

การพัฒนาความสามารถในการออกกำลังกายของผู้ป่วย  
ฮัยเปอร์ธัยรอยด์โดยใช้ยาต้านเบต้า

นางสาวชนิทรนันท์ ฮาดดา

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเวชศาสตร์การกีฬา หลักสูตรเวชศาสตร์การกีฬา


คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2543

ISBN 974-346-613-4.

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

IMPROVEMENT IN EXERCISE CAPACITY IN HYPERTHYROID PATIENTS  
BY BETA-BLOCKER AGENTS



Miss Chanitnant Hadda

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Sport Medicine  
Program of Sports Medicine

Faculty of Medicine  
Chulalongkorn University  
Academic Year 2000  
ISBN 974-346-613-4.

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การพัฒนาความสามารถในการออกกำลังกายของผู้ป่วย ฮัยเปอร์ธัยรอยด์โดยใช้ยาต้านเบต้า
โดย	นางสาว ชนิตรนันท์ ฮาดดา
ภาควิชา	เวชศาสตร์การกีฬา
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมพงษ์ สุวรรณวัลย์กร
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม (ถ้ามี)	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมพล สงวนรังศิริกุล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย  
เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
( ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล )

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
( รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประสงค์ ศิริวิริยะกุล )

..... อาจารย์ที่ปรึกษา  
( ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมพงษ์ สุวรรณวัลย์กร )

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม (ถ้ามี)  
( ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมพล สงวนรังศิริกุล )

..... กรรมการ  
( ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ดุจใจ ชัยวานิชศิริ )

..... กรรมการ  
( รองศาสตราจารย์ สุพีชา วิทยเลิศปัญญา )

ชินดิรันนัทร ฮาดดา : การพัฒนาความสามารถในการออกกำลังกายของผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์โดยใช้ยาต้านเบต้า ( Improvement in Exercise Capacity in Hyperthyroid Patients by Beta-blocker Agents ) อ. ที่ปรึกษา : ผศ.นพ. สมพงษ์ สุวรรณวัลย์กร, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผศ.นพ. สมพล สงวนรังศิริกุล, 89 หน้า. ISBN 974-346-613-4.

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ ศึกษาถึงผลของยา propranolol และ carvedilol ต่อการเพิ่มความสามารถในการออกกำลังกายของผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา และ ศึกษาถึงความแตกต่างระหว่างผลของยา propranolol และ carvedilol จำนวนทั้งสิ้น 38 คน ซึ่งมีอายุระหว่าง 15-50 ปี คัดเลือกเข้าการทดลองโดยต้องมีระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนในเลือด  $FT_3$  และ  $FT_4$  สูงกว่าปกติ และมีระดับ TSH น้อยกว่าปกติ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม และจัดให้ได้รับยา placebo (n=11), propranolol (n=13) carvedilol (n=14) ควบคู่ไปกับยาต้านธัยรอยด์ โดยใช้ double blind control trial นำผู้ป่วยมาทดสอบความสามารถในการออกกำลังกายที่สัปดาห์ที่ 0, 2 และ 6 หลังจากได้รับยา ผลการทดลองพบว่า ในทุกกลุ่มมีระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนลดลงเมื่อทำการตรวจที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างแต่ละกลุ่มพบว่าระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนในเลือดลดลงไม่แตกต่างกัน การทดสอบความสามารถในการออกกำลังกาย พบว่า อัตราการเต้นของหัวใจขณะพักและขณะออกกำลังกายมีอัตราลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 ในกลุ่มของ propranolol ( $p < 0.01$ ) และ carvedilol ( $P < 0.01$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo และพบว่าการเพิ่มขีดความสามารถในการเพิ่มอัตราการหายใจได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 2 ( $p < 0.05$ ) ส่วน  $VO_2 / HR$  เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มของ propranolol ( $p < 0.05$ ) และ carvedilol ( $p < 0.05$ ) และในกลุ่ม placebo ก็เพิ่มขึ้นเช่นกัน แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มพบว่าการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของกลุ่ม carvedilol เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo ( $p < 0.05$ ) อัตราการใช้ออกซิเจนของร่างกายไม่แตกต่างกันในทุกกลุ่ม ดังนั้นจากผลการวิจัยสรุปได้ว่า ยาต้านเบต้ามีผลในการเพิ่มความสามารถในการออกกำลังกายของผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์ได้ในช่วง submaximum exercise แต่ผลของยา propranolol และ ยา carvedilol ต่อการออกกำลังกายนั้นไม่แตกต่างกัน

หลักสูตร เวชศาสตร์การกีฬา  
สาขาวิชา เวชศาสตร์การกีฬา  
ปีการศึกษา 2543

ลายมือชื่อนิติ  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

## 4075214530 : MAJOR SPORT MEDICINE

KEY WORD: HYPERTHYROIDISM / THYROTOXICOSIS / PROPRANOLOL / CARVEDILOL / EXERCISE CAPACITY / EXERCISE TOLERANCE

CHANITNANT HADDA : IMPROVEMENT IN EXERCISE CAPACITY IN HYPERTHYROID PATIENTS BY BETA-BLOCKING AGENTS. THESIS ADVISOR : ASSIST. PROF. SOMPONGSE SUWANVALAIKORN, M.D., M.Sc. THESIS COADVISOR : ASSIST. PROF. SOMPOL SANGUANRUNGSIRIKUL, M.D., M.Sc. 89 pp. ISBN 974-346-613-4.

Exercise tolerance and capacity are usually reduced in hyperthyroid subjects and are probably related to sympathetic nervous system dysfunctions. Beta-blocking agents have been prescribed for relieving hyperadrenergic symptoms for many years. However, whether these agents can improve the exercise tolerance and capacity remained controversy. To study the effect of two different beta-blockers: propranolol (beta-blockade) and carvedilol (beta and alpha-blockade) upon exercise capacity and tolerance in hyperthyroid subjects. A total of 38 hyperthyroid patients, aged 15-50 years were enrolled. All were prescribed anti-thyroid drugs (methimazole 10 mg) combined with one of the followings : placebo tablet (n=11), propranolol (40 mg/day, n=13), and carvedilol (25 mg/day, n=14). Exercise capacity and tolerance was performed by a standard protocol (using cardiopulmonary exercise test ) at 0, 2 and 6 weeks. There was no significant decreases in serum free thyroid hormones among each group. At 2 and 6 weeks after treatment, thyroid hormones level were decreased significantly in all three groups. Resting heart rate and peak exercise heart rate decreased significantly at week 2 and 6 in both propranolol (p<0.01) and carvedilol (p<0.01) groups compared to placebo group.  $VO_2/HR$  were significant increased in propranolol (p<0.05) and carvedilol (p<0.05) compared to placebo. No differences in  $VO_{2peak}$  among different group. However, there was no statistical significant differences in all exercise parameter between propranolol and carvedilol. In conclusion, exercise capacity and tolerance in hyperthyroid patients are improving by beta-blocking agents. No significant differences between propranolol and carvedilol in term of improving exercise capacity and tolerance were observed.

Program of Sports Medicine Student' signature.....

Field of study Sports medicine Advisor's signature.....

Academic year 2000 Co-advisor's signature.....

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยดีเนื่องจากได้รับความอนุเคราะห์และความช่วยเหลือจากคณาจารย์และบุคลากรหลายท่าน ขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างยิ่งในความกรุณาของท่าน ผศ.นพ.สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และ ผศ.นพ.สมพล สงวนรังศิริกุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ผู้ซึ่งได้กรุณาให้คำปรึกษาและควบคุมงานวิจัย พร้อมทั้งได้ให้คำแนะนำในด้านต่างๆเป็นอย่างดี ตลอดจนให้ความช่วยเหลือตลอดระยะเวลาของการทำงานวิจัย เพื่อแก้ไขข้อบกพร่องในด้านต่างๆเป็นอย่างดี รวมทั้งได้กรุณาช่วยแก้ไขวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ให้สำเร็จสมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณผู้ปวยสัชเปอรร์ธัยรอยด์และครอบครัวทุกท่านที่ได้สละเวลาและให้ความร่วมมือในการเข้าร่วมทำการวิจัยและมาทำการทดสอบสมรรถภาพการออกกำลังกายตามกำหนดเวลาเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณ ร.ต.อ.ฉวีวรรณ ดีช่วย , คุณจิรภา น้ำคนาปต์ , คุณวุฒิมิพร สุวรรณกุล คุณสุภา จอมแจ้ง และเพื่อนทุกท่านที่ได้คอยเป็นกำลังใจและช่วยเหลือให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่ตึก ภปร.ชั้น3 แผนกต่อมไร้ท่อ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ได้ให้ความร่วมมือและอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูล

ขอขอบคุณ คุณโสภิตศจี ปราสาทรัตน์ ที่ได้ให้ความอนุเคราะห์ในการตรวจวัดระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนในเลือด

สุดท้ายนี้ ขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงสำหรับ คุณพ่อ คุณแม่ ครู-อาจารย์ ทุกท่าน ที่เคยอบรมสั่งสอนข้าพเจ้าและเป็นผู้ที่ให้ความเข้าใจและความช่วยเหลือในด้านการศึกษามาโดยตลอด

## สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญภาพ.....	ฌ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
2.1 ความรู้พื้นฐานของต่อมธัยรอยด์.....	6
2.2 ภาวะต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ.....	15
2.3 โรคแทรกซ้อนของภาวะต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ( ฮัยเปอร์ธัยรอยด์ ).....	22
2.4 ผลของการออกกำลังกายต่อการเปลี่ยนแปลงระดับธัยรอยด์ฮอร์โมน... ..	24
2.5 ผลของภาวะฮัยเปอร์ธัยรอยด์ต่อการออกกำลังกาย.....	25
2.6 ยาต้านเบต้า.....	27
propranolol.....	31
carvedilol.....	31
2.7 ผลของต้านเบต้าต่อภาวะฮัยเปอร์ธัยรอยด์.....	33
3. วิธีดำเนินการวิจัย.....	35
4. ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	40
5. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	68
รายการอ้างอิง.....	75
ภาคผนวก ก.....	82
ภาคผนวก ข.....	84
ภาคผนวก ค.....	85
ภาคผนวก ง.....	86
ภาคผนวก จ.....	87
ภาคผนวก ฉ.....	88
ประวัติผู้วิจัย.....	89



## สารบัญตาราง (ต่อ)

ตาราง	หน้า
1.1 ตารางแสดงการเลือกทดสอบ thyroid function test.....	18
1.2 ตารางแสดงการแปลผล thyroid function test.....	18
4.1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของประชากร.....	40
4.2 แสดงผลของระดับ thyroxine ก่อนเริ่มการทดสอบในแต่ละกลุ่ม.....	41
4.3 แสดงผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับ thyroxine ในเลือดของแต่ละกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 0,2 และ 6.....	42
4.4 แสดงผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของน้ำหนักที่สัปดาห์ที่ 0,2 และ 6.....	46
4.5 แสดงผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของพารามิเตอร์ที่ใช้วัด ความสามารถในการออกกำลังกายของแต่ละกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 0,2,6.....	48
4.6 แสดงผลการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา ด้านเบต้าแต่ละกลุ่มของระดับ $FT_3$ ในเลือดที่สัปดาห์ที่ 0,2 และ 6.....	57
4.7 แสดงผลการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา ด้านเบต้าแต่ละกลุ่มของระดับ $FT_4$ ในเลือดที่สัปดาห์ที่ 0,2 และ 6.....	58
4.8 แสดงผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของน้ำหนักระหว่างผู้ป่วย ที่ได้รับยาด้านเบต้าแต่ละกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 0,2 และ 6.....	59
4.9 แสดงผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของอัตราการเต้นของหัวใจ ขณะพักระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านเบต้าแต่ละกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 0,2 และ 6.....	60
4.10 แสดงผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของอัตราการเต้นของหัวใจ ขณะออกกำลังกายระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านเบต้าแต่ละกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 0,2 และ 6.....	61
4.11 แสดงผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของ $VO_2$ /HR ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านเบต้าแต่ละกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 0,2 และ 6.....	63
4.12 แสดงผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของอัตราการงาน ( work rate ) ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านเบต้าแต่ละกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 0,2 และ 6.....	64
4.13 แสดงผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของอัตราการใช้ออกซิเจนของร่างกาย ( $VO_2$ peak ) ขณะออกกำลังกายระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านเบต้าแต่ละกลุ่ม ที่สัปดาห์ที่ 0,2 และ 6.....	65



## สารบัญ (ต่อ)

บทที่

หน้า

- 4.14 แสดงผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของระยะเวลาในการออกกำลังกาย  
( exercise duratuion ) ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเบาแต่แต่ละกลุ่ม  
ที่สัปดาห์ที่ 0,2 และ 6.....66
- 4.15 แสดงผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของประสิทธิภาพในการทำงาน  
( $\Delta VO_2/\Delta WR$ ) ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเบาแต่แต่ละกลุ่ม  
ที่สัปดาห์ที่ 0,2 และ 6.....67



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ฮัยเปอร์ไทรอยด์หรือภาวะไทรอยด์เป็นพิษ เป็นภาวะหนึ่งทางการแพทย์ที่มีความสำคัญเพราะมีผลต่อการดำเนินชีวิตของผู้ป่วย ซึ่งพบในกลุ่มประชากรเพศหญิงประมาณร้อยละ 2 และพบในกลุ่มประชากรเพศชายประมาณร้อยละ 0.2 (Neil et al., 1998) และพบว่าเพศหญิงมีโอกาสเป็นฮัยเปอร์ไทรอยด์ได้มากกว่าเพศชายในอัตราส่วน หญิง : ชาย เท่ากับ 6.6 : 1 (Maccocci et al., 198) ภาวะไทรอยด์เป็นพิษเป็นภาวะที่มีระดับไทรอยด์ฮอร์โมน ( l-thyroxine ( $T_4$ ) และ triiodothyroxine ( $T_3$ ) ) ในเลือดสูง เกิดจากต่อมไทรอยด์สร้างฮอร์โมนมากขึ้น หรือมีการทำลายต่อมไทรอยด์ ทำให้มีการปล่อยไทรอยด์ฮอร์โมนออกมาในกระแสเลือดมาก ส่งผลให้เกิดอาการและอาการแสดงเนื่องจากเมตาบอลิซึมสูง ได้แก่ เหนื่อย ใจสั่น มือสั่น น้ำหนักลด รับประทานอาหารเก่ง เหงื่อออกมาก โมโหง่าย หงุดหงิด นอนไม่หลับ เป็นต้น ส่วนอาการแสดงพบว่าผู้ป่วยมีลักษณะหลุกหลิก กระสับกระส่ายไม่อยู่นิ่ง มือสั่นขณะยื่นแขนไปข้างหน้า ผิวหนังนูนขึ้น มืออุ่น ชีพจรเต้นเร็ว เป็นต้น สาเหตุที่พบบ่อยได้แก่ Graves'disease ซึ่งเป็นโรคที่เกิดจาก autoimmune และยังเกิดจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น Thyroiditis เป็นต้น การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบระดับของไทรอยด์ฮอร์โมนในเลือดสูง แต่ระดับ TSH ( thyriod stimulating hormone ) ต่ำ ( Braverman and Utiger, 1996 ) ในด้านการรักษามี 3 วิธี คือ การรับประทานยา การผ่าตัดและรังสีรักษา ซึ่งเมื่อติดตามผลระยะยาวแล้วพบว่าผู้ป่วยสามารถกลับมาเป็นฮัยเปอร์ไทรอยด์ได้อีก ซึ่งถ้ารับประทานยาสามารถกลับมาเป็นฮัยเปอร์ไทรอยด์ได้อีกร้อยละ 60 การผ่าตัดร้อยละ 20-30 ( Takaichi et al., 1989 ) ในปัจจุบันได้มีการนำการออกกำลังกายมาเป็นส่วนร่วมในการรักษาโรคต่างๆ ในภาวะฮัยเปอร์ไทรอยด์ก็เช่นเดียวกันได้มีหลายการศึกษาที่ศึกษาแล้วพบว่าการออกกำลังกายสามารถลดระดับไทรอยด์ฮอร์โมนลงได้ ( Balsum and Leppo , 1975 ; Pakalinen et al., 1988,1991 ) ดังนั้นเพื่อให้ผู้ป่วยฮัยเปอร์ไทรอยด์สามารถควบคุมระดับไทรอยด์ฮอร์โมนให้คงที่จึงควรให้ออกกำลังกายควบคู่ไปกับการรักษา แต่ผู้ป่วยมีความสามารถในการออกกำลังกายได้น้อยเนื่องจากภาวะนี้ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะต่างๆที่สำคัญและมีผลต่อการออกกำลังกายโดยเฉพาะระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ชีพจรเต้นเร็ว หัวใจเต้นผิดจังหวะ หัวใจห้องล่างซ้ายโต (Gomberg and William.1998 ; Gerald et al.,1990 ) เป็นต้น ระบบหายใจ เช่น มีกล้ามเนื้อที่ช่วยในการหายใจอ่อนแรง รูปแบบการหายใจเร็ว, ตื้น , หายใจลำบาก ( Kendrick et al., 1988 ) ส่วนระบบกล้ามเนื้อลายพบว่า กล้ามเนื้อฝ่อลีบและล้าได้ง่าย

เนื่องจากการเพิ่มอัตราการสลายโปรตีนและกลัยโคเจน ลดการทำงานของเอ็นไซม์ อ็อกซีเดทีฟ เพิ่มการทำงานของเอ็นไซม์ กลัยโคลิติก ในกล้ามเนื้อซึ่งเกี่ยวข้องกับเมตะบอลิสมของไขมันและคาร์โบไฮเดรต ( Martin et al., 1991; McAllister et al., 1995 )

