

บทที่ 6

อภิปรายผลการวิจัย

ผู้ป่วยภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำ ที่สมัครใจเข้าร่วมการศึกษา ทั้งหมด 17 ราย ไม่มีผู้สูญหาย ระหว่างการศึกษา รวมทั้งให้ความร่วมมือในการรับประทานยา LT_4 สัปดาห์ละครั้งเป็นอย่างดี อาจเป็นเนื่องจากการรับประทานสัปดาห์ละครั้ง มีความสะดวกกว่าการรับประทานทุกวัน เมื่อเริ่มเข้าสู่การศึกษา ผู้ป่วยทุกราย อยู่ในภาวะ euthyroidism ขนาดยาที่ใช้โดยเฉลี่ย $1.97 \mu\text{g} / \text{kg}$ น้ำหนักตัว/วัน ซึ่งเป็นขนาดค่อนข้างสูง จากขนาดที่แนะนำไว้คือ $1.5 - 2.0 \mu\text{g} / \text{kg}$ น้ำหนักตัว / วัน⁽³⁾ และขนาดของยาที่ใช้ในผู้ป่วยภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำจากธัยรอยด์อักเสบเรื้อรังมีขนาดใกล้เคียงกับขนาดของยาที่ใช้ในผู้ป่วยภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำจากการรับรังสีไอโอดีน ($1.99 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{d}$ และ $1.93 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{d}$ ตามลำดับ, $P = 0.85$)

ผลการศึกษา พบว่า ช่วงที่หยุดยา LT_4 7 วันก่อนเริ่มการรับประทานยาแบบสัปดาห์ละครั้ง ไม่พบว่ามีอาการผิดปกติ ในผู้ป่วยทุกราย ทั้งที่ระดับ FT_4 ต่ำกว่าปกติ 6 ราย ซึ่งเป็นตามลักษณะของภาวะธัยรอยด์ฮอร์โมนต่ำที่ไม่ค่อยมีอาการชัดเจน โดยที่ระดับ FT_4 ลดลง $0.34 \pm 0.17 \text{ ng} / \text{dl}$ (95% CI = $-0.42, -0.25 \text{ ng} / \text{dl}$) และ TSH เพิ่มขึ้น $10.21 \pm 14.98 \mu\text{U} / \text{ml}$ (95% CI = $2.51, 17.91 \mu\text{U} / \text{ml}$)

เมื่อเข้าสู่การศึกษา พบว่า มีอาการผิดปกติเกิดขึ้นบ้าง ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียง 5 ราย คิดเป็น 29.41% โดยอาการที่เกิดขึ้นไม่รุนแรง เกิดขึ้นในช่วงระยะแรกของการศึกษาเท่านั้น และไม่สัมพันธ์กับระดับของ FT_4 จากการตรวจร่างกายไม่พบลักษณะของ hyperthyroidism เช่นเดียวกับการศึกษาของ Bernstein⁽⁴⁸⁾, Wallack⁽⁴⁹⁾ และ Wenzel⁽⁶⁰⁾ ซึ่งไม่พบอาการผิดปกติหลังให้ LT_4 2 – 3 มิลลิกรัมในครั้งเดียว

หลังการรับประทานยาแบบสัปดาห์ละครั้ง พบว่า ระดับของ FT_4 เพิ่มสูงสุดใน 24 ชั่วโมงแรกหลังการบริหารยา หลังจากนั้นค่อย ๆ ลดลง ในระหว่างสัปดาห์ และต่ำสุด เมื่อครบสัปดาห์ ซึ่งลักษณะการเปลี่ยนแปลงของ FT_4 ในระหว่างสัปดาห์ เช่นนี้คล้ายคลึงกัน ทั้งในสัปดาห์แรกและสัปดาห์สุดท้ายของการศึกษา รวมทั้งคล้ายกับผลการศึกษาของ Sekadde และคณะ⁽⁵⁰⁾ ด้วย ซึ่งในการศึกษานั้นได้แสดงให้เห็นว่าระดับของ T_4 ขึ้นสูงสุดที่ 2 – 4 ชั่วโมงหลังการรับประทานยา และระดับ T_4 จะลดต่ำลงในครึ่งหลังของสัปดาห์ เช่นเดียวกับผลการศึกษาของ Grebe และคณะ⁽⁵⁹⁾ ที่แสดงให้เห็นเช่นกันว่า ระดับของ FT_4 ขึ้นสูงสุดที่ 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยา LT_4 ทั้งแบบทุกวัน หรือ

แบบสัปดาห์ละครั้ง โดยที่ FT_4 ในวิธีรับประทานสัปดาห์ละครั้ง ค่าจะสูงกว่าปกติ และค่อย ๆ ลดลง ในเวลาต่อมา ในการศึกษาครั้งนี้ ไม่ได้เจาะตรวจระดับ FT_4 ในแต่ละชั่วโมงหลังรับประทานยา ดังนั้นจึง ไม่อาจบอกได้ว่า ระดับสูงสุดของยา อยู่ที่ 2 – 4 ชั่วโมง เหมือนในการศึกษาก่อนหน้านั้นหรือไม่

FT_4 ในแต่ละวันในสัปดาห์แรก มีค่าต่ำกว่า FT_4 แต่ละวันในสัปดาห์สุดท้ายอย่างชัดเจน เช่นเดียวกับระดับ TSH ที่สูงในสัปดาห์แรก เมื่อเทียบกับสัปดาห์สุดท้าย ซึ่งเป็นเนื่องจาก ในสัปดาห์แรก ของการศึกษา ผู้ป่วยดยามานาน 7 วัน ก่อนเริ่มบริหารยาด้วยวิธีใหม่ ค่า FT_4 และ TSH ที่ได้ยังไม่ เข้าสู่สมดุล ซึ่งต้องใช้เวลาน้อย 4 – 6 สัปดาห์⁽⁶⁾ ระดับของ FT_4 แต่ละวันในสัปดาห์แรกอยู่ใน เกณฑ์ปกติทุกค่า

ในสัปดาห์สุดท้ายของการศึกษา ระดับของ FT_4 ก่อนรับประทานยา มีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ เมื่อรับประทานยา ระดับ FT_4 สูงขึ้น และสูงกว่าค่าปกติในวันที่ 2 หลังจากนั้นค่า FT_4 ลดลงอยู่ใน เกณฑ์ปกติ อย่างไรก็ตาม FT_4 ในวันที่ 3 และ 4 ยังคงสูงกว่า FT_4 ก่อนรับประทานยา สัปดาห์สุดท้าย และหลังรับประทานยาครบ 7 วัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การเพิ่มขึ้นของ FT_4 หลังรับประทานยา ไม่พบว่าทำให้เกิดอาการแสดงถึงภาวะเป็นพิษจากยา โดยพิจารณาจากความดันโลหิตและชีพจร (ข้อมูลไม่ได้แสดงไว้) การศึกษาของ Grebe และคณะ⁽⁵⁹⁾ ได้แสดงให้เห็นว่า ตัวชี้วัดผลของ ฮอร์โมนไทรอยด์ในระดับเนื้อเยื่อ ทั้ง Sex-hormone binding globulin, γ -glutamyltransferase aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, osteocalcin, alkaline phosphatase, HDL, LDL, total cholesterol และ systolic time interval ชีพจร และการทำงานของหัวใจ ไม่มี ความแตกต่างกันระหว่างการรับประทานยาวันละครั้งกับการรับประทานยาสัปดาห์ละครั้ง ใน 24 ชั่วโมงหลังรับประทานยา

ระดับของ TSH ภายหลังการรับประทานยาแบบสัปดาห์ละครั้งพบว่า TSH ลดลงมาในช่วง แรกของสัปดาห์ และกลับขึ้นสูงในช่วงปลายสัปดาห์ ทั้งในสัปดาห์แรกและสัปดาห์สุดท้ายของการศึกษา

ผลการศึกษาแสดงให้เห็นถึงการแกว่งตัวอย่างมากของ TSH ในระหว่างสัปดาห์ของการ ให้ LT_4 แบบสัปดาห์ละครั้ง แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยามานานจนยาเข้าสู่สมดุลแล้วก็ตาม TSH เป็น ตัวที่มีความไวที่สุดต่อการเปลี่ยนแปลงสถานะฮอร์โมนไทรอยด์ จากการศึกษาพบว่า TSH ต่ำลง ในวันที่ 2,3 และ 4 ของสัปดาห์ และมีค่าแตกต่างจากวันที่ 1 และ 8 ของสัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 11) นอกจากนี้ยังพบว่า มีผู้ป่วยที่ TSH ต่ำกว่าค่าปกติถึง 17.65 % (3 ราย) ทั้งในวันที่ 2,3 และ 4 ของสัปดาห์สุดท้าย ร่วมกับระดับ FT_4 ที่สูงขึ้นในวันดังกล่าว ทำให้ผู้ป่วยเหล่านั้นอยู่ใน สถานะ subclinical หรือ clinical hyperthyroidism ซึ่งอาจมีผลเสียต่อผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีโรคหัวใจ หรือมีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจ รวมทั้งอาจมีผลต่อมวลกระดูกได้ถ้าอยู่ใน สถานะเช่นนี้เป็นเวลานาน การศึกษาก่อนหน้านั้น ไม่ได้มีการศึกษาถึงระดับ TSH ในแต่ละวัน ของสัปดาห์หลังการให้ยาแบบสัปดาห์ละครั้ง ดังเช่นในการศึกษาครั้งนี้ จึงไม่พบปรากฏการณ์ ดังกล่าว^(48,49,52,54-55,58-59)

ในช่วงปลายของสัปดาห์ พบว่า TSH มีค่าสูงขึ้นกว่าปกติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า TSH ในการให้ยาแบบสัปดาห์ละครั้ง มีค่าสูงกว่า การให้ยาแบบวันละครั้ง⁽⁵⁹⁾ และได้เสนอแนะว่า ควรให้ยา สูงกว่า 7 เท่าของขนาดยาที่ให้แบบวันละครั้ง เมื่อพิจารณารวมตลอดสัปดาห์ พบว่า ถ้าให้ยาขนาดสูงกว่า 7 เท่าของขนาดยาต่อวันเดิม เพื่อให้ ระดับ TSH ในช่วงปลายสัปดาห์อยู่ในเกณฑ์ปกติแล้ว น่าจะมีผลทำให้ระดับ TSH ระหว่างสัปดาห์มีค่าต่ำลงอีก และ FT₄ ระหว่างสัปดาห์มีค่าสูงขึ้น จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะ subclinical หรือ clinical hyperthyroidism ระหว่างสัปดาห์จะยิ่งมากขึ้น อาจนำไปสู่การเกิดอาการเป็นพิษจากยา หรือ ผลแทรกซ้อนจากภาวะ thyrotoxicosis เป็นพิษมากขึ้นได้

การที่ระดับ TSH มีค่าต่ำลงระหว่างสัปดาห์และกลับสูงขึ้นในปลายสัปดาห์อธิบายได้จากเมื่อรับประทานยา LT₄ ครั้งเดียวในปริมาณมาก ระดับ FT₄ ในช่วงแรกสูงขึ้น มีผลยับยั้งการหลั่งของ TSH ที่ pituitary gland รวมทั้งอาจยับยั้งที่ระดับ hypothalamus ด้วย⁽⁶¹⁾ TSH จึงลดต่ำลง ในเวลาต่อมา เมื่อระดับ FT₄ ลดลงอย่างต่อเนื่องในระหว่างสัปดาห์ TSH จึงกลับสูงขึ้นใหม่

การศึกษานี้พบว่า มีผู้ที่อยู่ในภาวะ subclinical hypothyroidism เมื่อสิ้นสุดการศึกษา 7 ราย อาจเป็นได้จาก ประการแรก หลังรับประทานยา LT₄ ยาจะถูกดูดซึมตั้งแต่ 0.5 ชั่วโมง หลังรับประทานยา และเต็มที่ที่ 2-4 ชั่วโมง⁽⁵⁰⁾ การดูดซึมยาจะเกิดที่ลำไส้เล็กตอนต้นเท่านั้น เมื่อรับประทานยาในปริมาณมาก เป็นไปได้ว่า การแตกตัว และการดูดซึมยาในลำไส้ เกิดขึ้นไม่สมบูรณ์ เนื่องจากเกิดการอิมตัวของโปรตีนพาหะ⁽⁴⁸⁾ ประการที่ 2 การที่ระดับ FT₄ เพิ่มสูงมากในช่วงแรก อาจมีผลเร่งการทำลายยา (catabolism) มากขึ้นได้⁽⁶²⁾

นอกจากนี้ ผลการศึกษายังพบว่าผู้ป่วยมี ภาวะ subclinical hyperthyroidism 2 ราย อาจเนื่องจาก ขนาดของยา LT₄ ที่ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีขนาดสูงกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญ และระดับของ FT₄ ในช่วงต้นของสัปดาห์หลังรับประทานยา สูงกว่าค่าปกติมาก และสูงจนถึงวันที่ 4 ของสัปดาห์ ในขณะที่ผู้ป่วยที่เหลือ ระดับ FT₄ อยู่ในเกณฑ์ปกติแล้วในวันดังกล่าว ระดับ FT₄ ที่สูงมาก กัดการหลั่งของ TSH จาก pituitary gland รวมทั้งอาจทำให้ความสัมพันธ์ระหว่าง pituitary thyrotroph และ thyrotoxicosis ฮอร์โมนเสียไปซึ่งต้องใช้เวลานานอย่างน้อย 4-6 สัปดาห์ หลังหายจากภาวะ hyperthyroidism จึงจะฟื้นตัว ดังเช่นที่พบในผู้ป่วยหลังผ่าตัด หรือได้รับรังสีไอโอดีนในการรักษาภาวะ hyperthyroidism ช่วงแรกๆ⁽⁶³⁾ ผล TSH ของผู้ป่วยทั้ง 2 รายในวันที่ 1 และ 8 ของสัปดาห์สุดท้ายมีค่าต่ำกว่า 0.1 $\mu\text{U}/\text{ml}$ โดยที่ระดับ FT₄ อยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่งสนับสนุนสมมติฐานดังกล่าว อีกประการหนึ่งอาจเป็นไปได้ว่าระหว่างที่รับประทานยาแบบวันละครั้งผู้ป่วยรับยาไม่สม่ำเสมอ ดังนั้น เมื่อรับประทานยาแบบสัปดาห์ละครั้ง จึงได้รับยาเกินกว่าขนาดที่ควร

เมื่อพิจารณาแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตาม ระดับ TSH ในสัปดาห์สุดท้าย พบว่า ผู้ป่วยที่มี TSH ต่ำตลอดสัปดาห์สุดท้าย มีสถานะธัยรอยด์เมื่อสิ้นสุดการศึกษา เป็น hypothyroidism ซึ่งอาจเป็นได้ว่าขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับไม่เพียงพอ แต่เมื่อเปรียบเทียบกับสถิติกับผู้ป่วยกลุ่มอื่น ไม่พบความแตกต่าง ยกเว้นผู้ป่วยกลุ่มที่มี TSH ต่ำตลอดสัปดาห์ ดังนั้นจึงสนับสนุนว่าอาจเป็นเนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มีการทำลายยามากขึ้น (catabolism) หลังจากรับประทานยาในปริมาณมากในครั้งเดียว หรือการดูดซึมยาในทางเดินอาหารไม่สมบูรณ์ ผู้ป่วยที่มีระดับ TSH ต่ำตลอดสัปดาห์สุดท้าย พบว่า เมื่อสิ้นสุดการศึกษา ผู้ป่วยมีสถานะธัยรอยด์เป็น hyperthyroidism และยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีขนาดของยา LT_4 ที่ใช้สูงกว่ากลุ่มอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญ จึงสนับสนุนข้อสันนิษฐานที่ว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจบริหารยาไม่สม่ำเสมอในขณะที่บริหารยาแบบวันละครึ่ง ทำให้เมื่อเข้าการศึกษา จึงได้รับยาเกินกว่าที่ควรได้รับจริง

อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วย 7 ราย ที่มีระดับ TSH ในสัปดาห์สุดท้ายทั้งที่อยู่ในเกณฑ์ปกติ และไม่ปกติ ผู้ป่วย 1 ราย มีระดับ TSH ระหว่างสัปดาห์สุดท้ายต่ำกว่าปกติ 4 วันและปกติ 1 วัน ผู้ป่วยอีก 1 รายมีระดับ TSH ต่ำกว่าปกติ 2 วันและอยู่ในเกณฑ์ปกติ อีก 3 วัน โดยผู้ป่วยทั้ง 2 ราย เมื่อสิ้นสุดการศึกษา มีสถานะธัยรอยด์เป็น euthyroidism แสดงให้เห็นชัดเจนว่า ผู้ป่วยทั้ง 2 ราย มี subclinical hyperthyroidism ระหว่างสัปดาห์ ของการบริหารยา LT_4 แบบสัปดาห์ละครึ่ง การเกิดภาวะเช่นนี้อาจเกิดผลเสียต่อผู้ป่วยได้ ดังที่กล่าวแล้วข้างต้น

นอกจากนี้ ไม่พบความแตกต่างระหว่างระดับ FT_4 หรือ TSH ก่อนเริ่มการศึกษา ในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ ที่แบ่งตามระดับ TSH ในสัปดาห์สุดท้าย แม้จะพบความสัมพันธ์ระหว่าง FT_4 และ TSH ก่อนเริ่มการศึกษา กับระดับ TSH ในสัปดาห์สุดท้ายก็ตาม แต่ไม่อาจนำมาพยากรณ์สถานะธัยรอยด์ผู้ป่วย หลังการบริหารยา LT_4 แบบวันละครึ่งได้อย่างถูกต้องทั้งหมด

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการให้ยาธัยรอยด์ฮอร์โมนแบบสัปดาห์ละครึ่งในผู้ป่วยธัยรอยด์ทำงานต่ำระยะต่อเนื่อง มีผลทำให้ผู้ป่วยยังคงอยู่ในภาวะ euthyroidism เพียง 47.10 % เกิด subclinical hypothyroidism 41.20 % และ subclinical hyperthyroidism 11.80 % รวมทั้งพบว่าระดับของธัยรอยด์ฮอร์โมน ทั้ง FT_4 และ TSH มีการแกว่งตัวตลอดสัปดาห์ แม้ว่าจะได้รับยามาจนยาเข้าสู่สมดุลแล้วก็ตาม โดยระดับ FT_4 เพิ่มขึ้นสูงและ TSH ลดต่ำลงในช่วงแรกของสัปดาห์ โดยอาจสูงหรือต่ำกว่าค่าปกติในผู้ป่วยบางราย และ TSH กลับสูงขึ้นในช่วงหลังของสัปดาห์ ซึ่งการแกว่งตัวของระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนเช่นนี้อาจเกิดผลเสียต่อผู้ป่วยได้ รวมทั้งไม่สามารถบอกได้ว่าการประเมินสถานะธัยรอยด์ที่แท้จริงของผู้ป่วยนั้นควรเจาะตรวจระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนที่เวลาใดของสัปดาห์ ดังนั้นการให้ยาแบบสัปดาห์ละครึ่งจึงไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในทางคลินิก