเม็ดดิจ็อกซิน ไม่ขึ้นกับขนาดยาแม้จะให้ในขนาดสูงถึง 8 เท่าของขนาดปกติก็ตาม (Reuning *et al.*, 1992)

2.1.3.2 การกระจายยา

ดิจ็อกซินกระจายไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ดี มีค่า volume of distribution (Vd) สูงประมาณ 6-8 L/Kg (Reuning *et al.*, 1992) ยาดิจ็อกซินกระจายไปยังกล้ามเนื้อลายเป็นหลัก ไม่มีการกระจายไปยังเนื้อเยื่อไขมัน การคำนวณขนาดยาจึงต้องใช้ lean body mass เด็กแรกคลอดและทารกสามารถทนต่อยาได้ดีและต้องการขนาดยาสูงกว่า

เด็กโตและผู้ใหญ่ ในกรณีที่ให้ผลการรักษาเท่ากัน แม้ว่าการดูดซึมยาและการขับยาออกทางไตจะพอ ๆ กันก็ตาม (Smith and Kelly, 1996)

ดิจ็อกซินมีการกระจายไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ดังนี้ คือ กระจายไปยังกล้ามเนื้อลาย 50% ไปยังตับ 13% ไปยังกล้ามเนื้อหัวใจ 4% ไปยังสมอง 3% และไปยังไต 1.5% (Reuning, 1992) ในคนปกติดิจ็อกซินจับกับ plasma protein ประมาณ 20-30% ซึ่งส่วนใหญ่จับกับอัลบูมิน โดยไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยาดิจ็อกซิน ความเข้มข้นของยาดิจ็อกซินในพลาสมาจะซึมผ่านเข้าในเม็ดเลือดแดงโดยการแพร่ (passive diffusion) จนสมดุลซึ่งใช้เวลา 0.5 นาทีที่ 37 องศาเซลเซียส สัดส่วนของความเข้มข้นในเซลล์เม็ดเลือดแดงต่อในพลาสมาเป็น 0.9 (Reuning, 1992)

มีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อการกระจายตัวของดิจ็อกซิน ที่สำคัญคือ ระดับของอิเล็กโทรไลต์โดยเฉพาะอย่างยิ่งโปตัสเซียม ปัจจัยอื่นได้แก่ อายุ การออกกำลังกาย ส่วนความอ้วนจะไม่มีผลเพราะดิจ็อกซินกระจายไปยังเนื้อเยื่อไขมันน้อยมาก (Reuning, 1992)

ดิจ็อกซินต้องใช้เวลาช่วงหนึ่งในการกระจายตัว ความเข้มข้นของยาในเลือดหลังจากฉีดเข้าหลอดเลือดดำอาจสูงถึง 20 ng/ml แล้วมีการกระจายตัวจนได้ความเข้มข้นประมาณ 2 ng/ml ใน 6-8 ชั่วโมง ถ้าให้ยาโดยวิธีรับประทานดิจ็อกซินก็ต้องใช้เวลาในการดูดซึมและกระจายตัวจนทั่วร่างกาย การเจาะเลือดเพื่อวัดระดับยาจึงควรเจาะหลังจากให้ยาอย่างน้อย 6 ชั่วโมง (Holford and Tett, 1996)

2.1.3.3 การเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย

ดิจ็อกซินส่วนใหญ่ขับออกทางไตในรูปเดิม แต่ก็มีกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาดิจ็อกซินเกิดขึ้นในร่างกาย จากการตรวจปัสสาวะตรวจพบ metabolites ของดิจ็อกซินจำนวนมาก เช่น digoxigenin, dihydrodigoxigenin และ dihydrodigoxin (Aronson, 1980)

การเปลี่ยนแปลงยาดิจ็อกซินในร่างกายประกอบด้วย 2 กระบวนการหลัก คือ 1) การ hydrolysis ส่วนของน้ำตาลที่ตำแหน่ง C3 ใน steroid nucleus ได้เป็น digoxigenin bis-digitoxoside, digoxigenin mono-digitoxoside และ digoxigenin สาร 2 ชนิดหลังอาจถูกเปลี่ยนแปลงต่อไปโดยกระบวนการ conjugation สำหรับ digoxigenin

ส่วนใหญ่จะถูก oxidized ไปเป็น 3-keto digoxigenin ซึ่งอาจถูกเปลี่ยนเป็น 3-alpha-digoxigenin (3-epi-digoxigenin) ต่อไปโดยกระบวนการ reduction และสาร 3-epi-digoxigenin อาจถูกเปลี่ยนแปลงไปเป็นสารอื่น ๆ ได้อีก bis-digitoxoside และ mono-digitoxosides มีฤทธิ์ต่อหัวใจพอ ๆ กับดิจ็อกซิน ในขณะที่ digoxigenin และสารอื่น ๆ จะมีฤทธิ์ต่อหัวใจน้อยกว่าดิจ็อกซินมาก และ 2) การเปลี่ยนแปลงพันธะคู่ใน lactone ring ได้เป็น dihydrodigoxin ซึ่งมีฤทธิ์ต่อหัวใจน้อยมากและสารตัวนี้อาจถูกเปลี่ยนแปลงต่อไปได้อีก (Reuning, 1992)

2.1.3.4 การกำจัดยา

ดิจ็อกซินส่วนใหญ่ถูกกำจัดออกทางไตในรูปแบบเดิมโดยกระบวนการ glomerular filtration และ tubular secretion ผู้ป่วยโรคไตจะมีการเปลี่ยนแปลงค่าครึ่งชีวิตของดิจ็อกซิน (Mutnick, 1995) ค่าครึ่งชีวิตของดิจ็อกซินคือ 36 ถึง 48 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่การทำงานของไตปกติหรือหน้าที่ของไตบกพร่องเล็กน้อย โดยค่า digoxin clearance จะเป็นสัดส่วนกับค่า glomerular filtration rate (GFR) ซึ่งจะถูกกำจัดออกจากร่างกายวันละประมาณ 1 ใน 3 ของยาที่สะสมในร่างกาย การล้างไตและการฟอกเลือดมีผลต่อการกำจัดยาน้อยมากเนื่องจากยานี้มีค่าการกระจายยาสูง ($V_d = 4-7 \text{ L/Kg}$) (Smith and Kelly, 1996)

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับผลกระทบมากที่สุดจากปัญหาการกำจัดยาของดิจ็อกซินคือ ผู้สูงอายุ เนื่องจากเมื่ออายุมากขึ้นค่า creatinine clearance จะค่อย ๆ ลดลง ค่าครึ่งชีวิตของยาดิจ็อกซินอาจจะสูงถึง 69 ชั่วโมง ในผู้สูงอายุจึงจำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อมีการใช้ยาดิจ็อกซิน (Mutnick, 1995)

