

การติดตามตรวจปรับระดับยาเคมีบำบัดที่ให้ผลในการรักษา  
สำหรับผู้ป่วยในที่โรงพยาบาลศรีธัญญา

นางสาวพันธุทิพย์ พรหมทอง



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2539

ISBN 974-636-766-8

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**LITHIUM THERAPEUTIC LEVEL MONITORING  
FOR INPATIENTS AT SRITHUNYA HOSPITAL**



**Miss Panthip Promthong**

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master Sciences in Pharmacy**

**Department of Pharmacy Graduate School**

**Chulalongkorn University**

**Academic Year 1996**

**ISBN 974-636-766-8**

Thesis Title           Lithium Therapeutic Level Monitoring for Inpatients at  
                                  Srithunya Hospital

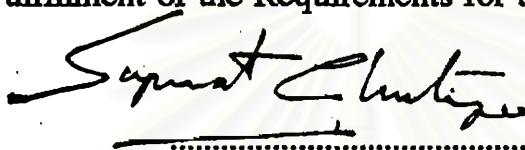
By                         Miss Panthip Promthong

Department            Pharmacy

Thesis Advisor        Asso.Prof. Duangchit Panomvana Na Ayudhya , Ph.D.

---

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in  
Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree/



.....Dean of Graduate School

(Professor Supawat Chutivongse, M.D.)

Thesis Committee

 Chairman

(Asso.Prof. Prapapuck Silapachote)

 Thesis Advisor

(Asso.Prof. Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D.)

 Thesis Co-advisor

(Umpaikanit Samanwongthai , M.D.)

 Member

(Sakswat Chantarasak , B.Sc. in Pharm.)



# พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

พันธทิพย์ พรหมทอง : การติดตามตรวจปรับระดับยา lithium ที่ให้ผลในการรักษาสำหรับผู้ป่วยในที่  
โรงพยาบาลศรีรัชฎงญา (Lithium Therapeutic Level Monitoring for Inpatients at Srirachunya  
Hospital) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร. ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา อ.ที่ปรึกษาร่วม: พ.ญ. ยำไพพนิจ  
สมานวงศ์ไทย, 111 หน้า. ISBN 974-636-766-8

การวิจัยครั้งนี้ มีจุดมุ่งหมายเพื่อประยุกต์หลักการทางเภสัชจลนศาสตร์นำมาปรับ dosage regimens ของ  
ยา lithium ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยพิจารณาจากระดับยาในเลือดควบคู่ไปกับอาการตอบสนองทาง  
คลินิก ทั้งด้านผลการรักษา และ อาการไม่พึงประสงค์หรืออาการพิษจากยา รวมทั้ง เพื่อประเมินขนาดยา  
lithium ที่ใช้ในปัจจุบันเพื่อรักษาความผิดปกติทางจิตประเภทต่างๆว่าจะส่งผลให้ได้ระดับยาในเลือดของผู้ป่วยอยู่ใน  
therapeutic range หรือไม่

ผลการวิจัยพบว่า ในผู้ป่วยทั้งหมด 42 ราย มีร้อยละ 80.95 มีระดับยาอยู่ใน therapeutic range ร้อยละ  
11.91 มีระดับยาอยู่ใน subtherapeutic range และผู้ป่วยร้อยละ 7.14 มีระดับยาอยู่ใน overtherapeutic range ได้ใช้  
หลักการทางเภสัชจลนศาสตร์ปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีอาการตอบสนองทางคลินิกที่ไม่ดี และ/หรือ มีอาการพิษ  
จากยา lithium จำนวน 6 ราย ผู้ป่วยจำนวน 4 ราย ได้รับการเพิ่มขนาดยาและมีอาการตอบสนองทางคลินิกดีขึ้น  
และผู้ป่วยจำนวน 2 ราย ได้หยุดใช้ยาเนื่องจากมีอาการพิษเกิดขึ้น

ความเข้มข้นของยา lithium ในเลือดที่ตรวจวัดได้ มีความแตกต่างที่ระดับความเชื่อมั่น 0.05 จากความเข้ม  
ขันของยา lithium ในเลือดที่คำนวณได้จากสมการทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลน-  
ศาสตร์โดยใช้ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย รวมถึงค่าครีอะตินินในซีรัม และความเข้มข้นของยา lithium ในเลือดมีความ  
สัมพันธ์กับอาการตอบสนองทางคลินิกทั้งด้านผลการรักษา และอาการไม่พึงประสงค์ หรือ อาการพิษจากยา  
ทำนายระดับของยา lithium ในเลือดโดยการคำนวณจากค่าการขจัดยา lithium ออกจากร่างกายมีความแม่นยำมากกว่า  
การคำนวณจากค่าครีอะตินินในซีรัม ดังนั้นการติดตามตรวจปรับระดับยา lithium ที่ให้ผลในการรักษาโดยใช้หลัก  
การทางเภสัชจลนศาสตร์สามารถช่วยให้การรักษาผู้ป่วยเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและมีประสิทธิผลมากขึ้น

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา ..... เภสัชกรรม .....  
สาขาวิชา ..... เภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก .....  
ปีการศึกษา ..... 2539 .....

ลายมือชื่อนิติกร ..... Panthip Promthong .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา Duengchit Panomv .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม Ungpaibant Somanuy .....

\*\* C875079 : MAJOR PHARMACY

KEY WORD: LITHIUM / THERAPEUTIC LEVEL MONITORING

PANTHIP PROMPTHONG : LITHIUM THERAPEUTIC LEVEL MONITORING FOR INPATIENTS AT

SRITHUNYA HOSPITAL. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. DUANGCHIT PANOMVANA AYUDHYA, Ph.D.

THESIS CO-ADVISOR : UMPAIKANT SAMANWONGTHAI, M.D. 111 pp. ISBN 974-636-766-8.

The objective of this study was to apply pharmacokinetic theory to adjust dosage regimen of lithium for individual patients by taking his/her blood lithium level along with his/her clinical response both in efficacy and adverse effects or toxicity into consideration and to evaluate whether or not the dosage regimens of lithium currently prescribed would result in blood lithium levels which were within the therapeutic range.

Of the 42 patients included in this study, the blood lithium levels of 80.95 percent of patients were within the therapeutic range while 11.91 percent were in the subtherapeutic level and 7.14 percent were in the overtherapeutic level. Dosage regimens had been adjusted in six patients whose clinical responses were unsatisfactory. The doses were increased in four patients which resulted in much better clinical efficacy while lithium were discontinued in two patients since lithium toxicity had observed.

There was significant difference,  $p < 0.05$ , between measured lithium level and predicted lithium level using the pharmacokinetic parameters which obtained from patients' general data and his/her serum creatinine. Measured lithium levels were related to clinical responses both in efficacy and adverse effects or toxicity. Blood lithium levels predicted from lithium clearances were more accurate than those predicted from serum creatinine. The results from this study suggest that lithium therapeutic level monitoring could help enhancing better efficacy and safety in lithium therapy.

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....

สาขาวิชา.....เภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก.....

ปีการศึกษา..... 2539 .....

ลายมือชื่อนิสิต..... Panthip Promthong .....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... Duangchit Panomvana .....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... Umpaikant Samanwongthai .....

## **Acknowledgements**

I would like to express my deepest appreciation and grateful thanks to my advisor, Associate Professor Dr. Duangchit Panomvana Na Ayudhya and my co-advisor, Umpaikanit Samanwongthai, M.D., psychiatrist at Srithunya Hospital, for their invaluable instruction, encouragement and guidance throughout the course of this thesis.

Sincere thanks are expressed to all the staffs of the inpatient department at Srithunya Hospital for their supporting and friendliness throughout my graduate study.

The grateful acknowledgement also goes to Graduate School, Chulalongkorn University, for providing partly financial support in this research.

Finally, I am most grateful to my parents, through their love and support for many years.

**Panthip Promthong**

สถาบันวิทยสิริเมธี  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## Contents

	Page
Abstract (Thai).....	iv
Abstract (English).....	v
Acknowledgements.....	vi
Contents.....	vii
List of Tables.....	viii
List of Figures.....	x
Abbreviations.....	xi
<b>Chapters</b>	
I Introduction.....	1
II The literatures review.....	6
III Materials and Methods.....	34
IV Results and Discussion.....	40
V Conclusion.....	74
References.....	75
Appendices.....	79
Vitae.....	111



## List of Tables

<b>Table</b>		<b>Page</b>
I	Factors Reported to Affect Serum Lithium Concentrations.....	12
II	Potentially Clinically Significant Drug Interactions with Lithium.....	13
III	Lithium side effects.....	21
IV	Initial Side Effects of Lithium.....	22
V	Comparison of Lithium Assay Methodologies.....	32
VI	Demographic Data of Patients Taking Lithium carbonate.....	42
VII	Dose of Lithium carbonate Administered to Each Patients.....	44
VIII	Percentage of Patients Taking Different Dosage of Lithium carbonate.....	45
IX	Measured lithium steady state level in patients taking 600 mg lithium carbonate per day.....	46
X	Measured lithium steady state level in patients taking 900 mg lithium carbonate per day.....	46
XI	Measured lithium steady state level in patients taking 1200 mg lithium carbonate per day.....	48
XII	Percentage of patients whose blood lithium concentration were in the therapeutic , subtherapeutic or overtherapeutic ranges.....	49
XIII	Number of patients whose measured lithium level were within various ranges.....	49



<b>Table</b>	<b>Page</b>
XIV Dosage regimen , blood lithium level and clinical response of patients whose lithium level were classified as subtherapeutic .....	50
XV Dosage regimen , blood lithium level and clinical response of patients whose lithium levels were within therapeutic range.....	51
XVI Dosage regimen , blood lithium level and clinical response of patients whose lithium levels were classified as overtherapeutic.....	52
XVII Measured and predicted blood lithium concentrations of patients.....	55
XVIII Dosage regimen and the corresponding measured blood lithium levels before and after dosage adjustment in six patients.....	61
XIX The range of serum creatinine and creatinine clearance along with the number of patients and the percentage.....	64
XX Serum creatinine, creatinine clearance, lithium clearance calculated from serum creatinine and lithium clearance calculated from blood lithium level.....	67
XXI The difference between the measured blood lithium levels and the blood lithium levels predicted from serum creatinine and those predicted from lithium clearances.....	72

## List of Figures

<b>Figure</b>		<b>Page</b>
I	Lithium's Mechanism of Action.....	7
II	The Flow Process of the Study.....	39
III	Comparison between the Measured Lithium Concentrations and the Predicted Lithium Concentrations of each patients.....	58
IV	Comparison between Lithium Clearances calculated from Serum Creatinine and from Measured Lithium Concentrations of each patients.....	70

  
 สถาบันวิทยบริการ  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## Abbreviations

<b>Ca<sup>++</sup></b>	=	<b>calcium ion</b>
<b>Clcr</b>	=	<b>Creatinine clearance</b>
<b>CLi</b>	=	<b>Lithium clearance</b>
<b>cm.</b>	=	<b>centimeter</b>
<b>Cpssave</b>	=	<b>average desired steady state serum concentration</b>
<b>CSF</b>	=	<b>cerebrospinal fluid</b>
<b>D</b>	=	<b>dosage</b>
<b>dL</b>	=	<b>deciliter</b>
<b>F</b>	=	<b>female</b>
<b>hr</b>	=	<b>hour</b>
<b>ISE</b>	=	<b>Ion selective electrode</b>
<b>K<sup>++</sup></b>	=	<b>Potassium ion</b>
<b>Ke</b>	=	<b>elimination rate constant</b>
<b>kg</b>	=	<b>kilograms</b>
<b>M</b>	=	<b>Male</b>
<b>mEq/L</b>	=	<b>milliequivalent per liter</b>
<b>mg</b>	=	<b>milligram</b>
<b>min.</b>	=	<b>minute</b>
<b>ml</b>	=	<b>milliliter</b>
<b>mmol/L</b>	=	<b>millimole per liter</b>
<b>Na<sup>+</sup></b>	=	<b>sodium ion</b>
<b>RBCs</b>	=	<b>red blood cells</b>

<b>Scr</b>	=	<b>serum creatinine</b>
<b>SD</b>	=	<b>standard deviation</b>
<b>T</b>	=	<b>dosing interval</b>



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย