บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของการศึกษาวิจัย

ภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำ เป็นภาวะที่พบบ่อยในทางคลินิกอุบัติการณ์ที่แท้จริงยังไม่ทราบชัด จาก Whickham survey[1] ในประเทศอังกฤษพบอุบัติการณ์มากกว่า 2% ในประชากรทั่วไป และพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายประมาณ 10 เท่า สาเหตุของภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำ แบ่งออกได้เป็น [2]

1. การทำลายของต่อมธัยรอยด์
   - การผ่าตัดต่อมธัยรอยด์
   - ได้รับรังสีไอโอดีน
   - ได้รับการฉายแสงบริเวณคอ
   - infiltrative disease เช่น sarcoidosis, amyloidosis, lymphoma หรือ metastatic carcinoma
2. autoimmune ได้แก่ Hashimoto's thyroiditis, ภายหลังจากเป็น Graves' disease
3. ธัยรอยด์อักเสบ
   - subacute thyroiditis เช่น จากเชื้อไวรัส
   - silent thyroiditis
   - หลังคลอดบุตร (postpartum thyroiditis)
4. ยา เช่น ไอโอดีน, ลิเธียม (lithium), thionamides
5. โรคกรรมพันธุ์ หรือ โรคที่เป็นมาแต่กำเนิด
   - ขาดเอมไซม์ (enzymes) ที่เกี่ยวข้องในการสังเคราะห์ธัยรอยด์ฮอร์โมน
   - ไม่มีต่อมธัยรอยด์ (agenesis)
   - hormone resistance
   - endemic cretinism
6. จากความผิดปกติของ hypothalamic – pituitary axis
   - ขาด thyrotropin – releasing hormone (TRH)
   - ขาด thyroid – stimulating hormone (TSH)
7. ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic)

สาเหตุจากต่อมธัยรอยด์ถูกทำลายเนื่องจากการผ่าตัดหรือได้รับรังสีไอโอดีน และธัยรอยด์อักเสบฮาชิโมโต เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยกว่าสาเหตุอื่น ๆ

เมื่อมีภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำ ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาโดยการให้ฮอร์โมนชดเชยในรูปของยา levothyroxine ซึ่งเป็นธัยรอยด์ฮอร์โมนสังเคราะห์ที่มีคุณสมบัติเหมือน tetraiodothyronine (T_4) ที่ต่อมธัยรอยด์สร้างขึ้น ขนาดยาที่ให้โดยประมาณคือ 1.5 – 2.0 ไมโครกรัมของ T_4 ต่อน้ำหนักตัวที่เหมาะสม 1 กิโลกรัมต่อวัน [3] เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิต (half life) ยาวนานถึง 7 วัน [4-6] จึงสามารถบริหารยาวันละ 1 ครั้งได้ ยาถูกดูดซึมประมาณ 80% ที่ลำไส้เล็ก [7 - 8]

เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตยาวนาน ดังนั้นต้องใช้เวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ ยาจึงเข้าสู่สมดุล [4] เมื่อธัยรอยด์ฮอร์โมนเข้าสู่กระแสเลือด จับกับโปรตีนในเลือด 99.97% โดยจับกับ thyroxine – binding globulin (TBG) มากถึง 77% ส่วนที่เหลือจับกับ T_4 – binding prealbumin หรือ transthyretin (TTR) และ albumin [9] ธัยรอยด์ฮอร์โมนอิสระ (free thyroxine; FT_4) ในกระแสเลือดจึงมีปริมาณน้อย ดังนั้นเมื่อบริหารยา levothyroxine ในปริมาณมาก ธัยรอยด์ฮอร์โมนส่วนใหญ่จึงอยู่ในรูปที่จับกับโปรตีนดังกล่าว และทำหน้าที่เป็นแหล่งเก็บฮอร์โมนเพื่อปลดปล่อยให้แก่เนื้อเยื่อต่อไป [10] จากการศึกษาของ Blackburn และคณะ, Rawson และคณะ [11 - 12] พบว่าการให้ยา levothyroxine ในขนาด 3 mg ไม่ทำให้เกิดอาการข้างเคียง

T_4 จะถูกเปลี่ยนเป็น T_3 (triiodothyronine) ในเนื้อเยื่อนอกต่อมธัยรอยด์ (peripheral conversion) T_3 เป็นฮอร์โมนที่ออกฤทธิ์ต่อเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกาย ในคนที่ต่อมธัยรอยด์ทำงานปกติ 80% ของ T_3 มาจากการ deiodination ของ T_4 และ 20% มาจากต่อมธัยรอยด์โดยตรง [13] กระบวนการเปลี่ยน T_4 มาเป็น T_3 นั้นมีการควบคุมตนเอง (autoregulation) คือ เมื่อ T_4 ต่ำ การเปลี่ยน T_4 มาเป็น T_3 จะเพิ่มมากขึ้น และเมื่อ T_4 สูง การเปลี่ยน T_4 เป็น T_3 จะลดลง [14 - 17] ดังนั้นระดับของ T_3 จึงค่อนข้างคงที่ในขณะที่ได้รับยา levothyroxine ระยะต่อเนื่อง

การติดตามการรักษานั้น ใช้การตรวจระดับธัยรอยด์ฮอร์โมน คือ TSH และ FT_4 โดยเป้าหมายคือค่าดังกล่าวอยู่ในเกณฑ์ปกติ ยกเว้นผู้ป่วยในกลุ่มภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำจากส่วนกลาง (central hypothyroidism) ซึ่งการตรวจ TSH ไม่สามารถใช้เป็นตัววัดความเพียงพอของระดับฮอร์โมนได้ การตรวจวัดระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนควรทำหลังจากมีการปรับยาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ไปแล้ว ด้วยเหตุผลเรื่องสมดุลของยาดังได้กล่าวข้างต้น

ในทางปฏิบัติ การรักษาผู้ป่วยธัยรอยด์ทำงานต่ำอาจมีปัญหาเรื่องการปรับขนาดยา เพราะในประเทศไทยยา levothyroxine มีเพียงขนาดเดียว คือ 0.1 มิลลิกรัม และเม็ดยามีขนาดเล็กมาก

การแบ่งเม็ดยาทำได้ยาก ทำให้ขนาดของยาที่ได้รับในแต่ละวันมีปริมาณไม่คงที่ นอกจากนี้ความร่วมมือในการบริหารยาของผู้ป่วย (compliance) เป็นปัญหาที่พบบ่อยเช่นกัน ผู้ป่วยบางรายบริหารยาไม่สม่ำเสมอ บางรายต้องได้รับยาภายใต้การดูแลของผู้อื่น เช่น ผู้ป่วยทางจิตเวช

การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการให้ยาธัยรอยด์ฮอร์โมนสัปดาห์ละครั้งในผู้ป่วยภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำยังมีน้อย แต่ละการศึกษามีจำนวนตัวอย่างขนาดเล็ก รวมทั้งมีเพียงการศึกษาเดียวที่ศึกษาถึงประสิทธิผลการให้ยาธัยรอยด์ฮอร์โมนสัปดาห์ละครั้ง และระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนในแต่ละวันภายหลังรับยาสัปดาห์ละครั้งเพื่อดูอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และยังไม่มีการศึกษาเรื่องนี้ในประเทศไทย ดังนั้นการศึกษานี้เพื่อดูว่าการให้ยา levothyroxine สัปดาห์ละครั้งสามารถทำให้ระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนอยู่ในเกณฑ์ปกติเช่นเดิมหรือไม่ รวมถึงระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนในแต่ละวันภายหลังให้ยาสัปดาห์ละครั้งเป็นอย่างไรและเกิดอาการข้างเคียงหรือไม่ ในผู้ป่วยที่มีภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำที่ต้องรับยาในระยะต่อเนื่อง

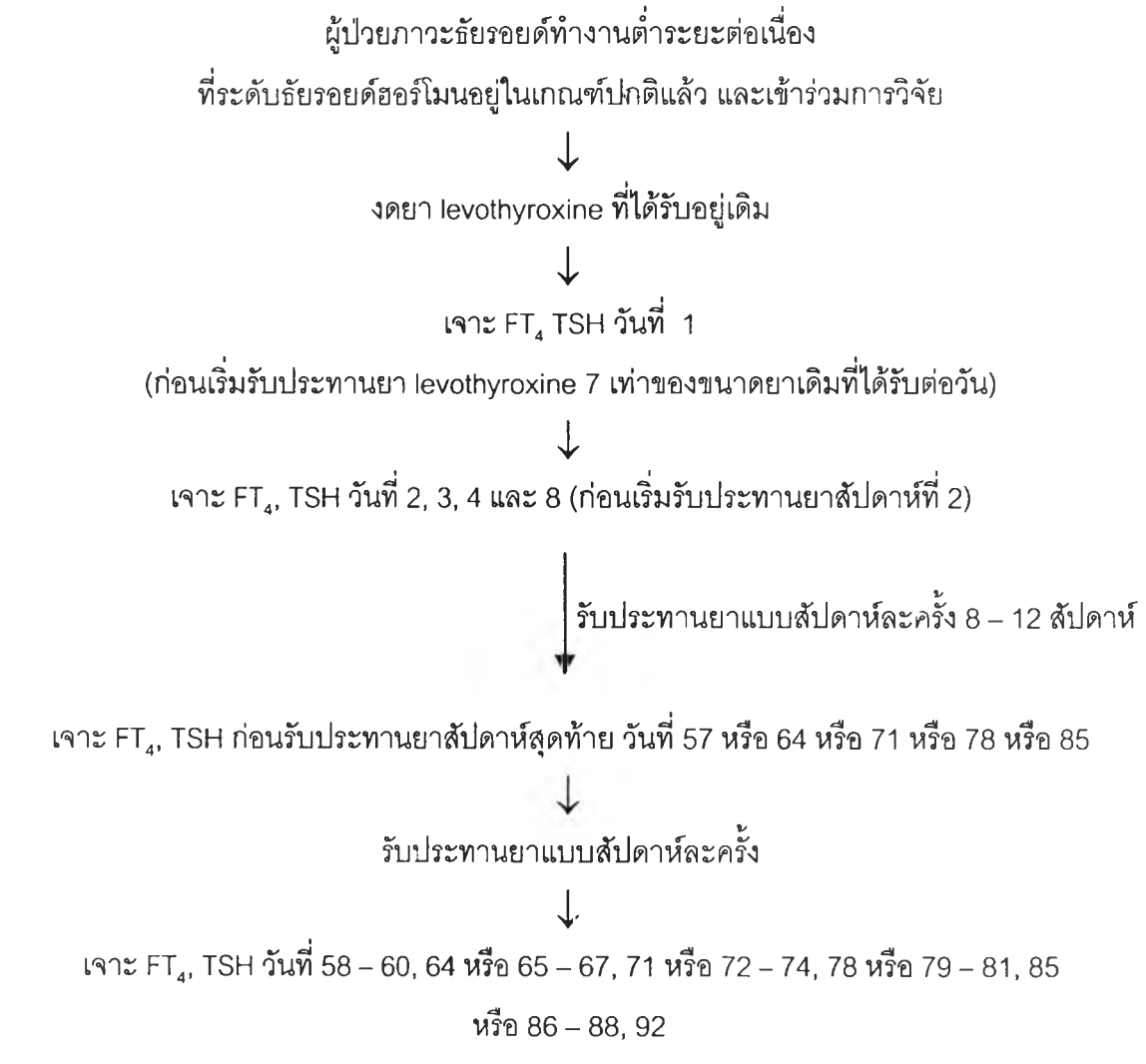
วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

เพื่อศึกษาถึงระดับธัยรอยด์ฮอร์โมน (FT_4, TSH) หลังการให้ยา levothyroxine สัปดาห์ละครั้งในผู้ป่วยที่มีภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำและได้รับยาอยู่เดิมจนระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนปกติและศึกษาอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นโดยพิจารณาจากแบบสอบถามอาการและระดับธัยรอยด์ฮอร์โมน (FT_4, TSH) ในวันที่ 1, 2, 3, 4 และ 8 หลังการรับประทานยา levothyroxine สัปดาห์ละครั้ง (สัปดาห์แรกและสัปดาห์สุดท้ายของการศึกษา)

สมมติฐานทางการวิจัย

ระดับธัยรอยด์ฮอร์โมน (FT_4, TSH) หลังการให้ยา levothyroxine สัปดาห์ละครั้งในผู้ป่วยที่ได้รับยาชดเชย จนมีระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนอยู่ในเกณฑ์ปกติ จะยังคงอยู่ในเกณฑ์ปกติเท่ากับ 80%

กรอบแนวความคิดในการวิจัย



วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

ผู้ป่วยภาวะต่อมธัยรอยด์ทำงานต่ำและได้รับยาธัยรอยด์ฮอร์โมนชดเชย ที่มารับการตรวจรักษาที่คลินิกต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิสม แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งได้รับยา levothyroxine ในขนาดยาคงที่มาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ และมีผลตรวจการทำงานของธัยรอยด์ FT_4 และ TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติ เมื่อเข้าสู่การศึกษา ให้ผู้ป่วยหยุดยา levothyroxine เป็นเวลา 7 วัน หลังจากนั้นเจาะเลือดตรวจ FT_4, TSH วันที่ 1 (ก่อนเริ่มรับประทานยาแบบสัปดาห์ละครั้ง) ให้ผู้ป่วยรับประทานยา levothyroxine 7 เท่าของขนาดยาต่อวันที่ได้รับอยู่เดิม เจาะ FT_4, TSH ในวันที่ 2, 3, 4 และ 8 (ก่อนเริ่มรับประทานยาสัปดาห์ที่ 2) หลังจากนั้นให้ผู้ป่วยรับประทานยา levothyroxine แบบสัปดาห์ละครั้ง นาน 8 – 12 สัปดาห์ ในสัปดาห์สุดท้ายของการศึกษา สอบถามอาการ

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้างเคียงของการใช้ยาแบบสัปดาห์ละครั้งในช่วงที่ผ่านมาโดยใช้แบบสอบถาม เจาะเลือดตรวจ FT_4, TSH ในวันที่ 58 – 60, 64 หรือ 65 – 67, 71 หรือ 72 – 74, 78 หรือ 79 – 81, 85 หรือ 86 – 88, 92 ดูจำนวนผู้ป่วยที่มีผล FT_4, TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติ หลังรับประทานยาแบบสัปดาห์ละครั้งนาน 8 – 12 สัปดาห์ ว่ามีร้อยละเท่าใด และมีอาการข้างเคียงเกิดขึ้นหรือไม่

ปัญหาทางจริยธรรม

การศึกษานี้จะต้องได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ป่วยจะต้องได้รับคำอธิบายถึงขั้นตอนการศึกษา อาการข้างเคียงของยา และต้องให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefit and Application)

เมื่อการให้ยา levothyroxine แบบสัปดาห์ละครั้งยังคงทำให้ระดับ FT_4, TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติในผู้ป่วยที่รับยาธัยรอยด์ฮอร์โมนในระยะต่อเนื่อง (maintenance treatment) โดยไม่มีอาการข้างเคียงแล้ว จะมีประโยชน์ในการที่จะนำไปใช้กับผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวที่มีปัญหาเรื่องความร่วมมือในการรับประทานยาทุกวัน หรือในรายที่ต้องการความสะดวกในการรับประทานยา รวมทั้งการให้ยาวิธีนี้ก็จะทำให้ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่แม่นยำมากขึ้นด้วย