

## บทที่ 1

### บทนำ

การควบคุมและติดตามระดับยาในร่างกาย เป็นกระบวนการที่ใช้ติดตามการใช้ยาในผู้ป่วย เพื่อให้ได้รับปริมาณยาที่เหมาะสมในการรักษาโรค และไม่เกิดพิษต่อผู้ป่วย

การติดตามระดับยาในผู้ป่วย จะติดตามระดับยาในตัวอย่างที่มีคุณสมบัติดังนี้ [1-2]

- ยาที่ไม่สามารถทำนายผลการตอบสนองทางเภสัชวิทยาจากขนาดยาที่ได้รับ แต่สามารถทำนายผลดังกล่าวได้จากการเปลี่ยนแปลงระดับยาในพลาสมา
- ยาที่มีความแตกต่างของระดับยาในพลาสมาภายในคนๆเดียว หรือระหว่างบุคคลสูง เมื่อได้รับขนาดยาเดียวกัน
- ยาที่มี therapeutic index แคบ
- ยาที่ผลการตอบสนองทางเภสัชวิทยา หรืออาการพิษของยาไม่สามารถประเมินด้วยอาการทางคลินิก หรือเครื่องมือ อุปกรณ์ทั่วไปได้
- ยาที่มีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดพิษได้ง่าย และรุนแรง

ในปัจจุบัน การติดตามระดับยาที่ทำกันในสถานพยาบาลต่างๆของประเทศไทย เป็นการใช้การวิเคราะห์ด้วยชุดตรวจสอบสำเร็จรูปที่ใช้หลักการทางอิมมูโนวิทยา (immunoassay) เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งต้องสั่งซื้อจากต่างประเทศ ค่าใช้จ่ายในส่วนนี้จึงนับว่าค่อนข้างสูงสำหรับผู้ป่วยที่ต้องได้รับการติดตามระดับยา การติดตามระดับยาในผู้ป่วยจึงเป็นการเจาะจงทำกับผู้ป่วยเฉพาะรายเท่านั้น ซึ่งถือเป็นข้อจำกัดในการดูแลรักษา บริการผู้ป่วย

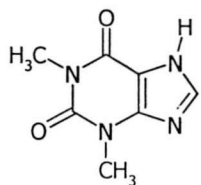
เทคนิคไฮเพอร์ฟอร์แมนซ์ ลิกวิด โครมาโตกราฟี (High-Performance Liquid Chromatography, HPLC) เป็นเทคนิคหนึ่งในการติดตามระดับยาในพลาสมา ซึ่งมีค่าใช้จ่าย และความคลาดเคลื่อนของผลการวิเคราะห์ต่ำ แต่เนื่องจากต้องอาศัยผู้มีความรู้ความเข้าใจด้าน HPLC และต้องมีการเตรียมตัวอย่างพลาสมา ทำให้เป็นอุปสรรคต่อการใช้ HPLC ในสถานพยาบาล [3-6]

วิธีเตรียมตัวอย่างพลาสมาในการวิเคราะห์ด้วย HPLC มีอยู่หลายวิธี อาทิเช่น การสกัดด้วยตัวทำละลาย การสกัดด้วยวัฏภาคของแข็ง และการแยกพลาสมาโปรตีน เป็นต้น ได้มีรายงานการวิเคราะห์ เปรียบเทียบวิธีการเตรียมตัวอย่างพลาสมาหลายวิธี ซึ่งพบว่า การแยกพลาสมาโปรตีนเป็นวิธีการเตรียมตัวอย่างพลาสมาที่เหมาะสมกับเทคนิค HPLC เพื่อการติดตามระดับยา หรือสารในพลาสมา เนื่องจากวิธีการเตรียมตัวอย่างนี้เป็นวิธีที่มีขั้นตอนไม่ซับซ้อน ไม่ยุ่งยาก ใช้เวลาไม่มากและค่าใช้จ่ายไม่สูง ส่วนการสกัดด้วยตัวทำละลายเป็นวิธีที่มีขั้นตอนมาก ยุ่งยาก ใช้เวลามากกว่า และมีโอกาสการเกิดความคลาดเคลื่อนจากการวิเคราะห์ได้สูง สำหรับการสกัดด้วยวัฏภาคของแข็งเป็นวิธีเตรียมตัวอย่างที่ได้โครมาโตแกรมที่สะอาดกว่าวิธีอื่นๆ แต่ค่าใช้จ่ายต่อการวิเคราะห์สูงมากกว่าวิธีอื่นๆที่กล่าวมา ทั้งต้องใช้เวลาในการเตรียมตัวอย่างพอสมควร [7-12]

