

อัตราส่วนของระดับยาในเลือดต่อขนาดยาฟิโนบาร์บิทัล  
ที่ได้รับในผู้ป่วยเด็กไทย

เรือโทหญิง อรณี อิงภากรณ์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2540

ISBN 974-638-143-1

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**PHENOBARBITAL BLOOD LEVEL DOSE RATIO  
IN THAI PAEDIATRIC PATIENTS**

**Lt.Jg. ORANEE UNGPHAKORN**

**A Thesis submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy**

**Department of Pharmacy**

**Graduate School**


**Chulalongkorn University**

**ISBN 974-638-143-1**

Thesis Title Phenobarbital Blood Level Dose Ratio in Thai Paediatric Patients  
By Lt.Jg.Oranee Ungphakorn  
Department Pharmacy  
Thesis Advisor Asso.Prof.Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D  
Thesis Co-Advisor Tayard Desudchit, M.D

---


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

  
-----  
Dean of Graduate School  
(Professor Supawat Chutivongse, M.D)

Thesis Committee

  
-----  
Chairman  
(Associate Professor Prapapuck Silapachote, M.Sc in Pharm.)

  
-----  
Thesis Advisor  
(Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya ,Ph.D)

  
-----  
Thesis Co-Advisor  
(Tayard Desudchit, M.D)

  
-----  
Member  
(Assistant Professor Sarinee Krittianunt, M.Sc. in Clinical Pharmacy)

เรือโทหญิง อรณี อึ้งภากรณ์ : อัตราส่วนของระดับยาในเลือดต่อขนาดยาฟีโนบาร์บิทัลที่ได้รับใน  
ผู้ป่วยเด็กไทย (PHENOBARBITAL BLOOD LEVEL DOSE RATIO IN THAI PAEDIATRIC  
PATIENTS) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร. ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา อ.ที่ปรึกษาร่วม : อ.นพ.ทนายท ศิสุตจิต,  
93 หน้า. ISBN 974-638-143-1

ศึกษาอัตราส่วนของระดับยาในเลือดต่อขนาดยาฟีโนบาร์บิทัลในผู้ป่วยเด็กไทย จำนวน 69 คน ใน  
คลินิกโรคระบบประสาทเด็ก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่า อัตราส่วนของระดับยาในเลือดต่อขนาดยาฟีโน-  
บาร์บิทัลของผู้ป่วยเด็ก มีค่าสูงขึ้นตามอายุของผู้ป่วย กล่าวคือ อายุ 1 เดือน ถึง 3 ปี = 3.79 3 ถึง 5 ปี = 4.56 5 ถึง  
14 ปี = 5.60 และอายุมากกว่า 14 ปี = 9.29 จากแผนภาพความสัมพันธ์ระหว่างอัตราส่วนของระดับยาในเลือดต่อ  
ขนาดยา และอายุ มีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรง ดังสมการ  $L/D = 3.59 + 0.25 (Age)$ ,  $r = 0.727$ ,  $p < 0.0001$   
จากความเข้มข้นของยาในซีรัมของผู้ป่วยทั้ง 69 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 59 ราย (85.5%) ที่มีระดับยาอยู่ในช่วงที่ให้ผล  
การรักษา (คือมีระดับยาอยู่ในช่วง 10 - 40 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)

จำนวนผู้ป่วยที่สามารถควบคุมอาการชักได้ มีจำนวน 49 ราย (71.01%) ในจำนวนนี้ มีผู้ป่วย 45 ราย  
(91.8%) ที่มีระดับยาอยู่ในช่วงที่ให้ผลการรักษา อาการข้างเคียงที่เกิดจากฟีโนบาร์บิทัลที่พบ ได้แก่ อาการชุกชน  
ผิปกติ (จำนวน 21 ราย) ซึม (10 ราย) ก้าวร้าว (3 ราย) เคนเซ (1 ราย) รวมทั้งสิ้น 32 ราย (46.4%) การเกิดอาการ  
ข้างเคียงไม่มีแนวโน้มสัมพันธ์กับระดับยาที่สูงขึ้น แต่พบว่าอาการข้างเคียงบางอย่างค่อนข้างมีความสัมพันธ์กับอายุ  
เช่น อาการชุกชนผิปกติจะเกิดขึ้นสูงที่สุดในช่วงอายุ 5 ปี ถึง 14 ปี อาการซึมพบบ่อยที่สุดในกลุ่มอายุมากกว่า  
14 ปี

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....  
สาขาวิชา.....เภสัชกรรม.....  
ปีการศึกษา.....2540.....

ลายมือชื่อนิติศ.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

## 3972395433 : MAJOR PHARMACY

KEY WORD: Phenobarbital / Dose ratio / Paediatric

Lt.Jg. ORANEE UNGPHAKORN : PHENOBARBITAL BLOOD LEVEL DOSE RATIO IN THAI PAEDIATRIC PATIENTS. THESIS ADVISOR : ASSO.PROF. DUANGCHIT PANOMVANA NA AYUDHYA, Ph.D. THESIS CO-ADVISOR : TAYARD DESUDCHIT, M.D 93 pp. ISBN 974-638-143-1

Phenobarbital blood level dose ratio was studied in 69 Thai paediatric patients in neurologic clinic, Chulalongkorn Hospital. Level dose ratio of patients increased with the increasing age (1 month to 3 years = 3.79, 3-5 years = 4.56, 5-14 years = 5.60, and more than 14 years = 9.29). From scatter diagram between level dose ratio and age, the linear regression equation was  $L/D = 3.59 + 0.25(\text{Age})$ ,  $r = 0.727$ ,  $p < 0.0001$ . Serum concentrations of fifty-nine patients (85.5%) were in acceptable therapeutic range (10-40  $\mu\text{g/ml}$ ).

There were forty - nine patients (71.01%) whose seizures were completely controlled. Among these patients, there were forty - five patients (91.8%) whose serum levels were within the therapeutic range. Side effect from phenobarbital was found in this study were hyperactivity (n=21), sedative (n=10), aggressive (n=3), and ataxia (n=1). No relationship between side effect incidences and serum level was determined. However, some side effects tend to happen more often in one age group than the others, hyperactivity was found mostly in patients age between 5 to 14 years while sedative was found mostly among patients age more than 14 years.

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา..... เภสัชกรรม

สาขาวิชา..... เภสัชกรรม

ปีการศึกษา..... 2540

ลายมือชื่อนิสิต..... *Oranee Ungphakorn*

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... *Duangchit Panomvana*

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... *Tayard Desudchit*



## ACKNOWLEDGEMENT

A number of individuals contributed towards much of this work. I would like to take this opportunity to thank for their contribution.

I wish to express my sincere gratitude to my advisor , Asso. Prof. , Duangchit Panomvana Na Ayudhya , Ph.D. for her invaluable supervision and for her advice throughout the design and writing this thesis. I would like to thank my co-advisor , Instructor , Tayard Desudchit , M.D for his advice about the design and his help and support patients in this study.

Sincere thanks are expressed to Asso. Prof. Nara Paritpokee , Mrs.Sangtipa chamnanpai , and other laboratory staffs in Department of Laboratory Medicine , Faculty of Medicine , Chulalongkorn University for their support and operate the CEDIA techniques.

I also would like to thank Mrs.Prateep Wongkanarattanakul and her staffs in Paediatric outpatient Department , Chulalongkorn Hospital for their help of all processes using with patients in this study. In addition to those specifically named , there are others too numerous to name. Nonetheless , I still own them a great debt.

Most of all I thank my parents , my sisters , my brother , my husband and my friends for their steady understanding and confidence. Without their support this work would not finish.

## CONTENTS

	<b>Page</b>
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	v
ACKNOWLEDGEMENT.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	ix
ABBREVIATION.....	xi
<b>CHAPTER</b>	
I    INTRODUCTION.....	1
II   REVIEW OF LITERATURE	
PHENOBARBITAL.....	5
CEDIA TECHNIQUE.....	24
III  MATERIALS AND METHODS.....	29
IV  RESULTS AND DISCUSSION.....	32
V   CONCLUSION.....	75
REFERENCES.....	79
APPENDICES.....	86
VITAE.....	93

## LIST OF TABLES

Table	Page
1 Characteristics of the patients.....	33
2 Dosage regimen, measured serum phenobarbital concentrations and level dose ratios of patients.....	38
3 Mean phenobarbital level dose ratios of patients in each age.....	42
4 Phenobarbital level dose ratios of patients in each age group.....	43
5 Phenobarbital level dose ratios of monotherapy and polytherapy regimen.....	45
6 Comparison between observed and calculated concentration.....	49
7 Number and percentage of patients in each age group whose serum level were within therapeutic range , subtherapeutic range and over therapeutic range.....	54
8 8.1 Seizure frequency and phenobarbital blood level measured at studying time in patients age group 1 month to 3 years.....	56
8.2 Seizure frequency and phenobarbital blood level measured at studying time in patients age group 3 to 5 years.....	57
8.3 Seizure frequency and phenobarbital blood level measured at studying time in patients age group 5 to 14 years.....	58
8.4 Seizure frequency and phenobarbital blood level measured at studying time in patients age group >14 years.....	59
9 Mean serum concentrations of controlled patients in each age group.....	60



<b>Table</b>	<b>Page</b>
10 Comparison between the phenobarbital blood level of patients whose seizures were completely controlled and not completely controlled.....	62
11 11.1 Incidences of side effects and their correspondent phenobarbital blood level found for patients age group 1 month to 3 years.....	64
11.2 Incidences of side effects and their correspondent phenobarbital blood level found for patients age group 3 to 5 years.....	65
11.3 Incidences of side effects and their correspondent phenobarbital blood level found for patients age group 5 to 14 years.....	66
11.4 Incidences of side effects and their correspondent phenobarbital blood level found for patients age group >14 years.....	67
12 Incidences of side effects in relation to phenobarbital therapeutic range for patients in each age group.....	68
13 Incidences of different types of phenobarbital side effects in relation to the therapeutic range.....	70
14 Incidences of different types of phenobarbital side effects in relation to the age.....	71

## LIST OF FIGURES

Figure	Page
1 Relationship between phenobarbital level dose ratio and age.....	47
2 Relationship between percentage of side effect incidences and age of the patients.....	73
3 Relationship between percentage of side effect incidences and phenobarbital serum concentration.....	74



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ABBREVIATIONS**

$\mu\text{g}$	=	microgram
ml	=	milliliter
mg	=	milligram
mo	=	month
%	=	percent
kg	=	kilogram
L/D	=	level dose ratio
PHT	=	phenytoin
VPA	=	Valproic acid
DIA	=	Diazepam
LMT	=	Lamotrigene

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย