

การศึกษาเปรียบเทียบระดับยาในพลาสมาของยาเมธิมาโซลในรูปแบบของการกิน
และการสวนเก็บทางทวาร

นาวาอากาศตรีหญิง อุษณีย์ รังคะนานนท์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2543
ISBN 974-346-754-8
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**COMPARATIVE STUDY OF PLASMA DRUG LEVEL OF METHIMAZOLE
BETWEEN ORAL AND RECTAL ADMINISTRATION**

Sqn. Ldr. Usanee Ringkananont

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine**

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2000

ISBN 974-346-754-8

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การศึกษาเปรียบเทียบระดับยาในพลาสมาของยาเมธิมาโซลในรูปแบบ
 ของการกินและการสวนเก็บทางทวาร
 โดย นาวาอากาศตรีหญิง อุษณีย์ ริงคะนานนท์
 ภาควิชา อายุรศาสตร์
 อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิทยา ศรีดามา
 อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รองศาสตราจารย์ เกศษกรหญิง สุพีชา วิทยเลิศปัญญา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่ง
 ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....
 (ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล) คณบดีคณะแพทยศาสตร์

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....
 (รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พินิจ กุลละวณิชย์) ประธานกรรมการ

.....
 (รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิทยา ศรีดามา) อาจารย์ที่ปรึกษา

.....
 (รองศาสตราจารย์ เกศษกรหญิง สุพีชา วิทยเลิศปัญญา) อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

.....
 (ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนต์ชัย ชลาประวรัตน์) กรรมการ

.....
 (อาจารย์ วินัส อุดมประเสริฐกุล) กรรมการ

อุษณีย์ ริงคะนันทน์ : การศึกษาเปรียบเทียบระดับยาในพลาสมาของยาเมธิมาโซลในรูปแบบของการกินและการสวนเก็บทางทวาร (COMPARATIVE STUDY OF PLASMA DRUG LEVEL OF METHIMAZOLE BETWEEN ORAL AND RECTAL ADMINISTRATION) อ. ที่ปรึกษา : รศ. นพ. วิทยา ศรีตามา, อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ. สุพีชา วิทยเลิศปัญญา, 61 หน้า. ISBN 974-346-754-8.

ภาวะธัยรอยด์เป็นพิษที่เกิดจากต่อมธัยรอยด์สร้างฮอร์โมนเพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ (Hyperthyroidism) เป็นภาวะที่พบได้บ่อย การรักษาทำได้ 3 วิธีคือ การกินยาด้านธัยรอยด์กลุ่มไทโอไนาไมด์ ได้แก่ propylthiouracil (PTU) และ methimazole (MMI), การผ่าตัดต่อมธัยรอยด์, การกินน้ำแร่รังสีไอโอดีน (radioactive iodine) โดยการรักษา มักใช้ยาด้านธัยรอยด์เป็นส่วนใหญ่ และใช้เป็นการรักษาหลักโดยเฉพาะในกรณีที่เป็นภาวะธัยรอยด์เป็นพิษแบบรุนแรง คือ thyroid storm เนื่องจากเป็นวิธีที่สามารถควบคุมอาการได้รวดเร็วเหมาะสมกว่าวิธีอื่นๆ ในปัจจุบันยาด้านธัยรอยด์มีแต่ในรูปแบบของยาเม็ดเท่านั้น แต่ถ้าผู้ป่วยพวกนี้ไม่สามารถรับการบริเวรยาทางปากหรือทางสายยางจุ่มเป็นระยะเวลาต่างๆเนื่องจากอยู่ในภาวะหลังผ่าตัด, มีระดับความรู้สึกตัวต่ำ หรือในช่วงที่มี thyroid storm ในการรักษาจึงต้องดัดแปลงการบริหารยาด้านธัยรอยด์ที่มีอยู่มาในรูปแบบของการสวนเก็บทางทวาร ซึ่งก่อนหน้านี้มีรายงานว่าได้ผลในการรักษาผู้ป่วยหลายรายในรายงานของต่างประเทศ

การวิจัยในครั้งนี้เป็นการศึกษาเปรียบเทียบหาระดับยา methimazole ในพลาสมาโดยทำการให้ยา methimazole ด้วยการสวนเก็บทางทวารและการกินในขนาด 30 มิลลิกรัมหลังจากที่งดอาหารและน้ำก่อนรับยา เว้นห่างในการให้ยาในแต่ละวิธีนานานาน 2 สัปดาห์ เจาะเลือดที่เวลาต่างๆคือ 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 และ 360 นาที นำไปวิเคราะห์หาปริมาณยาในพลาสมาด้วยวิธี HPLC ผู้เข้าร่วมการศึกษานี้เป็นอาสาสมัครหญิง 6 คน ชาย 1 คน มีสุขภาพร่างกายแข็งแรงจากการซักประวัติ, ตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ มีการทำงานของต่อมธัยรอยด์เป็นปกติ อาสาสมัครทุกคนได้รับการบริเวรยาครบทั้ง 2 รูปแบบและไม่มีกรไ้หลยอ่อนออกของยา ผลการศึกษาพบว่า ระดับปริมาณยา methimazole ในพลาสมาที่ได้จากการบริเวรยาทั้ง 2 รูปแบบไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ค่าความแปรปรวนของการดูดซึมยา methimazole ระหว่างการให้ยาทางปากและการสวนเก็บทางทวารมีความแตกต่างอยู่ในช่วงสูงสุดเท่ากับ 3.432 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (พิสัย 0.0008 – 3.432)

ดังนั้น เมื่อผู้ป่วยมีภาวะธัยรอยด์เป็นพิษ หรือ thyroid stormแล้วไม่สามารถรับการบริเวรยาทางปากซึ่งเป็นรูปแบบปกติได้ การให้การรักษาด้วย methimazole ด้วยการสวนเก็บทางทวารจึงเป็นทางเลือกอีกวิธีหนึ่งที่สามารถให้ผลดีในการรักษากับผู้ป่วยที่อยู่ในสภาวะพิเศษนี้ และสามารถให้ยาในขนาดที่เท่ากับการบริเวรยาทางปาก โดยพิจารณาจากระดับยา methimazole ในพลาสมา เมื่อเปรียบเทียบการให้ยาในทั้ง 2 รูปแบบแก่อาสาสมัครที่มีสุขภาพปกติแข็งแรง

ภาควิชาอายุรศาสตร์.....
สาขาวิชาอายุรศาสตร์.....
ปีการศึกษา 2543.....
ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

4175282230 : MAJOR MEDICINE (ENDOCRINOLOGY)


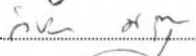
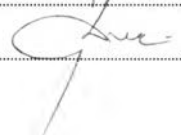
KEYWORD : METHIMAZOLE / ORAL / RECTAL / ABSORPTION

USANEE RINGKANANONT : COMPARATIVE STUDY OF PLASMA DRUG LEVEL OF METHIMAZOLE BETWEEN ORAL AND RECTAL ADMINISTRATION. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. VITAYA SRIDAMA, M.D., THESIS COADVISOR : ASSOC. PROF. SUPEECHA WITTAYALERTPANYA, 61 pp. ISBN 974-346-754-8.

Hyperthyroidism, a common problem, causes from excessive synthesis of thyroid hormone. There are 3 ways to cure this condition; by antithyroid drugs such as propylthiouracil (PTU) and methimazole (MMI), by radioactive iodine, and by surgery – thyroidectomy. Antithyroid drugs are usually effective in the treatment of hypothyroidism and thyroid storm, and they are the treatment of choice in thyroid storm. Emergent thyroidectomy may be impractical and highly dangerous in the morbid thyrotoxic patients, and radioactive iodine does not provide rapid control of this disorder. At the present time, these antithyroid drugs are commercially available only as oral tablets. This renders therapy difficult in patients who are unable to take oral medication or through nasogastric tube, such as those already on antithyroid drug treatment who are postoperative and unable to take oral preparations for prolonged periods, or an unconscious patients. There were many successfully treated case reports about treatment hyperthyroid condition with the special condition by using PTU or MMI through rectal administration.

This is a comparative study of plasma drug level of methimazole by oral and rectal administration. Six females and 1 male volunteers, between the age of 23 – 35, who were in healthy condition as judged by history, physical and laboratory examination, participated in the study. The volunteers, while fasting was received methimazole 30 mg. per rectum and oral route respectively. The rectal preparation consisted of a retention enema containing the contents of 30 mg. methimazole tablets suspended in 60 ml NSS. Study periods were separated in 2 weeks. Blood samples for methimazole were obtained at 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 minutes post drug administration. Plasma methimazole was determined by HPLC method. The drug was well tolerated by all subjects and all retention enemas were retained and not passed intact. Plasma methimazole level reached higher peak after rectal route in almost of subjects. There were no statistically significant differences in the plasma methimazole level between oral and rectal routes of drug administration at any time. ($p > 0.05$) The variability of absorption between the oral and rectal routes is 3.432 $\mu\text{g/ml}$. in a maximum difference in peak plasma level. (range 0.0008 – 3.432)

This study suggests that the rectal administration of methimazole by retention enema can be a therapeutic option in the treatment of hyperthyroidism determined by plasma methimazole level in healthy volunteers between oral and rectal route. Such this alternative therapeutic route of administration is especially important in patients who cannot take oral medications, and the rectal methimazole at the same dosage should be effective in the control of hyperthyroidism.

Department Medicine Student's signature 
Field of study Medicine Advisor's signature 
Academic year 2000 Co-advisor's signature 



กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างยิ่ง ของรองศาสตราจารย์นายแพทย์วิทยา ศรีตามา อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำและติดต่อห้องปฏิบัติการในการตรวจวัดค่าระดับยาเมธิมาโซลในพลาสมา ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ เกษัชกรหญิงสุพีชา วิทยเลิศ ปัญญา อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมที่ได้กรุณาแนะแนวทางในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การวิเคราะห์ข้อมูล และการนำเสนอข้อมูล

ขอขอบพระคุณอาจารย์สมรัตน์ เลิศมหาฤทธิ์ ที่กรุณาให้คำแนะนำด้านสถิติที่ใช้ในการวิจัย และขอขอบพระคุณคณาจารย์ทุกท่านผู้ซึ่งให้ความรู้ในส่วนของงานวิจัยในด้านการใช้สถิติ การใช้คอมพิวเตอร์ ในหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ดีกวัชรอุษบนทุกท่านที่ได้ช่วยกรุณาเตรียมยา อำนวยความสะดวกในการใช้สถานที่ รวมถึงการดูแลอาสาสมัครในระหว่างเวลาที่ทำกรให้ยา และการเจาะเลือด ขอขอบคุณคุณชินา ทรัพย์เย็น และคุณวรรณพรหม สุคนธ์พันธ์ ที่ได้ให้ความช่วยเหลือด้านการเจาะเลือด การส่งตัวอย่างเลือดและข้อมูลต่างๆเกี่ยวกับการวิจัย

ขอขอบคุณคุณประไพ ศรีสวัสดิ์ ที่ให้ความช่วยเหลือด้านการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานก่อนที่จะรับอาสาสมัครเข้าสู่โครงการวิจัย

ขอขอบคุณคุณศุภิตศจี ปสาทรรัตน์ ที่ให้ความช่วยเหลือด้านการเก็บรักษาตัวอย่างเลือด การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การเตรียมการด้านการวิเคราะห์หาระดับยาในพลาสมา และการประสานงานกับศูนย์บริการเทคโนโลยีสารสนเทศทางการแพทย์

สุดท้ายนี้ ขอขอบคุณอาสาสมัครทุกท่านที่ได้ให้ความร่วมมือ และเสียสละเวลามาเข้าร่วมการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญตาราง	ช
สารบัญแผนภูมิ.....	ฅ
สารบัญรูป	ญ
คำย่อ	ฎ
บทที่	
1. บทนำ	1
2. ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับภาวะธัยรอยด์เป็นพิษและ Graves' disease	5
3. ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับยาต้านธัยรอยด์กลุ่มไทโอนามิด (thionamides)	10
4. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	14
5. วัสดุและวิธีการ	17
6. วิธีวิเคราะห์หาระดับยาในพลาสมาด้วยวิธี HPLC	20
7. ผลการศึกษา	28
8. อภิปรายผลการวิจัย	42
9. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	46
รายการอ้างอิง	51
ภาคผนวก	54
ประวัติผู้ทำวิทยานิพนธ์	61

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
2.1	หลักเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะ thyroid storm.....	8
6.1	แสดงความสัมพันธ์ของความเข้มข้นของยา methimazole ในพลาสมา กับสัดส่วนพื้นที่ของยา methimazole : internal standard.....	22
6.2	แสดงความแม่นยำของวิธีวิเคราะห์ในวันเดียวกัน.....	25
6.3	แสดงความแม่นยำของวิธีวิเคราะห์ในระหว่างวัน.....	25
6.4	แสดงความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์.....	26
7.1	แสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร.....	28
7.2	แสดงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของอาสาสมัครทั้ง 7 ราย	29
7.3	แสดงระดับยา methimazole ในพลาสมา ($\mu\text{g} / \text{ml}$) ภายหลังจากให้ยาในรูปแบบของการกิน และการสวนเก็บทางทวาร.....	30
7.4	แสดงเวลาที่ระดับยาขึ้นสูงสุด (T_{max}) ของยา methimazole ภายหลังจากให้ในรูปแบบของการกินและการสวนเก็บทางทวาร ในอาสาสมัครทั้ง 7 ราย	31
7.5	แสดงระดับยาสูงสุด (C_{max}) ของยา methimazole ภายหลังจากให้ยาในรูปแบบของการกิน และการสวนเก็บทางทวารในอาสาสมัครทั้ง 7 ราย	31
8.1	แสดงการเปรียบเทียบระหว่างการศึกษาของ N. Nabil และคณะ กับการศึกษาครั้งนี้	45

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิเส้น	หน้า
6.1 แสดงกราฟมาตรฐานของ methimazole ในพลาสมา	23
7.1 แสดงระดับยา methimazole ในพลาสมาภายหลังการให้ยาในรูปแบบของการกินและการสวนเก็บทางทวารที่เวลาต่างๆในอาสาสมัครคนที่ 1.....	32
7.2 แสดงระดับยา methimazole ในพลาสมาภายหลังการให้ยาในรูปแบบของการกินและการสวนเก็บทางทวารที่เวลาต่างๆในอาสาสมัครคนที่ 2.....	33
7.3 แสดงระดับยา methimazole ในพลาสมาภายหลังการให้ยาในรูปแบบของการกินและการสวนเก็บทางทวารที่เวลาต่างๆในอาสาสมัครคนที่ 3.....	34
7.4 แสดงระดับยา methimazole ในพลาสมาภายหลังการให้ยาในรูปแบบของการกินและการสวนเก็บทางทวารที่เวลาต่างๆในอาสาสมัครคนที่ 4.....	35
7.5 แสดงระดับยา methimazole ในพลาสมาภายหลังการให้ยาในรูปแบบของการกินและการสวนเก็บทางทวารที่เวลาต่างๆในอาสาสมัครคนที่ 5.....	36
7.6 แสดงระดับยา methimazole ในพลาสมาภายหลังการให้ยาในรูปแบบของการกินและการสวนเก็บทางทวารที่เวลาต่างๆในอาสาสมัครคนที่ 6.....	37
7.7 แสดงระดับยา methimazole ในพลาสมาภายหลังการให้ยาในรูปแบบของการกินและการสวนเก็บทางทวารที่เวลาต่างๆในอาสาสมัครคนที่ 7.....	38
7.8 แสดงระดับยาเฉลี่ยของ methimazole ในพลาสมาภายหลังการให้ยาในรูปแบบของการกินและการสวนเก็บทางทวารที่เวลาต่างๆในอาสาสมัครทั้ง 7 ราย.....	39
7.9 แสดงระดับยาเฉลี่ยของ methimazole ในพลาสมา และค่าความเชื่อมั่นที่ 95% ภายหลังการให้ยาในรูปแบบของการกิน และการสวนเก็บทางทวารที่เวลาต่างๆของอาสาสมัครทั้ง 7 ราย.....	40

สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
6.1	แสดง block diagram ของการวิเคราะห์ด้วยระบบ HPLC.....	20
6.2	รูป Chromatogram แสดงลักษณะ peak ของการแยกยาออกจาก plasma.....	24

คำย่อ

MMI	=	methimazole
PTU	=	propylthiouracil
TPO	=	thyroid peroxidase
AUC	=	area under curve
RIA	=	radioimmuno - assay
HPLC	=	high – performance (or high – pressure) liquid chromatography
rpm	=	round per minute
IS	=	internal standard
NSS	=	normal saline solution