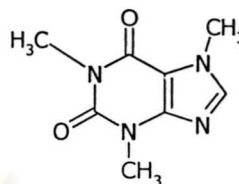
จากที่กล่าวข้างต้น จึงเป็นที่น่าสนใจในการหาแนวทาง และเลือกใช้วิธีวิเคราะห์ยา หรือสารที่จำเป็นต้องติดตามระดับยาในพลาสมาในประเทศไทย โดยเทคนิค HPLC และวิธีการเตรียมตัวอย่างพลาสมาด้วยการแยกพลาสมาโปรตีน รวมถึงการนำวิธีวิเคราะห์ที่ได้มาปรับใช้กับสถานพยาบาล

ศูนย์วิจัยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

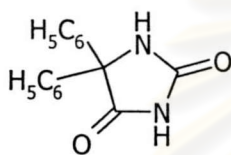
การเลือกยา หรือสารมาศึกษา ได้เลือกจากยา หรือสารที่มีการติดตามระดับยาใน พลาสมา และมีคุณสมบัติทางเคมีที่สามารถวิเคราะห์ด้วยเทคนิค HPLC ดังต่อไปนี้ คือ ธีโอฟิลลีน แคฟเฟอีน เฟนิโทอิน ฟีนobarbital และแวนโคไมซิน



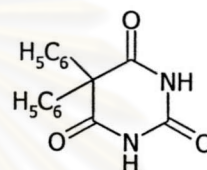
Theophylline



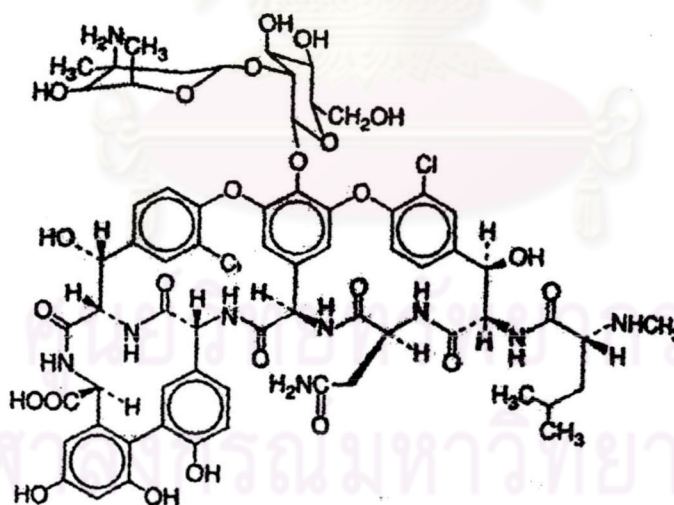
Caffeine



Phenytoin



Phenobarbital



VANCOMYCIN

รูปที่ 1 โครงสร้างของธีโอฟิลลีน แคฟเฟอีน เฟนิโทอิน ฟีนobarbital และแวนโคไมซิน



## ธีโอฟิลลีน (Theophylline)

ธีโอฟิลลีน (theophylline, 1,3-dimethylxanthine) เป็นอนุพันธ์ของ xanthines มีโครงสร้างคล้ายกับแคฟเฟอีน (caffeine, 1,3,7-trimethylxanthine) ดังรูปที่ 1 ทั้งธีโอฟิลลีน และแคฟเฟอีน สามารถพบในธรรมชาติ โดยทั่วไปพบในเครื่องดื่ม เช่น ชา กาแฟ เครื่องดื่มประเภทโคลา และช็อคโกแลต ธีโอฟิลลีน และแคฟเฟอีนมีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน และมี pKa เท่ากับ 8.6 และ 14.0 ตามลำดับ [13-14]

ธีโอฟิลลีน มีฤทธิ์ขยายหลอดลม (bronchodilator) ทำให้ธีโอฟิลลีนถูกนำมาใช้รักษาโรคหอบหืด นอกจากนี้ยังมีการนำมาใช้ในการรักษาโรคทางเดินหายใจ เช่น หลอดลมอุดตันเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) โดยระดับยาในพลาสมาที่ใช้รักษาอยู่ที่ 10-20 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร [15]

ถึงแม้ธีโอฟิลลีนมีการใช้อย่างกว้างขวางก็ตาม แต่ธีโอฟิลลีนก็ยังเป็นยาที่มีการบริหารในผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกัน ทั้งนี้เนื่องจากธีโอฟิลลีนเป็นยาที่มี therapeutic index แคบ โอกาสที่เกิดอาการข้างเคียงมีบ่อยครั้ง และอาการข้างเคียงของยาในบางครั้งมีความรุนแรงมาก จนถึงตาย [1, 14]

