

บทที่ 3

ปริทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ในปี 1964 R. S. Bernstein และคณะ⁽⁴⁸⁾ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย 7 ราย โดย 2 รายได้รับการผ่าตัดต่อมธัยรอยด์ออกไปเนื่องจากโรคมะเร็งธัยรอยด์ ต้องได้รับธัยรอยด์ฮอร์โมนชนิดเฉย 4 รายได้รับ levothyroxine 0.3 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อรักษาก้อนเดียวของต่อมธัยรอยด์ (suppressive treatment) 1 ราย ได้รับ levothyroxine 0.3 มิลลิกรัมต่อวันเนื่องจากภาวะ lymphocytic thyroiditis ผู้ป่วยได้รับการตรวจระดับ thyroxine index (T_4I), protein – bound iodine (PBI), cholesterol, T_3 – resin uptake, free T_4 และ ^{131}I uptake ก่อนเริ่มการศึกษา (ในขณะที่ยังรับยา levothyroxine 0.3 มิลลิกรัมต่อวัน) หลังจากนั้นได้รับ levothyroxine 2.0 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียวต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 1 – 3 เดือน โดยในระหว่างนี้ ผู้ป่วยมาพบแพทย์ทุกสัปดาห์ เพื่อเจาะเลือดตรวจ T_4I , PBI, cholesterol, T_3 – resin uptake, free T_4 และหลังจากได้รับ levothyroxine สัปดาห์สุดท้ายแล้ว งดยาไป 1 สัปดาห์ จึงมาตรวจ ^{131}I uptake อีกครั้ง ผลการศึกษาพบว่า T_4I ในขณะที่รับยาสัปดาห์ละครั้ง มีค่าต่ำกว่าขณะรับยาทุกวันอย่างมีนัยสำคัญ 3 คน โดยค่าจะคงที่เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์แรกของการศึกษา PBI ขณะรับยาทุกสัปดาห์มีแนวโน้มต่ำกว่าขณะรับยาทุกวัน แต่ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเพียง 1 ราย ระดับ cholesterol ไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 วิธีการบริหารยา ส่วน T_3 – resin uptake แตกต่างกันเพียง 1 ราย แสดงให้เห็นว่าการตรวจนี้ไม่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนในเลือด อย่างไรก็ตาม ผล ^{131}I uptake นั้นพบว่าผู้ป่วยทุกรายมีค่าต่ำกว่า 5% และมีค่าเท่ากับหรือต่ำกว่าค่าขณะที่รับยาทุกวัน แสดงว่าการรับประทานยาสัปดาห์ละครั้งนั้นสามารถกดการหลั่ง TSH ได้ดี ในระหว่างการศึกษานี้ผู้ป่วยทุกรายไม่มีอาการของ hyperthyroidism ในช่วงวันแรก ๆ ของสัปดาห์ภายหลังรับประทานยา และไม่มีอาการของ hypothyroidism ในช่วงท้ายของสัปดาห์เช่นกัน ผู้ป่วยทุกรายอยู่ในภาวะ euthyroidism จากการศึกษาสรุปได้ว่าการให้ยา levothyroxine สัปดาห์ละครั้งนั้นมีความปลอดภัย และได้ผลในการลดระดับฮอร์โมนในผู้ป่วยที่มีภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำที่มีอายุน้อยแต่ขนาดของยาที่ให้สัปดาห์ละครั้ง อาจไม่เท่ากับขนาดยาที่ได้รับทุกวันมาคำนวณเป็นขนาดยาต่อสัปดาห์ต้องมีการปรับขนาดยาต่อไป

ในปี 1970 M.S.Wallack และคณะ⁽⁴⁹⁾ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบผล ^{131}I uptake ก่อนและหลังการใช้ levothyroxine 3.0 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียวเทียบกับผล ^{131}I uptake จากการให้ triiodothyronine (T_3) suppression test ซึ่งต้องรับประทานยา triiodothyronine ทุกวัน เป็นเวลา 8 วัน ในการวินิจฉัยภาวะธัยรอยด์เป็นพิษ ในการศึกษาี้ทำเป็น 3 ขั้นตอน คือ ขั้นตอนที่ 1 ศึกษา

ในคนที่มีความภาวะ euthyroidism 20 คน และคนที่มีความภาวะ Graves' disease 20 คน โดยใช้ levothyroxine 3.0 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว ติดตาม ^{131}I uptake ก่อน และหลังรับยา พบว่าค่าที่ได้ใน 2 กลุ่มแตกต่างกันอย่างชัดเจน ไม่มีอาการของ hyperthyroidism เกิดมากขึ้นในผู้ป่วย Graves' disease ขั้นตอนที่ 2 เป็นการศึกษาในคนที่มีความภาวะ euthyroidism 4 คน โดยเปรียบเทียบผล ^{131}I uptake ก่อนและหลัง การทำ T_3 suppression test และ levothyroxine 3.0 มิลลิกรัมครั้งเดียวในคน ๆ เดียวกัน พบว่า ค่าที่ได้ไม่ต่างกัน ขั้นตอนที่ 3 เป็นการศึกษาผลการใช้ levothyroxine 3.0 มิลลิกรัมครั้งเดียวในคนที่ euthyroidism 6 คน พบว่า ซีพวขณะนอนหลับ achilles tendon reflex time ไม่แตกต่างจากก่อนได้รับยา แต่ระดับ cholesterol ลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญหลังได้รับยา สรุปได้ว่าการใช้ single T_4 suppression test อาจใช้แทน T_3 suppression test ได้ และการให้ levothyroxine ในขนาดสูงถึง 3.0 มิลลิกรัมนั้นไม่ก่อให้เกิดอาการข้างเคียง

ในปี 1974 C.B.Sekadde และคณะ⁽⁵⁰⁾ ได้ศึกษาระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนภายหลังการรับประทานยา L - thyroxine ขนาด 1.4 มิลลิกรัม ต่อพื้นที่ผิว 1 ตารางเมตร ต่อสัปดาห์ ในคน 7 คน (2 คน เป็น congenital hypothyroidism, 3 คน เคยได้รับการผ่าตัดต่อมธัยรอยด์โดยที่เป็นคนตั้งครรรภ์ 1 คน, และ 2 คนเป็นอาสาสมัครที่อยู่ในภาวะ euthyroid ก่อนเข้าสู่การศึกษา) โดยเจาะเลือดที่ 0, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 ชั่วโมง และทุกวันจนครบสัปดาห์เป็นเวลา 2 สัปดาห์ พบว่า ระดับ T_4 สูงสุดที่ 2 - 4 ชั่วโมงหลังรับประทานยา (8 ชั่วโมงในคนตั้งครรรภ์) และมีค่าสูงกว่าค่าปกติในช่วงครึ่งแรกของสัปดาห์แล้วลดลงสู่ค่าปกติในช่วงครึ่งหลัง ส่วนระดับ T_3 เป็นเช่นเดียวกับ T_4 แต่ในสัปดาห์ที่ 2 จะเข้าสู่ค่าปกติเร็วกว่า T_4 การดูดซึมของยาประมาณ 31 - 63%

เมื่อทดลองใช้ขนาดยา 1.1 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิว 1 ตารางเมตร แทน พบว่า T_4 สูงสุดที่เวลาเท่าเดิม แต่สูงกว่าค่าปกติเพียง 2 วันแรก หลังจากนั้นค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติจนครบสัปดาห์ ส่วน T_3 อยู่ในเกณฑ์ปกติตลอด การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการให้ยา thyroxine สัปดาห์ละครั้งนั้นจะมีระดับ T_4 สูงกว่าปกติในช่วง 2 - 3 วันแรก แล้วลดลงสู่ปกติ ดังนั้นการให้ยารูปแบบนี้มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจอยู่เดิม ส่วนขนาดของยาที่เหมาะสมคือ 1.0 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิว 1 ตารางเมตร ต่อสัปดาห์ ซึ่งสูงกว่า 7 เท่าของขนาดยาต่อวันที่ Stock และคณะ⁽⁵⁾ ได้แนะนำไว้ (0.4 - 0.8 มิลลิกรัม ต่อตารางเมตรต่อสัปดาห์)

ในปี 1975 Zechmann และคณะ⁽⁵¹⁾ ได้ศึกษาการดูดซึมและเภสัชจลนศาสตร์ ของการให้ยา L - thyroxine ครั้งเดียวในปริมาณมากในมนุษย์ โดยได้ทำการศึกษาในคนที่ เป็น euthyroid 10 คน รับประทานยา T_4 ในขนาด 250 - 2500 ไมโครกรัมที่ผสมกับ ^{131}I thyroxine 250 ไมโครคูรี (μCi) ติดตามการขับของยาทางอุจจาระ ปัสสาวะเป็นเวลา 4 - 5 วัน ดูผล ^{131}I uptake และเจาะเลือดดูระดับ T_4 , T_3 TSH ผลการศึกษาพบว่าระดับ T_4 และ T_3 เพิ่มขึ้นภายหลังรับประทานยา T_4

โดยยา T_4 ที่ขนาด 2,500 ไมโครกรัมทำให้ระดับ T_4 ขึ้นสูงกว่าปกติระยะเวลาหนึ่ง แต่ T_3 เพิ่มสูงขึ้น ในขอบเขตของค่าปกติ (upper limit) การจับของ T_4 ของอุจจาระในขนาดยา 250 ไมโครกรัม น้อยกว่าในขนาดยาที่สูง และ T_4 จะจับกับ TBG เพิ่มมากขึ้น จนถึงขนาดยา 1000 ไมโครกรัม T_4 ในขนาดยาที่สูงจะมี metabolize เร็วกว่าในขนาดยาที่ต่ำกว่า การศึกษานี้ได้สรุปไว้ 4 อย่าง คือ

1. T_4 ในขนาดสูงมาก ๆ ครั้งเดียว (2,500 – 3,000 ไมโครกรัม) จะถูกดูดซึมในทางเดินอาหารน้อยกว่าขนาดยาในระดับปกติ
2. การทำลายของยา T_4 ในขนาดสูง จะเกิดเร็วกว่าในขนาดยาต่ำ ๆ
3. การจับของ T_4 กับ TBG ที่เพิ่มมากขึ้นทำให้ไม่เกิดอาการข้างเคียง ภายหลังจากได้รับยา thyroxine ในขนาดสูงครั้งเดียว
4. การให้ยา thyroxine ครั้งเดียวในขนาด 500 ถึง 1,000 ไมโครกรัม สามารถใช้ในการรักษาผู้ป่วยได้

ในปี 1976 Bauhofer และคณะ⁽⁵²⁾ ได้ศึกษา การให้ L – thyroxine 1 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้ง ในการรักษาคอพอกไม่เป็นพิษ และใช้เพื่อป้องกันการกลับเป็นคอพอกใหม่หลังการผ่าตัดต่อมธัยรอยด์ ในผู้ป่วย 37 คน ติดตามนาน 3 เดือน โดยวัดระดับของ T_4 , T_3 และ TSH หลังการทำ TRH stimulation น้ำหนักของต่อมธัยรอยด์ทั้งก่อนและระหว่างการให้ยาสัปดาห์ละครั้ง รวมทั้งดูผล ^{131}I uptake ที่ 24 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่า ระดับของ T_4 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่ยังคงอยู่ในเกณฑ์ปกติ ระดับ T_3 ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ^{131}I uptake มีค่าต่ำที่ 18% และการตอบสนองของ TSH ต่อ TRH ลดลงอย่างชัดเจน ขนาดของคอพอกไม่เป็นพิษลดลง และเนื้อธัยรอยด์ที่เหลือหลังผ่าตัดไม่มีการเพิ่มขนาด มีผู้ป่วย 4 คนมีอาการของธัยรอยด์เป็นพิษในช่วง 1 – 2 วันหลังได้รับยา L – thyroxine การศึกษานี้สรุปว่าผลของการรักษาแบบสัปดาห์ละครั้งไม่แตกต่างจากการรักษาวิธีอื่น

ในปี 1978 Wenzel⁽⁵³⁾ ได้รายงานการใช้ L – thyroxine เข้าหลอดเลือดดำสัปดาห์ละครั้ง ในผู้ป่วยหญิง 58 ปี ที่มีปัญหาเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร ร่วมกับมีภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำปฐมภูมิ ผู้ป่วยรายนี้ต้องการให้ยารับประทานในขนาดสูง ทั้งชนิด L – thyroxine หรือยาผสมระหว่าง L – thyroxine ร่วมกับ L – triiodothyronine ภายหลังจากให้ L – thyroxine เข้าหลอดเลือดดำ ในขนาด 2 มิลลิกรัม ทุกสัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์ อาการและผลเลือดของผู้ป่วยกลับมาเป็นภาวะ euthyroid และสามารถรับประทานยาธัยรอยด์สัปดาห์ละครั้งได้

ในปี 1979 Roher และคณะ^(54, 55) ได้ศึกษาเปรียบเทียบการให้ thyroxine ในการป้องกันคอพอกกลับเป็นซ้ำหลังการผ่าตัด โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 30 คน ได้รับ LT_4 1 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้ง กลุ่มที่ 2 31 คน ได้รับ LT_4 0.1 มิลลิกรัมทุกวัน ติดตามนาน 52 สัปดาห์ พบว่า การให้ยาสัปดาห์ละครั้งมีประสิทธิภาพเท่า ๆ กับการให้ยาแบบทุกวัน และไม่มีอาการข้างเคียง

ในปี 1994 Scott A Rivkees และคณะ⁽⁵⁶⁾ ได้รายงานผู้ป่วยอายุ 11 เดือนที่มี congenital hypothyroidism ตั้งแต่อายุ 1 เดือน และได้รับการรักษาด้วยการให้ levothyroxine สัปดาห์ละครั้ง ในขนาด 175 – 250 ไมโครกรัม โดยพยาบาลมาโดยตลอด พบว่าผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงของภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำ (cretinism) อย่างชัดเจน ระดับ TSH สูงกว่าปกติตลอด ส่วนค่า T_4 ใน 2 วัน หลังรับยาประจำสัปดาห์มีค่าสูงกว่าค่าปกติและช่วงท้ายสัปดาห์จะมีค่าต่ำกว่าปกติ ผู้ป่วยรายนี้ภายหลังได้เสียชีวิตจากการติดเชื้อทางเดินหายใจและเมื่อตรวจศพพบว่าสมองมีขนาดเล็กกว่าอายุและฝ่อก่อนวัย จากรายงานนี้สรุปว่าการที่มีธัยรอยด์ฮอร์โมนต่ำในช่วงท้ายของสัปดาห์เป็นผลทำให้เกิดอาการและอาการแสดงของภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำ (cretinism) ในผู้ป่วยรายนี้

ในปีเดียวกัน Walch⁽⁵⁷⁾ ได้รายงานผู้ป่วยชาย 26 ปี เป็น schizophrenia ร่วมกับมีภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำปฐมภูมิ ผู้ป่วยมีปัญหาเรื่องความร่วมมือในการบริหารยาธัยรอยด์ฮอร์โมนทุกวัน เมื่อให้ยา LT_4 ขนาด 0.875 มิลลิกรัม ทุกสัปดาห์ และติดตามนาน 8 เดือน พบว่า TSH กลับมาเป็นปกติ และไม่มีอาการข้างเคียงใด ๆ

ในปี 1997 Stefan K Grebe และคณะ⁽⁵⁹⁾ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลการให้ยา levothyroxine สัปดาห์ละครั้ง โดยให้ขนาด 7 เท่า ของขนาดต่อวันที่ใช้อยู่เดิม เทียบกับการให้ยาทุกวัน ในผู้ป่วยภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำที่ได้รับการรักษามาแล้วจนอยู่ในภาวะธัยรอยด์ปกติ (euthyroidism) และรับยาขนาดคงที่มาอย่างน้อย 3 เดือน ทั้งหมด 12 คน เป็นการศึกษาแบบ randomized crossover trial วัดผลโดยดูค่าระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนที่ 0, 1, 2, 4, 8, 24 ชั่วโมงหลังรับประทานยา และหลังครบ 6 สัปดาห์ในแต่ละวิธี รวมทั้งมีการตรวจระดับไขมัน การทำงานของตับและกระดูก และตรวจคลื่นเสียงหัวใจเพื่อประเมินผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนในระดับเนื้อเยื่อ โดยตรวจก่อนเริ่มรับยา 1 วันหลังรับยา และเมื่อครบ 6 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าการให้ยาสัปดาห์ละครั้งจะมีค่า TSH สูงกว่า FT_4 และ FT_3 ต่ำกว่าการให้ยารวันละครั้ง ผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนในระดับเนื้อเยื่อพบเพียงระดับ cholesterol ขณะให้ยาสัปดาห์ละครั้ง ที่ 0 ชั่วโมง มีค่าสูงกว่าเล็กน้อยเมื่อเทียบกับขณะรับยาทุกวัน นอกนั้นไม่แตกต่างกัน ค่าสูงสุด (peak) ของ FT_4 และ FT_3 ภายหลังจากการให้ยาสัปดาห์ละครั้งสูงกว่าขณะให้ทุกวัน ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของอาการข้างเคียงรวมถึงการทำงานของหัวใจ สรุปผลการศึกษาครั้งนี้คือ การให้ยา levothyroxine สัปดาห์ละครั้ง ใช้ได้ผล มีความปลอดภัยและไม่มีอาการข้างเคียงเมื่อเทียบกับการให้ยารวันละครั้ง แต่ขนาดของยาที่ให้ควรมากกว่า 7 เท่าของขนาดยาต่อวันที่ใช้อยู่เดิม ข้อเสียของการศึกษาครั้งนี้ ไม่มีการวัดระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนในวันที่ 1 – 7 หลังการให้ยาประจำสัปดาห์ทำให้ไม่สามารถบอกถึงอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นในช่วงเวลาดังกล่าวได้ รวมถึงจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษามีจำนวนน้อยไป

จากข้อมูลทั้งหมดข้างต้น แม้ว่าผลการศึกษาล้วนใหญ่ได้ผลดีพอควร มีความปลอดภัย แต่การศึกษายังมีจำนวนน้อย ผู้ป่วยในแต่ละการศึกษาไม่มากนัก การศึกษาระยะแรก ๆ ไม่ได้มีการวัดระดับ TSH ซึ่งเป็นตัวชี้วัดที่สำคัญในการเปลี่ยนแปลงสถานะธัยรอยด์ฮอร์โมน รวมทั้งไม่ได้มีการวัดระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนในระหว่างสัปดาห์ว่ามีการเปลี่ยนแปลงอย่างไร จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการบริหารยาโดยวิธีดังกล่าว