

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา Norethisterone Oenanthate

ศิริพร ธนะแพทสย์*

สมัย ลีพิพัฒน์ไพบูลย์** ประมวล วิรุทมเสน***

Danapas S, Leepipatpaiboon S, Virutamasen P. A pharmacokinetic study of Norethisterone Oenanthate. Chula Med J 1985 Mar; 29 (3) : 317-327

The volunteers were twenty healthy Thai women of proven fertility, age 23-40 years. One group (10 subjects) received a single injection of 200 mg norethisterone oenanthate (NET-EN) via the gluteal muscle and was followed up for eight weeks, during which blood was drawn at weekly intervals. They then received another injection of 200 mg NET-EN, via the deltoid muscle, and were similarly followed up for a further eight weeks. The remaining subjects received their two injections of NET-EN at sites reverse to group I and followed up in the same manner.

There were six subjects, three from each group from whom blood was collected daily during the first ten days after the second injection. In nine other subjects, four from the gluteal injection and five from the deltoid injection, the follow-up period was extended to 11 weeks. Serum norethisterone, progesterone and estradiol were determined by radioimmunoassay.

It was found that injection via the deltoid muscle showed norethisterone level reaching its peak approximately 4-7 days after NET-EN administration. Five weeks later, norethisterone level in the serum slowly declined. The overall elimination in the B-phase of the gluteal and the deltoid group corresponded to the half-lives of 15.716 days and 14.852 days respectively.

* คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

** ฝ่ายเวชศาสตร์ประชากร สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์

*** ภาควิชาสุติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic) ของยา Norethisterone Oenanthate (NET-EN) ในสัตว์ทดลอง แสดงให้เห็นว่าเอนไซม์เอสเตอเรส (Esterase) ตรงตำแหน่งที่ฉีดแยกตัว (hydrolysis) ออร์โมนสังเคราะห์ NET-EN ทำให้กลายเป็น norethisterone (NET) NET-EN จำนวนมากจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต^(1,2) ส่วนน้อยจะยังคงรูปเป็น NET-EN อยู่ ณ ตำแหน่งที่ฉีดแต่ในคนนั้น เอนไซม์ในตับเป็นตำแหน่งที่สำคัญที่จะเปลี่ยน NET-EN ให้เป็น NET⁽²⁾ มีส่วนน้อยเท่านั้นจะถูกแยกที่กล้ามเนื้อ⁽³⁾ เมื่อ NET-EN เข้าสู่หลอดเลือดจะรวมตัวอย่างหลวม ๆ กับ โปรตีน โดยเฉพาะ ฮัลบิวมิน แต่จะรวมตัวได้ดีกับ SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) ทั้งนี้เข้าใจว่าเพื่อป้องกันการแตกตัวของ NET-EN⁽⁴⁾ เมื่อ NET-EN สลายตัวส่วนหนึ่งเป็น NET ซึ่งจะเป็นออร์โมนสำคัญที่จะทำปฏิกริยากับอวัยวะเป้าหมาย โดยเฉพาะที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้า และ/หรือ ไฮโปทาลมัสเพื่อหยุดยั้งการตกไข่⁽⁵⁾ จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ NET-EN โดยการวัดระดับ NET ในน้ำเหลือง พบว่าระดับ NET จะมีปริมาณสูงสุด 7 วัน หลังได้รับยา^(6,7,8) แล้วปริมาณจะลดลงเรื่อยจนเหลือปริมาณน้อยมากหลังฉีด 70-80 วัน วัตถุประสงค์ของการวิจัยนี้ เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในสตรีไทยโดยที่ได้รับยาฉีด NET-EN ที่ตำแหน่งต่างกัน โดยอาศัยวิธีการศึกษาแบบ "Cross over design"

สตรีอาสาสมัครและวิธีการ

ได้ทำการศึกษากับสตรีอาสาสมัครที่มี

ร่างกายแข็งแรงและสมบูรณ์ เคยตั้งครรภ์มาแล้วไม่มีประวัติหรือความเจ็บป่วยโรคทางอายุรศาสตร์เรื้อรัง ไม่เป็นโรคทางนรีเวชวิทยา มีอายุระหว่าง 18-40 ปี มีน้ำหนักตัวระหว่าง 45-60 กก. และมีระดับฮีโมโกลบินไม่น้อยกว่า 10 กรัมเปอร์เซ็นต์ สตรีทุกคนต้องไม่ใช้วิธีการคุมกำเนิดด้วยฮอร์โมนเพศอย่างน้อย 3 เดือน ก่อนเข้าทำการศึกษาพร้อมกับมีระดูเป็นปกติ สตรีทุกคนจะได้รับการตรวจร่างกาย ตรวจเซลล์มะเร็งเชิงปากมดลูก ชั่งน้ำหนัก ความดันโลหิต และทำการบันทึกเลือดระดูติดต่อกันตลอดทำการศึกษาศักขณะของสตรีทั้งสองกลุ่มได้แสดงไว้ตามตารางที่ 1 แบ่งสตรีอาสาสมัครออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 10 คน กลุ่มแรกฉีดยา NET-EN 200 มก. ที่กล้ามเนื้อตะโพก ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งจะฉีดยาในปริมาณที่เท่ากันที่กล้ามเนื้อต้นแขน สตรีทั้ง 2 กลุ่ม จะได้รับการฉีดยาระหว่างวันที่ 1-5 ของรอบประจำเดือน ภายหลังจากได้รับยาจะได้รับการเจาะเลือดสัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นเวลานาน 8 สัปดาห์ แล้วจะเว้นทำการศึกษา 8 สัปดาห์ จึงเริ่มฉีดยาเข็มที่ 2 แต่สลับกลุ่มกันตามวิธีการ "Cross over design" หลังจากได้รับยาฉีดเข็มที่ 2 มีสตรี 6 คน (กลุ่มละ 3 คน) จะได้รับการเจาะเลือดทุกวันเป็นเวลานาน 10 วันหลังจากฉีดยาจากนั้นจะได้รับการเจาะเลือดต่อทุกสัปดาห์เป็นเวลานาน 8 สัปดาห์ แต่มีสตรี 9 คน (เป็นกลุ่มที่ได้รับการฉีดที่กล้ามเนื้อต้นแขน 5 คน ได้รับการฉีดที่ตะโพก 4 คน) จะได้รับการเจาะเลือดจนถึงสัปดาห์ที่ 11 นำเลือดที่ได้ปั่นแยกน้ำเหลืองเก็บไว้ในตู้เย็นที่ -20 องศาเซลเซียส จน

กว่าจะนำไปวิเคราะห์หาปริมาณ NET ด้วยวิธี Radioimmunoassay โดยจะใช้สารติดสลาก NET ที่มีปฏิกิริยาเฉพาะ (specific activity) เท่ากับ 84.43 มิลลิวินาที/มก. ความแปรเปลี่ยนสัมพัทธ์ในการวิเคราะห์สาร NET . ในวันเดียวกันและต่าง วันได้ร้อยละ 10 และ 15 ตามลำดับ

เนื่องจากยาฉีดคุมกำเนิด NET-EN ไม่มีฤทธิ์ต่อร่างกายโดยตรง จึงมีลักษณะเป็น "prodrug" จะออกฤทธิ์ได้เมื่อเปลี่ยนเป็น NET เชื่อว่าการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาจะต้องอยู่ในรูปแบบของ polyexponential⁽⁹⁾ ซึ่งอธิบายได้ตามสมการ

$$C = \sum_{i=1}^n C_i e^{-kt}$$

เมื่อเวลาผ่านไปจนถึงช่วงเวลาที่ระดับยาเริ่มลดลงช้า ๆ ในช่วงเวลาดังกล่าวถือว่าการดูดซึม และการกระจายตัวของยาได้ถึงสมดุลกันแล้ว อาจจะเขียนสมการใหม่ได้เป็น

$$C = C_n e^{-k_n t}$$

เมื่อเทียบกับสมการของความถดถอยเชิงเส้น ซึ่งเป็นแบบ exponential curve fit⁽¹⁰⁾ คือ

$$Y = ae^{bx} \text{ จะเห็นได้ว่า}$$

$C = Y$ คือความเข้มข้นของ NET ในน้ำเหลือง (นก./มล.)

$C_n = a$ คือจุดตัดบนแกนตั้ง (intercept) เกิดจากการลากต่อ

เส้นกราฟไปตัดแกน Y

$K_n = b$ คือค่าคงที่ของการขจัดยาออกจากร่างกาย (Elimination rate constant)

$x = t$ คือ เวลา วัน สัปดาห์ เป็นต้น

ในการหาค่ากึ่งชีพ (half life) ของยา โดยอาศัยว่า $T_{1/2} = \frac{0.693}{k}$ เมื่อทราบค่า k หรือ b จะสามารถคำนวณหาได้จากปริมาณสาร NET ในแต่ละสัปดาห์ได้

ผลการศึกษา

จากการหาปริมาณ NET ในน้ำเหลืองสตรี 6 คน ที่ได้รับการเจาะเลือดทุกวันใน 10 วันแรกหลังจากได้รับยาฉีด NET-EN พบว่า ระดับ NET ในเลือดของสตรีที่ได้รับการฉีดยาที่กล้ำมเนื้อต้นแขนสูงที่สุดใน 4-7 วันหลังจากฉีดยา โดยมีปริมาณยาในน้ำเหลืองเท่ากับ 3.49-17.57 นก./มล. (nanogram/ml) และสูงมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับการฉีดยาที่ตะโพก ตามรูปที่ 1 การดูดซึมของยาที่ฉีดที่แขนมีแนวโน้มว่าจะดูดซึมได้มากกว่าที่ตะโพก ระดับ NET วันที่ 7 หลังฉีดยาที่ตะโพก โดยเฉลี่ยเท่ากับ 8.98 ± 3.33 นก./มล. สัปดาห์ที่ 4 และที่ 8 หลังฉีดยาจะเหลือปริมาณยาในน้ำเหลืองเท่ากับ 1.32 ± 0.77 และ 0.32 ± 0.29 นก./มล. ตามลำดับ ส่วนระดับ NET ในน้ำเหลืองเมื่อฉีดที่กล้ำมเนื้อต้นแขนวันที่ 7 หลังจากฉีดยาจะเท่ากับ 9.47 ± 3.06 นก./มล. สัปดาห์ที่ 4 และที่ 8 จะมีปริมาณ NET เท่ากับ 1.47 ± 0.65 และ 0.347 ± 0.29

ตามลำดับ ดังได้แสดงรายละเอียดไว้ตาม ตารางที่ 2 ปริมาณ NET ในน้ำเหลืองของ สตรี 5 คน ที่ได้รับการฉีดยาที่แขนเมื่อสัปดาห์ ที่ 11 จะเหลือเพียง 0.22 ± 0.11 นก./มล. ส่วนสตรี 4 คน ที่ได้รับการฉีดยาที่ตะโพก สัปดาห์ที่ 11 จะเหลือ NET เพียง 0.19 ± 0.09 นก./มล. ตามรูปที่ 2 จาก การคำนวณหาค่ากึ่งชีพของยา ที่ได้จากการ ฉีดที่ตะโพกและต้นแขน จะมีค่าเท่ากับ 15.72 วัน และ 14.85 วันตามลำดับ ซึ่ง ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ได้คำนวณหาพื้นที่ใต้ส่วนโค้งของยาที่ได้รับ การฉีดต่างตำแหน่งกัน ความแตกต่างของ ค่าเฉลี่ยของพื้นที่ใต้ส่วนโค้งของทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังรายละเอียดตามตารางที่ 3

วิจารณ์

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ทุกชนิด จะมีความสำคัญทางการแพทย์มาก เพราะจะทำให้ทราบถึงช่วงเวลาในร่างกาย สามารถขจัดยาออกจากร่างกาย และเวลา กึ่งชีพของยาในร่างกายได้ เนื่องจากการ ขจัดของยาแต่ละบุคคลเปลี่ยนแปลงต่างกัน การ วิจัยในรูปแบบของ Cross over design โดยเฉพาะในการศึกษานี้จะทำให้ลดอคติใน การแปลผลทางสถิติ สามารถลดจำนวนสตรี อาสาสมัครได้น้อยลง แต่ต้องใช้เวลาทำการ ศึกษาเพิ่มมากขึ้น

เมื่อฉีด NET-EN เข้ากล้ามเนื้อจะ มีจำนวนยาปริมาณเล็กน้อยถูกแยกตัวด้วยเอน-

ไซม์ที่กล้ามเนื้อ ณ ตำแหน่งที่ฉีด^(3,4) จาก การศึกษานี้พบว่า ในวันที่ 4-7 ภายหลังจาก ได้รับยาฉีดที่ตะโพก ระดับของ NET ใน น้ำเหลืองจะมีปริมาณมากที่สุด โดยมีค่าอยู่ ระหว่าง 5-11 นก./มล.(รูปที่ 1) ซึ่ง ได้ผลเช่นเดียวกับผู้ที่ได้ทำการศึกษาในชาว ตะวันตกมาก่อน^(6,7,8) แต่ถ้าได้รับการ ฉีดยาบริเวณกล้ามเนื้อต้นแขน ซึ่งยังไม่มีผู้ ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ โดยการฉีด ยา ณ ตำแหน่งนี้มาก่อน การดูดซึมของยา จะเร็วกว่าในวันที่ 4-7 หลังได้รับยาฉีด และ จะมีปริมาณสูงสุด 7-17 นก./มล. การที่ เป็นเช่นนี้อาจจะเนื่องมาจากบริเวณกล้ามเนื้อ ต้นแขนมีไขมันน้อย มีเลือดหล่อเลี้ยงมาก กว่าตะโพก ทำให้การดูดซึมเป็นไปอย่างรวดเร็ว และหลังจากนั้นระดับยาในน้ำเหลืองจะ เริ่มลดลง อย่างไรก็ตาม จากการคำนวณ หาพื้นที่ใต้ส่วนโค้งของแต่ละคน และของแต่ละ กลุ่มมีความแตกต่างกันแต่บุคคล ทั้งนี้ น่าจะเนื่องจากอัตราการดูดซึมตรงตำแหน่งที่ ฉีด อัตราการแยกตัวของ NET-EN ไป เป็น NET อัตราการขับถ่ายของ NET ออกจากร่างกาย และ NET-EN รวมตัว อยู่กับไขมันหรือโปรตีนในร่างกายของแต่ละ คนได้ดีมากน้อยแตกต่างกันเพียงใด จึงทำ ให้ระดับ NET ในน้ำเหลืองในสัปดาห์ ต่าง ๆ หลังฉีดยาแตกต่างกัน อย่างไรก็ตามเมื่อ คำนวณหาค่าคงที่ที่เป็นผลรวมของการขจัดยา ออกจากร่างกาย เมื่อฉีดที่ตะโพกจะได้เท่ากับ $0.04397/\text{วัน}$ และที่ต้นแขนจะเท่ากับ $0.04666/\text{วัน}$ ซึ่งไม่มีความแตกต่างทาง สถิติ และเมื่อคำนวณหาค่ากึ่งชีพของยาทั้งที่

ฉีดที่กล้ามเนื้อตะโพกและต้นแขนจะได้น้ำยา 15.761 วัน และ 14.852 วัน ตามลำดับ ซึ่งเป็นค่าใกล้เคียงกับการศึกษาของผู้อื่น⁽¹¹⁾ จากการศึกษาของ Sang แสดงให้เห็นว่า อัตราการดูดซึมของ NET-EN ช้ากว่า NET และระดับของ NET-EN จะลดลงเร็วกว่า NET โดยให้ข้อสังเกตว่า NET-EN นอกจากจะแยกตัวไปเป็น NET แล้วน่าจะมีการแยกตัวเป็นสารประกอบตัวอื่นได้อีก แต่การศึกษาของ Gerhards⁽²⁾ และคณะใช้สารติดสลาย NET-EN พบว่า ระดับ NET-EN ในน้ำเหลืองมากกว่า NET ซึ่งได้ให้ความเห็นว่า NET-EN จะถูกดูดซึมโดยเร็วและไปรวมตัวกับไขมัน ถ้าเป็นเช่นนั้นควรจะพบระดับ NET ในน้ำเหลืองสูงที่สุด 2-3 วัน หลังได้รับยาแต่ผลที่ได้มิได้เป็นเช่นนั้น โดยที่ฉีดยาคุมกำเนิด NET-EN อยู่ในรูปของ เอสเทอร์ (Ester) ซึ่งละลายในน้ำได้น้อย และชอบที่จะอยู่บริเวณที่เป็นไขมันตามร่างกาย ดูเสมือนว่า ไขมันเป็นที่เก็บกักยาโดยเฉพาะ เป็นผลให้ยาที่ออกฤทธิ์นานกว่าปกติ ได้มีการวัดปริมาณของ NET-EN และ NET ในน้ำเหลืองพบว่า ระดับของ NET ในน้ำเหลืองมากกว่า NET-EN⁽¹⁴⁾ ที่เป็นเช่นนี้เพราะว่า NET-EN จะถูกแยกตัวให้เป็น NET ในตำแหน่งที่ฉีด และแยกตัวที่ตับได้ดี

จากการรวบรวมรายงานต่าง ๆ⁽¹²⁾ ได้มีผู้สรุปไว้ว่า แพคเตอร์สำคัญของการดูดซึม และการขจัดยาออกจากร่างกายคือ ตำแหน่งที่ฉีดยามีปริมาณหลอดเลือดมาเลี้ยงมากน้อยเพียงใด ถ้ามีหลอดเลือดมาเลี้ยงมากการดูดซึมจะเร็ว ปัจจัยสำคัญอีกประการ

หนึ่ง น่าจะได้นำมาพิจารณา คือ การเคลื่อนไหลทางร่างกายโดยทั่วไป และโดยเฉพาะการเคลื่อนไหลของกล้ามเนื้อที่เป็นตำแหน่งการฉีดยานั้น ๆ

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงของเภสัช- จลนศาสตร์อีกประการหนึ่งที่ต้องมาพิจารณาคือ น้ำหนักตัว การหัดขี้นี Quetelets⁽¹³⁾ ของแต่ละบุคคล เพื่อนำเป็นสิ่งที่แสดงความสัมพันธ์กับการขจัดยาออกจากร่างกายเป็นที่น่าสนใจ พบว่า น้ำหนักตัวจะมีความสัมพันธ์ได้ดีกับ คีชีน Quetelets ($r = 0.97$) แต่ส่วนสูงมีความสัมพันธ์กับคีชีน Quetelets น้อย ($r = 0.54$)⁽¹¹⁾ ซึ่งถ้าคำนวณพื้นที่ผิวของร่างกายจะมีความสัมพันธ์ได้ดีกับน้ำหนัก ($r = 0.994$) มากกว่าส่วนสูง ได้มีผู้ตั้งข้อสังเกตว่า คนผอมสามารถขจัดยาออกจากร่างกายได้เร็ว⁽¹¹⁾ แต่การศึกษาในคนไทยระหว่างคนอ้วนกับคนผอม เภสัช- จลนศาสตร์ของคนทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน⁽⁸⁾

จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาฉีดคุมกำเนิด NET-EN ที่ตำแหน่งต่างกัน อาจสรุปได้ว่า เภสัชจลนศาสตร์ของสตรีแต่ละคนต่างกัน แต่ผลรวมการขจัดยาและค่าคิงซีพีที่ฉีดต่างตำแหน่งกันมีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับยา NET ในน้ำเหลืองเมื่อฉีดเข้ากล้ามเนื้อต้นแขนมีแนวโน้มจะถูกดูดซึมมาก และมีระดับสูงกว่าฉีดที่กล้ามเนื้อตะโพก แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับยาจะลดลงแต่ละสัปดาห์ไม่แตกต่างกัน เมื่อสัปดาห์ที่ 8 และ 11 จะเหลือ NET ในน้ำเหลืองน้อยมาก

Table 1 General characteristics of the subjects

Characteristics	Group I N = 10	Group II N = 10	Statistical significance
Age (years)	23-39 (32.70±4.57)	31-40 (35.80±3.49)	NS
Parities	1-5 (2.3±1.06)	1-3 (2.2±0.63)	NS
Weight (kg)	45-59 (51.65±5.10)	47-58.7 (53.40±3.46)	NS
Height (cm)	145-158.5 (151.30±4.08)	144-164 (151.5±5.10)	NS
Quetelet's index (kg/m ²)	19.07-26.00 (22.59±2.29)	21.01-25.08 (23.26±1.32)	NS
Body surface (m ²)	1.35-1.59 (1.46±0.08)	1.38-1.61 (1.48±0.07)	NS
Blood pressure (m.m.Hg)	100/60-130/90 (112.0±0.89/70.0 ±8.16)	100/60-130/90 (112.0±12.29/71.0 ±9.94)	NS
Hemoglobin (gm %)	10.0-13.2 (11.76±1.03)	10.0-14.0 (11.97±1.43)	NS
Menstrual period (days)	28-37 (31.30±2.71)	28-33 (30.0±2.11)	NS

Unpaired "t" test, NS = not significant

Figure 1 Serum levels of NET of individual subjects who received NET-EN via gluteal muscle (N=3) and via deltoid muscle (N=3)

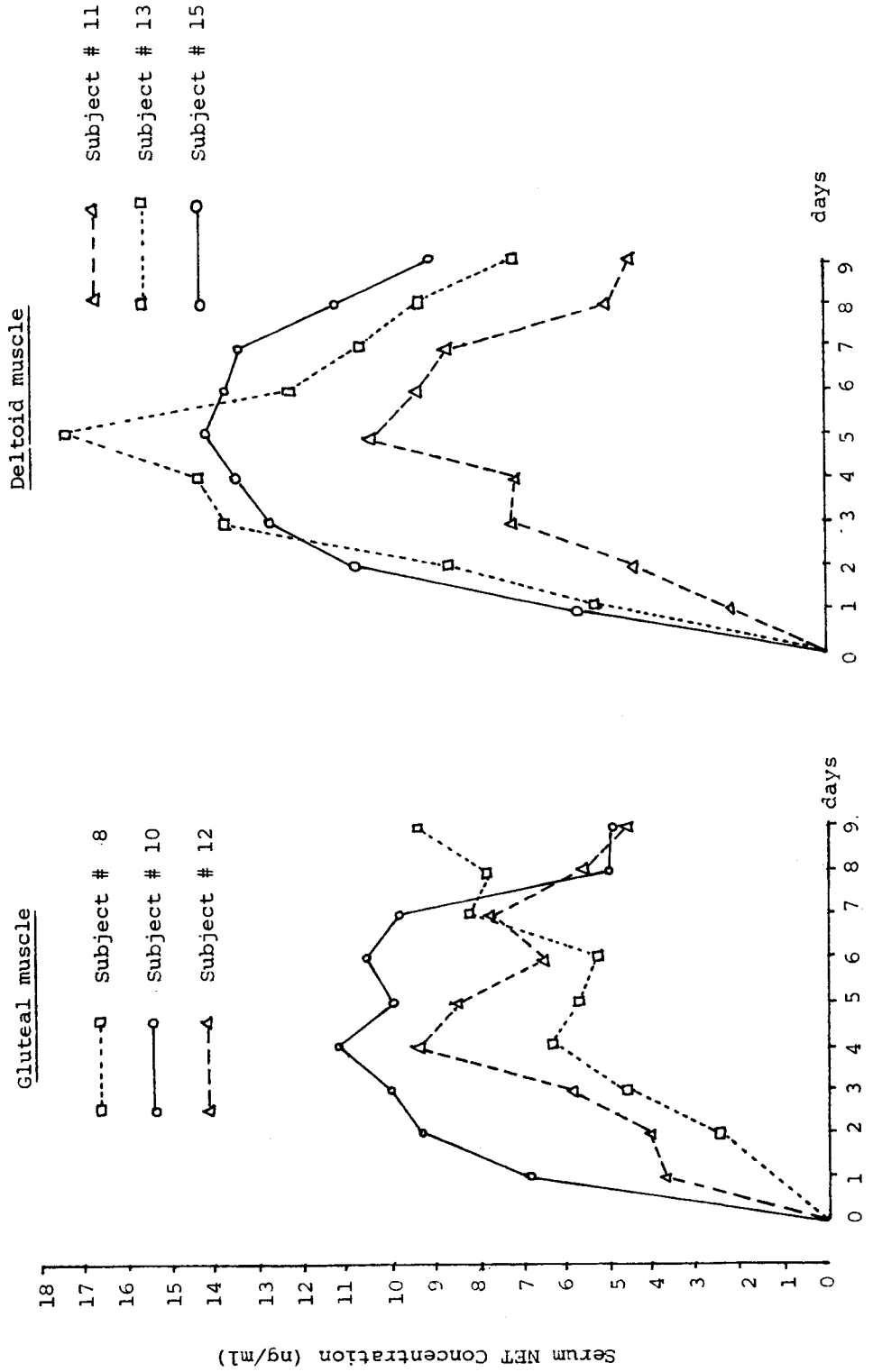


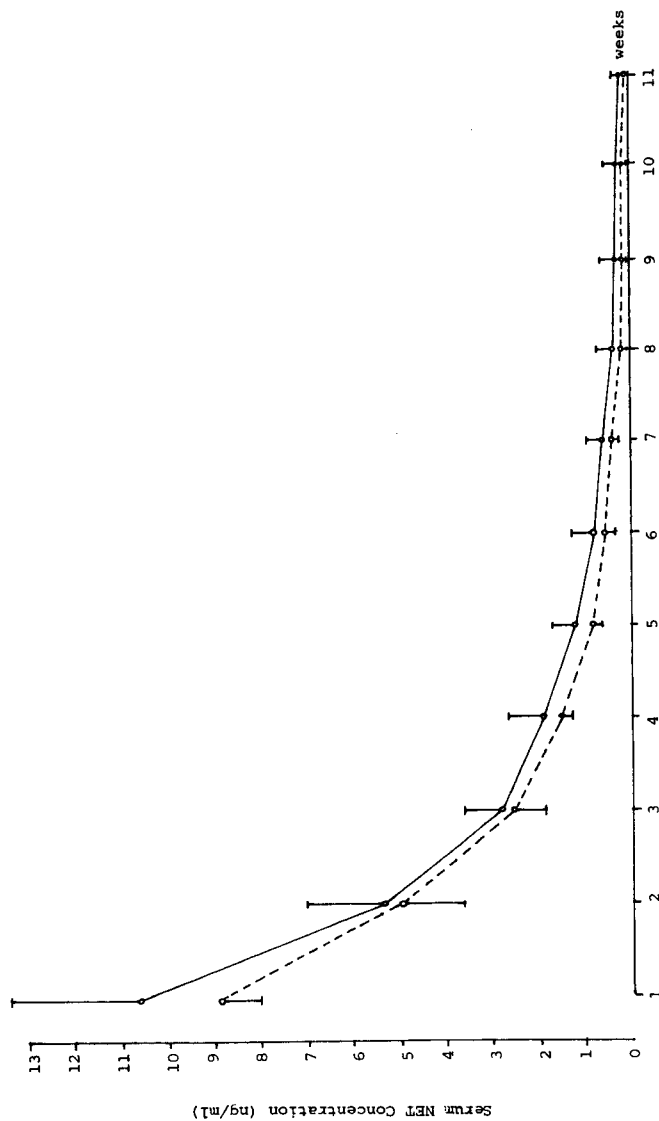
Table 2 Serum levels (ng/ml) of twenty subjects after receiving NET-EN via gluteal muscle (gr A) and via deltoid muscle (gr B)

Days	7	14	21	28	35	42	49	56
<u>gr A</u>								
(gluteal)								
Range	2.28- 15.60	1.08- 10.20	0.93- 5.03	0.34- 3.23	0.14- 1.73	0.10- 1.65	0.08- 1.32	0-1.05
Mean	8.978	4.820	2.497	1.318	0.801	0.617	0.437	0.322
+S.D.	+3.327	+2.020	+1.200	+0.766	+0.467	+0.451	+0.317	+0.285
<u>gr B</u>								
(Deltoid)								
Range	3.49- 15.26	2.11- 8.37	1.11- 4.44	0.40- 2.92	0.27- 1.83	0.20- 2.12	0.21- 1.25	0.10- 1.4
Mean	9.478	5.267	2.629	1.470	0.907	0.653	0.444	0.347
+S.D.	+3.056	+1.811	+0.997	+0.649	+0.456	+0.438	+0.270	+0.297

Table 3 Characteristics of Pharmacokinetics patterns of NET

	<u>Gluteal muscle</u> (N = 10)	<u>Deltoid muscle</u> (N = 10)
Area under the curve (mean + S.D.) (100 pg/ml x days)	1326.37 + 490.53 (577.30 - 1952.7)	1585.59 + 314.16 (1219.63 - 2178.48)
Elimination rate constant/ week (mean + S.D.)	0.52 + 0.17 (0.34 - 0.89)	0.53 + 0.11 (0.28 - 0.63)
T 1/2 (per week)	(1.44 + 0.41) (0.77 - 2.04)	(1.38 + 0.42) (1.10 - 2.48)

Figure 2 Serum levels of NET (mean \pm S.D.) in the subjects who received NET-EN via gluteal muscle (N=4) (O---O) and via deltoid muscle (N=5) (O-----O)



เนื่องจากงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาในสตรีจำนวนเพียง 20 คน อีกทั้งระดับยา NET-EN ในสตรีแต่ละคนในเวลาต่าง ๆ ที่ตรวจนั้นมีความแปรผันมากอยู่สิ่งควรที่จะได้มีการศึกษาต่อไปในสตรีจำนวนมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้รายงานขอขอบคุณ บริษัทเฮอริริง

แห่งประเทศไทยที่ช่วยเหลือวัสดุเคมีในการวิเคราะห์ NET และทุนทรัพย์ในการดำเนินการวิจัย ขอขอบคุณ น.ส. วีนัส อุดมประเสริฐผล นางเอี่ยมพร คชการ นางถนิมภรณ์ นิลกาญจน์ และนางจงกล ตั้งอุตสาหะ จากสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ได้ช่วยเหลือในการคำนวณทางสถิติและการเสือกสูตรอาลาสม์คร

อ้างอิง

1. Khan FS, Rotherby K. In vitro hydrolysis of 19-norsteroid ester. J Steroid Biochem 1980 Apr; 13(4) : 461-462
2. Gerhards E, Hecher W, Bellmann I. Studies of the kinetics and metabolism of 17 beta-heptanoyl - 17 alpha - ethinyl - 4 - oestren - 3 - one - 7 - 3H(norethisterone enanthate) in humans following intramuscular injection. Arzneimittel Forsch 1976, 26(8) : 1611-1614
3. Back DJ, Breckenridge AM, Chapman CR, Crawford FE. Studies on the enzymatic cleavage of norethisterone oenanthate. Contraception 1981 Feb; 23(2) : 125-132
4. Saxena BN, Shrimanker K, Fotherby K. Radioimmunoassay of serum norethisterone norethisterone oenanthate levels in women after intramuscular administration. J Steroid Biochem 1977 Oct; 8(10) : 1117-1119
5. Franchimont P, Cession G, Ayalon D, Mutsers A. Suppressive action of norethisterone enanthate and acetate on gonadotropin. (FSH and LH) levels, radioimmunoassay in eugonadal and post menopausal women. Contraception 1981 Jan; 23(1) : 77-88
6. Melis GB, Strigim F, Fruzzetti F, Paoletti AM, Rainer E. Norethisterone enanthate as an injectable contraceptive in puerperal and non-puerperal women. Contraception 1981 Jan ; 23(1) : 77-88

7. Goebelsmann U, Stanczyk FZ, Brenner PF, Goebelsmann AE. Serum norethisterone (NET) concentrations following intramuscular NET enanthate injection : effect upon serum LH, FSH, estradiol and progesterone. Contraception 1979 Mar ; 19(3) : 283-313
8. Fotherby K, Koetswang S, Metabolism of injectable formulations of contraceptive steroids in obese and thin women. Contraception 1982 Jul ; 26(1) : 51-58
9. Wagner JG. Linear Compartment Models. In : Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics. Illinois : Drug Intelligence Publication : Hamilton, 1975. 57-61
10. เต็มศิริ ชำนิจารกิจ, ยุกา อ่อนแก้วม สหสัมพันธ์และความถดถอยที่เป็นเส้นตรง. สถิติวิเคราะห์ทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2523 สิงหาคม; 121-132
11. Sang GW, Fotherby K, Howard G, Elder M, Bye PG. Pharmacokinetics of norethisterone oenanthate in humans. Contraception 1981 Jul; 24(1) : 15-27
12. Humpel M. Pharmacokinetics and biotransformation of norethisterone in animals : a review. Contraception 1982 Jul ; 26(1) : 83-91
13. Khosla T, Lowe CR. Indices of obesity derived from body weight and height. Br. J. Prev Soc Med 1967 ; 21 : 122-128