ธีโอฟิลลีนเป็นยาที่มีเมตาบอลิซึมที่ตับ เป็นหลัก ประมาณ 85-90% clearance ของยา ขึ้นอยู่กับประสิทธิภาพการทำงานของตับ ดังนั้นถ้าตับของผู้ป่วยมีปัญหาจะส่งผลให้ clearance ของยาลดลง นอกจากนี้ยังมีการสูบบุหรี่ การได้รับยาอื่นๆ ร่วมกับธีโอฟิลลีน ตลอดจนโรคบางโรคที่ผู้ป่วยเป็นร่วมด้วย เช่น ตับแข็ง ภาวะหัวใจวาย เหล่านี้ล้วนมีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลง clearance ของยา และการเปลี่ยนแปลงของระดับยาในพลาสมา [1, 16]

จากที่กล่าวมาข้างต้น จึงทำให้ธีโอฟิลลีนเป็นยาที่จำเป็นต้องมีการควบคุม และติดตามระดับยาเมื่อมีการใช้ เพื่อปรับขนาดการใช้ยาให้เหมาะสม

## แคฟเฟอีน (Caffeine)

แคฟเฟอีนเป็นสารในกลุ่มอนุพันธ์ xanthines เช่นเดียวกับธีโอฟิลลีน ดังรูปที่ 1 ด้วยเหตุนี้แคฟเฟอีนมีคุณสมบัติทางเคมี ภายภาพ เช่นเดียวกับธีโอฟิลลีน ส่วนฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของแคฟเฟอีน เหมือนกับธีโอฟิลลีน แต่มีความแรงน้อยกว่า [14]

แคฟเฟอีนเป็นสารที่ถูกดูดซึมได้เร็วและสมบูรณ์เมื่อรับประทาน ระดับแคฟเฟอีนในพลาสมาขึ้นสูงสุดภายในเวลาเพียง 1 ชั่วโมง เภสัชจลนศาสตร์ของแคฟเฟอีน เป็นแบบขึ้นกับขนาดของสารที่ได้รับ นอกจากนี้เมตาบอลิซึมของแคฟเฟอีน เกิดที่ตับ เป็นส่วนใหญ่ ปฏิกิริยาหลักคือ N-demethylation ด้วยเอนไซม์ cytochromeP450 1A2 ได้พาราแซนทีนส์ (paraxanthines) และน้อยกว่า 5% ของแคฟเฟอีน ถูกขจัดออกทางปัสสาวะในรูปเดิม [14, 17-19]

Calatayud, et al [20] ได้รายงานจากการวิเคราะห์แคฟเฟอีนในซีรัมว่า ค่า clearance ของแคฟเฟอีนลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยโรคตับแข็งเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ ค่าครึ่งชีวิตในการขจัด (elimination half life,  $t_{1/2}$ ) ของแคฟเฟอีนยาวขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยโรคตับแข็งเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ แต่ค่าปริมาตรของการกระจาย (volume of distribution) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยโรคตับ และคนปกติ

เนื่องจากแคฟเฟอีนเป็นสารภายนอกร่างกาย และคุณสมบัติของแคฟเฟอีนตามที่กล่าวข้างต้น จึงมีการนำแคฟเฟอีนเป็นตัววัดประสิทธิภาพของเอนไซม์ในการเมตาบอลิซึมสารต่างๆในตับ เพื่อประเมินพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วย โดยเฉพาะการประเมินประสิทธิภาพของ cytochromeP450 1A2 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีส่วนสำคัญต่อเมตาบอลิซึมของยา และสารก่อมะเร็ง [19]

## เฟนิโทอิน (Phenyton)

เฟนิโทอิน (phenytoin, 5,5-diphenylhydantoin) ดังรูปที่ 1 มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน และมี pKa เท่ากับ 8.31 [21]

เฟนิโทอินเป็นยากันชักที่มีประสิทธิภาพป้องกันอาการชัก status epilepticus อาการชักชนิดเฉียบพลัน (acute seizures) partial seizures (psychomotor หรือ temporal lobe seizures; focal motor หรือ jacksonian seizures) major generalized seizures (tonic-clonic หรือ grand mal seizures) แต่ไม่มีประสิทธิภาพป้องกันอาการชักที่เกิดจาก minor generalized seizures (absence attacks หรือ petit mal epilepsy) [22]

