

REFERENCES

1. ชัยชนม์ โลว์เจริญกุล.อาการชักและโรคลมชัก.ใน วิทยา ศรีดามา บรรณาธิการ.ตำราอายุรศาสตร์ 1, หน้า 102-29. กรุงเทพฯ: ยูนิตีพับลิเคชั่น, 2541.
2. สุรางค์ เขียมจรรยา. อาการชัก. ใน วันดี วราวิทย์, ประพุทธ ศิริบุญย์, สุรางค์ เขียมจรรยา. ตำรากุมารเวชศาสตร์, หน้า 265-288. กรุงเทพฯ :บริษัท โอลิสติก พับลิชชิ่ง จำกัด, 2540.
3. Moshe S.L. Seizure Early in Life. Neurology 55(Suppl 1) (2000) :S15-S20.
4. McEvoy GK, editor. AHFS drug information, pp. 1888-1894 American Society of Health-System Pharmacist, Inc,1999.
5. Davis R, Peter DH and Metavich D. Valproic acid: A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy. Drugs 47 (2) (1994): 332-372.
6. Graves NM and Garnett W. Epilepsy. In Dipiro JT, et al. editor. Pharmacotherapy Apathophysiologic Approach, 4thed. pp. 952-975 Connecticut Appleton&Lange Stamford,1999.
7. Schumacher GE. Antiepileptics. In Therapeutic Drug Monitoring, pp. 345-396. USA :A Simon&Schuster company,1995.
8. Zaccara G,et al. Clinical Pharmacokinetics of Valproic acid - 1988. Clin Pharmacokinet. 15 (1988) : 367-384.
9. Cloyd JC, Fischer JH, Kriel RL and Kraus DM. Valproic acid pharmacokinetics in children IV. Effect of age and antiepileptic drugs on protein binding and intrinsic clearance. Clin Pharmacol Ther 53 (1993) : 22-29.
10. Bruni J, et al. Steady state kinetics of Valproic acid in epileptic patients. Clin Pharm and Ther 4(3) (1978): 324-332.
11. Schumacher GE. Introduction to therapeutic drug monitoring. In Therapeutic Drug Monitoring, pp. 1-362USA: A Simon&Schuster company,1995.
12. Camfield PR. and Camfield CS. Pediatric Epilepsy : an overview. In Pediatric Neurology, . Swaiman K.F. and Stephen A. Pediatric Neurology : principle and practice. 3rd ed, pp. 692-718. St. Louis :Mosby,Inc, 1999.

13. Manford M. Assessment and Investigation of Possible Epileptic Seizures. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70 (Suppl II) (2001) :ii3-ii8.
14. Birbeck G.L. et al. Quality of Life Measurement in Epilepsy. Neurology 54 (2000):1822-1827.
15. Pellcock J.M. Treatment of Epilepsy in the New Millennium. Pharmacotherapy 20 (8 Pt 2) (2000):129s-138s.
16. Kriel R.L., Birnbaum A.K. and Cloyd J.C. Antiepileptic Drug Therapy in Children. In Swaiman K.F. and Stephen A. Pediatric Neurology: principle and practice. 3rd ed. pp 692-718. St. Louis: Mosby, Inc, 1999.
17. Cloyd J.C. and Remmel R.P. Antiepileptic Drug Pharmacokinetics and Interactions: Impact on Treatment of Epilepsy. Pharmacotherapy 20 (8 Pt 2) (2000):139s-151s.
18. Kinze S et al. Valproic acid is effective in migraine prophylaxis at low serum levels: A prospective open label study. Headache 41 (2001) : 774-778.
19. Stillman M.J. The acute of headaches with intravenous valproate. Advanced Studies in Medicine 1(6) (2001): 225-226.
20. Treiman D.M. Therapy of Status Epilepticus in Adults and Children. Curr Opin Neurol 14 (2001) : 203-210.
21. Ferrendelli J.A . Concerns with Antiepileptic Drug Initiation : Safety, Tolerability, and Efficacy. Epilepsia 42(Suppl 4) (2001): 28-30.
22. ชัชชัย วรพงศกร. หลักการวิจัยทางสาธารณสุขศาสตร์. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2540.
23. TDxFLx Assays manual of valproic acid and free valproic acid. Abbott Laboratories Ltd.
24. Amicon Centrifree and MPS micropartition devices manual. available at www.millipore.com.
25. Lui H, et al. Determination of Free Valproic Acid: Evaluation of the Centrifree System and Comparison Between High-Performance Liquid Chromatography and Enzyme Immunoassay. Ther Drug Monitor 14 (1992) :513-521.

26. Winter ME. Basic Clinical Pharmacokinetics. 2nd ed. Applied Therapeutics 1988.
27. Evan W, Schenlag J, Jusko W. Applied Pharmacokinetics. 3rd ed. Applied Therapeutics. 1992.
28. White JR and Garrison MW. Basic clinical pharmacokinetics handbook. USA : Applied therapeutics, Inc, 1994.
29. Ratnaraj N. and Hjelm M. Prediction of Free Levels of Phenytoin and Carbamazepine in Patients Comedicated with Valproic Acid. Ther Drug Monitor 17(4) (1995) :327-332.
30. Ratnaraj N. et al. Temperature effect on the estimation of free levels of phenytoin, carbamazepine and phenobarbitone. Ther Drug Monitor 12 (1990) :465-472.
31. Zupanc M.L. Update on Epilepsy in Pediatric Patients. Mayo Clin Proc 71 (1996): 899-916
32. Nelson W.E. et al. Textbook of Pediatrics. 7th ed. London : W.B. Saunders Company, 1979.
33. Kodama Y, et al. Comparison of Two binding Equation for Prediction of the Concentration of Unbound Valproic Acid in the Serum of Adult Epileptic Polytherapy Patients. J.Pharm.Pharmacol. 48 (1996) :1068-1072.
34. Yilmaz E, et al. Serum lipid changes during anticonvulsive treatment serum lipids in epileptic children. (abstract) Acta Neurol Belg 101(4) (2001): 217-20.
35. Aynaci FM. et al. Effect of antiepileptic drugs on plasma lipoprotein (a) and other lipid level in childhood. (abstract) J Child Neurol 16(5)(2001): 367-9.
36. Demircioglu S, Soylu A, Dirik E. Carbamazepine and valproic acid: effects on the serum lipids and liver functions in children. (abstract) Pediatr Neurol 23(2) (2000): 142-6.
37. Shinnar S. Febrile seizures. In Pediatric Neurology. Swaiman K.F. and Stephen A. Pediatric Neurology: principle and practice. 3rd ed, pp 692-718. St. Louis Mosby, Inc, 1999.
38. Fernandez RJ., Samuels MA. Epilepsy. In Samuels MA. Manual of Neurologic Therapeutics, pp89-127. USA: Little, Brawn and Company, 1995.

39. Scheyer RD, et al. In Vivo Determination of Valproate Binding Constants During Sole and Multi-drug Therapy. Ther Drug Monitor 12 (1990):117-123.
40. Guyote M. et al. The distribution of valproic acid between serum and cerebrospinal fluid. In Akimoto et al.(Eds) Advances in Epileptology, pp293-295. New York : Raven Press, 1982.
41. Hall K, et al. A multivariable Analysis of Factors Governing the Steady-State Pharmacokinetics of Valproic Acid in 52 Young Epileptics. J Clin Pharmacol 25 (1985) : 261-268.
42. Hengren L, Nergardh A. Pharmacokinetics of free and total sodium valproate in adolescents and young adults during maintenance therapy. J Neurol 235(8) (1988) : 491-5.
43. Kodama Y, et al. Evaluation of binding equation method for prediction of unbound serum valproic acid concentration in pediatric patients with epilepsy. International J Clinical Pharmacol and Ther 33(2) (1995) : 114-118.
44. Alcaraz AS et al. Valproic acid clearance in children with epilepsy. J Clin Pharmacy and Ther 23 (1998) : 31-34.
45. Cramer JA et al. Variable free and total valproic acid concentrations in sole and multi-drug therapy. Ther Drug Monitor 8 (1986) : 411-415
46. Patel IH. Levy RH. Valproic acid binding to human serum albumin and determination of free fraction in the presence of anticonvulsants and free fatty acid adds. Epilepsia 20 (1979): 85-90.
47. Chiba K. et al. Comparison of steady state pharmacokinetics of valproic acid in children between monotherapy and multiple antiepileptic drug treatment. J Pediatr 106 (4) (1985): 653-8.
48. Alfonso I. et al. Intravenous valproate dosing in neonates. J Child Neurol 15 (12) (2000): 827-829.
49. Botha JH. Gray AL. Miller R. A model for estimating individualized valproate clearance value in children. J Clin Pharmacol 34(1995):1020-24
50. Kodama Y. et al. No effect of gender or age on binding characteristics of valproic acid to serum proteins in pediatric patients with epilepsy. J Clin Pharmacol 39(10) (Oct, 1999): 1070-1076.

51. Chen L.C. et al. Lack of pharmacokinetic interaction between valproic acid and a traditional Chinese medicine, Paeoniae Radix, in healthy volunteers. J Clin Pharm Ther 25(6) (Dec, 2000): 453-459.
52. Kodama Y. et al. Effect of Unbound Clearance on Binding Parameters of Valproic Acid to Serum Proteins. J Clin Pharmacol 33 (1993): 130-135.
53. Gidal BE, Pitterle ME, Spencert NW and Maly MM. Relationship between valproic acid dosage, plasma concentration and clearance in adult monotherapy patients with epilepsy. J Clin Pharm and Ther 20 (1995): 215-219.
54. Serrano BB, et al. Valproate population pharmacokinetics in children. J Clin Phar and Ther 24 (1999): 73-80.
55. Yukawa E. A feasibility Study of the Multiple-peak Approach for Pharmacokinetic Screening: Population-based Investigation of Valproic acid Relative Clearance Using Routine Clinical Pharmacokinetic Data. J. Pharm. Pharmacol 47 (1995): 1048-1052.
56. Chadwick D.W. Concentration - Effect Relation of Valproic acid. Clin Phramacokinet 10 (1985): 155-163.
57. Tisdale J.E. et al. Relationship between Serum Concentration and Dose of Valproic Acid during Monotherapy in Adult Outpatients. Ther Drug Monitor 14 (1992) : 416-423.
58. Zuzuki Y et al. Valproic Acid Dosage Necessary to Maintain Therapeutic Concentrations in Children. Ther. Drug Monitor 13 (1991) : 314-317.
59. Sundqvist A. et al. Valproate Monotherapy in Juvenile Myoclonic Epilepsy: Dose-Related Effects on Electroencephalographic and Other Neurophysiologic Tests. Ther Drug Monitor 21 (1999) : 91-96.
60. Sundqvist A., Tomson T. and Lundkvist B. Valproate as Monotherapy for Juvenile Myoclonic Epilepsy: Dose-Effect Study. Ther Drug Monitor 20 (1998) :149-157.
61. Kodama Y. et al. Binding Parameters of Valproic Acid to Serum Protein in Healthy Adults at Steady State. Ther Drug Monitor. 14 (1992): 55-60
62. Anderson G.D. et al. Bidirectional Intercation of Valproate and Lamotrigine in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Ther.60(1996):145-156.

63. Levy R.H. and Koch K.M. Drug Interaction with Valproic Acid. Drugs. 24 (1982): 543-556.
64. Schumacher GE. TDM therapeutic Drug Monitoring.USA. A Simon & Schuster Company.1995: 345-396.
65. Pellcock J.M. Important Change in the Treatment of Epilepsy. Pharmacotherapy 21(4) (2001) : 517-518.
66. Moshe S.L. Special Considerations in Treating Children with Epilepsy. Pharmacotherapy 20(8 Pt 2) (2000) : 171s-177s.
67. Perucca E. and Beghi E. The Management of Epilepsy in the 1990s. Drugs 19(5) (1995): 680-694.
68. Devinsky O. and Cramer J. Safety and Efficacy of Standard and New Antiepileptic Drugs. Neurology 55(Suppl3) (2000): S5-S10.
69. Pellock J.M. Treatment of Seizure and Epilepsy in Children and Adolescents. Neurology 51(Suppl 4) (1998) : S8-S14.
70. Leppik I.E. Monotherapy and Polytherapy. Neurology 55 (Suppl 3) (2000) : S25-S29.
71. Yukawa E. Optimization of Antiepileptic Drug Therapy. Clin Pharmacokinet 31(2) (1996):120-130.
72. Garnett W.R. New Opportunities for the Treatment of Epilepsy. Am J Health-Syst Pharm 52 (1995) : 88-91.
73. Camfield P.R. and Camfield C.S. Pediatric Epilepsy: An Overview. In Swaiman K.F. and Stephen A. Pediatric Neurology:principle and practice. 3rd ed. pp 692-718. Mosby,Inc, 1999.
74. Dulac O. et al. The Challenges of Epilepsy in Children. Epilepsia 38(Suppl 2) (1997) : S1-S4.
75. Bone I. and Fuller G.N. Neurology in Practice : Epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70 (Suppl II) (2001) : ii1-ii2.
76. Smith D. and Chadwick D. The Management of Epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2001) : ii15-ii21.
77. Shorvon S. The Management of Status Epilepticus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70 (Suppl II) (2001): ii22-ii27.

78. Kodama Y. et al. Effect of unbound clearance on binding parameters of valproic acid to serum proteins. J Clin Pharmacol 33 (1993): 130-135.
79. Vasudev K. et al. Pharmacokinetics of valproic acid in patients with bipolar disorder. J Psychopharmacol 15(3) (Sep 2001):187-90.
80. Hovinga CA. et al. Use of intravenous valproate in three pediatric patients with nonconvulsive or convulsive status epilepticus. Ann pharmacother 33(5) (May 1999): 579-84.
81. Naritoku DK., Mueed S. Intravenous loading of valproate for epilepsy. Clin Neuropharmacol 22(2) (1999): 102-6.
82. Kriel RL. et al. Valproic acid pharmacokinetics in children: III. Very high dosage requirements. Pediatr Neurol 2 (4) (1986) :202-8.
83. Sundqvist A., Tomson T. and Lundkvist B. Pharmacokinetics of Valproic acid in Patients With Juvenile Myoclonic Epilepsy on Monotherapy. Ther Drug Monitor. 19 (1997) : 153-159.



ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



APPENDICES

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



APPENDIX I

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Number of data.....

HN.....

Data Record Form

1. Demographic Data

Name Age yrmnt Date of Birth.....

Sex male female Weight.....kg. Height Cm.

AddressTel.....

2. Family History

Seizure History in Family No Yes

3. History of Delivery

The health during pregnant no problem have any problem about.....

Gestational age at birthweeks Preterm Term Postterm Birth weightkg

4. Development

5. Disease History and Clinical Response

First seizure Frequency Durationmin.

Diagnosis (First). Date of diagnosis.....

(Last) Date of diagnosis

Clinical Response to Valproic acid

	Before Valproic acid	This(or last) visit
1. Seizures
Frequency
Duration
2. Assessment		
Physical
EEG
CT scan
IQ testing

5. Therapeutic Drug Monitoring no drug level drug level

: Date Dose.....mg/kg/day Drug level.....µg/ml

: Date Dose.....mg/kg/day Drug level.....µg/ml

: Date Dose.....mg/kg/day Drug level.....µg/ml

6. ADRs

drowsiness..... tremor GI disturbance

weight gain..... thrombocytopenia..... elevated liver enzyme

hyperactive other (hair).....

7. **Compliance** good poor

8. **Medication History** monotherapy polytherapy (.....antiepileptic drugs)

Date	Antiepileptic drug	Dosage regimen

9. **Blood collection**

Time of just before morning dose drug level.....µg/ml
 Time of morning dose
 Time of 5th hour after morning dose..... drug level.....µg/ml
 Time of centrifugation.....
 Time of assay

Note -

แบบบันทึกการรับประทานยา

เมื่อรับประทานทุก ชั่วโมง

ชื่อ/นามสกุล.....อายุ..... ปี HN

ขนาดยาที่รับประทาน

วันที่	เวลาที่กำหนดให้รับประทาน	เวลารับประทานจริง
1. น. น.
2. น. น.
3. น. น.
4. น. น.
5. น. น.
6. น. น.
7. น. น.

รายละเอียดที่ควรทราบ

1. ให้รับประทานยาในขนาดเดิม เวลาที่กำหนด และลงเวลาที่รับประทานยาจริง
2. งดยาทั้งชนิดเข้าวันที่มาพบแพทย์ (วันที่เวลา 8.00 น. ห้องคลีนสมองเด็ก)
3. งดยาอาหารเข้าวันที่มาพบแพทย์จนกระทั่งมาเจาะเลือด
4. เตรียมยามาด้วย สำหรับรับประทานหลังเจาะเลือดแล้ว
5. หากมีข้อสงสัย กรุณาติดต่อ อ. อนันต์นิศย์ วิสุทธิพันธ์ 0-2201-1482

หนังสือยินยอมโดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจ
สำหรับผู้นิยามตนให้ทำวิจัยที่ไม่สามารถแสดงความยินยอมได้ด้วยตนเอง

ชื่อโครงการวิจัย

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาवालไปร็อกแอซิดแบบยาเดี่ยวในผู้ป่วย
เด็กโรคลมชัก: ประเมินจากความเข้มข้นของยาทั้งหมดและยาในรูปอิสระในซีรัม

ชื่อผู้วิจัย ภาณุ.จินตนา สุวรรณมณี, รศ.นพ.อนันต์นิตย์ วิสุทธิพันธ์ และคณะ

ชื่อผู้ถูกทำวิจัย.....

อายุ.....เลขที่เวชระเบียน.....

คำยินยอมของผู้มีอำนาจกระทำการแทนผู้ถูกทำวิจัย

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....ซึ่งเป็นผู้มีอำนาจกระทำการแทนนาย/นาง/นางสาว/ด.ช./ด.ญ.....ในฐานะ.....
ได้ทราบรายละเอียดของโครงการวิจัย ตลอดจนประโยชน์ และข้อเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นต่อผู้ถูกทำวิจัย
จากผู้วิจัยแล้วอย่างชัดเจน ไม่สิ่งใดปิดบังซ่อนเร้น และยินยอมให้ทำการวิจัยในโครงการที่มีชื่อข้าง
ต้น และข้าพเจ้ารู้ว่าถ้ามีปัญหาหรือข้อสงสัยเกิดขึ้น ข้าพเจ้าสามารถสอบถามผู้วิจัยได้ และ
ข้าพเจ้าสามารถไม่ให้ผู้ถูกทำวิจัยเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ โดยไม่มีผลกระทบต่อการรักษา
ที่ผู้ถูกทำวิจัยได้รับ นอกจากนี้ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวผู้ถูกทำวิจัยเป็นความลับและ
จะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวผู้ถูกทำวิจัยต่อหน่วย
งานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ลงชื่อ.....(ผู้มีอำนาจกระทำการแทน)

.....(พยาน)

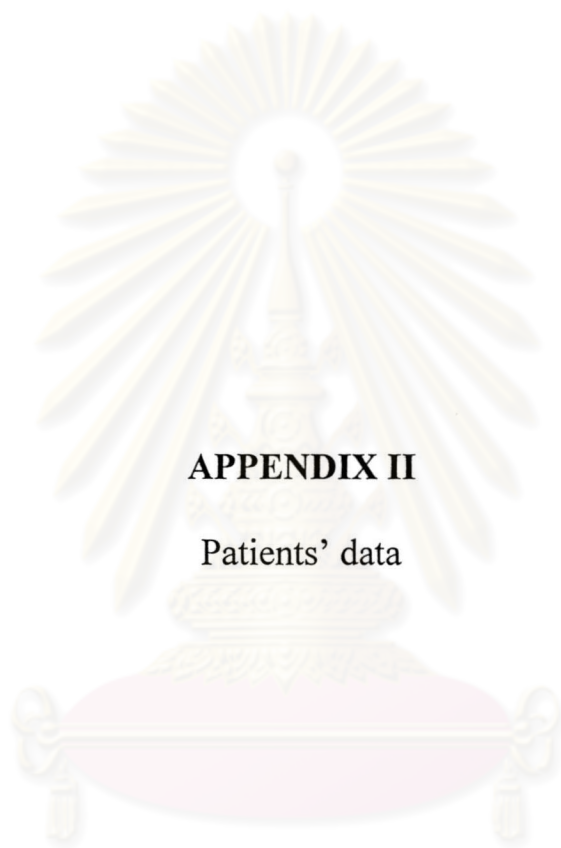
.....(พยาน)

วันที่

คำอธิบายของแพทย์หรือผู้ทำวิจัย

ข้าพเจ้าได้อธิบายรายละเอียดของโครงการ ตลอดจนประโยชน์ของการวิจัย รวมทั้งข้อ
เสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้นแก่ผู้ถูกทำวิจัยให้ผู้มีอำนาจกระทำการแทนทราบแล้วอย่างชัดเจนโดยไม่สิ่ง
ใดปิดบัง ซ่อนเร้น

ลงชื่อ..... (แพทย์หรือผู้ทำวิจัย)วันที่



APPENDIX II

Patients' data

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

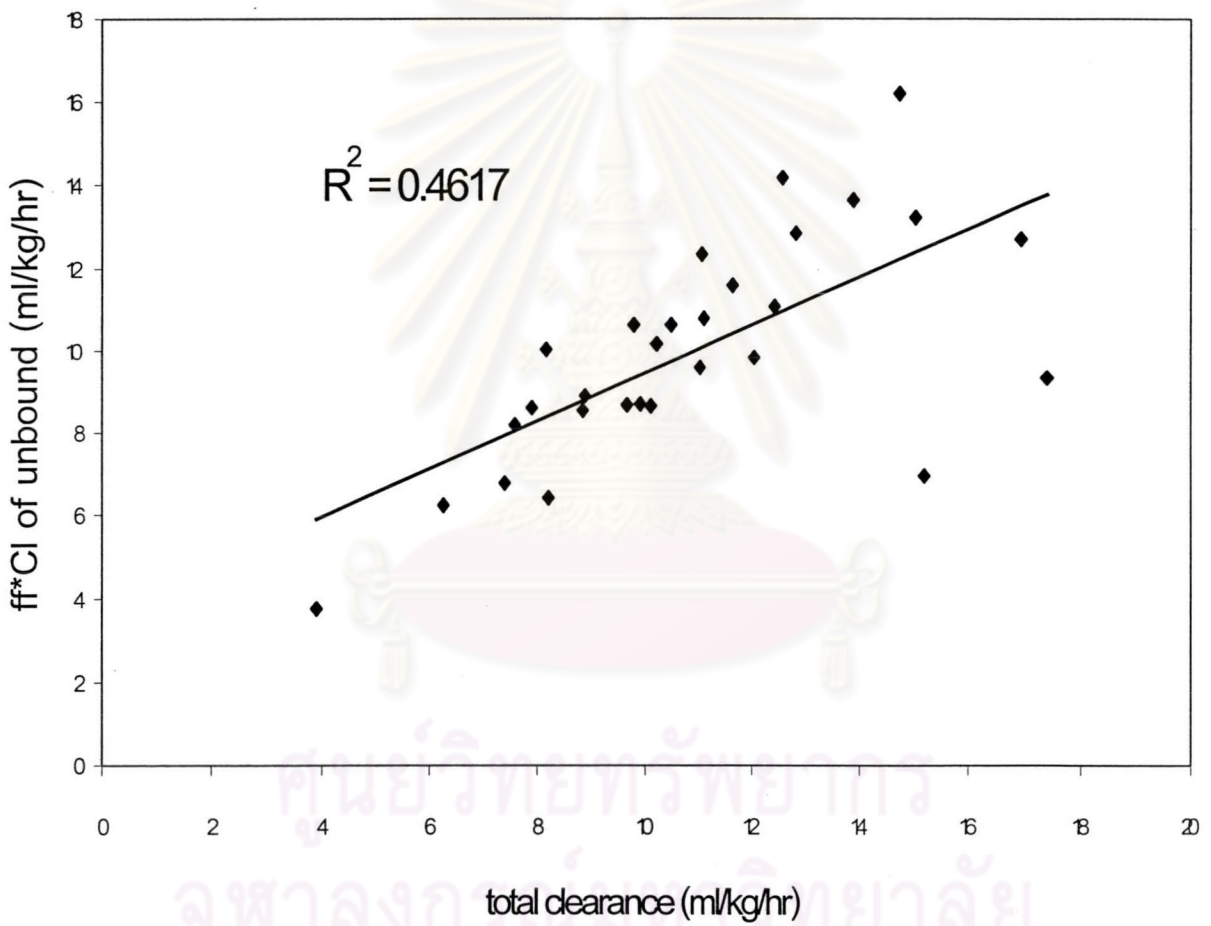
ลำดับ	SZ in family yes/no	Development	1st SZ			last SZ date	Diagnosis		Cause of seizure	EEG	CT	physical	response
			age	frequency	duration								
1	yes	mild retard	2yrs	3 before		Mar-43	2 nd GT	no FC	normal	-	normal	controlled	
2	no	normal	2/1	4/day	1-2 min	Jan-44	2 nd GT	with FC	normal	-	normal	controlled	
3	no	normal+ADHD*	2 yrs	4 before		Jul-43	2 nd GT	with FC	abnormal	abnormal	normal	controlled	
4	no	mental defect	4 yrs	2-3/yr	10-30min	Sep-43	2 nd GT	no FC	abnormal	-	ตาค้าง+spastic	controlled	
5	no	normal	9 mo	4-5/day	30 sec	Dec-44	2 nd GT	no FC	normal	normal	normal	controlled	
6	yes	normal	1 yrs	3 before		Dec-42	2 nd GT	with FC	normal	-	normal	controlled	
7	yes	normal	3 yrs	2/2 mo	2 min	Dec-44	CPS+2GT	with FC	abnormal	normal	normal	controlled	
8	no	normal	1/6			Apr-44	2 nd GT	with FC	normal	-	normal	controlled	
9	no	normal	7/6	10/mo	15 sec	since start	Absence	no FC	abnormal	-	normal	controlled	
10	no	metal retard	4			ยังไม่มีอาการ	LGS	no FC	abnormal	-	spastic	uncontrolled	
11	no	delayed	1 mo	1-3/day	1 min	Aug-44	LGS	no FC	normal	-	ตาค้าง	uncontrolled	
12	no	delayed	6/10	2 before	5 min	Feb-44	Gen	no FC	normal	normal	spastic	controlled	
13	no	normal	2/6		5 mmin	Oct-42	GTC	with FC	normal	-	normal	controlled	
14	no	normal	2	3/mo	2-5 min	Nov-44	GTC	with FC	abnormal	-	normal	controlled	
15	yes	normal	1 y/o	1/2-3mo	5-10min	Oct-43	2 nd GT	no FC	abnormal	-	normal	controlled	
16	no	normal	3/9			Mar-45	2 nd GT	no FC	abnormal	-	normal	controlled	
17	no	retard	newborn		30 sec	Mar-45	CPScGTC	no FC	abnormal	normal	spastic	uncontrolled	
18	no	normal	1/2	1 before		May-44	GTC	with FC	abnormal	-	normal	controlled	
19	no	normal	4			Jul-44	2 nd GT	no FC	abnormal	-	normal	controlled	
20	no	moderate				Mar-43	2 nd GT	no FC	normal	normal	normal	controlled	
21	no	delayed	5/7			ยังไม่มีอาการ	2 nd GT	no FC	ตาค้าง	-	global delayed	uncontrolled	
22	yes	mild delayed	1/9	5 before			localized	no FC	normal	-	AD	controlled	
23	no	normal	24 day			Sep-43	CPS+2GT	no FC	abnormal	abnormal	normal	controlled	
24	yes	normal	5/6			Dec-44	CPS+2GT	no FC	normal	-	normal	uncontrolled	
25	no	mild retard	1/2	4-5 before		Nov-44	2 nd GT	with FC	abnormal	-	spasticity	uncontrolled	
26	no	normal				May-43	2 nd GT	no FC	abnormal	normal	normal	controlled	
27	no	normal	11/10		2-May	Jan-45	CPS	no FC	abnormal	-	normal	controlled	
28	no	normal	5			Dec-44	2 nd GT	no FC	normal	-	normal	controlled	
29	no	Autistic	2+				2 nd GT	with FC	normal	-	normal	controlled	



APPENDIX III

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

The graph demonstrated relationship of equation $Cl_{total} = ff * Cl_{unbound}$
ff = free fraction, Cl total = clearance of total drug and Cl unbound = clearance
of unbound drug



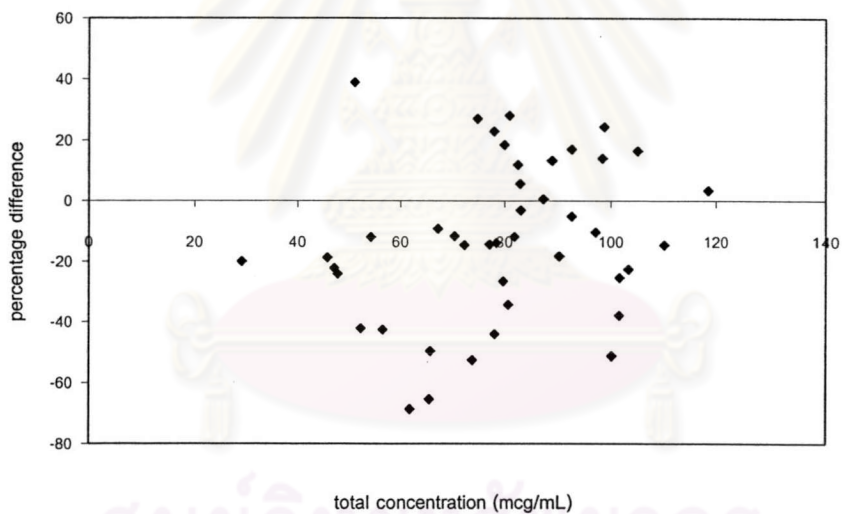
Scatter plot of percentage error VS total concentration

Data from study reported by Kodama et al. 1995

Mean percentage difference = 24.42 ± 16.52

Mean prediction error = 2.12

Root mean square = 2.494



ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

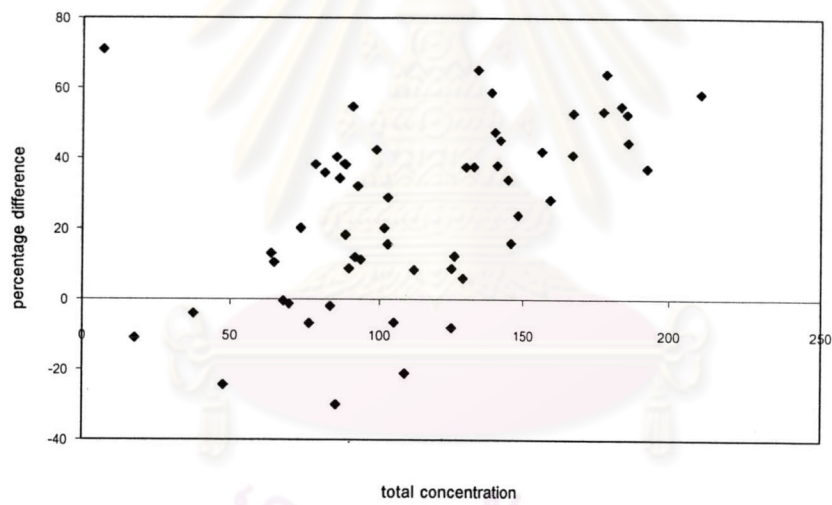
Scatter plot of percentage error VS total concentration

Data from study reported by Scheyer et al. 1990

Mean percentage difference = 25.62 ± 24.42

Mean prediction error = 6.56

Root mean square = 9.11



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



APPENDIX IV

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Equations use to predict pharmacokinetic parameters

The following equations are arranged to solve for plasma drug concentration (C_p). This arrangement is used for consistency only. The pharmacokinetic frequently uses known concentration data to solve for patient-specific parameters in the clinical setting.

First-Order Equations

$$K_e = \frac{\ln(C_{p1}/C_{p2})}{\Delta t}$$

$$K_e = Cl/V_d$$

$$K_e = 0.693/t_{1/2}$$

Elimination Rate Constant (K_e). The elimination rate constant relates to the fractional rate of drug loss from the body. It may also be viewed as the fraction of the volume of distribution that is cleared of drug during a time interval. The K_e for a drug which exhibits first-order elimination is equal to the slope of the line produced when the \ln concentration is plotted versus time.

Half-life ($t_{1/2}$) is the time required for the concentration of a drug that is eliminated by a first-order process to be reduced by one half.

$$t_{1/2} = \frac{(0.693)(V_d)}{Cl}$$

$$t_{1/2} = 0.693/K_e$$

Volume of distribution (Vd)

The apparent volume of distribution can be calculated by dividing the dose by the initial concentration after an IV bolus (Equation ..), or it can be calculated based on the relationship cited in Equation.. when Cl and Ke are known.

$$Vd = \text{Dose}/C_{p\text{initial}}$$

$$Vd = Cl/Ke$$

Single IV Bolus Dose

$$C_{p1} = \frac{(S)(F)(\text{Loading dose})(e^{-K_{et}t})}{Vd}$$

Steady-State Intermittent IV bolus

$$C_p = \frac{(S)(F)(\text{Dose})/Vd}{(1-e^{-K_{et}\tau})} (e^{-K_{et}t})$$

Steady-State Continuous Infusion

$$C_{pss} = \frac{(S)(F)(\text{Dose})/\tau}{Cl}$$

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

VITAE

Miss Jintana Suwanmanee was born on the 21th of December in 1973 at Ratchaburi. She graduated with Bachelor degree in Pharmacy in 1996 from Faculty of Pharmacy, Silpakorn University. Her current position is a clinical pharmacist at Prajuabkirikhun Hospital.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย