ผลการออกฤทธิ์ของยาต้านไธรอยต์ METHIMAZOLE ในคนไข้ GRAVES! DISEASE



ร.ท. หญิงจิตวิมล ปวิตรปก

วิทยานิพนธ์นี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา เภสัชศาส**ตรมหา**บัณฑิต

แผนกวิชาเภสัชวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณมหาวิทยาลัย

W.M. beloo

EFFECTS OF METHIMAZOLE, AN ANTITHYROID DRUG, ON THE PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE

Lt. Chitvimol Pavitrapok

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacology

Graduate School

Chulalongkorn University

1977

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in partial fulfillment of the requirements for the Degree of Master of Science in Pharmacy.

(Professor Dr. Visid Prachuabmoh)

Dean

Thesis Committee

M. Tengsriling Chairman

D. Ohinathugkan

(Professor Dr. Komol Pengsritong)

(Dr. Thep Himathongkam)

Pridli Sudli-Asomna Member

(Professor Captain Pisidi Sudhi-Aroma R.T.N.)

Chammong Ushitasumhow Member

(Assistant Professor Chamnong Visutasunthorn)

Modsai asvarilai Member

(Assistant Professor Sodsai Asvavilai)

Thesis Advisor: Dr. Thep Himathongkam

Copyright 1977

by

The Graduate School Chulalongkorn University

Thesis Title: Effects of Methimazole, an Antithyroid Drug, on the

Patients with Graves' Disease

By : Lt. Chitvimol Pavitrapok

Department : Pharmacology

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ผลการออกฤทธิ์ของยาต้านไธรอยด์ Methimazole ในคนไข้ Graves' Disease

da

ร.ท. หญิงจิตวิมล ปวิตรปก

แผนกวิชา เภสัชวิทยา

ปีการศึกษา

pesa

บทศัดย่อ

ผู้รายงานได้ทำการศึกษาฤทธิ์ของยาต้านไธรอยด์ Methimazole ที่มีต่อปริมาณ \mathbf{T}_4 และ \mathbf{T}_3 ในซีรั่มของคนไข้ Graves' disease และได้พบว่าสำหรับบุคคลปกตินั้น ระดับของปริมาณ \mathbf{T}_4 ในซีรั่มของบุคคลปกติ จำนวน ๕๗ คน คือ 3-11 λ ug% และระดับของปริมาณ \mathbf{T}_3 ในซีรั่มของ บุคคลปกติ จำนวน ๒๐ คน คือ 70-200 \mathbf{n} g% คนไข้ทั้งหมด ๔๘ คน มีปริมาณ \mathbf{T}_3 สูงกว่าระดับ ปกติ แต่มีคนไข้ซึ่งมีปริมาณ \mathbf{T}_4 อยู่ในระดับปกติ จำนวน ๖ คน (๑๒.๕%) ซึ่งถือว่าเป็น \mathbf{T}_3 -Thyrotoxicosis

ยาต้านไธรอยค์ Methimazole ทำให้ปรีมาณ \mathbf{T}_3 ลดลงอย่างรวดเร็วในอาทิตย์แรก ทำให้อัตราส่วนของ $\mathbf{T}_4/\mathbf{T}_3$ สูงขึ้นกว่าก่อนการรักษา จาก 39 \pm 15 เป็น 50 \pm 21 ต่อจากนั้น อัตราส่วน $\mathbf{T}_4/\mathbf{T}_3$ จะลดลงจนเกือบเท่ากับก่อนการรักษาในอาทิตย์ที่ < (42 \pm 18) ต่อมาเมื่อ คนไข้เกิด Hypothyroidism อัตราส่วนของ $\mathbf{T}_4/\mathbf{T}_3$ จะลดลงเหลือเกือบครึ่งหนึ่งของอัตรา ส่วน $\mathbf{T}_4/\mathbf{T}_3$ ก่อนการรักษา (24 \pm 15) ซึ่งแสดงให้เห็นความสำคัญของปริมาณ \mathbf{T}_3 ในการวินิจฉัย สภาวะ Hyperthyroidism และปริมาณ \mathbf{T}_4 ในการวินิจฉัยสภาวะ Hypothyroidism

จากการศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ข้างเคียงของ Methimazole ติดต่อกันเป็นเวลา ๘ เดือน พบว่ามีเพียงเกิดฝิ่นขึ้น ๔.๘% และเกิด Hypothyroidism ๓๒% คนไข้เกิด Hypothyroidism มากที่สุดในเดือนที่ ๔ ของการรักษา

ปริมาณ \mathbf{T}_4 ในซีรั่มของคนไข้ เป็น เครื่องบ่งซี้ที่ดีกว่าปริมาณ \mathbf{T}_3 ในการวินิจฉัยสภาวะ Hypothyroidism และปริมาณ \mathbf{T}_3 ในซีรั่มคนไข้ เป็น เครื่องบ่งซี้ที่ดีกว่าปริมาณ \mathbf{T}_4 ในการวินิจ-ฉัยสภาวะ Hyperthyroidism

Thesis title: Effects of Methimazole, an Antithyroid Drug, on the

Patients with Graves' Misease

Name: Lt. Chitvimol Pavitrapok Department of Pharmacology

Academic year: 1976

ABSTRACT

The effects of an antithyroid drug, methimazole, on serum T_4 and serum T_3 on Graves' disease patients were observed. The normal range of serum T_4 in 57 healthy subjects was found to be 3-11 μ , and that of serum T_3 in 20 subjects was 70-200 ng%. All Graves' disease patients had serum T_3 above normal range but 6 patients failed to have elevated serum T_4 making the incidence of T_3 thyrotoxicosis of 12.5%.

Methimazole caused a rapid drop of serum T_3 resulting in an increase in the T_4/T_3 ratio early in the course of therapy (39 $^{\pm}15$ before therapy and 50 $^{\pm}21$ one week after); but by the fourth week the T_4/T_3 ratio dropped almost to the original level found before therapy (42 $^{\pm}18$). As hypothyroidism developed the T_4/T_3 ratio dropped even further to only almost half of the original value (24 $^{\pm}15$). This illustrates the relative importance of serum T_3 in hyperthyroid state and of serum T_4 in hypothyroid state in the diagnosis of the two conditions.

Only skin rashes and hypothyroidism were found as side effects of methimazole. The incidence of skin rashes was 9.8%. Hypothyroidism however was found in 72% of patient during the follow up period of 8 months. The peak incidence was in the fourth month.

Serum \mathbf{T}_4 appeared to be a much more sensitive indication than serum \mathbf{T}_3 for detection of hypothyroidism while serum \mathbf{T}_3 is definitely superior to serum \mathbf{T}_4 for detection of hyperthyroid state.



ACKNOWLEDGEMENT

I wish to express my sincere gratitude and thanks to Dr. Thep

Himathongkam, Division of Endocrinology, Department of Medicine, Faculty

of Medicine, Ramathibody Hospital Mahidol University, for his super
vision, keen interest, guidance and encouragement during the course of

this study.

I am indebted to Professor Aree Valayasevi, Dean of the Faculty of Medicine of Ramathibodi, Mahidol University, for providing me the opportunity and means to carry out this work, and to Assistant Professor Chawalit Preeyasombat, Division of Endocrinology, Department of Pedriatic, for his support. I also would like to thank Assistant Professor Puangpen Dasnabhairochana for her help in clinical evaluation of the patients.

I want to express my sincere thanks to the staff of the Division of Endocrinology, for their cooperation, particularly to Mrs. Pranee Kongsangchai for her advice concerning the technique of competitive protein binding, to Mrs. Ninlawan Pitchayayothin for her advice concerning the technique of Radioimmunoassay, and to Mrs. Aporn Sriprapradang for her general assistance.

I also want to extend my gratitude to Col. Saisudchai Tuchinda,
Head of Department of Nuclear Medicine, Pramongkut Klao Hospital and
Sec. Lt. Sunatra Jaiwatanaswat, Radiopharmacist of Department of
Nuclear Medicine for their support.

My gratitude is extended to Professor Captain Pisidi Sudhi-

Aroma R.T.N., Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for his support.

Finally I wish to express my appreciation to Mrs. Saitong Sangboonchai and Miss Pintira Saerayossakol of National Blood Centre, Thai Red Cross Society, for the supply of blood of the Thai blood donors.

CONTENTS

Page
iv
v
vii
хi
xii
1
10
10
1.1
16
24
24
24
29
35

CONTENTS (Cont.)

		Page
CHAPTER IV		
DISCUS	SION	47
V		
CONCLUS	SION	52
REFERENCES	•••••	53
VITA	•••••	60





LIST OF TABLES

та	ble		Page
	1	Normal values of serum T ₄ by competitive protein	
		binding assay	27
	2	Normal values of serum T ₃ by radioimmunoassay	28
	3	Weekly serum T_4 , serum T_3 and T_4/T_3 ratio of 23	
		patients before (week 0) and after initiation of	
		therapy with methimazole	31
	4	Period of development of signs and symptoms of	
		hypothyroidism in relation to period of discovery	
		of hypothyroxinemia	39
	5	Comparison of the normal ranges of serum T4 and	
		serum T3 in Thai subjects with those of Caucasian	
		subjects	48

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	Diagram of the T ₃ radioimmunoassay procedure	21
2	Standard Curve of T4	25
3	Standard Curve of T3	26
4	Serum T4 at weekly intervals before (week 0) and	
	after initiation of therapy with methimazole	30
5	Serum T3 at weekly intervals before (week 0) and	
	after initiation of therapy with methimazole	36
6	Combined scattogram of weekly serum T4 and serum T3	
	before (week 0) and after initiation of therapy with	
	methimazole	37
7	Weekly T4/T3 ratio before (week 0) and after initiation	
	of therapy with methimazole	38
8	Correlation between T4/T3 ratio and T4 level in hyper-	
	thyroid state	41
9	Correlation between T4/T3 ratio and T3 level in hyper-	
	thyroid state	42
10	Accumulated percentage of incidence of hypothyroxi-	
	nemia during the eight month follow up period	43
11	Correlation between T4/T3 ratio and T4 level in hypo-	
	thyroid state	44

LIST OF FIGURES (Cont.)

Figure		Page
12	Correlation between T4/T3 ratio and T3 level in	
	hypothyroid state	45
13	Serum T4, serum T3, T4/T3 ratio and period of the	
	beginning of hypothyroxinemia in 33 patients	46