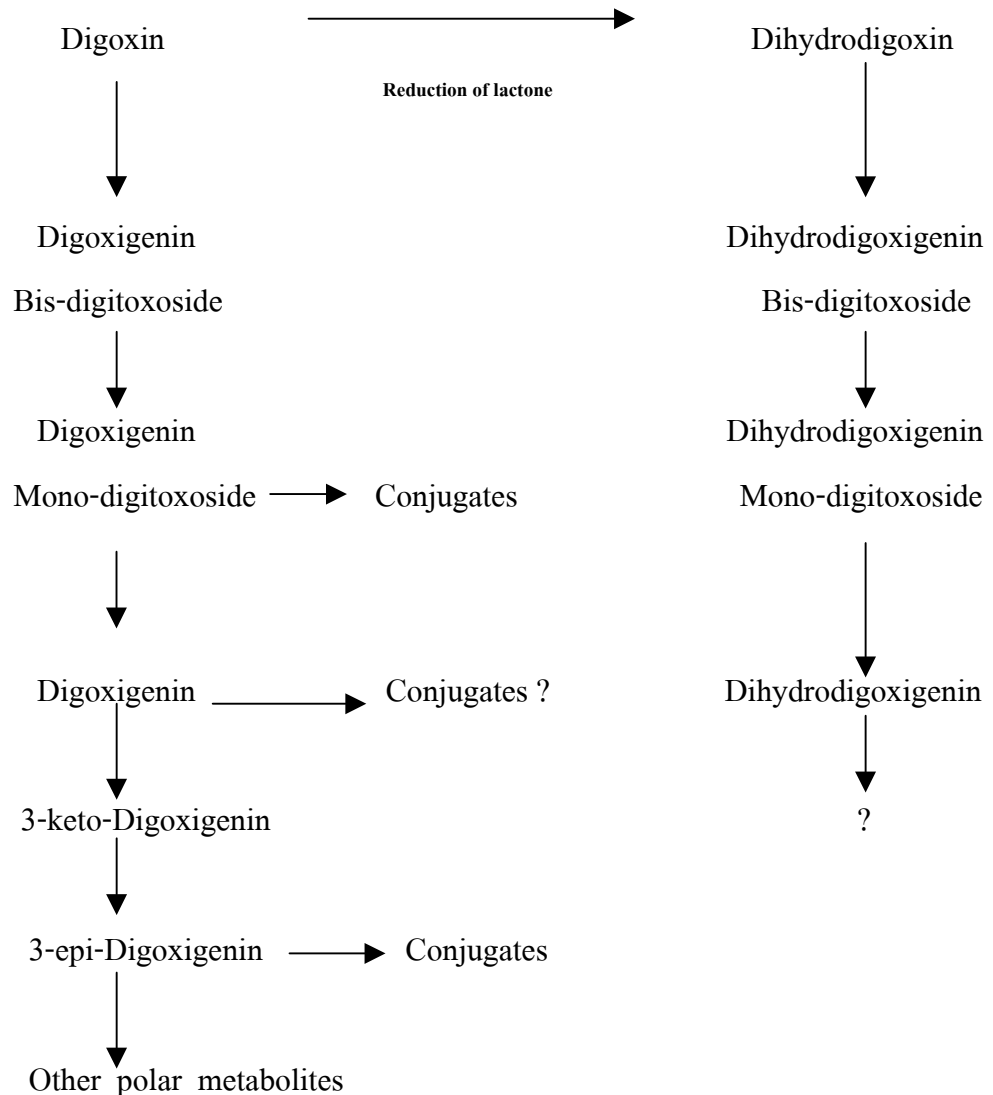
2.1.4 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสามารถแบ่งตามอวัยวะที่เกิดและอุบัติการณ์ในการเกิดได้ (Lacy *et al.*, 2000-2001) ดังนี้

1% ถึง 10%:

- ผลต่อระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน และเบื่ออาหาร

รูปที่ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงยาดิจอกซินในร่างกายมนุษย์ (Reuning, 1992)



น้อยกว่า 1%:

- ผลต่อหัวใจ ได้แก่ sinus bradycardia, A-V block, S-A block, atrial หรือ nodal ectopic beats, ventricular arrhythmias, bigeminy, trigeminy, atrial tachycardia ร่วมกับ A-V blocks

- ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ อาการเซื่องซึม ปวดศีรษะ เมื่อยล้า ง่วงซึม วิงเวียน

- ผลต่อระบบต่อมไร้ท่อ ทำให้เกิด hyperkalemia ในกรณีเกิดพิษจากยาดิจอกซิน

- ผลต่อทางเดินอาหาร ไม่สามารถรับประทานอาหารได้ ปวดท้อง ท้องเสีย

- ผลต่อกลิ้ามเนื้อ จะพบอาการปวดประสาท

- ผลต่อตา ทำให้ตามัว เห็นแสงรอบวัตถุ เห็นแสงสีเหลืองหรือเขียว เห็นภาพซ้อน กลัวแสงกะพริบ

2.1.5 ข้อห้ามใช้ ห้ามใช้ยาดีจ็อกซินในผู้ป่วย (Lacy *et al.*, 2000-2001) ต่อไปนี้

2.1.5.1 ผู้ป่วยที่แพ้ยาดีจ็อกซินหรือส่วนประกอบใด ๆ ของยา

2.1.5.2 ผู้ป่วยที่มีภาวะ A-V block

2.1.5.3 ผู้ป่วยที่มีภาวะ hypertrophic subaortic stenosis โดยไม่ทราบสาเหตุหรือ ภาวะ constrictive pericarditis

2.1.6 คำเตือนและข้อควรระวัง

2.1.6.1 ใช้ดีจ็อกซินด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วย (Lacy *et al.*, 2000-2001) ดังต่อไปนี้

- ผู้ที่ขาดออกซิเจน
- ผู้ป่วย myxedema
- ผู้ป่วย hypothyroid
- ผู้ป่วย acute endocarditis
- ผู้ป่วย incomplete A-V block (Stokes-Adams attack)
- ผู้ป่วย acute myocardial infarction
- ผู้ป่วยโรคปอดชนิดรุนแรง
- ผู้ป่วยหัวใจวาย
- ผู้ป่วย hypertrophic subaortic stenosis ชนิดไม่ทราบสาเหตุ
- อาการ Wolff-parkinson-white
- Sick sinus syndrome (bradyarrhythmias)
- Amyloid heart disease
- Constrictive cardiomyopathies

2.1.6.2 ปรับขนาดยาดีจ็อกซินในผู้ป่วย (Lacy *et al.*, 2000-2001) ดังต่อไปนี้

- ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง
- คนชราและทารกแรกเกิดเนื่องจากคนกลุ่มนี้จะมีความเข้มข้นของ

ยาดีจ็อกซินในเลือดและในเนื้อเยื่อมากกว่าปกติ

- การออกกำลังกายจะทำให้ความเข้มข้นของดีจ็อกซินในเลือดลดลง เนื่องจากผู้ป่วยมีกล้ามเนื้อลายมากขึ้น

2.1.7 ปฏิกริยาต่อกันของยา

ปฏิกริยาต่อกันของยาเป็นสาเหตุของการเกิดพิษจากยาดีจ็อกซินที่พบบ่อย ยาบางอย่างทำให้ระดับยาดีจ็อกซินเพิ่มขึ้นโดยลดการขับออก หรือเพิ่มการดูดซึม ยาบางอย่างลดการขับออกทางไต ทำให้ระดับอิเล็กโทรไลต์ผิดปกติ หรือมีฤทธิ์คล้ายกับดีจ็อกซิน ยาที่เคยมีรายงานว่าทำให้เกิดพิษจากยาดีจ็อกซิน ได้แก่ amiloride, amiodarone, anticholinergics, antibiotics (erythromycin and tetracycline), calcium channel blockers, propafenone, quinidine, quinine, indomethacin, spironolactone, hydrochlorothiazide, loop diuretics, triamterene และ amphotericin B

ผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาดีจ็อกซิน และได้รับยาเหล่านี้ร่วมด้วยจะต้องคอยสังเกตอาการพิษจากยาดีจ็อกซิน (Nolan *et al.*, 1996 ; Schreiber, 2001)

2.1.8 พารามิเตอร์ที่ใช้ติดตามการใช้ยา

2.1.8.1 การวัดระดับยาดีจ็อกซินในเลือดจะทำในกรณีที่ต้องการความร่วมมือในการรักษา ประสิทธิภาพของยา หา systemic bioavailability หรือ กรณีสงสัยพิษจากยาดีจ็อกซิน ควรมีการตรวจวัดอัตราการเต้นของหัวใจ ECG อาการพิษจากยาดีจ็อกซิน การทำงานของไต อิเล็กโทรไลต์ โดยวัดตอนเริ่มใช้ยา และ 1-2 เดือนต่อมา (Anderson and Knoblen, 1997-1998)

2.2 การตรวจติดตามระดับยาในเลือด

2.2.1 หลักการสำคัญ

หลักการสำคัญในการตรวจติดตามระดับยาในเลือด (Holford and Tett, 1996) มีดังนี้

2.2.1.1 ความรู้เรื่องระดับยาในเลือดเป็นเรื่องสำคัญสำหรับแพทย์ที่ใช้ในการตัดสินใจเนื่องจากผลการรักษามีความสัมพันธ์กับระดับยาในเลือดมากกว่าขนาดยา

ระดับยาในเลือดเป็นค่าที่บ่งบอกได้ทั้งผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ ยาหลายชนิดให้ผลการรักษาที่ดีขึ้นถ้ามีการปรับขนาดยาตามระดับยาในเลือด

2.2.1.1 การแปลผลระดับยาในเลือดจะต้องมีความรู้และความเข้าใจด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชวิทยาของยาเป็นอย่างดี

2.2.1.3 การเปรียบเทียบระดับยาในเลือดจากการวัดและจากการคำนวณทำให้ทราบถึงการดูดซึม การกระจายยา และการกำจัดยานั้น ๆ

2.2.1.4 การแปลผลระดับยาในเลือดทำได้ง่ายถ้าให้ยาอย่างง่าย ๆ และเจาะเลือดถูกเวลา แต่ถ้าประวัติการใช้ยาซับซ้อน (เช่นมีการเปลี่ยนขนาดและรูปแบบยาบ่อย ๆ) การวัดระดับยาในเลือดควรเลือกทำในช่วงหนึ่งที่มีประวัติการใช้ยาชัดเจนและไม่ซับซ้อน

2.2.1.5 การวัดระดับยาหลังจากให้ยามื้อแรกมีประโยชน์ในการหาค่า volume of distribution การวัดระดับยาหลังจากให้ยาหลาย ๆ มื้อในขนาดที่เท่ากันติดต่อกันนานเป็นระยะเวลา 1-2 เท่า ของค่าครึ่งชีวิต ใช้สำหรับประเมินการกำจัดยาออกจากร่างกาย ถ้าค่าการกำจัดยาแตกต่างอย่างชัดเจนจากค่าที่ได้จากการคำนวณในตอนต้น ควรทำการปรับขนาดยาใหม่เพื่อไม่ให้ระดับยาสูงหรือต่ำเกินไป

2.2.1.6 ความแตกต่างระหว่างระดับยาจากการวัดและจากการคำนวณสามารถใช้บ่งบอกว่าค่าคงที่ทางเภสัชจลนศาสตร์ในแต่ละคนแตกต่างจากค่าของประชากรหรือไม่ ถ้าค่าต่างกัน จะต้องทบทวนเกี่ยวกับขนาดยา การเจาะเลือดและการวัดระดับยารวมทั้งโรคที่ผู้ป่วยเป็น

2.2.1.7 การเปลี่ยนแปลงระดับพลาสมาโปรตีน จะเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ระดับยาในเลือดเปลี่ยนแปลง สำหรับยาที่จับกับโปรตีนสูง จำเป็นต้องปรับระดับยาที่วัดได้ ก่อนทำการแปลผลทุกครั้ง โดยเฉพาะ phenytoin และ lidocaine

2.2.1.8 ระดับยาในเลือดจะต้องแปลผลร่วมกับอาการทางคลินิกเสมอ เนื่องจากระดับยาที่ให้ผลในการรักษาไม่ได้ถือว่าเป็นค่าปกติ แต่เป็นเพียงระดับยาที่ให้ผลการรักษาและเกิดอาการพิษในระดับที่ยอมรับได้

2.2.2 วิธีการตรวจติดตามระดับยาในเลือด

สิ่งแรกที่ต้องทราบเมื่อจะทำการตรวจวัดระดับยาจี้กซอินในเลือดคือ ระดับยาในเลือดที่ต้องการที่ให้ผลในการรักษาโดยไม่ทำให้เกิดพิษ และมีปัจจัยอะไรบ้างที่มีผลต่อระดับยาในเลือด (Dobbs, 1991) อย่างไรก็ตามการวัดระดับยาในเลือดเริ่มแพร่หลายขึ้นแต่ยังไม่ได้ประโยชน์สูงสุดเนื่องจากการวัดเพื่อติดตามการรักษา ซึ่งมักทำในห้องปฏิบัติการ การตรวจติดตามระดับยาในเลือดเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจในการรักษาจะเกิดประโยชน์และเหมาะสมกว่า (Holford and Tett, 1996)

Ried, Horn และ McKenna (1990) ได้ทบทวนเอกสารทางวิชาการเกี่ยวกับการตรวจติดตามระดับยาในเลือด จำนวน 14 เรื่องเพื่อประเมินผลของการตรวจติดตามระดับยาในเลือด ต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการติดตามเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มีการติดตามและพบว่าการตรวจติดตามระดับยาในเลือดให้ประโยชน์มากที่สุด chez ผู้ป่วยที่ใช้ยาคีจ็อกซอินและทีโอฟีลลีน

การตรวจติดตามระดับยาจี้กซอินในเลือดมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาจี้กซอินแต่บางครั้งมีการตรวจติดตามที่ไม่เหมาะสม จากการศึกษา ของ Canas และคณะ (1999) พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนมากมีการวัดระดับยาจี้กซอินที่ไม่เหมาะสมโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยใน ส่วนใหญ่เนื่องจากการเจาะเลือดเร็วเกินไป ซึ่งจะมีผลต่อข้อมูลที่สำคัญ การที่เภสัชกรเข้าไปมีส่วนร่วมในการทำให้มีการเจาะเลือดที่เหมาะสม จะช่วยประหยัดการใช้ทรัพยากรโดยไม่สูญเสียข้อมูลที่สำคัญทางคลินิกไป

เกณฑ์ในการตรวจวัดระดับยาจี้กซอินในเลือดสำหรับผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในจะคล้ายกัน ดังเกณฑ์ของ Michalko และ Blain (Michalko and Blain's criteria) (Canas et al., 1999) ดังตารางที่ 1

การตรวจวัดระดับยาจี้กซอินในเลือดจะมีความเหมาะสมก็ต่อเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือสงสัยว่าจะเกิดอาการพิษจากยาจี้กซอิน เช่น ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่เริ่มใช้ยาหรือมีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาหลังจากระดับยาสม่ำเสมอแล้ว ในผู้ป่วยที่เริ่มเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน และในผู้ป่วยนอกควรตรวจวัดระดับยาทุก ๆ 10 เดือน ไม่มีหลักฐานที่ระบุความถี่ในการเจาะเลือดผู้ป่วยนอกที่มีสภาวะคงที่และไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ แต่ผู้เชี่ยวชาญตกลงว่าควรทำปีละครั้งและการเจาะเลือดเพื่อวัดระดับยาจี้กซอิน

ควรทำหลังเริ่มยา หรือมีการเปลี่ยนขนาดยาเป็นเวลา 10 วัน เพราะวาระดับยาในเลือด จะเข้าสู่ระดับสม่ำเสมอต้องใช้เวลา 4-5 เท่าของค่าครึ่งชีวิต (Canas *et al.*, 1999) แต่ ระยะเวลาที่ยอมรับได้ (ในผู้ป่วย) วาระดับยาถึงระดับสม่ำเสมอคือ อย่างน้อย 3 เท่าของ ค่าครึ่งชีวิต (Rowland and Tozer, 1980)

ขั้นตอนต่าง ๆ ที่นำไปสู่ผลการรักษาตามต้องการสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายเรียก ว่า The target concentration strategy ซึ่งมีขั้นตอน (Holford and Tett, 1996) ดังนี้

1. กำหนดความเข้มข้นของยาในเลือดที่ต้องการ
2. กำหนด clearance และ volume of distribution ของผู้ป่วยโดยอาศัย ข้อมูลจากประชากรร่วมกับน้ำหนัก และการทำงานของไตสำหรับแต่ละคน
3. กำหนด loading และ maintenance dose ที่จะให้ระดับยาที่ต้องการ
4. ให้ยาในขนาดที่คำนวณได้ แล้ววัดระดับยาในเลือด
5. ใช้ระดับยาในเลือดที่วัดได้เพื่อคำนวณ clearance และ volume of distribution ของผู้ป่วย
6. พิจารณาแก้ไขระดับยาที่ต้องการตามอาการทางคลินิกของผู้ป่วย
7. เริ่มใหม่ตามข้อ 3

2.2.3 การตรวจวัดระดับยาดิจ็อกซินในเลือด

การตรวจวัดระดับยาดิจ็อกซินในเลือดมีความจำเป็นในทางคลินิก โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่สงสัยเรื่องความร่วมมือในการรักษา หรือผู้ที่สมควรต้องติดตามระดับ ยาในเลือด ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ เช่น ผู้สูงอายุ อาจต้องติดตามระดับยาในเลือดอย่าง สม่ำเสมอ แต่อย่างไรก็ตามการตรวจระดับยาอย่างสม่ำเสมอไม่ได้มีการพิสูจน์ว่าได้ ประโยชน์จริง โดยเฉพาะเรื่องค่าใช้จ่าย ต้องพิจารณาทั้งเรื่องกำลังคนและอุปกรณ์ การ ใช้ระดับยาในเลือดช่วยในการวินิจฉัยการเกิดพิษจากดิจ็อกซินเป็นเรื่องที่ปฏิเสธไม่ได้ ถึงแม้จะสามารถปรับขนาดยาแล้วสังเกตอาการผู้ป่วยหรือหยุดยาได้ แต่ในกรณีที่ผู้ป่วย มีอาการพิษจากยาดิจ็อกซิน การรอผลการตรวจเลือดก่อนการปรับขนาดยาเป็นสิ่งที่ไม่ ถูกต้อง การแปลผลการวัดระดับยาร่วมกับอาการทางคลินิกและประวัติการใช้ยาจะบอก ถึงความเบี่ยงเบนจากเป้าหมายการรักษาได้อย่างหยาบ ๆ เกี่ยวกับสาเหตุการเกิดพิษหรือ ไม่ได้ผลในการรักษา (Holford and Tett, 1996)

ตาราง 1 ความเหมาะสมของการตรวจวัดระดับยาดิจ็อกซินในเลือด (Canas *et al.*, 1999)

การวัดระดับยาดิจ็อกซินมีความเหมาะสมในกรณีต่อไปนี้

สำหรับผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก

1. ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา (subtherapeutic response)
 - 1.1 ผู้ป่วย congestive heart failure, atrial fibrillation หรือ atrial flutter ที่ไม่ดีขึ้นหรืออาการเลวลง
 - 1.2 ผู้ป่วยที่ไม่ร่วมมือในการรักษา
 - 1.3 ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีปฏิกริยาต่อกัน เช่น antacid, kaolin-pectin, neomycin, quinidine, spironolactone, nifedipine, cholestyramine และ verapamil
 - 1.4 ผู้ป่วยที่ระบบการดูดซึมไม่ดี
2. ผู้ป่วยที่สงสัยจะเกิดพิษจากยา ได้แก่
 - 2.1 ผู้ป่วยที่มีอาการ arrhythmia, supraventricular tachycardia, atrioventricular condition defects และ multifocal premature ventricular contractions
 - 2.2 ผู้ป่วยที่มีอาการพิษจากยาดิจ็อกซิน ได้แก่ ความผิดปกติในการมองเห็น เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง สับสน และปวดหัว
3. ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง ได้แก่ผู้ที่มีการทำงานของไตไม่คงที่ ผู้ที่มีระดับโปรตีนซีรัมในเลือดต่ำ ผู้ที่ได้รับออกซิเจนไม่เพียงพอ ผู้ที่มีการเพิ่มขนาดยาขับปัสสาวะ
4. ผู้ที่เริ่มใช้ยาเป็นครั้งแรกหรือมีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาหลังจากระดับยาถึงระดับสม่ำเสมอแล้ว

สำหรับผู้ป่วยใน

5. ให้เจาะวัดระดับยาในเลือดตอนเริ่มเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล กรณีที่ไม่ได้วัดระดับยาในระยะ 9 เดือนก่อน

สำหรับผู้ป่วยนอก

6. วัดระดับยาปีละครั้งเมื่อใช้ยาในขนาดคงที่และถือว่าเป็นการไม่เหมาะสมถ้าเจาะถี่กว่าทุก 10 เดือน

การวัดระดับยาดิจ็อกซินจะทำให้ได้ระดับยาที่ต้องการ เพราะดิจ็อกซินมีค่าครึ่งชีวิตยาว (ประมาณ 2 วัน) และให้รับประทานวันละครั้ง ระดับยาจึงเปลี่ยนแปลงขึ้นลงน้อย การเจาะเลือด ณ เวลาใดก็ตามหลังจากกินยาแล้วอย่างน้อย 6 ชั่วโมงและเริ่มยามา 1 สัปดาห์ จะได้ระดับยาเฉลี่ยที่ระดับสม่ำเสมอ ค่าที่แตกต่างจากที่ควรจะเป็นสามารถนำมาคำนวณ maintenance dose ได้ การเกิดพิษจากดิจ็อกซินเป็นผลจากความเข้มข้นของโปตัสเซียมและแมกเนเซียมและต้องลดระดับยาดิจ็อกซินลงในผู้ที่มิโปตัสเซียมในเลือดต่ำ (Holford and Tett, 1996)

2.3 การเกิดพิษจากยาดิจ็อกซิน

2.3.1 บทนำ

อาการพิษจากยาดิจ็อกซินเริ่มมีการกล่าวถึงครั้งแรกเมื่อ ค.ศ.1785 (Schreiber, 2001) และยังคงเป็นปัญหาทางคลินิกอยู่ในปัจจุบัน

การวินิจฉัยอาการพิษจากยาดิจ็อกซินต้องทำในผู้ป่วยทุกรายที่ได้ยาดิจ็อกซินแล้วทำให้เกิดอาการ dysrhythmia การมีความบกพร่องของ atrioventricular conduction อาการเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร การมองเห็น หรือระบบประสาทส่วนกลาง (Johnston, 1993)

2.3.2 อัตราการเกิดอาการพิษและอัตราการตายเนื่องจากพิษของยาดิจ็อกซิน

ขนาดยาที่ให้ผลในการรักษาและขนาดที่ทำให้เกิดพิษจะใกล้เคียงกัน จึงทำให้อุบัติการณ์การเกิดพิษจากยาดิจ็อกซินสูง การเกิดพิษจากยาดิจ็อกซินในสหรัฐอเมริกา พบประมาณ 0.4% ของผู้ป่วยในทั้งหมด 1.1% ของผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาดิจ็อกซิน และ 10-18% ของผู้ป่วยในบ้านพักคนชรา อุบัติการณ์การเกิดพิษจากยาดิจ็อกซินในประเทศต่าง ๆ ทั่วโลกพบ 2.1% ของผู้ป่วยในที่ได้รับยาดิจ็อกซิน และ 0.3% ของผู้ป่วยในทั้งหมด การรู้เกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาดิจ็อกซินสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดพิษลงได้ (Schreiber, 2001) และการวัดระดับยาดิจ็อกซินในเลือดสามารถลดความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ (Duhme *et al*, 1974)

การเจ็บป่วยจากการมีระดับยาดิจ็อกซินในเลือดสูงพบประมาณ 4.6–10% แต่อย่างไรก็ตามสำหรับผู้ที่ระดับยาสูงกว่า 6.0 ng/ml อัตราการเจ็บป่วยสูงถึง 50% ส่วน

อัตราการตายจะไม่แน่นอนขึ้นอยู่กับประชากรที่ใช้ในการศึกษา อัตราการตายในผู้ใหญ่จะขึ้นอยู่กับโรคที่เป็นร่วมด้วย ตามปกติผู้สูงอายุจะมีผลการรักษาที่ด้อยกว่าผู้ใหญ่ทั่วไป และผู้ใหญ่จะมีผลการรักษาที่ด้อยกว่าเด็ก ๆ อายุที่มากขึ้นคือปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ทำให้อัตราการเกิดพิษและอัตราการตายจากพิษของยาดิจ็อกซินเพิ่มขึ้น (Schreiber, 2001)

2.3.3 อาการและอาการแสดง

อาการพิษจากยาดิจ็อกซินไม่สามารถแยกออกจากโรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ได้ (Johnston, 1993; Holford and Tett, 1996) แต่สามารถแบ่งตามอวัยวะที่เกิดอาการ ได้แก่ หัวใจ ระบบประสาท ตา และทางเดินอาหาร

2.3.3.1 ผลต่อหัวใจ

หัวใจเต้นผิดจังหวะทุกรูปแบบสามารถพบได้ในผู้ที่เกิดพิษจากยาดิจ็อกซิน ที่พบบ่อยที่สุดคือ ventricular extra beats (รวมทั้ง bigeminal rhythm) atrioventricular junctional escape rhythms, atrial tachycardia ร่วมกับ atrioventricular block, ventricular tachycardia, sinoatrial nodal block หรือ sinus arrest และ ventricular fibrillation อาการ sinus bradycardia เพียงอย่างเดียวไม่ได้บ่งบอกถึงความเป็นพิษแต่อาจเกิดจากภาวะอื่น

Atrial fibrillation เป็นข้อบ่งชี้หลักของดิจ็อกซินซึ่งบางครั้งอาการนี้ก็เกิดจากยาดิจ็อกซินเอง ซึ่งพบได้น้อยแต่ก็ควรนึกถึงในผู้ที่ได้รับยาดิจ็อกซินและมี sinus rhythm มาก่อนภาวะ atrial fibrillation นอกจากนี้อาจพบ heart block ได้ทุกระดับและการเกิด junctional หรือ ventricular arrhythmias ร่วมกับ atrioventricular nodal block ก็พบได้บ่อยในผู้ที่เกิดพิษจากยาดิจ็อกซิน นอกจากนี้ดิจ็อกซินอาจลด cardiac output ในผู้ป่วย hypertrophic obstructive cardiomyopathy เนื่องจากการเพิ่ม outflow obstruction

2.3.3.2 ผลต่อระบบประสาท

อาการที่พบบ่อยคือ ปวดหัว เชื่องซึม เพ้อ วิงเวียน อาการที่เกี่ยวกับความคิด ความจำ ได้แก่ สับสน เพื่อ เห็นภาพหลอน ซึ่งพบบ่อยในผู้สูงอายุที่มีภาวะ cerebral atherosclerosis

2.3.3.3 ผลต่อการมองเห็น

ความผิดปกติเกี่ยวกับการมองเห็นพบบ่อยในผู้ที่เกิดพิษจากยาดีจ็อกซิน อาการเพียงเล็กน้อยอาจสังเกตไม่พบ อาการผิดปกติที่พบได้แก่ มองเห็นไม่ชัด เห็นแสงสว่างรอบวัตถุสีเข้ม ๆ มองเห็นแสง มักเห็นสีเหลือง ผลต่อการมองเห็นขึ้นอยู่กับขนาดยาแต่ไม่ค่อยเกิดถ้าระดับยาน้อยกว่า 2 ng/ml

2.3.3.4 ผลต่อระบบทางเดินอาหาร

อาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน เป็นอาการเริ่มต้นของการเกิดพิษจากยาดีจ็อกซิน การอาเจียนอาจเกิดเพียงครั้งเดียว แต่มักมีอาการคลื่นไส้และเบื่ออาหารนำมาก่อน บางครั้งอาจมีอาการปวดท้องร่วมด้วย การอาเจียนมักเกิดหลังจากให้ยาฉีด อาจเนื่องจากยามีผลต่อ cerebral medulla อาการท้องเสียเกิดจากผลเฉพาะที่ต่อระบบทางเดินอาหาร

2.3.4 ปัจจัยเสี่ยง

มีปัจจัยเสี่ยงหลายอย่างที่อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดพิษจากยาดีจ็อกซินได้ ได้แก่

2.3.4.1 ความผิดปกติของระดับอิเล็กโทรไลต์ที่ได้แก่ ภาวะ hypokalemia hypomagnesemia และ hypercalcemia โดยภาวะ hypokalemia และ hypomagnesemia ทำให้อุบัติการณ์การเกิดอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะจากยาดีจ็อกซินเพิ่มขึ้น ส่วนภาวะ hypokalemia จะทำให้ดีจ็อกซินเข้าสู่กล้ามเนื้อหัวใจมากขึ้น แมกเนเซียม เป็น cofactor ของเอนไซม์ Na^+/K^+ ATPase ดังนั้นภาวะแมกเนเซียมในเลือดต่ำ จะลดระดับโปตัสเซียมระหว่างเซลล์ (Nolan *et al.*, 1996)

2.3.4.2 ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่อายุมากขึ้นจะเกิดพิษของยาดีจ็อกซินได้ง่ายขึ้น โดยไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด (Miura *et al.*, 2000) แต่อย่างไรก็ตามมีปัจจัยหลายอย่างที่ทำให้ผู้สูงอายุไวต่อยาดีจ็อกซิน ได้แก่ การทำงานของไตลดลง และการลด volume of distribution มีโรคแทรกซ้อนหลายอย่าง เช่น โรคหัวใจ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ซึ่งจะไวต่อการเกิดพิษจากยาดีจ็อกซิน และการรักษาโรคเหล่านี้ก็จะเกิดปฏิกิริยาต่อกันของยา ทำให้ระดับยาดีจ็อกซินเพิ่มขึ้นได้ และการใช้ยาขับปัสสาวะก็จะทำให้เกิดความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ได้บ่อยในผู้สูงอายุ (Wofford and Ettinger, 1991) ซึ่งพบว่าผู้ที่อายุมากกว่า 71 ปี มีอาการพิษจากยาดีจ็อกซินทั้งที่มีระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงการรักษา

(Miura *et al.*, 2000) ความผิดปกติของภาวะกรด-ด่าง ภาวะ alkalosis มีผลเปลี่ยนแปลงระดับโปตัสเซียมในเลือด และปริมาณโปตัสเซียมในร่างกาย ทำให้เกิด hypokalemia จึงทำให้ความไวต่อยาดิจ็อกซินเพิ่มมากขึ้น (Nolan *et al.*, 1996) ภาวะขาดออกซิเจนจะเพิ่มความไวต่อดิจ็อกซินมากขึ้น แต่ไม่ทราบกลไก (Nolan *et al.*, 1996)

2.3.4.3 การทำงานของไตบกพร่อง เป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุด และต้องลดขนาดยาลง (Johnston, 1993)

2.3.4.4 Hypothyroidism โรคธัยรอยด์เปลี่ยนแปลงการตอบสนองต่อยาดิจ็อกซิน ผู้ป่วย hypothyroid ต้องลดขนาดยาลงเท่าผู้ป่วยที่มีธัยรอยด์ปกติ กลไกการเปลี่ยนแปลงยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีหลักฐานว่ามีการเปลี่ยนแปลงการกระจายยาไปยังเนื้อเยื่อ การดูดซึม การขับออกทางไต และความไวของ digitalis receptors ในผู้ป่วยโรคธัย-รอยด์ (Reuning, 1992)

2.3.4.5 ปฏิกริยาของยา ดูรายละเอียดในข้อ 2.1.7

2.3.5 การวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรคต้องอาศัยผลจากการสัมภาษณ์ประวัติผู้ป่วย การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจ ECG (Schreiber, 2001) ดังนี้

ประวัติ ผู้ป่วยที่เกิดพิษจากยาดิจ็อกซินจะมีประวัติของอาการดังนี้

อาการทั่วไป ได้แก่ เหนื่อย อ่อนเพลีย

อาการเกี่ยวกับหัวใจ ได้แก่ ใจเต้นเร็ว เป็นลม หายใจลำบาก

อาการเกี่ยวกับระบบประสาท ได้แก่ สับสน ง่วงนอน มึนงง ปั่นป่วน เพื่อเห็นภาพหลอน ปวดศีรษะ ฟันเฟือง ปวดประสาท ชัก (พบน้อย)

อาการเกี่ยวกับการมองเห็น ได้แก่ เห็นแสงผิดปกติ เห็นภาพไม่ชัด เห็นภาพซ้อน เห็นแสงรอบวัตถุ กลัวแสง

อาการเกี่ยวกับทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ท้องเสีย ปวดท้อง

การตรวจร่างกาย

ความผิดปกติที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากยาดิจ็อกซินเป็นผลโดยตรงจากภาวะ arrhythmia หรือ ภาวะหัวใจวายอย่างเฉียบพลัน

- การเกิดพิษจากดิจ็อกซินอาจทำให้เกิด arrhythmia ชนิดต่าง ๆ โดยทั่วไปจะพบ paroxysmal atrial tachycardia with 2:1 block, accelerated junctional rhythm, bi-directional ventricular tachycardia หรือ Torsade de pointes.
- Premature ventricular contractions (PVCs) เป็น arrhythmia ที่พบบ่อยที่สุด bigeminy หรือ trigeminy ก็พบได้บ่อย
- Sinus bradycardia และ bradyarrhythmias ชนิดอื่นก็พบได้ทั่วไป
- First-degree และ second-degree AV block, complete AV dissociation และ third-degree heart block ก็พบได้
- Rapid atrial fibrillation หรือ atrial flutter พบน้อย
- Ventricular tachycardia เป็นอาการนำที่ทำให้สงสัยว่าเกิดพิษจากยาดิจ็อกซิน
- หัวใจหยุดเต้นจาก asystole หรือ ventricular fibrillation เป็นสาเหตุที่มักทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต
- จากการเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือดที่ตรวจพบจะสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลว, arrhythmias
- อาการเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร พบได้ทั่วไป แต่การตรวจเกี่ยวกับทางเดินอาหารไม่สามารถบอกได้ชัดเจน
- อาการทางระบบประสาท จะเกี่ยวกับการรับรู้ความรู้สึก และสภาพจิตใจ
- การมองเห็น มีการเปลี่ยนแปลง รูม่านตาเล็กลงและผลการตรวจต่าง ๆ มีน้อย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- ตรวจระดับยาดิจ็อกซินในเลือดเมื่อแรกเริ่มเข้ารับการรักษา แต่ในกรณีเกิดพิษเฉียบพลันให้ตรวจซ้ำหลังจากครั้งแรก 2-4 ชั่วโมงเพื่อใช้ประกอบการรักษา พึงระลึกไว้เสมอว่าระดับยาดิจ็อกซินในเลือดอาจไม่สัมพันธ์กับอาการพิษโดยเฉพาะหลังกินยาทันที หรือหลังการกินยา 4 ชั่วโมงระดับยาอาจสูงมากโดยที่ไม่มีอาการพิษ หลังจากนั้นระดับยา-ดิจ็อกซินจะเข้าสู่สมดุลอย่างช้า ๆ เพราะการดูดซึมและกระจายยา การเกิดพิษจากยา-ดิจ็อกซินจะสัมพันธ์กับระดับยาในเซลล์ไม่ใช่ระดับยาในซีรัม
- ตรวจระดับอิเล็กโทรไลต์ เช่น โซเดียม โปตัสเซียม คลอไรด์ ไบคาร์บอเนต แมกนีเซียม และ แคลเซียม

- ตรวจระดับ BUN และ creatinine และประเมินการทำงานของไต

การตรวจ ECG (electrocardiogram)

- ดิจ็อกซินมีผลต่อ ECG เช่น พบการต่ำลงของ ST segment and inverted T waves แต่ไม่ได้เป็นค่าที่บ่งบอกถึงการเกิดพิษจากยาดิจ็อกซิน นอกจากนี้อาจพบ QRS prolongation, AV block และ arrhythmias ซึ่งควรเปรียบเทียบกับ ECG ที่เคยทำไว้ก่อนเกิดพิษจากยาครั้งนี้

- การทำ rhythm strips อาจจำเป็นต่อการวินิจฉัยภาวะ arrhythmia

2.3.6 สาเหตุการเกิดพิษจากยาดิจ็อกซิน

- การทำงานของไตลดลง ภาวะขาดน้ำ การเปลี่ยนแปลงระดับอิเล็กโทรไลต์ หรือ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ปัจจัยเหล่านี้ทำให้เกิดอาการพิษแบบเรื้อรัง

- การได้รับยาเกินขนาด หรือได้รับพิษที่มีสาร cardiac glycoside โดยบังเอิญ จะทำให้เกิดอาการพิษแบบเฉียบพลัน

- ภาวะ hypokalemia, hyperkalemia และ hypernatremia จะเพิ่มพิษของดิจ็อกซิน ต่อกล้ามเนื้อหัวใจเพราะยามีผลต่อ Na^+/K^+ ATPase

- ภาวะ hypomagnesemia จะเพิ่มพิษต่อหัวใจของดิจ็อกซิน

- ภาวะ acidosis กดการทำงานของ Na^+/K^+ ATPase pump และทำให้เกิดพิษจากดิจ็อกซินได้

- ภาวะ myocardial ischemia กดการทำงานของ Na^+/K^+ ATPase pump และเปลี่ยนการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ จึงพบอาการพิษจากยาดิจ็อกซินได้บ่อยขึ้น

- ผู้ป่วย hypothyroid เกิดพิษจากยาดิจ็อกซินได้ง่ายขึ้นเนื่องจากลด volume of distribution และ การขับยาออกทางไต

- การเปลี่ยนรูปแบบยา เนื่องจาก bioavailability ที่แตกต่างกัน

- Antibiotics บางตัวจะกดการเจริญของ normal flora ในลำไส้ทำให้เพิ่มการดูดซึมของยาดิจ็อกซิน

- การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดพิษจากยาดิจ็อกซิน ยาบางชนิดทำให้ระดับยาดิจ็อกซินในเลือดเพิ่มขึ้น บางชนิดลดการขับยาออกทางไต บางชนิดทำให้เกิดความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ ยาที่มีรายงานว่าทำให้เกิดพิษจากยาดิจ็อกซินดังแสดงไว้ในข้อ 2.1.7

2.3.7 การหลีกเลี่ยงการเกิดพิษจากยาดิจ็อกซิน

มีปัจจัยหลายอย่างส่งเสริมให้เกิดพิษจากยาดิจ็อกซิน ได้แก่ การให้ยาเกินขนาด ผู้ป่วยไตต้อยา การทำงานของไตลดลง การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา เป็นต้น

วิธีการหลีกเลี่ยงการเกิดพิษจากยาดิจ็อกซินสามารถทำได้ดังนี้

- กำหนดขนาดยาตามการทำงานของไต และ lean body weight
- ระวังปัจจัยต่างๆ ที่ทำให้เกิดพิษ
- วัดระดับยาในเลือด เพื่อกำหนดขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย
- นำความรู้เกี่ยวกับยาและโรคที่มีผลต่อฤทธิ์ของยาดิจ็อกซิน มาประยุกต์ใช้ในการวางแผนการให้ยาแก่ผู้ป่วย

ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ระดับยาดิจ็อกซินในเลือด 0.8 – 2.0 ng/ml จะให้ผลการรักษาที่ดีและมีความเสี่ยงน้อยต่อการเกิดพิษ ในผู้ป่วยบางคนอาจต้องการระดับยาที่สูงกว่านี้ ความเสี่ยงต่อการเกิดพิษจะสูงขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อระดับยาสูงกว่า 3 ng/ml และอาจเกิดพิษในผู้ที่มีระดับยาดต่ำกว่า 3 ng/ml แต่มีระดับโปตัสเซียมในเลือดต่ำ (Johnston, 1993)

2.3.8 การรักษา

2.3.8.1 ก่อนผู้ป่วยมาโรงพยาบาล ให้รักษา ดังนี้

- ให้ออกซิเจน ตรวจการทำงานของหัวใจและระบบการไหลเวียนเลือด
- ให้ atropine ถ้าตรวจพบ bradyarrhythmia และให้ lidocaine ถ้าตรวจพบ ventricular tachycardia

2.3.8.2 ที่แผนกฉุกเฉิน

หลักในการรักษา คือ รักษาตามอาการของผู้ป่วย ไม่ควรรักษาตามระดับยาในเลือดเพียงอย่างเดียว การให้การรักษาร่วมตั้งแต่การหยุดยาในผู้ป่วยที่เกิดอาการพิษเรื้อรังและมีอาการคงที่ จนถึงการใช้ Fab fragments, pacemaker, antiarrhythmic drugs,

magnesium และการทำ hemodialysis ในผู้ที่มีอาการพิษรุนแรงเฉียบพลัน การรักษามีดังนี้

- เริ่มด้วยการให้ออกซิเจน
- การตรวจติดตามการทำงานของหัวใจและระบบการไหลเวียนเลือด
- ให้ activated charcoal ในผู้ที่ได้รับยาเกินขนาด หรือได้รับยาโดยไม่ตั้งใจ
- ให้ cholestyramine เพื่อจับกับดิจ็อกซินและคิโทกซิน ใน enterohepatic circulation
 - ถ้าจำเป็นต้องล้างท้องควรให้ atropine ก่อนทำเพื่อลด vagal tone มิฉะนั้นอาจทำให้เกิด arrhythmia หรือทำให้ arrhythmia เลวลงได้
 - ถ้ามี Digitalis Fab antibodies (Digibind[®]) ซึ่งเป็นยาแก้พิษก็ไม่จำเป็นต้องล้างท้อง
 - การรักษาภาวะ arrhythmia อาจเปลี่ยนแปลงได้ขึ้นอยู่กับภาวะของผู้ป่วย ชนิดของ arrhythmia, ระดับอิเล็กโทรไลต์ และความเชี่ยวชาญของผู้รักษา
 - ถ้าผู้ป่วยมีการไหลเวียนโลหิตคงที่ ให้หยุดยาและสังเกตอาการ ให้สารน้ำให้เพียงพอเพื่อให้ยาถูกขับออกทางไต อาจให้ charcoal, cholestyramine เพื่อจับยาที่ถูกขับออกทาง enterohepatic circle
 - ในผู้ป่วย stable supraventricular arrhythmia ต้องหยุดยาดิจ็อกซินและสังเกตอาการ กรณีที่มี rate-related ischemia หรือมีอาการไม่คงที่ ควรให้ Digibind[®]
 - ในผู้ป่วย unstable bradyarrhythmia ตอบสนองดีต่อยา Digibind[®] อาจให้ atropine เป็นยาเสริม หรืออาจทำ cardiac pacing แต่อาจทำให้ลด threshold ในการเกิด fibrillation และทำให้เกิด arrhythmia ได้
 - ผู้ป่วยที่มี PVCs bigeminy หรือ trigeminy ต้องคอยสังเกตอาการ ถ้าพบว่าอาการไม่คงที่ ควรให้ lidocaine
 - ถ้ามี ventricular tachycardia พบว่าตอบสนองดีต่อ Digibind[®] ส่วน lidocaine และ phenytoin ก็อาจใช้ได้ผล lidocaine อาจให้ครั้งแรก 100 มิลลิกรัม ตามเกณฑ์ของ Advanced cardiac life support (ACLS) แต่ถ้าไม่ได้ผลควรให้โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำในอัตรา 1-4 มิลลิกรัมต่อนาที ถ้าใช้ phenytoin ควรเริ่มด้วยขนาด 100 มิลลิกรัม ทุก 5-10 นาที จนได้ขนาด 15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ห้ามใช้

procainamide และ bretylium

- Asystole และ ventricular fibrillation จะพบในกรณีที่อาการพิษรุนแรง ซึ่งจำเป็นต้องรักษาด้วย Digibind[®] แต่ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควรเนื่องจากการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงหัวใจไม่ดี ควรให้รักษาตาม ACLS guidelines

- ไม่ควรทำ cardioversion เพราะอาจทำให้เกิด asystole หรือ ventricular fibrillation

- ห้ามใช้ calcium channel blockers เพราะจะทำให้ระดับยาดีจ็อกซินเพิ่มขึ้นได้

- Short-acting beta-blockers (เช่น Esmolol) อาจสามารถใช้ได้ แต่อาจเกิด complete AV block ได้

- อาจใช้แมกนีเซียมในการรักษาเพื่อ เป็น antiarrhythmic agent ชั่วคราวก่อนจนกว่าจะหา Fab fragments ได้ ซึ่งเป็นการช่วยชีวิตผู้ป่วยกรณีที่มี ventricular tachycardia หรือ ventricular fibrillation โดยเริ่มให้ 2 g IV แล้วตามด้วย 1-2 กรัมต่อชั่วโมง และต้องตรวจวัดระดับแมกนีเซียมในเลือดทุก 2 ชั่วโมง (ค่าปกติคือ 4-5 mEq/L)

- แก้ไขความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ โดยเฉพาะภาวะ hypokalemia และ hypomagnesemia ภาวะ dysrhythmias อาจหายได้เมื่อแก้ไขความผิดปกติของ อิเล็กโทรไลต์

- รักษาภาวะ hyperkalemia เมื่อ K^+ ในเลือดสูงกว่า 5.5 mEq/L โดยใช้ sodium bicarbonate และ/หรือ glucose และ insulin

- ห้ามใช้แคลเซียมรักษาภาวะ hyperkalemia ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพราะอาจทำให้เกิด ventricular tachycardia หรือ ventricular fibrillation ได้

- กรณีที่มีภาวะ hyperkalemia ซึ่ง K^+ สูงกว่า 6 mEq/L ให้รักษาด้วย Fab

- ให้รับประทาน kayexalate (0.5 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม) เพื่อจับกับโปตัสเซียม และยาดีจ็อกซินที่ถูกขับออกมาใน enterohepatic recirculation แต่อย่างไรก็ตามภาวะ hyperkalemia ที่พบเกิดจาก extracellular shift ไม่ใช่การเพิ่มของโปตัสเซียมทั้งหมดในร่างกาย

- ระวังการใช้ kayexalate ร่วมกับ insulin, glucose, bicarbonate และ/หรือ Digibind[®] เพราะอาจเกิด hypokalemia ได้

- Digoxin Fab fragments (Digibind[®]) ใช้ในกรณีต่อไปนี้

- Arrhythmias กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการไม่คงที่
- ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงสภาวะจิตใจ
- Hyperkalemia เมื่อ K^+ สูงกว่า 6 mEq/L
- ผู้ใหญ่ที่มีระดับยาดีออกซินในเลือดที่ระดับสม่ำเสมอสูงกว่า 10 ng/ml เมื่อ

ตรวจวัดหลังได้รับยา 6-8 ชั่วโมง

- ผู้ใหญ่ที่ได้รับดีออกซินมากกว่า 10 มิลลิกรัม หรือดีออกซินขนาด 0.25 มิลลิกรัมมากกว่า 40 เม็ดหรือมากกว่า 0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในเด็ก

2.4 แนวทางการกำหนดขนาดยาดีออกซิน

ขนาดยาที่เหมาะสมที่สุด คือขนาดที่ให้ผลการรักษาเป็นที่พอใจและโอกาสเกิดพิษน้อยที่สุด (Lee and Smith, 1983) การกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมเป็นเรื่องยากสำหรับแพทย์ เพราะยานี้มีช่วงการรักษาแคบ มีความแตกต่างระหว่างบุคคล โรคที่เป็น และยาที่ใช้ร่วมด้วยก็มีผลต่อยาดีออกซิน

แม้จะมีวิธีกำหนดขนาดยาดีออกซินตีพิมพ์ในวารสารต่าง ๆ หลายวิธี การกำหนดขนาดยาดีออกซินก็ยังคงเป็นเรื่องยากสำหรับแพทย์ว่าจะเลือกวิธีใดที่ดีที่สุด แต่ละวิธีมีข้อดีอย่างไร (Mutnick, 1995) มีหลายการศึกษาทำการประเมินและเปรียบเทียบความสามารถของสมการทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้คำนวณขนาดยาดีออกซิน ในปี คศ.1992 Yukawa และคณะพบวิธีคำนวณระดับยาที่ steady state จากค่าการกำจัดยาทางไต และ ขนาดยาที่ให้ โดยอาศัย NONMEM analysis (Yukawa, 1992) การศึกษาเปรียบเทียบความสามารถวิธีการของ Sheiner, Koup, Dobbs และ Paulson ในการคำนวณ total body clearance และ C_{ss} ของ ดีออกซินในผู้ป่วย 59 รายที่มีและไม่มีโรคหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย โดย El-Sayed พบว่าวิธีของ Sheiner มีอคติน้อยที่สุดและคำนวณระดับยาได้แม่นยำที่สุดในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย ส่วนผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะโรคหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย พบว่า วิธีของ Sheiner กับ Koup และวิธีของ Dobbs กับ Paulson ไม่แตกต่างกันแม้ว่าสองวิธีแรกจะมีอคติน้อยกว่า และแม่นยำกว่า (El-Sayed, 1995)

ในปี คศ. 1996 William และคณะทำการเปรียบเทียบการคำนวณระดับยา-
จ็อกซินในเลือด 3 วิธี พบว่าวิธีของ William และคณะไม่มีอคติในทุกกลุ่มประชากร
ส่วนวิธีการของ Koup และคณะ Jusko และคณะ ไม่มีอคติเช่นกันแต่ให้ค่าที่ต่ำกว่า
ความจริงในผู้ป่วยที่ได้รับ Quinidine และในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจล้มเหลว แต่ไม่มีความ
แตกต่างเรื่องความแม่นยำในแต่ละวิธี

วิธีที่เพิ่งพัฒนามาเพื่อคำนวณ clearance และ volume of distribution ของ
ประชากรมักเน้นที่ขนาดยาเริ่มต้นเพื่อให้ได้ระดับยาที่ต้องการดีกว่าวิธีเดิม ๆ ทำให้ไม่
ต้องเปลี่ยนขนาดยาและวัดระดับยาบ่อย จึงประหยัดค่ารักษาพยาบาล การหาขนาดยาที่
เหมาะสมกับผู้ป่วย ควรใช้เวลาช่วงสั้น ๆ และเกิดพิษน้อยที่สุด เพื่อประหยัดค่าใช้จ่าย
ซึ่งในปัจจุบันจะเน้นเรื่องผลลัพธ์ควบคู่กับค่าใช้จ่ายเสมอ การพัฒนาจึงมีความจำเป็น
(William *et al.*, 1996)

3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

การศึกษานี้จัดทำขึ้นเพื่อประเมินผลการใช้วิธีการทางเภสัชจลนศาสตร์โดยอาศัยสมการของ Sheiner คำนวณระดับยาในเลือดเพื่อช่วยในการกำหนดขนาดยาของผู้ป่วยและเสนอให้แพทย์ทราบก่อนสั่งใช้ยาอีกจนกว่าจะสามารถลดอัตราการเกิดพิษจากยาได้อีกจนลงได้หรือไม่ โดยมีการศึกษาดังนี้

3.1 เปรียบเทียบร้อยละการเกิดพิษจากยาในผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือ

3.1.1 กลุ่มทดลอง คือ กลุ่มที่เภสัชกรเฝ้าระวังการเกิดพิษจากยา ได้อีกจนโดยใช้สมการทางเภสัชจลนศาสตร์คำนวณระดับยาในเลือดเพื่อช่วยในการกำหนดขนาดยา

3.1.2 กลุ่มควบคุม คือ กลุ่มที่ใช้ยาอีกจนกว่าแพทย์สั่งตามปกติ

3.2 เปรียบเทียบร้อยละของผู้ป่วยที่มีแนวโน้มจะเกิดพิษจากยาในแต่ละกลุ่มโดยอาศัยตัวชี้วัดคือ

3.2.1 ร้อยละของผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดจากการวัดและการคำนวณสูงกว่าระดับยาที่ให้ผลในการรักษา

3.2.2 ระดับยาในเลือดเฉลี่ย

3.2.3 คะแนนจากการประเมินอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

3.3 เปรียบเทียบปัจจัยที่เอื้อต่อการเกิดพิษจากยา (predisposing factors) ที่พบบ่อยในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

4. คำนิยามศัพท์ที่ใช้ในการวิจัย

4.1 ความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ ผู้ป่วยมีความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ถ้าผลการตรวจระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือดไม่อยู่ในช่วงปกติอย่างใดอย่างหนึ่งหรือมากกว่าหนึ่งอย่าง เช่น

- Hypokalemia: เมื่อระดับโปตัสเซียมในเลือดต่ำกว่า 3.6 mmol/L
- Hypomagnesemia: เมื่อระดับแมกเนเซียมในเลือดต่ำกว่า 1.9 mg/dl
- Hypercalcemia: เมื่อระดับแคลเซียมในเลือดสูงกว่า 10.4 mg/dl

4.2 ผู้สูงอายุ สำหรับการศึกษานี้ถือว่าอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปเป็นผู้สูงอายุ

4.3 ภาวะ alkalosis สำหรับการศึกษานี้ถือว่าผู้ป่วยมีภาวะ alkalosis ถ้าหากมี pH > 7.45, ระดับ serum HCO_3^- หรือ Pco_2 สูงขึ้น โดยอาศัยค่าปกติของโรงพยาบาล มหาราช นครศรีธรรมราชเป็นเกณฑ์คือ serum $\text{HCO}_3^- = 23-30$ mmol/L หรือ $\text{Pco}_2 = 35-45$ mmHg