เฟนิโทอินเป็นยากันชักที่ผลป้องกันชักของยามีสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับต่ำ แต่ผลป้องกันชักกลับมีสัมพันธ์กับระดับยาในพลาสมา อันเนื่องจากพยาธิสภาพของโรคแตกต่างกันในแต่ละราย และเภสัชจลนศาสตร์ของเฟนิโทอินเป็นแบบ non-linear pharmacokinetics ดังนั้นการป้องกันชักของเฟนิโทอินต้องอาศัยการปรับระดับยาให้อยู่ช่วงระดับที่ใช้รักษา โดยช่วงระดับยาในพลาสมาที่ใช้รักษาอยู่ที่ 10-20 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร [22]

นอกจากนี้เฟนิโทอินเมื่ออยู่ในเลือดมักจับกับพลาสมาโปรตีน โดยเฉพาะ แอลบูมิน (albumin) เปอร์เซ็นต์การจับกับพลาสมาโปรตีนสูงถึง 90% ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเกี่ยวกับตับ หรือไตร่วมด้วย หรือมีภาวะเลือดมีแอลบูมินน้อย ยาในเลือดจะอยู่ในรูปอิสระมากกว่าปกติ ส่งผลให้อาการข้างเคียงจากยาเกิดขึ้นได้ง่าย [22-25]

ด้วยเหตุผลข้างต้น เฟนิโทอินจึงถูกจัดเป็นยาที่ต้องมีการควบคุมและติดตามระดับยาเมื่อมีการใช้ และปรับเปลี่ยนขนาดยาให้เหมาะสม



## ฟีโนบาร์บิทอล (Phenobarbital)

ฟีโนบาร์บิทอล (phenobarbital, 5-ethyl-5-phenylbarbituric acid) เป็นยากันชักที่ใช้กันมานาน ตั้งแต่ คศ.1911 ยาอยู่ในรูปอนุพันธ์ของ barbituric acid ดังรูปที่ 1 ฟีโนบาร์บิทอลมีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน และมี pKa เท่ากับ 7.3 [26]

ฟีโนบาร์บิทอลเป็นยากันชักที่ใช้ป้องกันอาการชัก status epilepticus major generalized attacks (tonic-clonic convulsions) รวมทั้ง partial epilepsies นอกจากนี้ยังนิยมใช้ฟีโนบาร์บิทอลป้องกันอาการชักที่เกิดในเด็กและเด็กแรกเกิด แต่ทั้งนี้ไม่รวม absence และ myoclonus generalized attacks โดยการบริบาลฟีโนบาร์บิทอลในแต่ละรายแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับสรีรวิทยา พยาธิสภาพของโรค ผลการตอบสนองต่อการให้ยาและระดับยาในพลาสมา โดยระดับยาในพลาสมาที่ใช้รักษาอยู่ที่ 20-40 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร [26-27]

เนื่องจากฟีโนบาร์บิทอลมีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน ทำให้ยาถูกดูดซึมเร็วและสมบูรณ์ ระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาขึ้นสูงสุดเมื่อรับประทานยาภายในประมาณ 2 ชั่วโมง การกระจายของฟีโนบาร์บิทอล ขึ้นอยู่กับ pH ของพลาสมา ถ้า pH ของพลาสมาลดลง ยาอยู่ในรูปไม่แตกตัว ส่งผลให้ปริมาณยาในสมองมากขึ้น ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่อประสาทได้ แต่เมื่อใด pH ของพลาสมาเพิ่มขึ้น ยาอยู่ในรูปแตกตัว ส่งผลให้ยาไม่มีการดูดซึมกลับ และถูกขจัดออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว สำหรับการขจัดฟีโนบาร์บิทอลออกจากร่างกาย ขึ้นกับเมตาบอลิซึมของยาที่ตับ และการขับยาออกทางปัสสาวะในรูปแบบเดิม โดยการขับยาออกทางปัสสาวะ ยังขึ้นกับ pH ของปัสสาวะ ตามที่กล่าวข้างต้น นอกจากนี้ การขจัดฟีโนบาร์บิทอลยังมีความแตกต่างระหว่างบุคคลสูง เนื่องจากพันธุกรรม อายุ โรคเกี่ยวกับตับ และไต ตลอดจนการได้รับยาอื่น ๆ ร่วมอีกด้วย [26-28]

ด้วยเหตุนี้ ฟีโนบาร์บิทอลเป็นยาที่มีความแตกต่างของระดับยาในพลาสมาระหว่างบุคคลสูง จึงทำให้ฟีโนบาร์บิทอลเป็นยาที่ต้องมีการควบคุมและติดตามระดับยาเมื่อมีการใช้ เพื่อให้ยาอยู่ในระดับที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน

## แวนโคมัยซิน (vancomycin)

แวนโคมัยซินเป็นยาปฏิชีวนะ มีโครงสร้างเป็น tricyclic glycopeptide พบจากเชื้อ *Streptococcus orientalis* ซึ่งอยู่ในดิน มีมวลโมเลกุล 1500 ดอลตัน ดังรูปที่ 1 [29]

แวนโคมัยซินใช้รักษาการติดเชื้อจากเชื้อแกรมบวกต่างๆ โดยเฉพาะการติดเชื้อ staphylococcal และ enterococcal ที่รุนแรง และ/หรือดื้อต่อยาปฏิชีวนะอื่นๆ และใช้ยานี้ในรักษาผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่มเพนิซิลลิน และเซฟาโลสปอริน [29-30]

แวนโคมัยซินเป็นยาที่มีโอกาสเกิดความเป็นพิษต่อหู (ototoxicity) และไต (nephrotoxicity) ได้เมื่อมีการใช้ยาในการรักษาโรค โดยที่อุบัติการณ์การเกิดความเป็นพิษทั้ง 2 มีความสัมพันธ์กับระดับยาในพลาสมาที่สูง มีรายงานเกิดความเป็นพิษต่อหูเมื่อระดับยาในพลาสมาสูงสุด (peak concentration) อยู่ที่ 25-50 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ/หรือระดับยาในพลาสมาต่ำสุด ก่อนให้ยาครั้งต่อไป (trough concentration) อยู่ที่ 13-32 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ส่วนความเป็นพิษต่อไตจะเกิดเมื่อระดับยาในพลาสมาต่ำสุด ก่อนให้ยาครั้งต่อไป มากกว่า หรือเท่ากับ 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร [31]

การขจัดแวนโคมัยซินออกจากร่างกายส่วนใหญ่ เกิดที่ glomerular filtration ของไต ดังนั้นประสิทธิภาพการทำงานของไตมีผลต่อ clearance ของยาเป็นอย่างมาก ถ้าเกิดความผิดปกติที่ไต จะส่งผลให้การขจัดยาออกจากร่างกายลดน้อยลง ระดับยาในพลาสมาเพิ่มขึ้น และเมื่อไตที่ระดับยาเพิ่มสูงขึ้นมาก ความเป็นพิษต่อไตเนื่องมาจากยากี้จะเกิดขึ้นตามมา [1, 30, 32]

ดังนั้นจึงมีการควบคุมและติดตามระดับแวนโคมัยซิน เมื่อมีการใช้กับผู้ป่วยบางกลุ่ม โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ไตทำงานไม่ปกติ อาทิเช่น ผู้ป่วยเป็นโรคเกี่ยวกับไต ผู้ป่วยที่อ้วน ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่ทำ dialysis และผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีผลต่อไต ไม่ว่าจะ ยาในกลุ่ม aminoglycosides ยาในกลุ่ม loop diuretics และแอมโฟเทอริซิน บี (amphotericin B) [31]



## วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. เพื่อให้ได้มาตรฐานวิธีการปฏิบัติในการวิเคราะห์หีไอฟิลลีน แคลเฟอีน เฟนิโทอิน ฟีนobarbิทอล และแวนโคมัยซิน เพื่อการติดตามระดับยาในพลาสมาในสถานพยาบาล ด้วยเทคนิค HPLC
2. เพื่อศึกษาเทคนิคการเตรียมตัวอย่างพลาสมาและสภาวะที่เหมาะสม ด้วยเทคนิค HPLC ในการวิเคราะห์หีไอฟิลลีน แคลเฟอีน เฟนิโทอิน ฟีนobarbิทอล และแวนโคมัยซิน ในพลาสมา
3. เพื่อพัฒนาวิธีวิเคราะห์หีไอฟิลลีน แคลเฟอีน เฟนิโทอิน ฟีนobarbิทอล และแวนโคมัยซินในพลาสมา

## ประโยชน์ที่ได้รับ

1. ได้มาตรฐานวิธีการปฏิบัติในการวิเคราะห์หีไอฟิลลีน แคลเฟอีน เฟนิโทอิน ฟีนobarbิทอล และแวนโคมัยซินในพลาสมา และสามารถนำไปใช้ปฏิบัติงานในสถานพยาบาลได้
2. ทราบแนวทางการนำเทคนิค HPLC ไปใช้ในการวิเคราะห์ยาตัวอื่นๆที่จำเป็นในการติดตามระดับยาในพลาสมาต่อไป

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย