

การติดตามตรวจปรับระดับยาเฟนิโทอินสำหรับผู้ป่วย
ที่สถาบันประสาทวิทยา

นางสาว จันทร์ทิพย์ กาญจนศิลป์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2539

ISBN 974-633-370-4

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**PHENYTOIN THERAPEUTIC DRUG MONITORING
FOR PATIENTS
AT PRASAT NEUROLOGICAL INSTITUTE**

MISS JANTIP KANJANASILP

**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

1996

ISBN 974-633-370-4

Thesis Title Phenytoin Therapeutic Drug Monitoring For Patients At Prasat Neurological
 Institute

By Miss Jantip Kanjanasilp

Department Pharmacy

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

Thesis Co-Advisor Somchai Towanabut, M.D.

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

Santi Thoongsuwan
.....Dean of Graduate School
(Associate Professor Santi Thoongsuwan, Ph.D.)

Thesis Committee

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

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

Somchai Towanabut
.....Thesis Co-Advisor
(Somchai Towanabut, M.D.)

Mayuree Tantisira
.....Member
(Assistant Professor Mayuree Tantisira, Ph.D.)

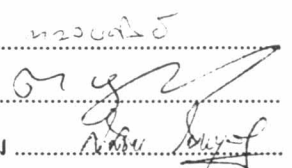
พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

จันทร์ทิพย์ กาญจนศิลป์ : การติดตามตรวจปรับระดับยาเฟนิโทอินสำหรับผู้ป่วยที่สถาบันประสาทวิทยา (PHENYTOIN THERAPEUTIC DRUG MONITORING FOR PATIENTS AT PRASAT NEUROLOGICAL INSTITUTE) อ.ที่ปรึกษา :รศ. ดร. ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา, อ.ที่ปรึกษาร่วม : นพ. สมชาย ไทฉะบุตร, 110 หน้า. ISBN 974-633-370-4

ในการศึกษานี้ได้ทำการติดตามตรวจปรับระดับยาในผู้ป่วยลมชักที่สถาบันประสาทวิทยาที่ใช้ เฟนิโทอินในการรักษาจำนวน 54 ราย ผู้ป่วย 15 ราย (27.78%) ได้รับการรักษาด้วยยาเฟนิโทอินเพียงอย่างเดียว ผู้ป่วย 39 ราย (72.22%) ได้รับการรักษาด้วยยาเฟนิโทอินร่วมกับยากันชักตัวอื่น เช่น phenobarbital, carbamazepine, valproic acid, clonazepam ยากันชักอื่นที่ใช้ร่วมกับเฟนิโทอินมากที่สุด คือ pheobarbital (42.59%) ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา 24.24% และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางด้านระบบประสาทส่วนกลาง 52.31% ส่วนอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ เกิดขึ้น 39.40% การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั่วไปและทางด้านระบบประสาทพบเมื่อใช้ยาเฟนิโทอินร่วมกับยากันชักอื่น (46.00%) มากกว่าเมื่อใช้เฟนิโทอินเพียงอย่างเดียว (20.00%) อาการไม่พึงประสงค์ทั่วไปที่พบมากที่สุด คือ การขยายตัวเกินของเหงือก พบได้ในทุกช่วงความเข้มข้นของระดับยาในเลือดแต่พบว่ามีแนวโน้มว่ามีความสัมพันธ์กับระยะเวลาในการใช้ยาเฟนิโทอิน อาการไม่พึงประสงค์ทางด้านระบบประสาทพบมากที่สุด คือ อาการตากระตุก และพบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับความเข้มข้นของยาในเลือด ผู้ป่วย 43 ราย (79.63%) ไม่จำเป็นต้องปรับระดับยา ผู้ป่วย 11 ราย (20.37%) ต้องการการปรับระดับยา ผู้ป่วยที่ได้รับการปรับระดับยา 83.33% สามารถควบคุมอาการชักได้และผู้ป่วย 100.00% เกิดอาการไม่พึงประสงค์ลดลง

ค่าความแตกต่างระหว่างความเข้มข้นของระดับยาที่วัดได้กับค่าที่คำนวณได้มีค่าสูงมาก เนื่องจากการใช้ค่าพารามิเตอร์ของประชากรทั่วไปในการคำนวณ ค่าเฉลี่ยของเปอร์เซ็นต์ความแตกต่างระหว่างความเข้มข้นของระดับยาที่วัดได้กับค่าที่คำนวณได้ คือ 129.81 ± 293.15 (mean \pm SD) K_m อยู่ในช่วง 1.34 – 45.18 mg/kg/d และ V_{max} อยู่ในช่วง 6.34 – 13.58 $\mu\text{g/mL}$ เมื่อทราบขนาดยาและระดับความเข้มข้นของยาในเลือด 1 คู่ การคำนวณหาระดับยาในเลือดควรใช้วิธี กำหนด K_m ให้เท่ากับ 4 และคำนวณหา V_{max} แต่เมื่อทราบขนาดยาและระดับความเข้มข้นของยาในเลือด 2 คู่ การคำนวณหาระดับยาในเลือดควรใช้ค่าพารามิเตอร์ของผู้ป่วยแต่ละคน เนื่องจากการคำนวณด้วยวิธีนี้มีแนวโน้มที่จะทำนายได้ใกล้เคียงมากที่สุด

ภาควิชาเภสัชกรรม.....
สาขาวิชาเภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก.....
ปีการศึกษา2538.....

ลายมือชื่อนิติบัตรจันทิพย์ นวอนันต์.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม


C775053 : MAJOR HOSPITAL AND CLINICAL PHARMACY
KEY WORD:

PHENYTOIN / THERAPEUTIC DRUG MONITORING

JANTIP KANJANASILP : PHENYTOIN THERAPEUTIC DRUG MONITORING FOR PATIENTS
AT PRASAT NEUROLOGICAL INSTITUTE. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. DUANGCHIT
PANOMVANA NA AYUDHYA, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR : SOMCHAI TOWANABUT, M.D.
110 PP. ISBN 974-633-370-4

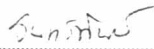
The subjects participated in this study were fifty four epileptic patients treated with phenytoin at Prasat Neurological Institute, 15 patients (27.78%) were treated with phenytoin alone and 39 patients (72.22%) were treated with phenytoin together with other antiepileptic drugs (phenobarbital, carbamazepine, valproic acid, clonazepam). The most common antiepileptics drugs used together with phenytoin was phenobarbital (42.59%). Percentage of patients showed no beneficial effect from the drug were 24.24%. Percentage of patients showed central nervous system adverse drug reaction was 52.31% while percentage of patient showed general adverse drug reaction was 39.40%. The incidence of phenytoin adverse reactions (general and CNS. side effects) in the group of patients treated with phenytoin together with other antiepileptic drugs occurred more often (46.00%) than in the group of patients treated with phenytoin alone (20.00%). The general adverse drug reactions occurred most often was gum hypertrophy (31.82%) which occurred equally often in every range of phenytoin concentrations but the frequency of occurrence tends to related to the duration of phenytoin used. Nystagmus was the central nervous system adverse drug reactions found most often and the frequency of occurrence was related to the serum concentration of phenytoin. Forty three patients (79.63%) did not require phenytoin dosage regimen adjustment while eleven patients (20.37%) did. After dosage adjustment 83.33% showed improvement in seizure control while 100.00% showed decrease in adverse reaction.

The difference between measured and predicted values of phenytoin serum concentration was great since the population parameters were used in the calculation process, the mean percentage of difference between measured and predicted values was 129.81 ± 293.15 (mean \pm SD). K_m ranged from 1.34 to 45.18 mg/kg/d and V_{max} ranged from 6.34 to 13.58 μ g/mL. When only one dose and its corresponding serum concentration were known, the method which fix K_m to be equal to 4, while calculating V_{max} of the individual patient was recommended to be the method of choice. When two doses and their corresponding serum concentrations were known, the patient individual pharmacokinetic parameters could then be calculated, the prediction of phenytoin serum concentration showed tendency to be most accurate.

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....

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

ปีการศึกษา.....2538.....

ลายมือชื่อนิติ..........

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..........

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..........

ACKNOWLEDGEMENTS



I would like to express my profound gratitude and deeply appreciation to my excellent advisor, Associate professor Duangchit Panomvana NA Ayudhya, Ph.D. for her invaluable advises, guidance, and encouragement throughout this study.

My sincere appreciation is given to my thesis coadvisor, Somchai Towanabut, M.D. for his supervision, interest and valuable suggestions throughout the course of this thesis.

I also wish to express my gratitude to the director of Prasat Neurological Institute, for favor in this research at Prasat Neurological Institute.

Sincere thanks are expressed to all physicians and nurses in the Department of Neurology, Pediatric Neurology of Prasat Neurological Institute for good and helpful cooperation.

I also thanks to all staffs in the Department of Toxicology of Ramathibordee Hospital for Instruments and technical laboratories.

I also would like to thanks graduate school, Chulalongkorn University for prouiding financial support in this research, and Abott Laboratories Ltd. BLH. Trading Co.,Ltd. in partial favour for reagents.

I am almost grateful to my parents, brother and sister for encouragement, understanding and supporting throughout my graduate study.

Finally, I would like to express my thanks and gratitude to all of those whose name have not been mentioned for helping me in anyway. Thank you for all.

CONTENTS

	PAGE
THAI ABSTRACT.....	IV
ENGLISH ABSTRACT.....	V
ACKNOWLEDGEMENTS.....	VI
CONTENTS.....	VII
LIST OF TABLES.....	VIII
LIST OF FIGURES.....	X
ABBREVIATIONS.....	XI
CHAPTER I : INTRDUCTION.....	1
CHAPTER II : REVIEW OF LITRATURE.....	4
CHAPTER III : MATERIALS AND METHODS	
MATERIALS.....	16
METHODS.....	17
CHAPTER IV : RESULTS AND DISCUSSION.....	25
CHAPTER V : CONCLUSION.....	86
REFERENCES.....	92
APPENDICES.....	95
VITA.....	110

LIST OF TABLES

TABLE	PAGE
1 Characteristics of Patients Studied.....	27
2 Educational Background of The Patients Paticipating in The Study.....	34
3 Occupational Background of The Patients Participating in The Study.....	34
4 Income of The Patients Participating in The Study.....	35
5 History of Seizure of The Other Members in Patient's Family.....	35
6 Cause of First Seizure of Epileptic Patients.....	36
7 Concomitant Diseases of The Epileptic Patients.....	36
8 Smoking Habit of The Epileptic Patients.....	37
9 Alcohol Drinking Habit of The Epileptic Patients.....	37
10 Clinical Responses of Patients Receiving Phenytoin.....	41
11 Percentage of Patients Receiving Phenytoin Alone and Phenytoin with Other Antiepileptic Drugs.....	48
12 Percentage of Patients Showed No Beneficial Effect and Showed Central Nervous System Adverse Drug Reaction.....	49
13 Percentage of Phenytoin Serum Concentrations of Patients with Absolutely Seizure Control, Partialy Seizure Control or Not Control and Adverse Drug Reaction.....	51
14 Incidence of Adverse Drug Reactions at Different Phenytoin Serum Level.	55
15 Incidence of Gum Hypertrophy depend on Phenytoin Used Duration.....	56
16 Percentage of Patients Recieving Phenytoin Serum Level Monitoring and Dosage Regimen Adjustment.....	57
17 Percentage of Patients with Improvement in Clinical Responses after Dosage Adjustment.....	58
18 Correlation between Phenytoin Serum Concentrations and Phenytoin Saliva Concentrations.....	59

19 Comparison between Measured and Predicted Phenytoin Serum Concentrations...	65
20 Predicted Phenytoin Serum Concentrations Calculated as The Percentage of Measured Concentration Categorized into Different Concentration Ranges.....	70
21 Comparison between Measured and Predicted Phenytoin Serum Concentrations in Patients Receiving Phenytoin Alone.....	71
22 Comparison between Measured and Predicted Phenytoin Serum Concentrations in Patients Receiving Phenytoin along with Other Antiepileptic Drugs.....	73
23 Comparison between Measured and Predicted Phenytoin Serum Concentrations in Patients Receiving Phenytoin along with Phenobarbital.....	77
24 Comparison between Measured and Predicted Phenytoin Serum Concentrations in Patients Receiving Phenytoin along with Phenobarbital and carbamazepine..	79
25 Comparison between The Measured Phenytoin Serum Concentration with The Predicted Phenytoin Serum Concentrations Calculated by Several Different Methods.....	80
26 Comparison between Measured and Predicted Phenytoin Serum Concentrations which Calculated by Used Pharmacokinetic Parameters of Individual Patients..	81
27 Pharmacokinetic Parameters of Phenytoin in Thai Patients.....	83
28 Pharmacokinetic Parameters of Individual Patients Calculated by Using Population Data.....	84

LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
1 Incidence of No Beneficial and Adverse Drug Reaction of Patients Receiving Phenytoin.....	50
2 Seizure Control of Patients Receiving Phenytoin.....	52
3 Adverse Drug reactions of Patients Receiving Phenytoin.....	53
4 Percentage of Patients Showed Sign of Adverse Drug Reaction after Patients Treated with Phenytoin and Phenytoin with Other Antiepileptic Drugs.....	54
5 Correlation between Serum Phenytoin Concentration and Saliva Phenytoin Concentration.....	60
6 Correlation between Serum Phenytoin Concentration and Saliva Phenytoin Concentration.....	61

ABBREVIATIONS

μg = microgram

mg = milligram

mL = milliliter

L = liter

% = percent

$^{\circ}\text{C}$ = degree celsius

kg = kilogram

cm = centrimeter

d = day