

### บทที่ 3

#### ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับยาต้านธัยรอยด์กลุ่มไทโอนาไมด์ (thionamides)

ในปัจจุบัน การรักษาผู้ป่วยธัยรอยด์เป็นพิษมีอยู่หลายวิธี ขึ้นอยู่กับสาเหตุ เช่น การให้กินยาต้านธัยรอยด์ การผ่าตัด การให้กินน้ำแร่รังสีไอโอดีน แต่อย่างไรก็ตาม โดยเฉพาะใน Graves' disease การให้ยาต้านธัยรอยด์ก็ยังคงเป็นการรักษาหลักอันดับแรกในเกือบทุกประเทศทั่วโลก<sup>(6),(7)</sup> ยาต้านธัยรอยด์มีที่ใช้ในผู้ป่วยธัยรอยด์เป็นพิษในสภาวะต่างๆ ดังนี้

1. สามารถใช้เป็นยาตัวเดียวในการรักษาได้ โดยให้กินยานาน 1 ปีครึ่งถึง 2 ปีมักให้ในผู้ป่วย Graves' disease ที่มีอายุน้อย เช่น ในเด็กทารกและเด็กวัยรุ่น รวมถึงหญิงมีครรภ์และหญิงในระยะให้นมบุตร หรือใช้กับผู้ใหญ่ที่มีอาการเป็นพิษไม่มาก และขนาดของต่อมธัยรอยด์ไม่โตมาก

2. ให้ในผู้ป่วย Graves' disease ที่มีอาการทางตาาร่วมด้วยมากๆ (Graves' ophthalmopathy) เช่น ตาโปน มีการกลอกตาได้น้อยทำให้มองเห็นภาพซ้อน การรักษาโดยให้กินน้ำแร่รังสีไอโอดีน จะทำให้อาการทางตาแยลงได้<sup>(8)</sup> เพราะมีการปล่อยฮอร์โมนจากต่อมธัยรอยด์ออกมามากกว่าเดิมจากการทำลายเนื้อต่อมโดยน้ำแร่รังสีไอโอดีน

3. ให้เป็นการรักษาระยะสั้น ใช้ในผู้ป่วยที่ต้องการควบคุมอาการธัยรอยด์เป็นพิษให้น้อยลง ก่อนที่จะส่งไปทำการรักษาอื่นๆ ที่ให้ผลการรักษาที่ช้ากว่า เช่น การผ่าตัด, การกินน้ำแร่รังสีไอโอดีน

4. เป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยภาวะ thyroid storm ที่เกิดจากเหตุต่างๆ เนื่องจากเป็นภาวะที่รุนแรง ต้องการความรวดเร็วในการลดระดับฮอร์โมนของธัยรอยด์ ไม่สามารถใช้การรักษาอื่นได้เพราะความสามารถในการลดปริมาณของฮอร์โมนของธัยรอยด์ได้ผลช้ากว่ามาก โดยจะต้องให้ยาต้านธัยรอยด์ในขนาดสูง ร่วมไปกับการรักษาตามอาการอื่นๆ

ดังนั้น จึงจะเห็นได้ว่า ยาต้านธัยรอยด์มีความสำคัญมากต่อการรักษาโรคธัยรอยด์เป็นพิษ ในยุคปัจจุบันยาที่ใช้กันอยู่ คือ กลุ่มไทโอนาไมด์ (thionamides) ยากลุ่มนี้ที่ใช้กันอยู่ในประเทศไทย ได้แก่ propylthiouracil (PTU) ขนาดเม็ดละ 50 มิลลิกรัม และ methimazole (MMI) ขนาดเม็ดละ 5 มิลลิกรัม ซึ่งมีแต่เฉพาะในรูปแบบของยากินเท่านั้น ไม่มีในรูปแบบอื่น มีรายงานการใช้ intravenous methimazole อยู่บ้าง<sup>(9),(32)</sup> แต่ยังไม่มีการใช้ทางการรักษาทางคลินิก

### กลไกการออกฤทธิ์ของยาด้านธัยรอยด์

มีผลในการยับยั้งการสร้าง  $T_4$  และ  $T_3$  ใน thyroid follicular epithelium cells<sup>(11)</sup> โดยยาจะเป็น substrate ในการจับกับไอโอดีนด้วยเอนไซม์ thyroid peroxidase ชนิด iodinating intermediate (TPO -  $I_{ox}$ ) ทำให้ไอโอดีนที่ถูก oxidized นี้ หลุดออกมาจาก thyroglobulin ซึ่งเป็น storage pool ของไอโอดีน<sup>(12)</sup> ทำให้หยุดการสร้างฮอร์โมนโดยที่ไม่ได้ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ TPO<sup>(13)</sup> แต่ไม่ได้ยับยั้งการจับไอโอดีนของต่อมธัยรอยด์ หรือยับยั้งการปล่อยฮอร์โมนออกมาจากต่อมธัยรอยด์<sup>(14)</sup>

นอกจากยาจะมีผลต่อภายในต่อมธัยรอยด์แล้ว ยายังมีผลต่อภายนอกต่อมธัยรอยด์อีกด้วย โดยมีผลลดระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนในร่างกายด้วยกลไกอื่น ๆ รวมด้วย คือ ยับยั้งการเปลี่ยนรูปของ  $T_4$  ไปเป็น  $T_3$  (ขบวนการ peripheral conversion) โดยการยับยั้งเอนไซม์ 5'deiodinase ทำให้มีการลดลงของ peripheral conversion ซึ่งผลนี้จะพบได้เฉพาะในยา propylthiouracil เท่านั้น<sup>(15),(16)</sup> และผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้ลดกระบวนการสร้างภูมิคุ้มกันต้านทานต่อ thyrotropin receptor (TSH-R) ทำให้ anti TSH-R antibody titer ลดลง<sup>(17)</sup> ลดการตอบสนองของ lymphocyte ทั้งทางด้านปริมาณและ infiltration<sup>(18)</sup>

### เภสัชจลนศาสตร์

ขบวนการ metabolism ของยาค่อนข้างซับซ้อน เนื่องจากส่วนประกอบของยาจะออกฤทธิ์ภายในต่อมธัยรอยด์<sup>(19)</sup> ทั้งยา propylthiouracil และ methimazole สามารถถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร<sup>(9)</sup> ระดับยาสูงสุดในพลาสมาจะแปรผันตรงกับขนาดของยา และใช้เวลาหลังกินยาใน 1-2 ชั่วโมงในการขึ้นสู่ระดับสูงสุด<sup>(16),(20),(21)</sup> ยา propylthiouracil มีค่าครึ่งชีวิตนาน 75 นาที เมื่อกินในขนาด 300 มิลลิกรัม มีระดับยาสูงสุดอยู่ที่ 6 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรในพลาสมาด้วยวิธี RIA<sup>(14)</sup> และยา methimazole มีค่าครึ่งชีวิตนาน 4-6 ชั่วโมง เมื่อกินในขนาด 30 มิลลิกรัม จะมีระดับยาสูงสุดอยู่ที่ 0.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรในพลาสมาด้วยวิธี RIA<sup>(21)</sup> ในแง่ของระดับยาในต่อมธัยรอยด์ ยา methimazole อยู่ได้นานถึง 20 ชั่วโมง<sup>(22)</sup> ส่วนยา propylthiouracil จะสั้นกว่าเล็กน้อย<sup>(23),(24)</sup> ยา methimazole ส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปอิสระ จับกับโปรตีนเป็นส่วนน้อย ซึ่งต่างกับยา propylthiouracil ที่จะจับกับโปรตีนได้มาก

โดยรายละเอียดของยา methimazole คือ มีค่า bioavailability 95% ขับออกโดยไม่เปลี่ยนรูปแบบได้เพียง 7% ทางปัสสาวะ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีโรคไตจะมีผลต่อค่าครึ่งชีวิตของยา methimazole ได้ไม่มากนัก ยาจะถูก metabolised ที่ตับเป็นส่วนใหญ่กลายเป็น inactive

metabolite และมี active metabolite อย่างน้อย 1 ตัวคือ 3-methyl-2-thiohydantoin ซึ่งจะมีค่าครึ่งชีวิตนานถึง 9-13 ชั่วโมง ผู้ป่วยที่มีโรคตับจะทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยายาวนานขึ้นมาก ค่า volume of distribution เท่ากับ 0.6 L/kg. มีแต่เฉพาะยา methimazole เท่านั้นที่สามารถละลายได้อย่างอิสระใน neutral aqueous solutions ส่วนยา propylthiouracil เมื่อเปรียบเทียบกันแล้วจะไม่ละลายน้ำที่ pH ของร่างกาย<sup>(25)</sup>

### การใช้ยาเพื่อการรักษา

ในภาวะต่อมธัยรอยด์เป็นพิษจาก Graves' disease สามารถรักษาโดยใช้ได้ทั้งยา propylthiouracil หรือยา methimazole ตัวใดตัวหนึ่งก็ได้ ในคนไทยสามารถให้ยาในขนาดต่ำได้เมื่อเปรียบเทียบกับต่างประเทศ<sup>(26)</sup> โดยให้ยา PTU 50 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง หรือยา MMI 7.5-15 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นระยะเวลา 18-24 เดือน อาจให้ในระยะสั้นเพื่อให้ผู้ป่วยมีอาการของธัยรอยด์เป็นพิษน้อยลงก่อนที่จะไปทำการผ่าตัดหรือกินรังสีไอโอดีนต่อไป ถึงแม้ว่ายา PTU จะสามารถยับยั้งขบวนการ peripheral conversion ได้ แต่ในการศึกษาทางคลินิกไม่พบว่ายา PTU จะสามารถควบคุมอาการธัยรอยด์เป็นพิษได้เร็วกว่ายา MMI<sup>(27)</sup> ดังนั้น ในทางปฏิบัติในคลินิกธัยรอยด์จะนิยมให้ยา MMI มากกว่ายา PTU เพราะบริหารง่ายและสะดวก ให้รับประทานเพียงวันละมื้อเดียวได้ ผลข้างเคียงน้อยเนื่องจากใช้ยาในขนาดต่ำกว่า (ความแรงของยา MMI มีขนาดเป็น 10 เท่าของยา PTU<sup>(27)</sup> ในทางคลินิก) แต่ในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์หรือหญิงให้นมบุตร ควรให้เป็นยา PTU มากกว่าเนื่องจากตัวยามีความสามารถจับกับโปรตีนได้สูงกว่ามาก ทำให้ยาอาจผ่านรกไปสู่ทารกในครรภ์ได้น้อย อย่างไรก็ตาม ในรายงานระยะหลังพบว่าสามารถให้ยา MMI ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้โดยไม่มีผลเสียต่อแม่และเด็ก<sup>(27), (28)</sup>

ในภาวะ thyroid storm สามารถให้ได้ทั้งยา PTU และยา MMI แต่ยา PTU จะเป็นที่นิยมมากกว่าในด้านของการที่ยาสามารถยับยั้ง peripheral conversion ได้ ถึงแม้ในทางคลินิกจะยังไม่มียืนยันสนับสนุนว่า การใช้ยาใดจะมีผลดีกว่า<sup>(29)</sup> ในการรักษาภาวะ thyroid storm นี้ จะต้องให้ยาในขนาดสูง คือ PTU load 600 - 1,000 มิลลิกรัม แล้วตามด้วย 200-250 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง หรือให้ MMI 20 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง

### ผลข้างเคียงของยา

กลไกการเกิดผลข้างเคียงมีความเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน ในรายที่ได้ยา MMI จะเกี่ยวข้องกับขนาดของยา (dose – related) แต่สำหรับยา PTU ไม่พบว่ามีความเกี่ยวข้องกับขนาดที่ให้ (idiosyncrasy)<sup>(31)</sup> ลักษณะอาการมีตั้งแต่ ผื่น ไข้ ลมพิษ ปวดข้อ มี liver function test ผิดปกติ, จนถึงตับอักเสบรุนแรง (ในยา MMI จะมีความรุนแรงน้อยกว่าคือเป็น cholestatic type แต่ในยา PTU จะเป็น hepatitis type) และ agranulocytosis โดยเฉพาะ 2 กรณีหลังถือว่ามีอาการรุนแรงมากต้องหยุดยาด้านธัยรอยด์กลุ่มไทโอนามาไมด์ (thionamides) ทั้งหมดและเปลี่ยนไปให้การรักษาด้วยวิธีอื่น คือ ผ่าตัดต่อมธัยรอยด์ หรือ รับประทานน้ำแร่รังสีแทน แต่ถ้าอาการไม่มากนัก สามารถเปลี่ยนยาสลับระหว่างยา PTU กับ MMI ได้

เนื่องจากยาด้านธัยรอยด์กลุ่มไทโอนามาไมด์ (thionamides) ทั้ง PTU และ MMI มีแต่ในเฉพาะรูปแบบของยาเม็ด แม้จะมีรายงานการให้ MMI ในรูปแบบของยาฉีดบ้าง<sup>(9), (10)</sup> แต่ก็ยังไม่มีการผลิตออกมาในรูปแบบอื่นๆ การบริหารยาควรมีแต่ทางปากหรือใส่ทางสายให้อาหารทางจมูก (nasogastric tube) ดังนั้นในผู้ป่วยธัยรอยด์เป็นพิษหรือที่อยู่ในภาวะ thyroid storm เมื่ออยู่ในภาวะที่ทำให้ไม่สามารถรับการบริหารยาทางปากหรือสายยางให้อาหารได้ เช่น กรณีที่ได้รับการผ่าตัดช่องท้อง มีภาวะทางเดินอาหารอุดตัน หรือ เลือดออกในทางเดินอาหาร, มีระดับความรู้สึกตัวต่ำมาก หรือ ต้องงดเว้นอาหารทางปากเป็นระยะเวลาสั้นๆ ก็จะมีปัญหาในการรักษาควบคุมอาการของภาวะธัยรอยด์เป็นพิษได้ถ้าไม่ได้ยาด้านธัยรอยด์ ดังนั้น การให้ยาด้านธัยรอยด์ในทางอื่นนอกเหนือจากการบริหารทางปาก จึงมีความจำเป็นในการรักษาผู้ป่วยธัยรอยด์เป็นพิษที่ไม่สามารถให้ยาทางปากหรือสายยางทางจมูก