

## บทที่ 4

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ในปี ค.ศ. 1982 N. Nabil และคณะ<sup>(32)</sup> ได้ทำการศึกษาในอาสาสมัคร 6 คน ที่มีร่างกายแข็งแรงปกติ โดยให้ยา methimazole 60 มิลลิกรัม ในรูปแบบของการกิน เปรียบเทียบกับรูปแบบของการสวนทางทวาร (suppositories) โดยการผสมยา methimazole 1,200 มิลลิกรัม ละลายในน้ำ 12 มิลลิลิตร ร่วมกับส่วนผสมของน้ำยา Span 80 จำนวน 2 หยดในเนยโกโก้ 52 มิลลิลิตร ยาจะอยู่ในรูปของ water-oil emulsion แล้วบรรจุลงในอุปกรณ์ suppositories 2.6 มิลลิลิตร อาสาสมัครถูกสุ่มให้ยาในรูปแบบใดรูปแบบหนึ่งก่อน เว้น 1-3 สัปดาห์ แล้วสลับเป็นอีกรูปแบบหนึ่งเจาะเลือดเพื่อหาระดับยาในพลาสมาทุก 1/2-1 ชั่วโมง เป็นเวลา 6 ชั่วโมง วัดด้วยวิธี reverse phase high pressure liquid chromatography (HPLC) ผลการทดลอง คือ ไม่มี ความแตกต่างของระดับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อให้ยาทางปาก เปรียบเทียบกับการให้ โดยการสวนทางทวารไม่ว่าจะใช้เวลาใด แต่มีความแตกต่างของระดับยาในระหว่างบุคคลมาก สรุปได้ว่าขนาดยาที่ให้โดยการสวนทางทวารน่าจะสามารถให้ในขนาดเท่ากับการบริหารยาทางปากได้

ในปี ค.ศ. 1990 R. M. Walter และคณะ<sup>(33)</sup> ได้มีการรายงานผู้ป่วยหญิง อายุ 49 ปี เคยได้รับการวินิจฉัยเป็น Graves' disease มาก่อน และได้รับการรักษาด้วยการกินน้ำรังสี ไอโอดีนไปแล้ว loss follow up ไปประมาณ 1 ปี ต่อมาต้องเข้ารับการผ่าตัดฉุกเฉินเนื่องจากมา ด้วย perforated duodenal ulcer โดยหลังผ่าตัด 1 วัน ผู้ป่วยเกิดภาวะ thyroid storm ได้รับการรักษาด้วยยา propylthiouracil 400 มิลลิกรัม ละลายใน mineral oil 60 มิลลิลิตร ให้ยาโดยการสวนทางทวารในครั้งแรก ร่วมไปกับการรักษาตามอาการอื่นๆ ต่อมาเปลี่ยนเป็นให้ยา propylthiouracil ผสมใน phospho soda 60 มิลลิลิตร สวนใน 5 ครั้งถัดมา ทุก 6 ชั่วโมง และสวนเก็บค้างไว้ (retention enema) เป็นเวลาหลายชั่วโมง มีการเจาะเลือดเพื่อวัดระดับยา propylthiouracil ในพลาสมาหลังให้ยาครั้งแรก 6 ชั่วโมง และที่ 1, 3, 4, 5 ชั่วโมง หลังการให้ ยาครั้งที่ 2 ทำการตรวจวัดด้วยวิธี high pressure liquid chromatography (HPLC) พบว่า เฉพาะยาที่ให้ในครั้งที่ 2 เป็นต้นไปที่สามารถวัดระดับยาได้ แสดงว่า ตัวทำละลายน่าจะมีผลต่อการดูดซึมของยาเมื่อให้ด้วยการสวนเก็บทางทวาร มีการติดตามเจาะ thyroid function test ใน

วันที่ 3 หลังรักษา พบว่า ระดับ  $T_4$ ,  $FT_4$ ,  $T_3$  ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับตอนแรก แต่ผู้ป่วยรายนี้ ได้เสียชีวิตลงในระยะต่อมาเนื่องจากภาวะ sepsis-associated cardiac arrest

ในปี ค.ศ. 1988 W. R. Bartle และคณะ<sup>(34)</sup> ได้ทำการศึกษาในอาสาสมัครชาย 7 คนที่มีสุขภาพแข็งแรง โดยให้ propylthiouracil 400 มิลลิกรัม ทั้งรูปแบบการกินและการสวนโดยส้อม ลำดับการให้ยา การสวนแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ตามชนิดส่วนประกอบของยา คือ Witepsol H15 (suppository 1) จำนวน 3 คน และ water-soluble diethanolamine salt (suppository 2) จำนวน 4 คน มีการเจาะเลือดทุก 1/2-1 ชั่วโมง เป็นเวลา 8 ชั่วโมง มีการตรวจวัดหาระดับยาด้วยวิธี high pressure liquid chromatography (HPLC) ร่วมกับหาค่า reverse  $T_3$  เพื่อดูความสามารถของ propylthiouracil ในการยับยั้งเอนไซม์ 5' deiodinase ด้วย ผลที่ได้คือ ระดับ propylthiouracil ในพลาสมาในรูปแบบการบริหารทางปากมีค่าสูงกว่าการสวนทางทวารทั้ง 2 แบบอย่างชัดเจน แต่เวลาขึ้นสู่จุดสูงสุดของระดับยาในรูปแบบการกินจะสั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะใน suppository 1 ส่วนคุณสมบัติทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ ของการให้ในรูปแบบสวนทั้ง 2 แบบ ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่รายที่ได้ suppository 2 จำนวน 3 ใน 4 คน พบว่าระดับ AUC สูงกว่า suppository 1 ถึง 50% ค่า reverse  $T_3$  มีระดับเพิ่มขึ้นสูงจากค่า baseline แต่ไม่เกินค่าปกติ และไม่มีความต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 3 รูปแบบ สรุปได้ว่า propylthiouracil ที่เตรียมด้วย diethanolamine จะสามารถถูกดูดซึมทางทวารได้ดีกว่า baseธรรมดา

ในปี ค.ศ. 1997 C.L. Cansler และคณะ<sup>(35)</sup> ได้รายงานผู้ป่วยหญิง อายุ 35 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Graves' disease รักษาด้วยยา propylthiouracil ระยะสั้น และตามด้วยการกินรังสีไอโอดีนแล้วเมื่อ 1 เดือนก่อน ต่อมา ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลด้วยอาการของ upper gut obstruction ร่วมกับอาการของ thyroid storm มีระดับ  $T_4$  เพิ่มขึ้น  $FT_3$  RU ปกติ TSH ต่ำ ได้ให้การรักษาด้วยการต่อสาย nasogastric tube กับ low - wall suction พบมีอาหารตกค้างในกระเพาะอาหารและลำไส้ออกมาเป็นจำนวนมาก รวมไปถึง propylthiouracil 400 มิลลิกรัม ใน fleet's enema 60 มิลลิลิตร สวนเก็บทางทวาร ทุก 6 ชั่วโมง ร่วมกับการรักษาตามอาการอื่นๆ มีการวัดระดับยา propylthiouracil หลังสวนยา 1 ชั่วโมง ได้ค่าอยู่ในระดับ therapeutic range หลังการรักษาวันที่ 5 ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น แต่ยังคงต่อสาย nasogastric tube suction อยู่ จึงได้ทำการตรวจ upper gastrointestinal series พบว่ามีการอุดตันของ duodenum ส่วนที่ 3 และได้ทำการผ่าตัด explored laparoscopy ไป หลังให้ยาไป 12 วัน ผู้ป่วยอาการดีขึ้น ระดับรัย

รอยด์ฮอร์โมนลดลง แต่มีความผิดปกติของการทำงานของตับโดยที่หาสาเหตุทางโรคตับแล้วไม่พบ ต่อมาจึงหยุดยา propylthiouracil ไป เนื่องจากเชื่อว่าอาจเป็นจากผลข้างเคียงของยา หลังหยุดยาผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นเรื่อยๆ สามารถเอาสาย nasogastric ออกได้ และทำการวัด thyroid function test อีก 1 เดือนต่อมา ผลเป็น hypothyroid จากการได้รับการรักษาด้วยรังสีไอโอดีนเมื่อก่อนที่จะมีอาการป่วยในครั้งนี้