ในปัจจุบันได้มีการนำยาต้านเบต้าโดยเฉพาะ propranolol มาใช้รักษาร่วมกับต้านธัยรอยดีในรายที่มีอาการซึ่งเกิดจากการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกมาก ( Geffner and Hershman, 1992; Singer et al., 1990 ) เช่น ใจสั่น มือสั่น เป็นต้น ซึ่งสามารถลดอาการเหล่านี้ได้เร็วขึ้น แต่ได้มีการศึกษาถึงผลของยา propranolol ต่อการออกกำลังกายพบว่ามีความสามารถในการออกกำลังกายลดลงเพราะเป็นยาที่มีผลปิดกั้นทั้งตัวรับ  $\beta_1$  ที่หัวใจ และตัวรับ  $\beta_2$  ที่หลอดเลือดและหลอดเลือด ทำให้ลดปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจในหนึ่งนาที ลดการสลายไขมันและกลัยโคเจนในตับและกล้ามเนื้อ ( Head et al., 1996; Head et al., 1997 ) ทำให้กล้ามเนื้ออ่อนล้าได้ง่าย ปัจจุบันได้มีการพบยาต้านเบต้าตัวใหม่คือ carvedilol ซึ่งเป็นยาต้านเบต้าที่มีผลปิดกั้น ทั้งตัวรับ  $\beta_1$  และตัวรับ  $\beta_2$  รวมทั้งตัวรับ  $\alpha_1$  ส่งผลให้หลอดเลือดขยายตัว ซึ่งเชื่อว่าทำให้ปริมาณเลือดที่หัวใจบีบตัวต่อนาทีไม่ลดลงหรืออาจเพิ่มขึ้น เพราะยาช่วยเพิ่ม coronary blood flow และลด preload และ afterload ได้มีการศึกษาพบว่าสามารถเพิ่มความสามารถในการออกกำลังกายในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกจากโรคหัวใจ ( Dunn et al., 1997 ) จึงเป็นที่น่าสนใจว่าการจะนำยาต้านเบต้าดังกล่าวมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยธัยรอยด์รอยด์ร่วมกับยาต้านธัยรอยด์จะสามารถช่วยเพิ่มความสามารถในการออกกำลังกายได้ดีขึ้นหรือไม่ ดังนั้นจุดประสงค์ของการศึกษาวิจัยนี้คือเพื่อเปรียบเทียบผลของยา propranolol และ carvedilol ต่อการเพิ่มความสามารถในการออกกำลังกายของผู้ป่วยธัยรอยด์เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาและเพื่อนำผลการวิจัยนี้ไปใช้ให้เป็นประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยธัยรอยด์ต่อไป

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาผลของยา propranolol และ carvedilol ต่อการเพิ่มความสามารถในการออกกำลังกายของผู้ป่วยธัยรอยด์เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา
2. ศึกษาความแตกต่างระหว่างผลของยา propranolol และ carvedilol

## คำถามการวิจัย

ยา propranolol และ carvedilol ช่วยเพิ่มความสามารถในการออกกำลังกายของผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์ได้หรือไม่เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา

## สมมุติฐาน

ผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์ที่ได้รับยา propranolol หรือ carvedilol มีความสามารถในการออกกำลังกายแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา

## ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้ทำในผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์ที่มารับการตรวจรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฮัยเปอร์ธัยรอยด์เป็นครั้งแรก และมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ จำนวน 38 คน ทำการสุ่มตัวอย่างโดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม โดยใช้ double blind control trial เพื่อลดอคติ แต่ละกลุ่มได้รับยา placebo, propranolol, carvedilol ตามลำดับ

## ข้อตกลงเบื้องต้น

### 1. ยาที่อนุญาตให้ใช้ได้

ยาที่ควบคุมระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนคือกลุ่มยาด้านธัยรอยด์ ได้แก่ metimazole ซึ่งให้ในขนาด 15 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งจะให้ยาเป็นเวลาประมาณ 2 เดือน และจะทำให้ผู้ป่วยอยู่ในภาวะระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนในเลือดปกติ ( euthyroid ) แล้วค่อยปรับขนาดของยาต่อไป ( Neil et al., 1998 )

ยาด้านเบต้า เช่น propranolol, carvedilol ซึ่งมีฤทธิ์ในการยับยั้งธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อเนื้อเยื่อส่วนปลาย และยับยั้งการเปลี่ยนแปลงจาก  $T_4$  ไปเป็น  $T_3$  ( Geffner and Hershman, 1992; Pronovost and Parris., 1995 ) บริเวณเนื้อเยื่อส่วนปลายใช้ในกรณีที่ต้องการควบคุมอาการอย่างรวดเร็ว เช่น อาการใจสั่น ชีพจรเต้นเร็ว มือสั่น เป็นต้น ซึ่งโดยทั่วไปจะใช้ในระยะแรกที่เริ่มให้ยา แต่เมื่อผู้ป่วยมีระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนปกติหรืออาการข้างเคียงลดลง แพทย์จะหยุดให้ยากกลุ่มนี้

2. กลุ่มทดลองสามารถปฏิบัติตามกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติ
3. การเก็บข้อมูลกระทำโดยผู้วิจัยและผู้ร่วมงานซึ่งเข้าใจขั้นตอนและวิธีการเป็นอย่างดี

อย่างดี

### ข้อจำกัดของการวิจัย

ช่วงของการทดสอบความสมรรถภาพการออกกำลังกายอาจไม่ตรงตามวันที่กำหนดคือ วันแรกของการมาตรวจและสัปดาห์ที่ 2 และ 6 หลังการรับประทานยา แต่พยายามไม่ให้คลาดเคลื่อนเกิน 3 วัน

### คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. Thyroid function test เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อดูการทำงานที่ผิดปกติของต่อมธัยรอยด์ โดยการวัดระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนในเลือด ได้แก่ total T<sub>4</sub> ( thyroxine ), total T<sub>3</sub> ( triiodothyroxine ), free T<sub>4</sub> และ free T<sub>3</sub> รวมทั้ง TSH ( thyroid stimulating hormone )

2. การวัดสมรรถภาพทางแอโรบิกต่อการออกกำลังกายโดยวัด
  - 2.1 ระดับอัตราการใช้ออกซิเจนของร่างกาย (peak oxygen

consumption หรือ VO<sub>2</sub> peak)

- 2.2  $\Delta VO_2 / \Delta WR = [\text{maximum } VO_2 - \text{unloaded } VO_2] / [(T - 0.75) \times S]$  คือ ประสิทธิภาพการทำงานของกล้ามเนื้อร่างกาย ( Wasserman et al., 1994 ) โดยที่ T=ระยะเวลาของการออกกำลังกายที่มีการเพิ่มความหนักหน่วยเป็น นาที, S=ความชันของการเพิ่มความหนักในการออกกำลังกายหน่วยเป็น วัตต์ต่อนาที ซึ่งพบว่าถ้าผลของ  $\Delta VO_2 / \Delta WR$  ต่ำ แสดงว่าร่างกายมีประสิทธิภาพในการทำงานของกล้ามเนื้อดี คือสามารถทำงานได้ในอัตรางานที่มากโดยใช้ปริมาณออกซิเจนน้อย

2.3 Oxygen pulse (  $VO_2/HR$  ) =  $SV \times C(a-v)O_2$  เป็นการวัดปริมาณ ออกซิเจนในเลือดที่หัวใจบีบตัวแต่ละครั้งเพื่อประเมินความสามารถของร่างกายในการนำ ออกซิเจนไปใช้ที่เนื้อเยื่อส่วนปลาย ( Wasserman et al., 1994 ) โดยที่ SV (stroke volume ) เท่ากับ ปริมาณเลือดที่หัวใจบีบตัวใน 1 ครั้ง,  $C(a-v)O_2$  คือ arterial mixed venous  $O_2$  difference เท่ากับ ความแตกต่างของออกซิเจนที่เส้นเลือดดำและแดงบริเวณส่วนปลาย

2.4 Ventilatory Threshold ( VT ) คือ ระดับที่ร่างกายมีการใช้ออกซิเจนที่ซึ่ง เริ่มมีการเพิ่ม anaerobic metabolism โดยมีเกณฑ์กำหนดอย่างน้อย 2 ใน 3 ดังต่อไปนี้

2.4.1 มีการเพิ่มขึ้นระหว่างอัตราส่วนของ minute ventilation กับ oxygen consumption (  $V_E / VO_2$  ) โดยที่อัตราส่วนระหว่าง minute ventilation กับ carbon dioxide consumption (  $V_E / VCO_2$  ) ไม่เพิ่มขึ้น

2.4.2 end-tidal oxygen concentration (  $P_{ET}O_2$  ) เพิ่มขึ้นโดยที่ end-tidal carbon dioxide concentration (  $P_{ET}CO_2$  ) ไม่ลดลง

2.4.3 ไม่มีความสัมพันธ์ในเชิงเส้นตรงกับ การระบายอากาศต่อนาที ( minute ventilation ) ( Wasserman et al., 1994 )

2.5 Peak heart rate คือ อัตราการเต้นของหัวใจขณะออกกำลังกาย เป็นการวัดเพื่อประเมินเปอร์เซ็นต์การลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจขณะออกกำลังกาย  
 $\% \text{ reduction of peak H.R} = [ \text{peak H.R ก่อนให้ยาต้านเบต้า} - \text{peak H.R. หลังให้ยาต้านเบต้า} ] / ( \text{peak H.R ก่อนให้ยาต้านเบต้า} ) \times 100$

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. เพื่อประโยชน์ต่อตัวผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการทดลอง โดยช่วยลดอาการต่าง ๆ เช่น ใจสั่น มือสั่น ซึ่พจรเต้นเร็ว ได้เร็วขึ้น และเป็นแนวทางเลือกใหม่ในการใช้ยาต้านเบต้า
2. เพื่อนำผลที่ได้เข้าร่วมเป็นแผนในการรักษาผู้ป่วยฮัยเปอร์ทัยรอยด์อื่นๆ ต่อไป



## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### ความรู้พื้นฐานของต่อมธัยรอยด์

##### ลักษณะทางกายวิภาค

ต่อมธัยรอยด์นับเป็นอวัยวะที่ใหญ่ที่สุดของต่อมไร้ท่อ ประกอบด้วย 2 ส่วน ที่เชื่อมต่อกันด้วย isthmus โดยแต่ละส่วนหนา 2-2.5 ซม. กว้าง 4 ซม. น้ำหนักปกติประมาณ 10-15 กรัม โดยมากต่อมข้างขวาจะมีเลือดมาเลี้ยงมากกว่าต่อมข้างซ้าย ทำให้ต่อมข้างขวามีโอกาสที่จะโตขึ้นมากกว่าในภาวะที่ต่อมธัยรอยด์โต (Buley, 1995)

ต่อมธัยรอยด์วางตัวอยู่ทางด้านหน้าและด้านข้างต่อม trachea โดยมี recurrent laryngeal nerve อยู่ใน groove ระหว่าง lateral lobe กับ trachea ขอบบนของ isthmus อยู่ใต้ขีด cricoid cartilage และใช้เป็น landmark ของธัยรอยด์ ส่วนต่อมพาราธัยรอยด์อยู่ posterior surface ของแต่ละ lobe (Rufini and Satta, 1994 ;Hahsen, 1990 )

blood supply ของต่อมธัยรอยด์มาจาก superior thyroid artery และ inferior thyroid artery ต่อมธัยรอยด์นับเป็นอวัยวะที่มีเลือดมาเลี้ยงมาก โดยปกติเลือดมาเลี้ยงต่อมธัยรอยด์ประมาณ 4-6 มล./นาที ในภาวะต่อมธัยรอยด์เป็นพิษอาจมีเลือดมาเลี้ยงสูงได้มาก ซึ่งทำให้คลำได้ thrill และฟังได้ bruit บนต่อมธัยรอยด์

ระบบประสาทที่มายังต่อมธัยรอยด์ประกอบด้วย adrenergic และ cholinergic ผ่านทาง cervical ganglia และ vagus nerve โดยจะทำหน้าที่ควบคุมเลือดที่มาเลี้ยงต่อมธัยรอยด์

##### เอมไบรโอวิทยา

ต่อมธัยรอยด์เริ่มก่อตัวตั้งแต่อายุ 1 เดือน หลังการมีการ fertilization พร้อม ๆ กับที่เริ่มมีหัวใจ และหลอดเลือดใหญ่ โดยมีการหนาตัวของ epithelial ที่ pharyngeal floor เป็น diverticulum จากนั้นมีการเคลื่อนตัวลงมารวมตัวกับ fourth pharyngeal pouch โดยมีการติดต่อกับจุดเริ่มต้นที่ pharyngeal floor คือ thyroglossal duct ซึ่งจะหายไปเมื่ออายุครรภ์ 2 เดือน เหลือเพียงจุดเล็ก ๆ ที่ posterior 2/3 ของลิ้น ความผิดปกติในการ development เช่น การที่ยังคง

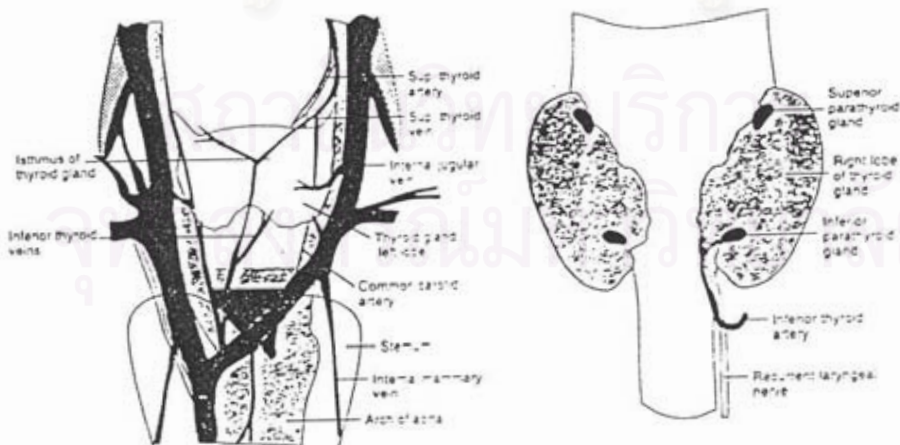


มี thyroglossal duct เกิดเป็น thyroglossal duct cyst ดังรูปที่ 2 ความผิดปกติในการเคลื่อนตัวลงมาของต่อมธัยรอยด์เกิดเป็น ectopic thyroid gland ที่ตำแหน่งต่าง ๆ เช่น ไคเนลีน, หรืออยู่ติดกับระบบหัวใจหลอดเลือดใน mediasternum ( Rufini and satta, 1994 ; Hansen, 1990 ) ดังรูปที่ 3

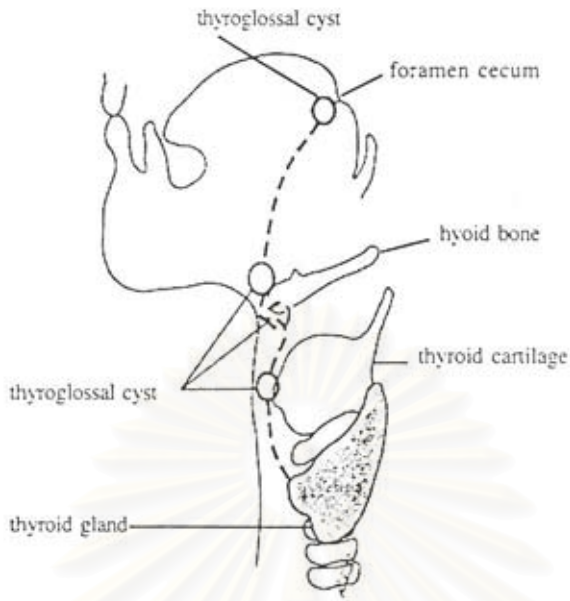
ต่อมธัยรอยด์เริ่มมีการทำงานโดยมีการสร้าง thyroglobulin พร้อม ๆ กับที่เริ่มมี follicular structure ทั้งนี้อาศัย fetal TSH ( thyroid stimulating hormone ) เนื่องจาก maternal TSH ไม่สามารถผ่านรก TSH จะเริ่มสร้างจากต่อมได้สมองในสัปดาห์ที่ 10 และต่อมธัยรอยด์ของ fetus จะเริ่มมีการจับกับ ไอโอดีน และสร้าง  $T_4$  ประมาณสัปดาห์ที่ 11 พร้อม ๆ กับเริ่มมีการสร้าง thyroxine-binding globulin (TBG) ดังนั้นการให้ radioactive iodine แก่แม่ ในช่วงสัปดาห์ที่ 10 จะมีผลต่อต่อมธัยรอยด์ของ fetus เนื่องจาก fetus เริ่มมีการจับกับไอโอดีนแล้ว

peripheral metabolism ของ  $T_4$  ( thyroxine ) ใน fetus พบว่ามีความแตกต่างกันในผู้ใหญ่ คือ อัตราการสร้าง และการทำลายสูงกว่า และมีการสร้าง 3,3',5'- triiodothyronine ( reverse  $T_3$  ) มากกว่า

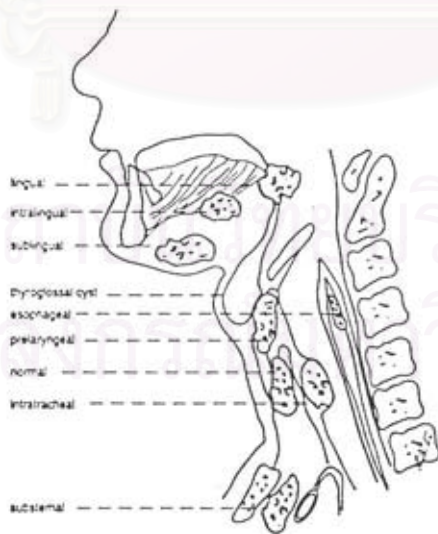
pituitary-thyroid axis ของเด็กในครรภ์ไม่ขึ้นกับแม่ TSH ของแม่ผ่านรกได้น้อย  $T_4$  ของแม่สามารถผ่านมายังลูกได้บ้าง มีความสำคัญในระยะไตรมาสแรกที่ยารกในครรภ์ยังไม่สามารถสร้างธัยรอยด์ได้เอง ( Vusma and Gons, 1989 )



รูปที่ 1 กายวิภาคทางด้านหน้า และด้านหลังของต่อมธัยรอยด์



รูปที่ 2 แสดงตำแหน่งของ thyroglossal duct cyst และเส้นทางการเคลื่อนของต่อมธัยรอยด์ จาก foramen cecum มายังตำแหน่งบริเวณหน้า trachea



รูปที่ 3 แสดงตำแหน่ง ectopic thyroid

## เมตะบอลิซึมของไอโอดีน

ไอโอดีนเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการสร้าง thyroxine โดยใน 1 โมเลกุลของ  $T_4$  มีไอโอดีน 66% และใน  $T_3$  (triiodothyronine) มีไอโอดีน 58% โดยน้ำหนัก ดังนั้นในการสร้าง thyroxine จึงต้องการปริมาณไอโอดีนจากอาหารที่เพียงพอโดยปกติร่างกายต้องการไอโอดีนประมาณ 60-80 ไมโครกรัม ในการสร้าง thyroxine แต่ละวัน (Woeber, 1991)

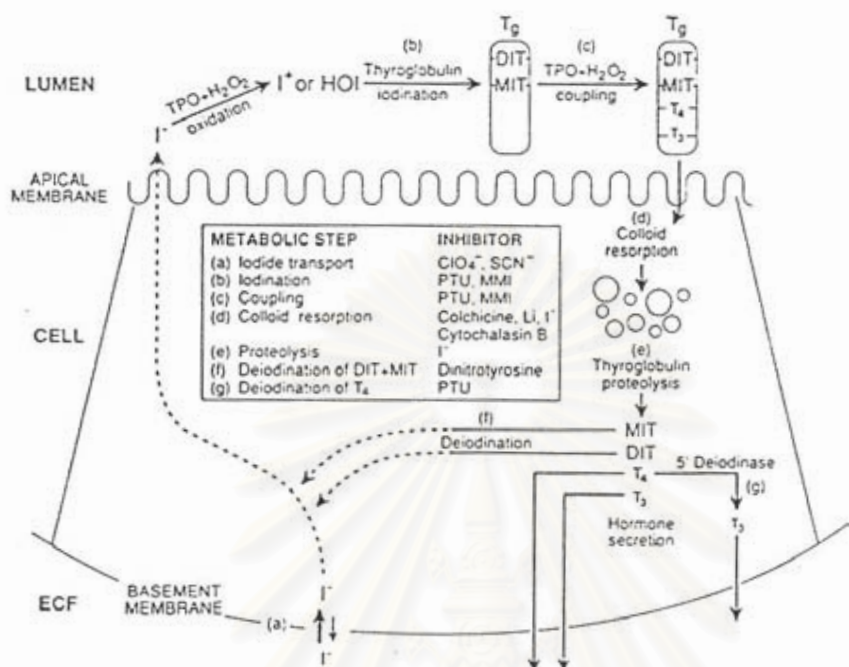
## การสร้าง thyroxine

การสร้าง thyroxine ประกอบด้วย 3 ขั้นตอนใหญ่ ๆ คือ

1. active transport การนำเอาไอโอดีนเข้าไปในต่อม thyroxine ซึ่งกลไก active transport ของ ไอโอดีนนั้นยังไม่ชัดเจน แต่พบว่าเกี่ยวข้องกับ  $Na^+, K^+$ -ATPase system, activity ของ iodine transport mechanism ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่างที่สำคัญคือ TSH และ autoregulation ของต่อม thyroxine เอง

2. oxidation ของไอโอดีนและ organic iodination หลังจากไอโอดีน transport เข้าไปในต่อม thyroxine แล้ว จะมีการ oxidation และ iodination กับ tyrosine residues ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ thyroglobulin เป็น monoiodotyrosine (MIT) และ diiodotyrosine (DIT) ซึ่งเป็น inactive hormone การ oxidation จะใช้เอนไซม์ thyroid peroxidase ซึ่ง activity ของ เอนไซม์ peroxidase ถูกควบคุมโดย TSH และ autoregulation ของต่อม thyroxine ภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณไอโอดีนทันทีจะมีการลด activity ของเอนไซม์ peroxidase ซึ่งเป็นกลไกของร่างกาย เพื่อป้องกันการเกิด hyperthyroid

3. การสร้าง iodothyronine ซึ่งเป็น active hormone เกิดจากการ coupling ของ inactive iodothyronine โดย coupling ของ diiodotyrosine (DIT) เกิด  $T_4$  และ coupling ของ monoiodotyrosine (MIT) เป็น  $T_3$  เนื่องจาก MIT/DIT ratio แปรผกผันกับปริมาณไอโอดีน ดังนั้นจึงมีการสร้าง  $T_3$  มากกว่า  $T_4$  ในภาวะการขาดไอโอดีน การ coupling ใช้เอนไซม์ peroxidase เช่นเดียวกับการ oxidation (Gentle et al., 1995)



รูปที่ 4 แสดงขั้นตอนการสังเคราะห์ฮอร์โมน

### การเก็บและการหลั่งของธัยรอยด์ฮอร์โมน

ต่อมธัยรอยด์ต่างจากต่อมไร้ท่ออื่นๆ ในแง่ที่สามารถเก็บสะสมฮอร์โมนได้ในปริมาณมากและมีเพียง 1% ของที่สะสมไว้ทั้งหมดที่ turnover ในแต่ละวัน ซึ่งเป็นข้อดีในกรณีที่มีการขาดฮอร์โมน ในคนปกติที่ได้รับยาต้านธัยรอยด์นาน 2 สัปดาห์ พบว่า ระดับ  $T_4$  ยังคงที่ หรือลดลงเล็กน้อยและระดับ TSH ไม่เปลี่ยนแปลง ธัยรอยด์ฮอร์โมนที่เก็บในต่อมจะจับกับ thyroglobulin อยู่ใน colloid โดยสัดส่วน  $T_4$  ต่อ  $T_3$  ใน thyroglobulin ประมาณ 13 : 1

ในภาวะที่มีการกระตุ้นจาก TSH จะมีการหลั่งของธัยรอยด์ฮอร์โมน โดยเริ่มจากเกิด pseudopod ที่ apical cell membrane แล้วมี endocytosis ของ colloid เข้าไปในเซลล์ จากนั้นเกิดขบวนการ hydrolysis ของ thyroglobulin โดยเอนไซม์ thyroid protease และ pepsidases ทำให้เกิด free iodinated amino acid ผ่านเข้าสู่กระแสโลหิต iodotyrosine ที่ยิ่งเหลือจะถูก deiodination เกิด free iodide สามารถนำกลับมาใช้สร้างธัยรอยด์ฮอร์โมนได้ใหม่

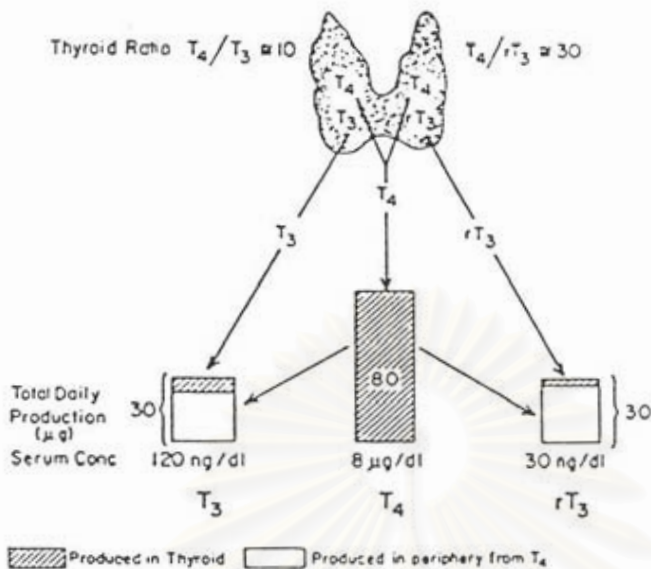
### การไหลเวียนและการขนส่งของ thyroxine

โดยทั่วไป thyroxine ที่อยู่ในกระแสเลือดมี  $T_4 = 99.97\%$  และมี  $T_3 = 99.7\%$  ซึ่งจะจับกับ thyroid hormone binding protein อยู่ในรูป bound form ส่วนน้อยมากที่อยู่ในรูป free form , thyroid hormone binding protein ส่วนใหญ่สร้างจากตับ ทำหน้าที่เป็น extrathyroid storage ของ  $T_3, T_4$  และเสมือนเป็น buffer ( Refetoff and Nicoloff, 1995 ) โดยจะจับกับ thyroxine มากขึ้นในกรณีที่ต่อม thyroxine มีการสร้าง thyroxine ออกมามาก และปล่อยให้ thyroxine อยู่ในรูป free form มากขึ้นในกรณีที่ต่อม thyroxine มีการสร้าง thyroxine ลดลง ทั้งนี้เพื่อความสมดุลของ thyroxine ในร่างกาย

### Peripheral metabolism ของ thyroxine ( รูปที่ 5,6 )

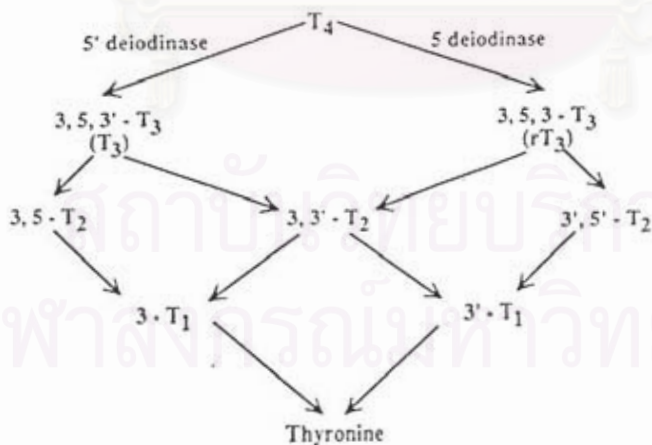
$T_3$  ส่วนใหญ่ ประมาณ 80-85% ในกระแสเลือดเกิดจาก extrathyroid conversion ของ  $T_4$  อีก 15% หลังออกมาจากต่อม thyroxine โดยตรง การ conversion ส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่ตับและไต โดยอาศัยเอนไซม์ 5' deiodinase type ( 5' D-1 ) ซึ่งเอนไซม์นี้ยังกระตุ้น การเปลี่ยน rT3 ไปเป็น T2 การกระตุ้นด้วย TSH หรือใน Graves' disease พบว่า activity ของ deiodinase เพิ่มขึ้น จึงพบว่าในผู้ป่วย Graves' disease มีสัดส่วนของ  $T_3$  เพิ่มขึ้น activity ของ deiodinase จะลดลงในภาวะ hypothyroidism, nonthyroid illness และหลังจากได้รับยาบางอย่าง เช่น ยาด้าน thyroxine ยาด้านเบต้า และ glucocorticoid ( Singer ,1990 )





รูปที่ 5 การสร้างฮัยรอยด์ซอร์โมน และ peripheral conversion

$T_4$  = Thyroxine ;  $T_3$  = triiodothyronine ;  $rT_3$  = reverse triiodothyronine



รูปที่ 6 เมตาบอลิซึมของ thyroxine

$T_4$  = thyroxine ;  $T_3$  = triiodothyronine ;  $rT_3$  = reverse triiodothyronine ; 3,5- $T_2$  = 3,5-diodothyronine ; 3,3'- $T_2$  = 3,3'-diiodothyronine ; 3',5'- $T_2$  = 3',5'-diiodothyronine ; 3- $T_1$  = 3-monoiodothyronine ; 3'- $T_1$  = 3'-monoiodothyronine

## การควบคุมการสร้าง thyroxine

thyroxine ถูกควบคุมโดย hypothalamic-pituitary-thyroid-peripheral tissue axis โดยวิธี feed back control เช่นเดียวกับต่อมอื่น ๆ นอกจากนี้ยังถูกควบคุมโดย intrinsic autoregulation ของต่อม thyroxine เองด้วย ( ดังรูปที่ 7 )

การสร้าง thyroxine เริ่มจาก TRH ( thyrotropin releasing hormone ) ซึ่งเป็น peptide สร้างที่ paraventricular nucleus ของไฮโปธาลามัส TRH จะผ่านลงมาตาม capillary plexus มา binding กับ receptor ที่ thyrotropes ในต่อมใต้สมองและกระตุ้นการหลั่ง TSH ซึ่ง TSH เป็น glycoprotein ประกอบด้วย 2 subunit คือ  $\alpha$ ,  $\beta$  subunit ที่มีโครงสร้างคล้ายกับ FSH, LH, HCG การหลั่ง TSH เป็นแบบ diurnal rhythm โดยจะสูงสุดตอนเที่ยงคืน และลดลงต่ำสุดตอนบ่าย ภาวะบางอย่างกระตุ้นการหลั่ง TSH เช่น ความเย็น ยาบางตัว เช่น ยาในกลุ่มเอสโตรเจน, ยาในกลุ่ม  $\alpha$ -adrenergic agonist, dopamine agonist ภาวะที่ลดการหลั่ง TSH เช่น thyroxine , dopamine glucocorticoid, somatostatin เป็นต้น และ TSH จะไปกระตุ้นต่อม thyroxine ให้มีการหลั่ง thyroxine  $T_3$ ,  $T_4$  และถ้า thyroxine  $T_3$ ,  $T_4$  มีมากจะมีผลเป็น negative feed back ไปลดการสร้างและการหลั่ง TSH

ต่อม thyroxine มีการควบคุมการทำงานภายในต่อมเอง ( autoregulation ) ทั้งนี้ขึ้นกับปริมาณไอโอดีนโดยในภาวะขาดไอโอดีนจะเพิ่ม autoregulation response อาจพบมีต่อม thyroxine โตขึ้น โดยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงระดับ TSH หรือในภาวะ acute iodine ingestion ต่อม thyroxine จะลดการ uptake และลดการปล่อย thyroxine ทำให้ระดับ thyroxine และ TSH ยังคงที่

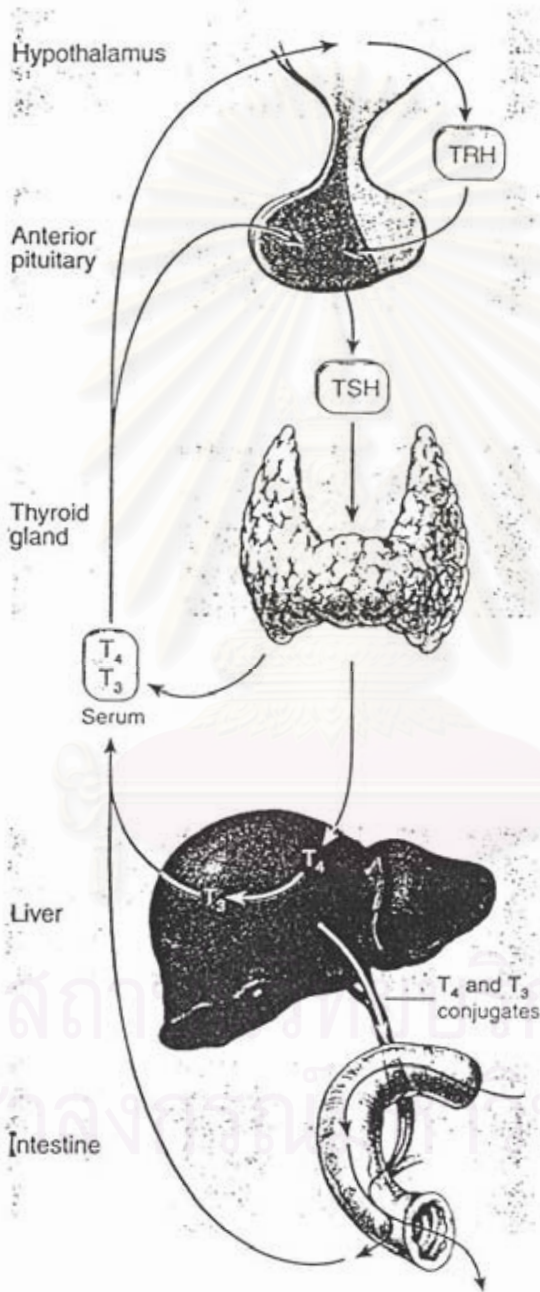
## กลไกการออกฤทธิ์ของ thyroxine

เมื่อ thyroxine ผ่านเข้าเซลล์ free hormone จับกับ nuclear receptor ทำให้มีการเพิ่ม messenger RNA และการสร้างโปรตีน จำนวน  $T_3$  receptor ในเซลล์ทำให้เกิดการตอบสนองแตกต่างกัน จำนวน  $T_3$  receptor พบมากในกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้เกิดการตอบสนองได้มากกว่า

thyroxine ยังออกฤทธิ์กระตุ้น plasma membrane  $Na^+/K^+$ ATPase activity โดยเพิ่มการใช้ ATP และเพิ่มการใช้ออกซิเจน



gluconeogenesis นอกจากนี้ยังมีผลในการเพิ่ม sensitivity ของหัวใจต่อ catecholamine ( Nikodem et al.,1990 )



รูปที่ 7 แสดงการควบคุมการสร้างฮอร์โมน

## ภาวะต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ ( Thyrotoxicosis , Hyperthyroidism )

เป็นภาวะที่มีระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนในเลือดสูงเป็นผลให้มีอาการและอาการแสดงเนื่องจากเมตะบอลิซึมที่สูงขึ้น ภาวะนี้เกิดจาก

ก. ต่อมธัยรอยด์ทำงานมากขึ้น ทำให้มีการสร้างธัยรอยด์ฮอร์โมนมากขึ้น เรียกว่า

hyperthyroidism

ข. ภาวะที่ต่อมธัยรอยด์ไม่ได้มีการทำงานมากขึ้น แต่ระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนในเลือดสูงขึ้น เนื่องจากการที่มีการปล่อยธัยรอยด์ฮอร์โมนจากการอักเสบของต่อมธัยรอยด์ฮอร์โมนมากเกินไป หรือสร้างจากอวัยวะอื่น เช่น strauuma ovarii เป็นต้น

### การวินิจฉัย

1. **อาการ** มีอาการเหนื่อย ใจสั่น รับประทานเก่ง แต่น้ำหนักลด ชี้อ่อน เหงื่อออกมาก ชีโมหิ หงุดหงิด นอนไม่หลับ มีอาการถ่ายอุจจาระบ่อย บางครั้งมีประจำเดือนผิดปกติ เช่น ขาดประจำเดือน เป็นต้น

2. **อาการแสดง** ตรวจพบว่าผู้ป่วยมีลักษณะหลุกหลิก กระสับกระส่ายไม่อยู่นิ่ง ตรวจพบอาการมือสั่น ( tremor ) อาการทางตา เช่น lid lag , lid retraction ผิวน้ำนูนขึ้น ชีพจรเต้นเร็ว การเปลี่ยนแปลงทางเล็บพบว่า มีการแยกของ nailbed ( onycholysis ) เรียกว่า Plummer's nail ตรวจพบว่าผมร่วง ในบางรายพบว่ามีกล้ามเนื้อลีบ โดยเฉพาะบริเวณ suprascapular

ในผู้สูงอายุอาการทาง sympathetic overactivity อาจไม่ชัดเจน ผู้ป่วยบางครั้งมาด้วยน้ำหนักลด หรืออาการทางโรคหัวใจ เรียกว่า apathetic hyperthyroidism ( Thomas and Mazzaferri, 1970 ).

3. **การตรวจทางห้องปฏิบัติการ** พบว่า มีระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนในเลือดสูงระดับ TSH ( Thyroid stimulating hormone ) ต่ำ

## สาเหตุ

สาเหตุของธัยรอยด์เป็นพิษเกิดจากสาเหตุหลายประการ แบ่งออกเป็น

### ก. สาเหตุที่พบบ่อย

1. Graves' disease เป็น autoimmune disease เกิดจากมีการสร้าง thyroid stimulating immunoglobulin เนื่องจากมีความผิดปกติของกระบวนการควบคุมทาง cell-mediated immunity
2. Toxic multinodular goiter ผู้ป่วยมีประวัติเป็น multinodular goiter มาเป็นเวลานาน 10-20 ปี โดยไม่มีอาการ อยู่ในภาวะ euthyroid ต่อมาเริ่มมี autonomous function มีการสร้างธัยรอยด์ฮอร์โมนมากขึ้น
3. Toxic adenoma
4. Transient painless thyroiditis ( Hamberger, 1987 ) มีอุบัติการณ์สูง เช่น ภาวะ postpartum thyroiditis มีอุบัติการณ์สูงถึง 5.5 % ในประชากรญี่ปุ่น ในประเทศไทย พบว่ามีอุบัติการณ์ 1.1% ( Amino et al., 1982 ) แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการ หรือมีอาการน้อย
5. Subacute painful thyroiditis ( Viral thyroiditis )

### ข. สาเหตุที่พบบ่อย

1. Struma ovarii เกิดจากเนื้องอกของรังไข่ สร้างธัยรอยด์ฮอร์โมน ( Kempers et al., 1970 )
2. Hydatidiform mole และ choriocarcinoma มีการสร้าง HCG ( human chorionic gonadotropin ) ซึ่งมี  $\alpha$ -subunit เหมือน TSH ถ้ามีระดับ HCG สูงมาก ๆ สามารถจับกับ TSH receptor ทำให้เกิดภาวะ hyperthyroidism ได้ hydatidiform mole และ choriocarcinoma พบบ่อยในประเทศไทย อาการ hyperthyroidism นั้น ส่วนใหญ่อาการไม่มาก แต่บางรายอาจมีอาการมากได้ ( Rajatanavin et al., 1988 ; Miyai, 1976 )
3. Functioning metastatic follicular carcinoma เป็นมะเร็งของต่อมธัยรอยด์ มีการกระจายไปยังอวัยวะอื่น และมีการสร้างธัยรอยด์ฮอร์โมนมาจากตำแหน่งที่มี metastasis ทำให้เกิดภาวะธัยรอยด์เป็นพิษ ( Chapman et al., 1984 )
4. Thyrotoxic factitii จากการได้รับยาธัยรอยด์ฮอร์โมนจำนวนมากเกินระดับปกติ เช่น เพื่อลดความอ้วน, จากการที่แพทย์ให้ยาเกินขนาด หรือจากบุคลากรทางการแพทย์ ตั้งใจให้รับประทานยาในขนาดสูง นอกจากนั้นยังมีรายงานการเกิดภาวะ thyrotoxicosis

เนื่องจากโรงฆ่าสัตว์ตัดต่อมธัยรอยด์ปนมากับเนื้อวัว ผู้บริโภคเนื้อวัวจึงเกิดอาการ thyrotoxicosis เกิดเป็นภาวะ epidemic เกิดขึ้นหลายเมืองในสหรัฐอเมริกา ( Kinney et al., 1988 )

5. TSH producing tumor เกิดจากการที่มีเนื้องอกในต่อมใต้สมอง สร้าง TSH ไปกระตุ้นต่อมธัยรอยด์ให้สร้างธัยรอยด์ฮอร์โมนสูงขึ้น

6. Iodine induced thyrotoxicosis

7. Pituitary resistant ต่อธัยรอยด์ฮอร์โมน

### การวินิจฉัยสาเหตุของต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ

#### 1. ลักษณะของต่อมธัยรอยด์

**ต่อมธัยรอยด์เป็นก้อนเดี่ยว** พบลักษณะ thyroid nodule ขนาดใหญ่ ส่วนใหญ่เส้นผ่าศูนย์กลางเกิน 3 ซม. คลำต่อมธัยรอยด์ส่วนอื่นไม่ได้

**ต่อมธัยรอยด์เป็นก้อนหลายก้อน** มีประวัติต่อมธัยรอยด์โตมานาน 10-20 ปี แต่เพิ่งเริ่มมีอาการต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ ส่วนใหญ่พบในผู้สูงอายุ

**ต่อมธัยรอยด์โตทั่ว ๆ ไป** พบใน Grave' disease , thyroiditis ซึ่งต้องแยกทั้งสองภาวะให้ได้โดยใช้ประวัติ เช่น ถ้าเป็นมานานเป็นปีจะนึกถึง Grave' disease มากกว่า แต่ถ้าเป็นไม่นานอาการไม่มาก หรือมีประวัติอื่นร่วมด้วยควรนึกถึง thyroiditis มากกว่า

**ต่อมธัยรอยด์คลำไม่ได้** พบในภาวะ thyrotoxic factitii , struma ovarii , functioning metastatic follicular carcinoma

2. การตรวจร่างกายอื่น ๆ ในภาวะ Graves' disease อาจตรวจพบ exophthalmos, pretibial myxedema, thyroid acropachy

#### 3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ก. การตรวจวัดระดับ thyroid function test เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้บ่อยเพื่อใช้ทดสอบหน้าที่ของต่อมธัยรอยด์ เป็นการทดสอบหลักในการวินิจฉัยภาวะผิดปกติของต่อมธัยรอยด์ ( Bayer ,1992 ) ซึ่งเมื่อสงสัยว่าเป็น hyperthyroidism ควรเลือกตรวจระดับ  $T_3$  ร่วมกับ TSH ซึ่งจะพบว่า มีระดับ  $T_3$  สูง และ ระดับ TSH ต่ำ

ตารางที่ 1.1 การเลือกทดสอบ thyroid function test			
ภาวะ	เลือกอย่างเดียว	เลือก 2 อย่าง	เลือก 3 อย่าง
สงสัย hyperthyroid	T <sub>3</sub> หรือ FT <sub>3</sub>	T <sub>3</sub> หรือ FT <sub>3</sub> + TSH	T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> หรือ FT <sub>3</sub> , FT <sub>4</sub> + TSH
สงสัย hypothyroidism	T <sub>4</sub> หรือ FT <sub>4</sub>	T <sub>4</sub> หรือ FT <sub>4</sub> + TSH	-
euthyroid	T <sub>4</sub> หรือ FT <sub>4</sub>	T <sub>4</sub> หรือ FT <sub>4</sub> + TSH	T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> หรือ FT <sub>3</sub> , FT <sub>4</sub> + TSH

T<sub>3</sub> = triiodothyronine ; T<sub>4</sub> = thyroxine ; FT<sub>3</sub> = free-triiodothyronine ; FT<sub>4</sub> = free-thyroxine

TSH = thyroid stimulating hormone

ตารางที่ 1.2 การแปลผล thyroid function test		
ระดับ thyroid hormone	ระดับ TSH	การวินิจฉัย
สูง	ต่ำ	hyperthyroidism
ต่ำ	ต่ำ หรือ ปกติ	secondary หรือ tertiary hypothyroidism หรือ euthyroid sick syndrome
ต่ำ	สูง	primary hypothyroidism
ปกติ	สูง	subclinical hypothyroidism
สูง	ปกติ หรือ สูง	inappropriate TSH secretion
ปกติ	ต่ำ	subclinical hyperthyroid

ซึ่งค่าปกติ T<sub>3</sub> = 60-180 ng/dl ; T<sub>4</sub> = 5-12 ng/dl ; FT<sub>3</sub> = 1.6-4.5 pg/ml ; FT<sub>4</sub> = 0.8-2.0 ng/dl

TSH = 0.5-4.6 Uiu/ml

ข. radioactive iodine uptake อาจมีค่าสูง หรือปกติ ในภาวะ hyperthyroidism

บางอย่าง

ค. thyroid scan ใน toxic adenoma พบว่ามี uptake ส่วนที่เป็น nodule ส่วนอื่น

ไม่มี uptake

ง. ระดับ thyroglobulin มีระดับต่ำใน thyrotoxic factitii แต่มีระดับสูงในภาวะอื่น

## การรักษา hyperthyroid

การรักษามี 3 วิธี การรักษาโดยการรับประทานยาระยะยาว การรักษาโดยการผ่าตัด และการรักษาโดยการให้ยา radioactive iodine

**การเลือกวิธีในการรักษา** อาศัยปัจจัยหลายอย่างในการรักษา เช่น อายุ, ขนาดของต่อมธัยรอยด์, ความรุนแรงของโรค, ระยะการดำเนินโรค, โรคอื่น ๆ ที่เป็นร่วมด้วย รวมทั้งความถนัดของแพทย์ และความสมัครใจของผู้ป่วย

### การรักษาโดยการรับประทานยาเป็นระยะเวลานาน

ลักษณะของผู้ป่วยที่เหมาะสมที่จะรักษาโดยการรับประทานยาระยะยาว ได้แก่ ผู้ป่วยอายุน้อย อาการไม่มาก ต่อมธัยรอยด์โตไม่มาก เป็นมาไม่นาน

ประสิทธิภาพของการรักษานั้น ผลการรักษาจะแตกต่างกันออกไป ประมาณ 30-40% ( Holm and alinder, 1982 ; Tamai et al., 1989 ) และเมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นเวลานานพบว่า 60% ของผู้ป่วยจะมีการกลับมาเป็นใหม่ ( relapse ) หลังจากหยุดยา นอกจากนั้นประมาณ 5-10% ของผู้ป่วยจะมีภาวะ hypothyroidism เกิดขึ้น ( Takaichi et al., 1989 ; Wood and Ingbar, 1979 ) การใช้ยายังเป็นที่นิยมเนื่องจากเป็นวิธีที่ง่ายผู้ป่วยสามารถหายขาดจากโรคได้ถึงแม้จะมีโอกาสน้อยมาก แต่หลีกเลี่ยงภาวะ permanent hypothyroidism จากการผ่าตัดหรือการให้รังสีรักษา ยาที่ใช้รักษาคือ thiourea ซึ่งมีข้อแตกต่างในวิธีใช้ยาดังนี้

เนื่องจากในผู้ป่วยไทย ได้มีการศึกษาโดยใช้จำนวนยา PTU ขนาดต่าง ๆ กัน พบว่ามีการลดลงของธัยรอยด์ฮอร์โมนเท่ากัน ภายใน 2 สัปดาห์ หลังการรักษา และจำนวนผู้ป่วยที่เข้าสู่ภาวะ euthyroid เท่าเทียมกัน ดังนั้นการให้ PTU 150 มก.ต่อวันแบ่งเป็น 3 ครั้ง สามารถลดระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนเท่าเทียมกับขนาดที่สูงกว่า ( Sridama et al., 1987 )

การศึกษผลของ methimazole ต่อระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนในระยะที่นานขึ้นนั้นพบว่า การให้ methimazole ขนาด 7.5, 15, 30 มก.ต่อวัน สามารถลดระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนได้เท่าเทียมกันที่ 2 สัปดาห์ และ 1 เดือน หลังการรักษา ( Himathongkam et al., 1982 ) แต่เมื่อผ่านไป 2 เดือนพบว่า มีการเกิด hypothyroidism สูง ถ้าใช้ขนาด 15-30 มก.ต่อวัน โดยพบสูงกว่า 60% ของผู้ป่วยทั้งหมด



ดังนั้นขนาดของยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์ในในประเทศไทยต้องการน้อยกว่าที่กล่าวไว้ในตำราต่างประเทศ คือ propylthiouracil ( PTU ) 150 มก./วัน ส่วน methimazole ควรให้ 7.5-15 มก./วัน ( Sridama et al., 1989 )

การใช้เลือกใช้ PTU หรือ methimazole ควรพิจารณาดังนี้

1. PTU มีผลต่อการลดระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนที่แตกต่างจาก methimazole ในผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์ คือ นอกจากจะยับยั้งการสร้างธัยรอยด์ฮอร์โมนแล้ว ยังมีผลในการยับยั้ง peripheral conversion จาก  $T_4$  ไปเป็น  $T_3$  ซึ่งอาจทำให้ระดับ  $T_3$  ลดลงได้เร็วกว่า (Cooper, 1989 )

2. PTU มี half-life สั้นจึงต้องให้วันละ 3 ครั้ง ในขณะที่ methimazole มี half-life ยาวสามารถให้วันละครั้งได้ ดังนั้นการให้ยา methimazole จึงมีผลทำให้ผู้ป่วยมี compliance ต่อยาดีขึ้น เพราะรับประทานง่าย (Nicholas et al.,1995)

3. ผลแทรกซ้อนจากการให้ยา ที่สำคัญคือ agranulocytosis พบว่าการให้ PTU ทำให้เกิด agranulocytosis ได้เท่ากันในทุกขนาดยา แต่ methimazole ทำให้เกิด agranulocytosis ได้น้อยถ้าให้ยาในขนาดต่ำ ( Cooper et al.,1983 )

4. การผ่านรกและน้ำนมพบว่า PTU ผ่านรกและน้ำนมได้น้อย ในขณะที่ methimazole ผ่านรกและน้ำนมได้มาก

โดยทั่วไปนิยมให้ยาประมาณ 1-2 ปี เพราะมี remission rate สูงประมาณ 30-40 % การปรับขนาดของยา ให้ยาในขนาดเริ่มต้นเป็นเวลาประมาณ 2 เดือน ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่จะอยู่ในภาวะ euthyroidism แล้วให้ลดขนาดของยาลง การหยุดยาควรหยุดยาเมื่อให้ยาครบ 2 ปีและต้องตรวจระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนก่อนเพื่อยืนยันว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติแล้ว

### การใช้ยาอื่น ๆ

ยาด้านธัยรอยด์ฮอร์โมนอื่น ๆ เช่น

ก. SSKI ( Saturated solution of potassium iodine ) มีฤทธิ์ในการยับยั้งการหลั่งธัยรอยด์ฮอร์โมน มีผลในระยะสั้นประมาณ 2-4 สัปดาห์

ข. dexamethasone มีฤทธิ์ในการยับยั้ง peripheral conversion จาก  $T_4$  ไปเป็น  $T_3$  ใช้ในภาวะ thyroid storm ไม่ใช้ในระยะยาว

ค. lithium carbonate มีฤทธิ์ยับยั้งการปล่อยธัยรอยด์ฮอร์โมนจากต่อมธัยรอยด์ ใช้ในกรณีแพ้ thiourea



ง. ยาต้านเบต้า มี ฤทธิ์ในการยับยั้งผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนต่อ peripheral tissue และยับยั้ง peripheral conversion จาก  $T_4$  ไปเป็น  $T_3$  ( แต่มีผลน้อยมาก ) ใช้ในกรณีที่ต้องการควบคุมอาการอย่างรวดเร็ว เช่น อาการใจสั่น ซีพจรเต้นเร็ว อาการมือสั่น เป็นต้น ยาที่ใช้กันมานาน คือ propranolol ยาตัวอื่น ๆ ก็ใช้ได้ผลดี เช่นเดียวกัน เช่น atenolol ซึ่งสามารถใช้วันละ 1 ครั้งได้ ( Geffner and Hershman, 1992 ) ในปัจจุบันมีการใช้ยา methimazole วันละครั้งมากขึ้น การใช้ยาต้านเบต้าที่ออกฤทธิ์ระยะยาวซึ่งใช้วันละครั้งจึงเหมาะสมที่จะใช้ควบคู่ไปกับ methimazole

การใช้ยาต้านเบตานั้นควรให้ในระยะแรกที่เริ่มให้ยาเท่านั้น เมื่อให้ยาไป 1-2 เดือนแล้วผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเข้าสู่สภาพที่มีระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนปกติ ( euthyroidism ) และอาการแทรกซ้อนต่าง ๆ ลดลง ควรหยุดยาต้านเบต้าได้

### การรักษาโดยการผ่าตัด

ลักษณะของผู้ป่วยที่เหมาะสมที่จะรักษาโดยการผ่าตัด ได้แก่ ผู้ป่วยที่อายุน้อย ต่อมธัยรอยด์โตมาก อาการขึ้นกลางถึงรุนแรง

ผลของการรักษาแตกต่างกันขึ้นอยู่กับศัลยแพทย์ว่าจะตัดต่อมธัยรอยด์ออกเหลือไว้มากน้อยเพียงใด เช่นในกรณีที่ตัดต่อมธัยรอยด์เหลือไว้ครึ่งหนึ่งคือ ประมาณ 7.5-10 กรัม จะพบภาวะ ฮัยโปธัยรอยด์เกิดขึ้น 20-30% แล้วจะเกิด relapse ขึ้นหลังการผ่าตัด 20-30 % แต่ถ้าตัดเหลือต่อมธัยรอยด์ประมาณ 5 กรัมจะเกิดภาวะฮัยโปธัยรอยด์ได้ 60-80% และจะพบว่ามี relapse น้อย แต่ถ้าตัดเหลือไว้ประมาณ 15 กรัม จะมี relapse สูงถึง 30-50% และจะเกิดภาวะฮัยโปธัยรอยด์ได้น้อย ( Michie et al., 1978 )

### การรักษาโดยการให้ยารังสี<sup>131</sup> I

ลักษณะของผู้ป่วยที่เหมาะสมที่จะให้การรักษาโดยการให้รังสี<sup>131</sup> I ได้แก่ ผู้ป่วยอายุวัยกลางคน อาการขึ้นกลางถึงรุนแรง รักษาโดยการรับประทานยาแล้วไม่หาย มีอาการทางอายุรกรรมอื่น ๆ ต่อมธัยรอยด์มีขนาดโตปานกลาง ปริมาณ<sup>131</sup> I ที่นิยมใช้คือขนาดปานกลาง 100 uCi ต่อ กรัมของต่อมธัยรอยด์ มีผลให้ผู้ป่วยหายจากภาวะฮัยเปอร์ธัยรอยด์ โดยการรับประทานยาครั้งเดียว ประมาณ 70-80% ใน 1 ปี แต่จะพบภาวะฮัยโปธัยรอยด์เกิดขึ้นประมาณ 6% ในปีแรก และประมาณ 3% ต่อปีหลังจากนั้น ( Poshyachina, 1984 )

## โรคแทรกซ้อนของภาวะฮัยเปอร์ธัยรอยด์

### 1. ผลต่อระบบทางเดินอาหาร

ก. ผลต่อ esophageal motility พบว่า ผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์มีการบีบตัวน้อยกว่าคนปกติอย่างชัดเจน ( Kao et al., 1992 ) ทำให้ผู้ป่วยมีอาการกลืนลำบาก กลไกการเกิดเนื่องจากกล้ามเนื้อของ esophagus ส่วนต้นนั้น เป็นกล้ามเนื้อลายซึ่งทำงานผิดปกติ

ข. ผลต่อการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็ก ถึงแม้ว่า ช่วงเวลาที่ท้องว่าง ( gastric emptying time ) ไม่แตกต่างกัน ( Wegner et al., 1992 ) แต่เมื่อตรวจ transit time จากปาก ถึง ลำไส้ตรง ( cecum ) ซึ่งส่วนใหญ่แสดงหน้าที่ของลำไส้เล็ก และ wholegut transit time ซึ่งเป็นหน้าที่ของลำไส้ใหญ่ พบว่าในผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์ มี transit time เร็วกว่าคนปกติ และผู้ป่วยที่มีอาการท้องเดินจะมี transit time เร็วกว่าคนที่ไม่มีอาการท้องเดิน ซึ่งการที่มี transit time เร็วขึ้น ทำให้ผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์มีอาการท้องเดินได้

ค. ผลต่อหน้าที่ของตับ ผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์ ตาเหลืองได้ ส่วนใหญ่เหลืองเล็กน้อย แต่บางรายเหลืองมากได้ ( Yoa et al., 1989 ; Fong et al., 1992 ) นอกจากนี้พบว่า เอนไซม์ในตับสูงขึ้น เช่น SGOT, SGPT และ gamma GT รวมทั้ง alkaline phosphatase ( Cooper et al., 1979 ) ในบางรายมาด้วยลักษณะ cholestatic jaundice ความผิดปกติเหล่านี้มีมากขึ้นเมื่อมีภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย ( Moussaviann et al., 1982 ) ความผิดปกติเหล่านี้จะกลับมาเป็นปกติเมื่อรักษาภาวะฮัยเปอร์ธัยรอยด์ให้ดีขึ้น

กลไกการเกิดอาจเกิดจากผลของธัยรอยด์ฮอร์โมนโดยตรงต่อตับ หรือจาก hypermetabolic state ทำให้เพิ่ม hepatic oxygen consumption และเพิ่ม  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$  activity แต่เนื่องจากเลือดที่ไปเลี้ยงตับไม่เพิ่มขึ้น ทำให้ relative anoxia ทำให้เป็น centrilobular necrosis นอกจากนี้เป็นผลจากภาวะหัวใจล้มเหลวจากภาวะฮัยเปอร์ธัยรอยด์ และความสัมพันธ์การเกิด autoimmune กับ การเกิด primary biliary cirrhosis ( Thomson et al., 1994 )

### 2. ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

ธัยรอยด์ฮอร์โมนมีผลต่อหัวใจได้หลายทางได้แก่ ผลโดยตรงต่อ  $\text{T}_3$ -binding receptor ในหัวใจ ( Porika et al., 1993 ; Dillmann, 1990 ) การเปลี่ยนแปลงของ catecholamine sensitivity ( Levey and Klein , 1990 ) และการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamic ซึ่งเป็นผลจากภาวะที่มีเมตะบอลิซึมสูง

ในภาวะที่มีต่อมธัยรอยด์เป็นพิษมีการเพิ่มของ total blood volume, ลด systemic vascular resistance และลด circulating time ( Woeber, 1992 ) cardiac output

เพิ่มขึ้นจากการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้น ร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นของ left ventricular end diastolic volume จากการที่มี preload เพิ่มขึ้น ทำให้ left ventricular contractility เพิ่มขึ้น ( Mintz et al., 1991 ) เป็นผลให้เกิดหัวใจโตได้ ( Klein and Hong, 1986 ) การเพิ่มขึ้นของ systolic contraction และ diastolic relaxation ทำให้ contractile reserve ลดลง ทำให้ไม่สามารถเพิ่ม ejection fraction เพิ่มขึ้น ขณะออกกำลังกาย นอกจากนี้ยังพบหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยเฉพาะ atrial fibrillation เนื่องจากยับยั้งยอร์โมนไปลด electrical threshold ของ atrial excitation ( Kahaly et al., 1994 )

ในภาวะ Graves' disease นอกจากมี glycoaminoglycan สะสมในที่ต่าง ๆ แล้วยังพบว่า มีการสะสมเพิ่มขึ้นที่ ลิ้นหัวใจไมทรัล พบว่ามีอุบัติการณ์ของ mitral valve prolapse เพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วย Graves' disease ( Nishimura et al., 1985 )

การเพิ่มการทำงานของหัวใจ ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจต้องการออกซิเจนเพิ่มมากขึ้น ในผู้ป่วยโรคหัวใจโคโรนารีอาจมีอาการเจ็บหน้าอกเพิ่มขึ้นได้ ( Glikson et al., 1991 )

การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวในภาวะฮัยเปอร์ธัยรอยด์ ทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว ได้ ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจอยู่ก่อนแล้ว

### 3. ผลต่อระบบประสาทกล้ามเนื้อ

#### ก. ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ

ผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์ มีการลดลงของการหดตัวของกล้ามเนื้อ ( muscle contraction ) ทำให้กล้ามเนื้ออ่อนล้าได้ง่ายและมีกล้ามเนื้อฝ่อลีบ ( muscular atrophy ) ( Ramsay, 1966 ) ผู้ป่วยมักมีอาการ และอาการแสดงของการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อขาในขณะเดินขึ้นที่สูง หรือมีอาการอ่อนล้าของกล้ามเนื้อไหล่เมื่อยกแขนเป็นเวลานาน ซึ่งจะตรวจพบได้ชัดเจนใน large proximal limb muscle ( Lahey, 1926 ) กล้ามเนื้อบริเวณส่วนปลายอาจมีความผิดปกติได้ แต่พบได้น้อย ภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงมีความสัมพันธ์กับความรุนแรง และระยะเวลาที่เป็นต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ

การตรวจ muscular atrophy พบได้เด่นชัดบริเวณ supraspinatus, ไบหน้าตอปลง โดยเฉพาะที่แก้ม ถ้าเป็นมากมีกล้ามเนื้อลีบทั่วไปรวมทั้งกล้ามเนื้อของมือ การศึกษา electromyogram ( EMG ) พบความผิดปกติที่ proximal muscle 94% และ distal muscle 43% ( Ramsay, 1965 ) พบว่ามี creatine content ในกล้ามเนื้อลดลง ( Denny and Hofmann, 1972 ) มี fiber type I และกลัยโคเจนในกล้ามเนื้อลดลง ( Zurcher et al., 1989 ) โดยเฉพาะกล้ามเนื้ออกกลุ่ม extensor มีการเพิ่มการใช้กลูโคสและไขมันในกล้ามเนื้อ

#### ข. ความผิดปกติของ neuromuscular junction

ภาวะ Graves' disease และ myasthenia gravis เป็นโรคทาง autoimmune พบร่วมกันได้มากกว่าปกติ ( Millikan and Haines, 1953 ) ส่วนใหญ่ที่พบร่วมกันคือเพศหญิง อาจมีโรคได้นำมาก่อนก็ได้ การรักษาภาวะธรรอยด์เป็นพิษให้หายนั้นทำให้อาการ myasthenia gravis ดีขึ้นแต่ไม่หาย

#### 4. ผลต่อระบบประสาท

ผู้ป่วยธรรอยด์เป็นพิษมีอาการทางระบบประสาทตั้งแต่อาการ neuropsychiatric ได้แก่ กระสับกระส่าย กระวนกระวาย จนถึง ซึมเศร้า , ภาวะ mania จนกระทั่งมีอาการคล้าย schizophrenia เมื่อรักษาภาวะต่อมธรรอยด์เป็นพิษแล้วอาการต่างๆ จะดีขึ้น ( Kudrjavcev, 1978 )

#### ผลของการออกกำลังกายต่อการเปลี่ยนแปลงระดับธรรอยด์ฮอร์โมน

พบว่าการออกกำลังกายที่ความหนักระดับปานกลางที่ต่ำกว่าระดับสูงสุดหรือออกกำลังกายระดับสูงสุดในระยะสั้นไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของธรรอยด์ฮอร์โมน ( Galbo, 1992 ) แต่การออกกำลังกายอย่างหนักระยะยาวทำให้ระดับธรรอยด์ฮอร์โมนเพิ่มขึ้น ( Terjung and Tipton, 1971 )

ได้มีการศึกษาถึงผลของการฝึกต่อเมตะบอลิซึมของธรรอยด์ฮอร์โมนในมนุษย์ โดยศึกษาในผู้ชายที่ไม่ได้เป็นนักกีฬา 11 คน อายุ 18-25 ปี ให้ฝึกโดยให้วิ่ง 4-6 ไมล์แบ่งเป็น 2 ช่วงโดยให้วิ่งตอนเช้าทุกวัน และตอนบ่ายให้ฝึกวิ่งเร็วด้วยความเร็ว 6.10 - 9.10 ไมล์/ชั่วโมงนาน 6 สัปดาห์พบว่า metabolic clearance ของ  $T_3$  เพิ่มขึ้นร้อยละ 8.5 จากก่อนฝึกและมีการลดระดับของ  $T_3$  จากเดิมร้อยละ 10.3 และมีการลดระดับของ Total  $T_4$  ในเลือดหลังสัปดาห์ที่ 4,6 รวมทั้งมีการลดระดับของ  $T_4$  จากเดิมร้อยละ 8.8 ( Balsam and Leppo, 1975 )

การฝึกความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ 24 สัปดาห์ต่อการเปลี่ยนแปลงของธรรอยด์ฮอร์โมนเปรียบเทียบกับระยะที่ไม่ได้ฝึกอีก 12 สัปดาห์ โดยศึกษาในเพศชาย 21 คน ให้ฝึกความแข็งแรงของกล้ามเนื้อท้อง แขน ขา นาน 1.5 ชั่วโมงต่อวันโดยทำการฝึก 3 ครั้ง/สัปดาห์ โดยทำ barbell, กระโดดและเหยียดกล้ามเนื้อต้นขาและจะเพิ่มความหนักขึ้นทุก ๆ เดือน พบว่า ระดับ

total  $T_4$  และ free thyroxin ( $FT_4$ ),  $T_3$  ลดลงในช่วงที่มีการฝึก แต่หลังจากที่ไม่มีการฝึก พบว่าระดับ thyroxin ค่อยๆ เพิ่มขึ้น การศึกษานี้สรุปว่า การฝึกความแข็งแรงของกล้ามเนื้อเป็นระยะเวลานาน ทำให้มีการลดระดับของ total  $T_4$  และ  $FT_4$  ได้ ( Pakalinen et al , 1988 )

การฝึกความทนทานในผู้หญิงต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับ thyroxin โดยให้ฝึกวิ่ง 48 กิโลเมตรต่อสัปดาห์พบว่าระดับของ  $T_3$  และ  $T_4$  ลดลง ( Boyden, 1984 )

ระดับ thyroxin thyrotropin, thyroid binding globulin ในเลือดของนักกีฬาที่ฝึกความแข็งแรงของกล้ามเนื้อโดยการฝึกที่ระดับความหนัก 70-100% maximum นาน 1.5 - 2 ชั่วโมง ใน 1 สัปดาห์ พบว่าระดับของ TSH,  $T_3$ ,  $T_4$  ในเลือดลดลงระหว่างการฝึกใน 1 สัปดาห์ จากการศึกษาสรุปว่า การฝึกอย่างหนักในระยะสั้นมีผลต่อ hypothalamic level ทำให้มีการหลั่งของ TSH ลดลงซึ่งส่งผลให้ต่อม thyroxin ลดลง ( Pakalinen et al, 1991 )

ดังนั้นการออกกำลังกายจะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการทำงานของต่อม thyroxin หรือไม่นั้นขึ้นกับ ชนิด ระยะเวลา และความหนักของการออกกำลังกาย ( McArdle et al, 1996 ) ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การออกกำลังกายที่ความหนักระดับสูงและเป็นการออกกำลังกายที่มีระยะเวลานานจึงจะมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับ thyroxin ในเลือด

### ผลของภาวะฮัยเปอร์thyroxinต่อการออกกำลังกาย

มีการศึกษาถึงการทำหน้าที่ของปอดและความสามารถในการออกกำลังกายในผู้ป่วยฮัยเปอร์thyroxin ก่อนและหลังการรักษา โดยศึกษาในผู้ป่วยฮัยเปอร์thyroxin 16 คนนำมาวัดการทำงานของปอด และให้ทดสอบการออกกำลังกาย และวัดการวิเคราะห์ก๊าซ พบว่า มีรูปแบบการหายใจสั้นและเร็วขณะออกกำลังกายและมีภาวะการหายใจลำบากรวมทั้งมีกล้ามเนื้อที่ช่วยในการหายใจอ่อนแรง และจะถึง anaerobic threshold เร็วทำให้ความสามารถในการออกกำลังกายลดลง แต่หลังจากการรักษาจนระดับ thyroxin อยู่ในระดับปกติแล้ว ความสามารถในการออกกำลังกายดีขึ้นเหมือนคนปกติ ( Kendrick et al, 1988 )



Martin และคณะได้ทำการศึกษาถึงกลไกที่ทำให้เกิดประสิทธิภาพในการออกกำลังกายในผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์ลดลง โดยใช้คนที่มีสุขภาพดี 18 คน ( ชาย 11 คน, หญิง 7 คน ) อายุเฉลี่ย  $26 \pm 1$  ปี และกระตุ้นให้เกิดภาวะฮัยเปอร์ธัยรอยด์ โดยการให้รับประทานยา triiodothyronine ( $T_3$ ) 100 ไมโครกรัมทุกวัน นาน 2 สัปดาห์ แล้วสุ่มตัวอย่างผู้ป่วยมาทำการทดลองโดยการวัด exercise capacity, skeletal muscle biopsy, วัดการเปลี่ยนแปลงของ body composition และ เมตะบอลิซึมของโปรตีนทั่วร่างกาย เพื่อดูผลของการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด และการเปลี่ยนแปลงของกล้ามเนื้อลาย หลังสิ้นสุดการทดลองพบว่า ผู้ป่วยที่เป็นฮัยเปอร์ธัยรอยด์มีประสิทธิภาพและความทนในการออกกำลังกายลดลง จากมีการลดจำนวนของกล้ามเนื้อลาย ( skeletal muscle mass ) และมีการสลายโปรตีนในกล้ามเนื้อลายอย่างรวดเร็ว เป็นผลทำให้ กล้ามเนื้ออ่อนแรง และล้าได้ง่าย ส่วนผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดไม่ชัดเจน เพราะเป็นการศึกษาในระยะสั้นๆ ( Martin et al, 1991 )

Kimura และคณะทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการใช้ออกซิเจนในระหว่างการออกกำลังกายในผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์ โดยการวัด anaerobic threshold และวัดปริมาณการใช้ออกซิเจนของร่างกาย ( $VO_2$ ) ในขณะที่ทำ ramp loading cycle ergometer ในผู้ป่วย 12 คน พบว่าภาวะฮัยเปอร์ธัยรอยด์ทำให้ประสิทธิภาพในการใช้ออกซิเจนของร่างกายลดลง ซึ่งอาจจะเป็นข้อจำกัดในการออกกำลังกายในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ( Kimura et al, 1996 )

Kahaly และคณะทำการศึกษาถึงผลกระทบของภาวะฮัยเปอร์ธัยรอยด์ต่อ สมรรถภาพหัวใจและปอด ในผู้ป่วย Graves' disease 12 คน และผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนปกติ (euthyroid) อีก 18 คน ซึ่งใช้เป็นกลุ่มควบคุม โดยวัด ventilatory anaerobic threshold ในขณะที่ออกกำลังกายบนจักรยานวัดงาน พบว่ามีความบกพร่องของอัตราการบีบตัวของหัวใจต่อเวลาระหว่างการออกกำลังกาย ทำให้ผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์มีอัตราการเต้นของหัวใจเร็ว ดังนั้นเมื่อมีการออกกำลังกายทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถออกกำลังกายได้นานเพราะอัตราการเต้นของหัวใจขณะออกกำลังกายไม่สามารถเพิ่มขึ้นได้มากพอ ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้มีการลดประสิทธิภาพในการออกกำลังกาย ( Kahaly et al, 1996 )

มีการศึกษาถึงระดับธัยรอยด์ฮอร์โมน triiodothyronine, ตัวรับเบต้า, ปฏิกริยาตอบสนองแบบเสริมกัน, ประสิทธิภาพของการออกกำลังกาย โดยศึกษาในคนที่มีสุขภาพดี 8 คน อายุเฉลี่ย  $25 \pm 1$  ปี ให้รับประทาน  $T_3$  100 ไมโครกรัมต่อวัน หลังจากนั้น 2 สัปดาห์ผู้ป่วยจะอยู่ในภาวะฮัยเปอร์ธัยรอยด์ พบว่า อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นร้อยละ 36 , ความหนาแน่นของ



ตัวรับเบต้าเพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกล้ามเนื้อลายทุกชนิด, อัตราการใช้ออกซิเจนสูงสุดระหว่างการออกกำลังกายบนลู่วิ่งลดลงร้อยละ 5 เพราะมีการลดลงของความแตกต่างของออกซิเจนในหลอดเลือดฝอยดำและแดง, ระดับกรดแลคติกในเลือดสูงขึ้นร้อยละ 25 ซึ่งส่งผลให้ลดประสิทธิภาพการทำงานของกล้ามเนื้อลายแบบใช้ออกซิเจน และพบว่ามี การลดลงของกล้ามเนื้อชนิด fast oxidative glycolytic ( Martin WH, 1993 )

ความสามารถในการออกกำลังกายขึ้นอยู่กับการทำงานที่เป็นปกติของ 2 ระบบที่สำคัญคือ ระบบหัวใจและหลอดเลือด และระบบกล้ามเนื้อลาย ( McAllister et al, 1995 ) แต่ในผู้ป่วยฮัยเปอร์ทัยรอยด์มีความสามารถในการออกกำลังกายได้น้อย เนื่องจากมีภาวะแทรกซ้อนต่อระบบสำคัญดังกล่าวดังกล่าวไว้ในข้างต้น

### ยาด้านเบต้าหรือ Beta-adrenergic receptor blocking agents

เป็นยาที่ทำงานโดยไปปิดกั้นตัวรับเบต้า ซึ่งที่สำคัญแบ่งเป็น 2 ประเภทคือ

#### 1. ตัวรับเบต้าหนึ่ง ( $\beta_1$ -receptor หรือ cardiac receptor )

ซึ่งเมื่อถูกกระตุ้นจะทำให้หัวใจเต้นเร็วและแรง ( positive chronotropic and inotropic effect ), จะเร่งการนำไฟฟ้า และอาจมีผลต่อการหลั่ง renin และต่อการแปรสภาพของไขมัน ( lipolysis )

#### 2. ตัวรับเบต้าสอง ( $\beta_2$ -receptor หรือ bronchial receptor ) ซึ่งเมื่อถูกกระตุ้น

จะทำให้หลอดลมและหลอดเลือดขยายตัว, กล้ามเนื้อเรียบของมดลูกคลายตัว, การหลั่งอินซูลิน อาจจะเพิ่มขึ้นและอาจจะมีภาวะ glycogenolysis เพิ่มขึ้นในตับและกล้ามเนื้อ

ดังนั้นการใช้ยาไปปิดกั้นจุดรับเบต้าก็จะทำให้เกิดผลตรงกันข้ามกับการกระตุ้นจุดรับเบต้าดังที่ได้กล่าวไว้

### คุณสมบัติของยาด้านเบต้า

#### ประเภทของยาด้านเบต้า

##### 1. ยาด้านเบต้าไม่เฉพาะที่ ( non-selective beta-blocker ) ซึ่งจะมีฤทธิ์โดย

การปิดกั้นทั้งตัวรับเบต้าหนึ่งและสอง เช่น propranolol เป็นต้น

2. ยาต้านเบต้าเฉพาะที่ (selective beta-blocker) ซึ่งปิดกั้นเฉพาะตัวรับเบต้าหนึ่งมากกว่าเบต้าสอง เช่น atenolol metoprolol เป็นต้น

#### Intrinsic sympathomimetic activity (ISA)

คุณสมบัตินี้เรียกอีกอย่างหนึ่งว่า partial agonist activity ซึ่งหมายถึงยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ในการกระตุ้นตัวรับเบต้าอย่างอ่อนๆ ในขณะที่ฤทธิ์ในการปิดกั้นตัวรับเบต้า จากการกระตุ้นของสารพวก catecholamines ยังคงมีอยู่เหมือนยาต้านเบต้าตัวอื่น ๆ ฉะนั้นยาในกลุ่มนี้จึงไม่ทำให้ชีพจรเต้นเร็วเกินไปในขณะออกกำลังกาย นอกจากนี้ยังพบว่ายาในกลุ่มนี้มีคุณสมบัติในการป้องกันไม่ให้เกิดการลดการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ และการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือด และไม่ให้เกิดการบีบตัวของหลอดเลือดฝอยส่วนปลายด้วย จากคุณสมบัติดังกล่าวจึงเหมาะที่จะใช้ในผู้ป่วยที่มี symptomatic bradycardia, ผู้ป่วยที่มี Raynaud's phenomenon และในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดอีกเสบเรื้อรังหรือโรคหอบหืด

#### Membrane stabilizing activity (MSA)

ฤทธิ์ MSA คือ ฤทธิ์ในการลด depolarization ของ excitable tissue เหมือนกับฤทธิ์ของ quinidine ต่อ sodium channel ในบางครั้งจึงเรียกอีกชื่อว่า quinidine-like effect ยาต้านเบต้าที่มีฤทธิ์ MSA สูงสุดคือ propranolol แต่ต้องใช้ในขนาดสูงมาก

#### Lipophilicity

ยาต้านเบต้าที่มีฤทธิ์เป็น lipophilic (lipid-soluble) ได้แก่ propranolol, metoprolol, pinnolol เป็นต้น ส่วนใหญ่จะถูก metabolize ที่ตับค่อนข้างเร็ว จึงมี bioavailability ต่ำ และ half-life ค่อนข้างสั้น จึงต้องใช้ยาอย่างน้อยวันละ 2-3 ครั้ง ส่วนพวกที่ละลายในน้ำได้แก่ atenolol, nadolol ส่วนใหญ่ถูกขับออกทางไตในรูปเดิมจะมี half-life ยาวกว่าจึงใช้ได้สะดวกโดยใช้เพียงวันละ 1 ครั้ง ยาต้านเบต้าที่ละลายได้ดีในไขมัน มีโอกาสผ่าน blood-brain barrier เข้าไปใน CSF ได้ดี อันอาจนำไปสู่อาการข้างเคียง เช่น ฝันร้าย (nightmare), depression ได้

#### ข้อบ่งชี้ของการใช้ยาต้านเบต้า

1. Angina pectoris อาการเจ็บหน้าอกจะเกิดขึ้นเมื่อความต้องการออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจมีมากกว่าที่ได้รับ ดังนั้นการให้ยาต้านเบต้าจะช่วยลดอาการของผู้ป่วยที่มีอาการแองจินาเวลาออกแรงหรือมีความเครียด อันเป็นผลจากการเพิ่มขึ้นของ sympathetic tone แต่ยาต้านเบต้าจะไม่ให้ผลดีในผู้ป่วยที่มี coronary spasm และอาจก่อให้เกิด unopposed alpha-adrenergic effect ได้

ยาต้านเบต้าทุกตัวมีฤทธิ์ในการควบคุมอาการแองจินาได้ใกล้เคียงกัน แต่ต้องเริ่มที่

ขนาดน้อย ๆ ก่อน

## 2. ความดันเลือดสูง

ยาต้านเบต้าใช้ได้ดีในการรักษาภาวะความดันเลือดสูงเล็กน้อยและปานกลาง โดยใช้เพียงตัวเดียวหรือให้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ หรือยาขยายหลอดเลือดอื่น ๆ ซึ่งออกฤทธิ์โดยการลด cardiac output ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในแรงต้านของหลอดเลือดส่วนปลาย จะมีฤทธิ์สูงสุดภายหลังการให้ 1 สัปดาห์โดยทั่วไปจะมีการลดทั้งความดันไดแอสโตลิกและซิสโตลิก

ถ้าใช้ร่วมกับยาอื่น ยาต้านเบต้าจะช่วยลดการกระตุ้นเรนินที่เกิดจากการพร่องปริมาณ อันเป็นผลจากยาขับปัสสาวะ หากใช้ร่วมกับยาขยายหลอดเลือด ยาต้านเบต้าจะลดการเกิด reflex tachycardia และลดการหลั่งเรนินที่มีผลจากการที่มีแรงต้านหลอดเลือดส่วนปลาย

## 3. ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

การเพิ่มขึ้นของ sympathetic tone ทำให้เกิด sinus tachycardia, atrial arrhythmia, automaticity ของ AV node เพิ่มขึ้น เพิ่ม conduction ของ AV node และลด refractory period ของ AV node ดังนั้นยาต้านเบต้าจึงใช้ได้ดีใน sinus tachycardia จากภาวะต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ atrial arrhythmia หรือ supraventricular tachycardia

## 4. Sudden death

พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเบต้ามีอัตราการเกิด reinfarction และ sudden death ลดลง ซึ่งยาต้านเบต้าอาจช่วยเพิ่ม threshold ของ ventricular fibrillation

## 5. ลิ้นไม่ตรัสติบ

ยาต้านเบต้าช่วยลดชีพจรลงทำให้ ventricular filling time ยาวนานขึ้น มีผลทำให้แรงดันในเอเตรียมซ้ายลดลง ซึ่งมีผลทำให้ภาวะปอดคั่งน้ำลดลง อาการของผู้ป่วยลิ้นไม่ตรัสติบก็จะดีขึ้น

## 6. Obstructive cardiomyopathy ( OCM ) และ Tetralogy of fallot

ยาต้านเบต้าทำให้อาการของผู้ป่วย OCM และ TO-F ดีขึ้นโดยออกฤทธิ์ลดการบีบตัวของหัวใจและช่วยเพิ่มขนาดของช่องเวนทริเคิล ทำให้เกิดการอุดตันน้อยลง แต่ยาที่มีฤทธิ์ ISA อาจจะทำให้อาการของผู้ป่วยเลวลงได้จากการที่มีการลดลงของแรงต้านหลอดเลือดส่วนปลาย

## 7. Aortic dissection

ยาต้านเบต้าใช้ประโยชน์ได้ดีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยที่ยานี้มีฤทธิ์ negative inotropic ทำให้มีการลดอัตราการเพิ่มของความดันในเวนทริเคิล

## 8. ภาวะธัยรอยด์เป็นพิษ

ยาด้านเบต้าไปช่วยลดอาการโดยช่วยลดภาวะหัวใจเต้นเร็ว ลด cardiac output และลดภาวะมือสั่น นอกจากนี้ยังช่วยลดการเปลี่ยนของ  $T_4$  เป็น  $T_3$  ด้วย

### 9. Migraine

ยาด้านเบต้ามีฤทธิ์ป้องกันภาวะปวดศีรษะ migraine มีเฉพาะ propranolol เท่านั้น โดยมีฤทธิ์ไปกดฤทธิ์ ของ serotonin ต่อหลอดเลือดในสมอง

### ผลข้างเคียงของยา

**หัวใจ** มีผลต่อการบีบตัวของหัวใจและการชักนำทำ S-A และ A-V node conduction ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีการบีบตัวของหัวใจไม่ดี

**ปอด** ห้ามใช้ยาด้านเบต้าในผู้ป่วยโรคหอบหืด หรือหลอดลมอักเสบเรื้อรัง แต่หากจำเป็นต้องใช้ต้องเลือกใช้ในกลุ่ม cardioselective

### ผลต่อเมตาบอลิซึม

1. DM ควรเลือกใช้ในกลุ่ม cardioselective เพราะถ้าใช้ non-selective จะไปปิดกั้นทั้งตัวรับหนึ่งและสอง ทำให้ผู้ป่วย DM มีภาวะ hypoglycemia ได้

2. ระดับไขมันในเลือดแม้จะมีรายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านเบต้าจะมีการลดลงของ HDL cholesterol และมีการเพิ่มขึ้นของ VLDL triglyceride แต่รายงานระยะหลังยังไม่ปรากฏผลเด่นชัด

3. มีการเพิ่มขึ้นของระดับโปแตสเซียมในเลือดได้

### Withdrawal จากยาด้านเบต้า

ผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านเบต้าอยู่จะมีการเพิ่มขึ้นของตัวรับเบต้ามากกว่าปกติ หากมีการหยุดยาอย่างทันทีจะทำให้เกิดภาวะ hyperresponse ต่อ sympathomimetic agents ซึ่งจะนำไปสู่ ventricular arrhythmia และ sudden death ได้ ดังนั้นการที่จะหยุดยาด้านเบต้าจึงต้องค่อย ๆ ลดขนาดยาลงใช้เวลาเป็นสัปดาห์ หรือให้ผู้ป่วยลด activity ลงในขณะที่กำลังหยุดยาด้านเบต้า

### ระบบประสาทส่วนกลาง

ถ้าผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านเบต้าชนิดที่ละลายได้ดีในไขมันจะทำให้มีผลต่อระบบประสาทได้จากการที่ยาสามารถผ่าน blood-brain barrier ได้ ทำให้เกิดอาการฝันร้าย ประสาทหลอน นอนไม่หลับ และซึมเศร้าได้

จะกล่าวถึงยาด้านเบต้าบางตัวที่นำมาใช้ในการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ได้แก่

## PROPRANOLOL

เป็นยาในกลุ่ม non-selective beta- adrenergic blocking agents สามารถแย่งจับกับเบต้าหนึ่งและเบต้าสองได้ ทำให้ activity ของตัวรับเบต้าลดลง

### การดูดซึมและการขับถ่าย

ดูดซึมได้ดีทาง ทางเดินอาหาร แต่ถูกเมตาโบไลซ์อย่างรวดเร็วผ่านตับ เมื่อให้ซ้ำ ๆ half life จะยาวขึ้น ( 4 ชม.) อาหารจะช่วยลดการเมตาโบไลซ์เมื่อผ่านตับครั้งแรก ทำให้ได้ผลดีขึ้น ถูกขับออกทางปัสสาวะเมื่อถูกเปลี่ยนแปลงแล้ว

### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

หัวใจเต้นช้าลง บีบตัวอ่อนลง ventricular systolic pressure ลดลง cardiac output ลดลง การใช้ออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง เลือดไปเลี้ยงหัวใจลดลง ถ้าให้ขนาดสูง จะมี quinidine like effect ต่อกลิ้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งอาจมีส่วนใน antiarrhythmic effect ของยานี้ ร่วมกับฤทธิ์ที่เป็นยาด้านเบต้า

ความดันโลหิตลดลง การหลั่งเรนิน จากผลของ beta agonists หรือจากการขาดโซเดียมลดลง การให้ propranolol ได้ผลดีในการลดความดันในคนที่มีความดันสูงร่วมกับมี renin activity สูงกว่าคนที่มีความดันสูง

ระบบหายใจ propranolol ออกฤทธิ์ขัดขวางตัวรับเบต้าสอง ทำให้หลอดลมบีบตัวจึงเป็นอันตรายในคนที่โรคหอบหืด

ระบบเมตาบอลิซึม เมื่อกลูโคสในเลือดต่ำ ระดับกลูโคสจะขึ้นซ้ำเพราะ propranolol ขัดขวางกระบวนการ glycogenolysis จากการกระตุ้นของ endogenous catecholamines

## Carvedilol

เป็นยาด้านเบต้าที่มีฤทธิ์ต้านทั้ง  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  และ  $\alpha_1$ -adrenoreceptor ถูกยอมรับในสหรัฐอเมริกา ในเดือน กันยายน ปี 1995 สำหรับรักษาผู้ป่วย essential hypertension และถูกยอมรับในการรักษา symptomatic heart failure ในเดือน พฤษภาคม ปี 1997

### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1. เป็น competitive block  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  และ  $\alpha_1$ - adrenoreceptor ไม่มี



sympathomimetic activity และมี vasodilatation activity จาก  $\alpha_1$  adrenoreceptor blockade นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์เป็น antioxidant โดยพบว่ามฤทธิ์แรงกว่า vitamin E 10 เท่า

2. carvedilol เกี่ยวข้องกับ impaired myocardial function โดยการเพิ่ม afterload และการลดลงของ left ventricular volume ในผู้ป่วยที่มี left ventricular dysfunction และเกิด regression ของ left ventricular hypertrophy ในผู้ป่วยที่เป็น mild to moderate essential hypertension

2. membrane-stabilizing activity ของ carvedilol น้อยกว่า propranolol แต่ potency แรงกว่า 2-4 เท่า

3. ในคนปกติและผู้ป่วยที่มีความดันเลือดสูงนั้น carvedilol ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วหลังจากรับประทานและจะมีความเข้มข้นสูงสุดหลังรับประทานยาแล้ว 1-2 ชั่วโมง ยาส่วนใหญ่จะจับกับโปรตีน และ half-life อยู่ประมาณ 7-10 ชั่วโมง

4. carvedilol จะถูก metabolize ที่ตับและถูกขับออกทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่ และมีเพียง 16% ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ

### ประโยชน์ทางคลินิก

1. ใช้รักษาผู้ป่วย congestive heart failure
2. ใช้รักษาผู้ป่วยที่เป็นภาวะความดันเลือดสูงระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง
3. ใช้รักษาผู้ป่วยที่มี ischemic heart disease โดย carvedilol จะลดความถี่ของการเกิดอาการเจ็บหน้าอกและลด exercise-induced myocardial ischemia ในผู้ป่วย Chronic unstable angina

### อาการไม่พึงประสงค์

เวียนศีรษะ, หัวใจเต้นช้า, ความดันต่ำ, คลื่นไส้, ถ่ายเหลว, ตามืด, และบวม อาจเกิด postural hypotension ได้

### ขนาดของยาที่ใช้

carvedilol 12.5-50 มิลลิกรัมต่อวัน ใช้ในผู้ป่วยที่มีความดันสูงเล็กน้อยถึงปานกลาง

carvedilol 25-50 มิลลิกรัมรับประทาน 2 ครั้งต่อวัน ใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกแบบ unstable angina

carvedilol ใช้ปรับขนาดตั้งแต่ 3.125 มิลลิกรัม 2 ครั้งต่อวันถึง 25 มิลลิกรัม 2 ครั้งต่อวัน ในผู้ป่วยที่เป็น congestive heart failure

### ผลของยาต้านเบต้าต่อภาวะฮัยเปอร์ธัยรอยด์

ได้มีการศึกษาถึงผลของยา propranolol ต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนและอัตราการใช้ออกซิเจนของร่างกาย โดยศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์จำนวน 11 คน และผู้มีระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนปกติ 11 คน ให้รับประทานยา propranolol 40 มิลลิกรัม ต่อวัน นาน 1 สัปดาห์ พบว่า มีการลดลงของระดับ  $T_3$  และลดอัตราการใช้ออกซิเจนขณะพัก (Saunders et al, 1978)

Forfar และคณะศึกษาถึงผลการออกกำลังกายและยาต้านเบต้าต่อความผิดปกติของ left ventricular ejection fraction (LVEF) ในผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์โดยใช้ echocardiography และผู้ป่วยที่มีระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนปกติ โดยศึกษาในผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์ 9 คนพบว่าขณะพักมี LVEF สูง แต่ในขณะที่ออกกำลังกาย LVEF ต่ำลง และหลังจากรักษาด้วยยาต้านธัยรอยด์จนกระทั่งระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนปกติ พบว่าขณะออกกำลังกายมีการเพิ่มขึ้นของ LVEF ได้ตามปกติ และการให้ยา propranolol ทำให้มีการลดลงของ LVEF ขณะพักทั้งในผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์และผู้ป่วยที่มีระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนปกติ (Forfar et al, 1982)

Jones และคณะศึกษาถึงผลของยาต้านเบต้า 4 ชนิด (atenolol 200 มิลลิกรัม ต่อวัน, acebutolol 400 มิลลิกรัมต่อวัน, oxprenolol 160 มิลลิกรัมต่อวัน propranolol 160 มิลลิกรัมต่อวัน)ต่อการเปลี่ยนแปลงระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนในเลือดของผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์ โดยให้รับประทานยวันละ 2 ครั้งนาน 10 วัน พบว่ากลุ่มที่ให้ propranolol มีระดับ  $T_3$  ลดลง ส่วนกลุ่มอื่นๆ ไม่เปลี่ยนแปลงและพบว่าในทุกกลุ่มมีอาการดีขึ้น (Jones et al, 1981)

Forfar และคณะศึกษาถึงการตอบสนองของระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์ก่อนและระหว่างได้รับยาต้านเบต้า โดยศึกษาในผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์และให้รับประทานยา propranolol นาน 6 วัน และนำมาทดสอบสมรรถภาพการทำงานของหัวใจ พบว่าก่อนให้ยาอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักเพิ่มขึ้น และอัตราการเต้นของหัวใจขณะออกกำลังกาย

กายเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ระดับยารอยด์ฮอร์โมนปกติ หลังจากให้ยาพบว่า อัตราการเต้นของหัวใจขณะพักลดลงและอัตราการเต้นของหัวใจขณะออกกำลังกายลดลง 25 - 45% เมื่อเทียบกับก่อนให้ยา ( Forfar et al, 1982 )

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงผลของยาต้านเบต้าที่มี ISA และไม่มี ISA ต่อประสิทธิภาพการทำงานของผู้ชายที่มีสุขภาพดีจำนวน 7 คน โดยให้รับประทานยา propranolol 80 มิลลิกรัม 2 ครั้งต่อวัน และ pinolol 10 มิลลิกรัม 2 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 7 วัน และนำมาทดสอบความสามารถในการออกกำลังกาย พบว่า ยาต้านเบต้าทั้ง 2 ตัวช่วยลดอัตราการเต้นของหัวใจขณะพัก และลดอัตราการใช้ออกซิเจนของร่างกายขณะพัก แต่ขณะออกกำลังกายพบว่า ยาต้านเบต้าทั้ง 2 ตัวลด maximum work performance แต่เพิ่ม work efficiency ของ submaximum exercise ( Maki et al., 1996 )

มีการศึกษาในคนปกติให้รับประทานยา carvedilol 12.5-200 มิลลิกรัม และ คีด carvedilol 15 มิลลิกรัมทางหลอดเลือด พบว่าสามารถยับยั้งภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดปกติจากการออกกำลังกาย และยับยั้งการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตจากการออกกำลังกาย ( Dunn et al, 1997 )

Garnham และคณะศึกษาถึงผลของยา carvedilol ในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกเรื้อรังเปรียบเทียบกับ verapamil โดยศึกษาในผู้ป่วย 248 คน ให้รับประทานยา carvedilol 25 มิลลิกรัม 2 ครั้ง/วัน และ verapamil 120 มิลลิกรัม 2 ครั้ง/ วัน นาน 12 สัปดาห์ พบว่า ในกลุ่ม carvedilol มีระยะเวลาในการออกกำลังกายเพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 15.3 ในกลุ่ม verapamil ระยะเวลา การออกกำลังกายเพิ่มขึ้นร้อยละ 13.5 (Garnham et al, 1996 )

ดังนั้นจากผลการศึกษาดังกล่าวจึงมีการใช้ยาต้านเบต้าโดยเฉพาะ propranolol เข้ามาใช้ร่วมกับยาต้านยารอยด์เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด แต่ในการศึกษาที่ผ่านมายังไม่เคยมีการศึกษาถึงผลของยา carvedilol ต่อการเพิ่มความสามารถในการออกกำลังกายในผู้ป่วยฮัยเปอร์ยารอยด์ จึงเป็นสิ่งที่น่าสนใจในการที่จะศึกษาผลของยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยฮัยเปอร์ยารอยด์

### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินการวิจัย

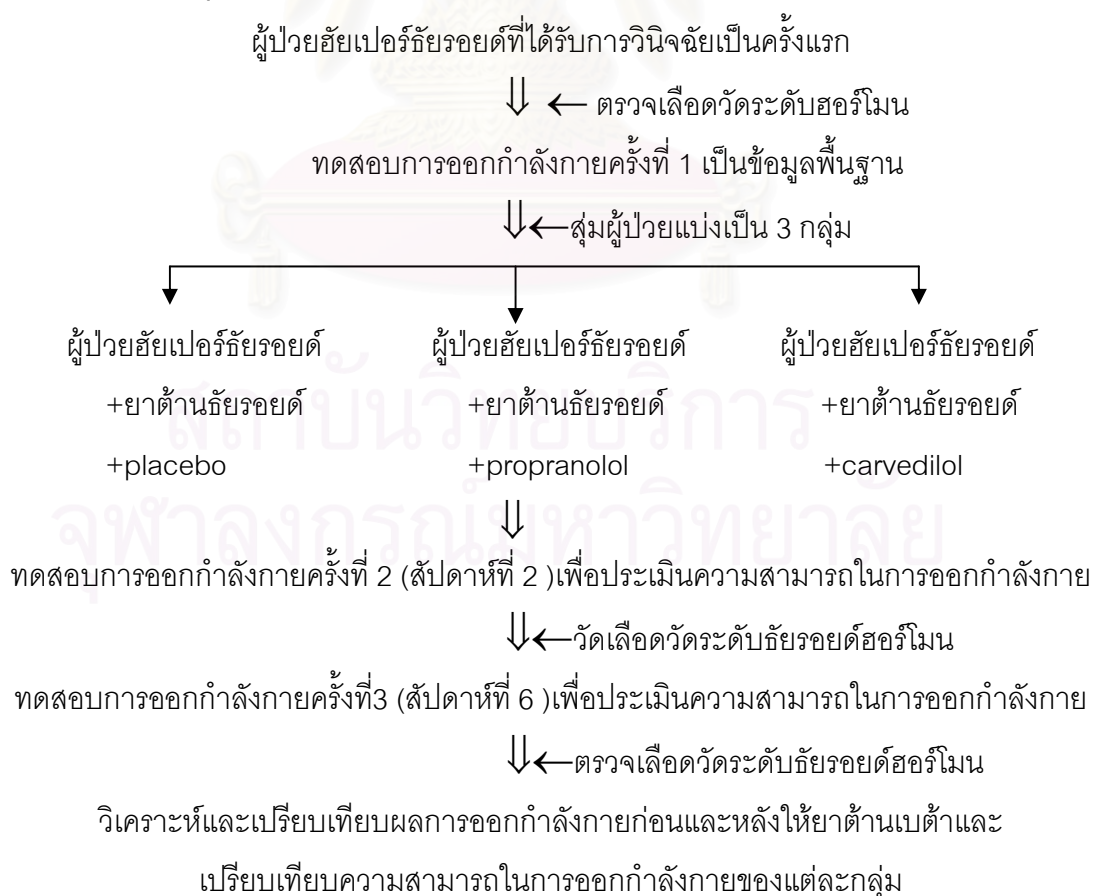
##### ประชากร

-ประชากร( population ) เป็นผู้ป่วยฮัยเปอร์ทัยรอยด์ที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

-ประชากรเป้าหมาย ( target population ) เป็นผู้ป่วยฮัยเปอร์ทัยรอยด์ที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และได้รับการวินิจฉัยเป็นครั้งแรก

-ตัวอย่าง(sample)เป็นผู้ป่วยฮัยเปอร์ทัยรอยด์ที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และได้รับการวินิจฉัยเป็นครั้งแรก สุ่มสุ่มและยินยอมให้ความร่วมมือจากการประชาสัมพันธ์โดยประมาณ 38 คน และทำการสุ่มตัวอย่างแบ่งเป็น 3 กลุ่มโดยใช้วิธี double blind control trial เพื่อลดอคติ

โดยมี Research plan ดังนี้



-หมายเหตุ การตรวจสอบว่าผู้ป่วยได้รับยาครบหรือไม่นั้น ทำการตรวจสอบโดยแพทย์ผู้ทำการรักษา

#### เกณฑ์การคัดเลือก (Inclusion criteria)

1. เป็นผู้ป่วยฮัยเปอร์ทัยรอยด์ทั้งชายและหญิง ที่มีอายุระหว่าง 15-50 ปี
2. เป็นผู้ป่วยฮัยเปอร์ทัยรอยด์ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นครั้งแรกและไม่เคยรับประทานยาต้านทัยรอยด์ และยาต้านเบต้ามาก่อน
3. มีระดับทัยรอยด์ฮอร์โมนในเลือดสูงและTSHต่ำ
4. ไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดที่รุนแรง เช่น หัวใจเต้นผิดจังหวะหรือมีอาการเจ็บหน้าอก เป็นต้น
5. ไม่มีข้อห้ามในการออกกำลังกาย
6. เป็นผู้ที่มีอาการอยู่ในระดับ New York Heart Association ( NYHA ) class I –III
  - ระดับ class I : ทำงานตามปกติได้โดยไม่มีอาการ
  - ระดับ class II : มีอาการขณะทำงานปกติ
  - ระดับ class III : มีอาการขณะทำงานน้อยกว่าปกติ
 และควบคุมความเหมือนของแต่ละกลุ่มโดยใช้วิธี stratified randomization

#### เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

1. มีอาการแทรกซ้อนทางโรคหัวใจที่รุนแรง เช่น มีอาการเจ็บหน้าอก, หัวใจเต้นผิดจังหวะหรือมีภาวะหายใจลำบาก เป็นต้น
2. มีภาวะฮัยเปอร์ทัยรอยด์ที่รุนแรงมากจนมีการล้มเหลวของอวัยวะต่างๆ เช่น ไข้สูง,ซีฟวรเต้นเร็วมากกว่า 140 ครั้ง/นาที ขึ้นไป
3. มีประวัติแพ้ยาต้านเบต้า หรือเป็นโรคหอบหืด

#### การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

<u>ตัวแปรอิสระ</u>	<u>ตัวแปรตาม</u>
-ยาต้านเบต้า	- VO <sub>2</sub> peak
-propranolol	- $\Delta$ VO <sub>2</sub> / $\Delta$ WR = work efficiency
-carvedilol	- Ventilatory threshold



- peak heart rate

-ระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลในเลือด

### เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. เครื่องชั่งน้ำหนัก( Yamato DP-6100GP)
2. เครื่องวัดส่วนสูง
3. นาฬิกาบันทึกอัตราการเต้นของหัวใจ ( Cardi tachometer ; Polar Sport Tester : Polar electro Oy FIN-90440,Finland )
4. เครื่องมือบันทึกคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ( Electrocardiographic monitor ; Quinton Instrument CO,Q4500 )
5. เครื่องมือวิเคราะห์ก๊าซ ( Oxygen and carbon dioxide gas analyzer ; Quinton Metabolic Cart ( QMC ) )
6. จักรยานวัดงาน Corival 400
7. เครื่องตรวจวัดระดับคอร์ติซอลในเลือด

### การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. ทำการประกาศที่คลินิกต่อมไร้ท่อโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพื่อให้ผู้ป่วยเป็นฮัยเปอรร์คอร์ติซอลในใจ และสมัครใจเข้าร่วมการทดลอง
2. ทำการคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์จากคลินิกต่อมไร้ท่อแผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพื่อเข้าร่วมการทดลอง
3. อธิบายถึงวัตถุประสงค์ขั้นตอนและประโยชน์ที่จะได้รับ โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมใดๆ ทั้งสิ้นให้ผู้ป่วยเข้าใจ เพื่อให้ผู้ป่วยสนใจและสมัครใจเข้าร่วมการทดลอง
4. ทำการซักประวัติและตรวจร่างกาย,ตรวจคลื่นหัวใจ และทำการทดสอบสมรรถ

ภาพทางหัวใจด้วยการออกกำลัง และวัดการวิเคราะห์ก๊าซ เพื่อประเมินขีดความสามารถในการออกกำลังกายและป้องกันไม่ให้เกิดอันตรายจากการออกกำลังกายมากเกินไป จากนั้นทำการนัดหมาย

5. อธิบายให้ผู้ป่วยทราบถึงวิธีการและประโยชน์ของรับประทานยาต้านธัยรอยด์และยาต้านเบต้าให้ครบทุกวัน และกำหนดนัดหมายให้ผู้ป่วยมาทำการทดสอบสมรรถภาพทางการออกกำลังกายในสัปดาห์ที่ 2 และที่ 6 ของการรับประทานยา เพราะที่สัปดาห์ที่ 2 นั้นจะเป็นความสามารถของการออกกำลังกายที่เกิดจากผลของยาต้านเบต้า ส่วนในสัปดาห์ที่ 6 จะเป็นความสามารถของการออกกำลังกายจากผลของยาต้านธัยรอยด์เพราะทำให้ระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนลดลงสู่ระดับปกติ

### เริ่มดำเนินการวิจัย

1.วันที่ผู้ป่วยมารับการตรวจและได้รับการตรวจวัดระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนในเลือดและตรวจร่างกาย เมื่อพบว่าเข้าเกณฑ์ของธัยรอยด์ที่สามารถเข้าร่วมการทดลองได้ หลังจากนั้นอธิบายถึงวัตถุประสงค์และประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับรวมทั้งการรับประทานยาอย่างต่อเนื่อง

2.นำผู้ป่วยไปทดสอบสมรรถภาพด้วยการออกกำลังกาย โดยทำการทดสอบ ณ ห้อง 107/7 ภาควิชาสรีรวิทยา โดยจะทดสอบในวันแรกที่มาตรวจเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐาน, ทดสอบใน สัปดาห์ที่ 2 และ 6 หลังรับประทานยา โดยทำการทดสอบดังนี้

- เมื่อมาถึงให้ผู้รับการทดสอบนั่งพักสักครู่ จากนั้นให้ผู้รับการทดสอบเริ่มการปั่นจักรยานวัดงานที่ 50-60 รอบต่อนาที เริ่มทำการปั่นโดยไม่มีความฝืดของสายพานใน 2 นาทีแรก เพื่อให้เกิดความคุ้นเคยแล้วค่อยเพิ่มความฝืดเป็น 20 วัตต์ต่อนาทีจนกระทั่งผู้ป่วยทำได้ถึงระดับ  $VO_2$  peak โดยมีข้อกำหนดดังนี้.

มีอาการเมื่อยล้ากล้ามเนื้อขาจนไม่สามารถทำต่อไปได้ร่วมกับ

1. มีอัตราการเต้นของหัวใจเท่ากับหรือใกล้เคียงกับอัตราการเต้นของหัวใจสูงสุดที่ได้จากการคำนวณไว้แล้ว (อัตราการเต้นของหัวใจสูงสุดเท่ากับ 220 - อายุ (ปี))

2. มีอัตราการใช้ออกซิเจนไม่เพิ่มขึ้นแม้ว่าความหนักจะเพิ่มขึ้น

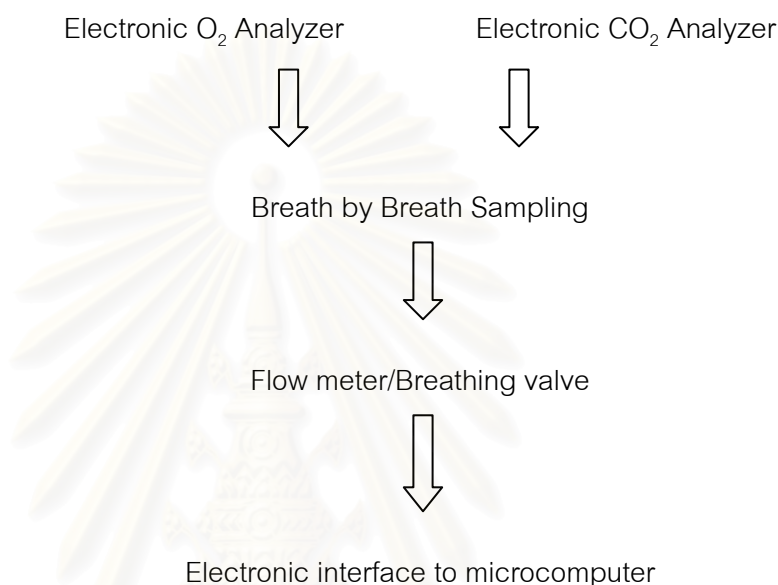
3. อัตราการแลกเปลี่ยนก๊าซมากกว่า 1.1 (RER)

วัดปริมาตรของก๊าซที่หายใจเข้าออกทางปากในแต่ละครั้งขณะออกกำลังกาย จนถึงจุดสูงสุดที่สามารถทำได้ และตรวจวิเคราะห์ค่า  $CO_2$  และ  $O_2$  ด้วยเครื่อง QMC หาค่าอัตราการใช้ออกซิเจน

(VO<sub>2</sub>peak) ดังรูปที่ 8 พร้อมทั้งติดเครื่องตรวจ (monitored) วัดระดับการเต้นของหัวใจ, คลื่นหัวใจ, และเครื่องวัดความดันเลือดขณะทำการทดสอบด้วยตลอดเวลา

3. เจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลอีกครั้งหลังสัปดาห์ที่ 2 และ 6

**รูปที่ 8** แสดงระบบการทำงานของเครื่องวิเคราะห์ก๊าซ QMC



### การวิเคราะห์ข้อมูล

แสดงผลการทดลองของทุกพารามิเตอร์โดยใช้โปรแกรม SPSS/Window มาวิเคราะห์ค่าที่ได้จากการทดลองโดยหาค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ( mean and SE ) แสดงความแตกต่างของข้อมูลก่อนการทดสอบ, สัปดาห์ที่ 2 และ 6 ด้วยค่าร้อยละและเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลในกลุ่มเดียวกันโดยใช้ student's pair t-test และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยใช้ One way ANOVA และกำหนด statistic significance ที่  $p < 0.05$

## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

#### ผลการวิเคราะห์

#### ข้อมูลพื้นฐานของประชากร

ประชากรที่ถูกคัดเลือกมามี 39 คน แบ่งให้ได้รับยา 3 กลุ่มโดยใช้ double blind control trial ซึ่งแบ่งเป็น ผู้ป่วยที่ได้รับยา Placebo = 11 , Propranolol=13 , Carvedilol=14 ซึ่งได้แสดงในตารางที่ 4.1 พบว่า ภาวะสัปปะอรรชัยรอยด์พบในผู้ป่วยผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย และอายุเฉลี่ยใกล้เคียงกันในแต่ละกลุ่ม ผู้ป่วยมีรูปร่างผอมค่า BMI เท่ากับ 20-23 kg/m<sup>2</sup> ประชากรในแต่ละกลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานใกล้เคียงกัน

#### ตารางที่ 4.1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของประชากร

	กลุ่มที่ 1 Placebo	กลุ่มที่ 2 Propranolol	กลุ่มที่ 3 Carvedilol
จำนวน ( คน )	11	13	14
ชาย : หญิง	2 : 9	0 : 13	4 : 10
อายุ (ปี)	33.10±8.9	34.62±2.8	31.57±2.4
พิสัย	19-50	18-50	15-46
ส่วนสูง (ซ.ม.)	159.46±9.8	153.62±1.8	156.14±1.9
น้ำหนัก (ก.ก.)	57.10±12.2	49.38±2.2	51.29±2.6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.23	20.92	21.02

Values are expressed as mean±SD

### ระดับ thyroxine ในเลือดของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่ได้รับคัดเลือกมาเมื่อตรวจระดับ thyroxine ในเลือดแล้วพบว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะ hypothyroidism จริงคือมีระดับ  $FT_3 > 1.6-4.5 \text{ pg/ml}$  ,  $FT_4 > 0.8-2.0 \text{ ng/dl}$  และ  $TSH < 0.5-4.6 \text{ Uiu/ml}$  ร่วมกับมีอาการ ใจสั่น มือสั่น หัวใจเต้นเร็ว น้ำหนักลด ดังแสดงในตารางที่ 4.2

### ตารางที่ 4.2 แสดงผลของระดับ thyroxine ก่อนเริ่มการทดสอบในแต่ละกลุ่ม

ระดับ thyroxine	กลุ่มที่ 1 Placebo n=11	กลุ่มที่ 2 Propranolol n=13	กลุ่มที่ 3 Carvedilol n=14
* $FT_3$	13.24±2.7	19.37±2.3	15.62±2.3
* $FT_4$	3.89±0.8	5.90±1.0	4.28±2.1
TSH	<0.005	<0.005	<0.005

\*Values are expressed as mean±SE

ค่าปกติของ  $FT_3 = 1.6-4.5 \text{ pg/ml}$  ,  $FT_4 = 0.8-2.0 \text{ ng/dl}$  ,  $TSH = 0.5-4.6 \text{ Uiu/ml}$

หมายเหตุ การตรวจวัดระดับ thyroxine นั้นมีข้อจำกัดที่เครื่องตรวจวัดเพราะไม่สามารถวัดค่าตัวเลขที่แท้จริงได้ถ้าระดับ thyroxine  $FT_3$  มากกว่า 32.55 และ ระดับ  $FT_4$  มากกว่า 7.77 จึงถือเสมือนค่านั้นเป็นจำนวนจริงในการเปรียบเทียบ ซึ่งค่าอาจจะคลาดเคลื่อนได้บ้าง

จากตารางที่ 4.2 จะพบว่าข้อมูลพื้นฐานของระดับ thyroxine มีความแตกต่างกันซึ่งอาจเนื่องมาจาก จำนวนผู้ป่วยของแต่ละกลุ่มไม่เท่ากัน เนื่องจากผู้ป่วยมารับการทดสอบไม่ตรงตามกำหนดและรับประทานยาไม่สม่ำเสมอจึงคัดออกจากการทดลอง และในกลุ่ม propranolol พบว่ามีระดับ thyroxine สูงกว่ากลุ่มอื่น ๆ เพราะกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมีระดับ thyroxine  $FT_3$  สูงมากกว่า 32.55 มากกว่ากลุ่มอื่น ๆ ( 2 คน ) และ  $FT_4$  , มากกว่า 7.77 ( 2 คน )



ตารางที่ 4.3 แสดงผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับยรรอยด์ฮอร์โมนในเลือด  
ของแต่ละกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 0,2 และ 6

กลุ่มที่/ระดับยรรอยด์ฮอร์โมน	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 6	P <sub>1</sub> value 0 vs 2	P <sub>2</sub> value 0 vs 6	P <sub>3</sub> value 2 vs 6
Placebo						
FT <sub>3</sub>	13.24±2.7	7.15±0.9	5.60±0.9	0.015	0.021	0.143
FT <sub>4</sub>	3.89±0.8	2.26±0.2	1.69±0.2	0.025	0.019	0.045
Propranolol						
FT <sub>3</sub>	19.37±2.3	6.17±0.8	4.23±0.6	0.000	0.000	0.055
FT <sub>4</sub>	5.90±1.0	1.98±0.2	1.26±0.2	0.001	0.001	0.000
Carvedilol						
FT <sub>3</sub>	15.62±2.3	5.40±0.4	4.34±0.5	0.000	0.000	0.024
FT <sub>4</sub>	4.28±0.6	1.83±0.2	1.51±0.2	0.001	0.000	0.148

Values are expressed as mean±SE

Significant difference compared between group , p<0.05.

P<sub>1</sub> compared between week 0 and week 2

P<sub>2</sub> compared between week 0 and week 6

P<sub>3</sub> compared between week 2 and week 6

จากตารางที่ 4.2 พบว่าก่อนได้รับยาต้านเบต้าผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มอยู่ในภาวะ ฮัยเปอร์ยรรอยด์ชัดเจน แต่เมื่อได้รับยาต้านเบต้าและยาต้านยรรอยด์ไป 2 สัปดาห์พบว่า

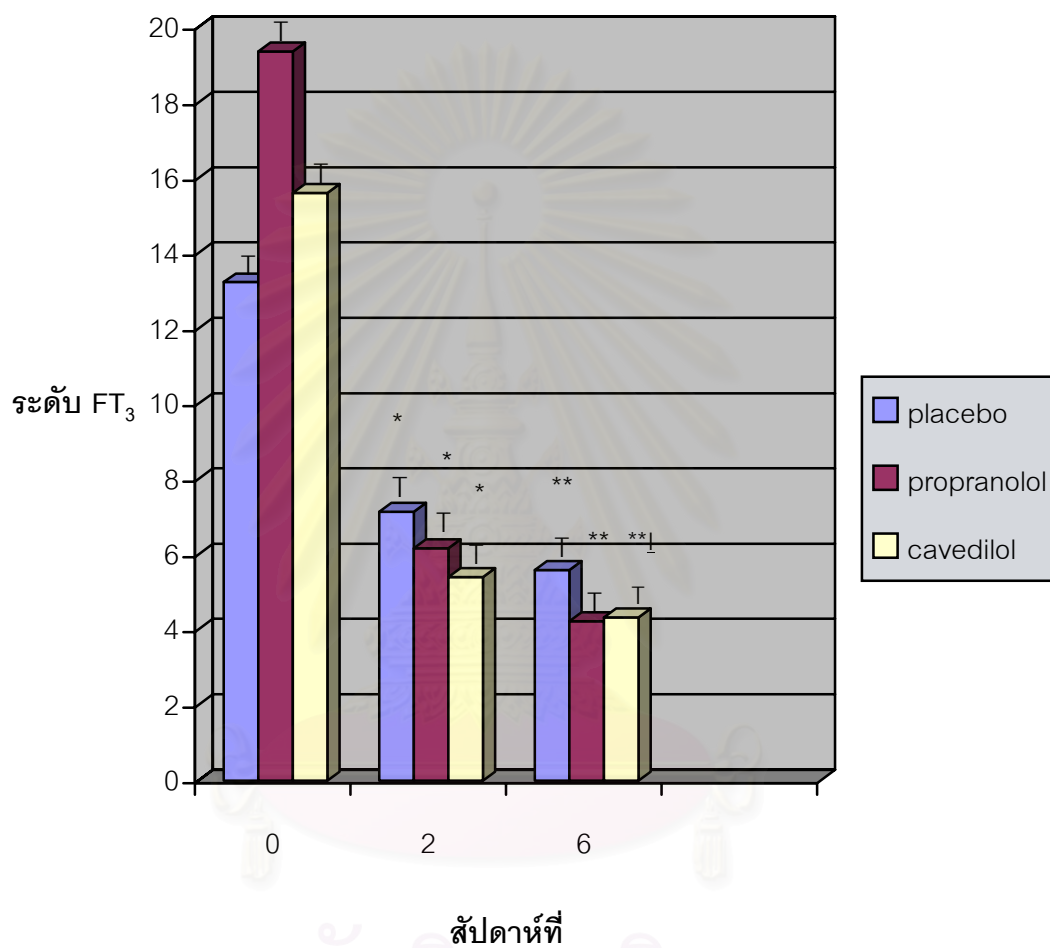
ผู้ป่วยที่ได้รับยา Placebo มีระดับยรรอยด์ฮอร์โมน FT<sub>3</sub> ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 2 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (13.24 ± 2.7 และ 7.15 ± 0.9 ,p = 0.015 )

ส่วนสัปดาห์ที่ 6 มีระดับอัตราการรอดชีวิต FT<sub>3</sub> ลดลงเช่นกันเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (  $13.24 \pm 2.7$  และ  $5.60 \pm 0.9$  ,  $p = 0.021$  ) และระดับ FT<sub>4</sub> ลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่สัปดาห์ที่ 2,6 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (  $3.89 \pm 0.8$  และ  $2.26 \pm 0.2$  ,  $p = 0.025$  ;  $3.89 \pm 0.8$  และ  $1.69 \pm 0.2$  ,  $p = 0.019$  ) และระดับ FT<sub>4</sub> ลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่สัปดาห์ที่ 2 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 6 (  $2.26 \pm 0.2$  และ  $1.69 \pm 0.2$  ,  $p = 0.045$  )

ผู้ป่วยที่ได้รับยา Propranolol และยาต้านมะเร็งรอยด์ ทำให้ระดับอัตราการรอดชีวิต FT<sub>3</sub> ในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 0 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 2 (  $19.37 \pm 2.3$  และ  $6.17 \pm 0.8$  ,  $p = 0.000$  ) และระดับอัตราการรอดชีวิต FT<sub>3</sub> ลดลงที่สัปดาห์ที่ 6 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (  $4.23 \pm 0.6$  และ  $19.37 \pm 2.3$  ,  $p = 0.000$  ) ที่สัปดาห์ที่ 6 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 2 ระดับ FT<sub>3</sub> ลดลงเช่นกันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน FT<sub>4</sub> ลดลงที่สัปดาห์ที่ 2 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 และลดลงที่สัปดาห์ที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (  $5.90 \pm 1.0$  และ  $1.98 \pm 0.2$  ,  $p = 0.001$  ,  $5.90 \pm 1.0$  และ  $1.26 \pm 0.2$  ,  $p = 0.001$  ตามลำดับ ) ส่วนสัปดาห์ที่ 2 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 6 ระดับของ FT<sub>4</sub> ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (  $1.98 \pm 0.2$  และ  $1.26 \pm 0.2$  ,  $p = 0.000$  )

ผู้ป่วยที่ได้รับยา carvedilol และยาต้านมะเร็งรอยด์ ระดับอัตราการรอดชีวิตในเลือด FT<sub>3</sub> ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 2 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (  $5.40 \pm 0.4$  และ  $15.60 \pm 2.3$  ,  $p = 0.000$  ) และระดับ FT<sub>3</sub> ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (  $4.34 \pm 0.5$  และ  $15.60 \pm 2.3$  ,  $p = 0.000$  ) ส่วนที่สัปดาห์ที่ 2 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 6 มีการลดลงของระดับ FT<sub>3</sub> อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (  $5.40 \pm 0.4$  และ  $4.34 \pm 0.5$  ,  $p = 0.024$  ) ส่วนระดับ FT<sub>4</sub> ลดลงที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (  $4.28 \pm 0.6$  และ  $1.83 \pm 0.2$  ,  $p = 0.001$  และ  $1.51 \pm 0.2$  ,  $p = 0.000$  ตามลำดับ )

รูปที่ 9 แผนภูมิแท่งแสดงระดับ FT<sub>3</sub> ที่สัปดาห์ที่ 0,2 และ 6  
ของยาต้านเบต้า 3 กลุ่ม

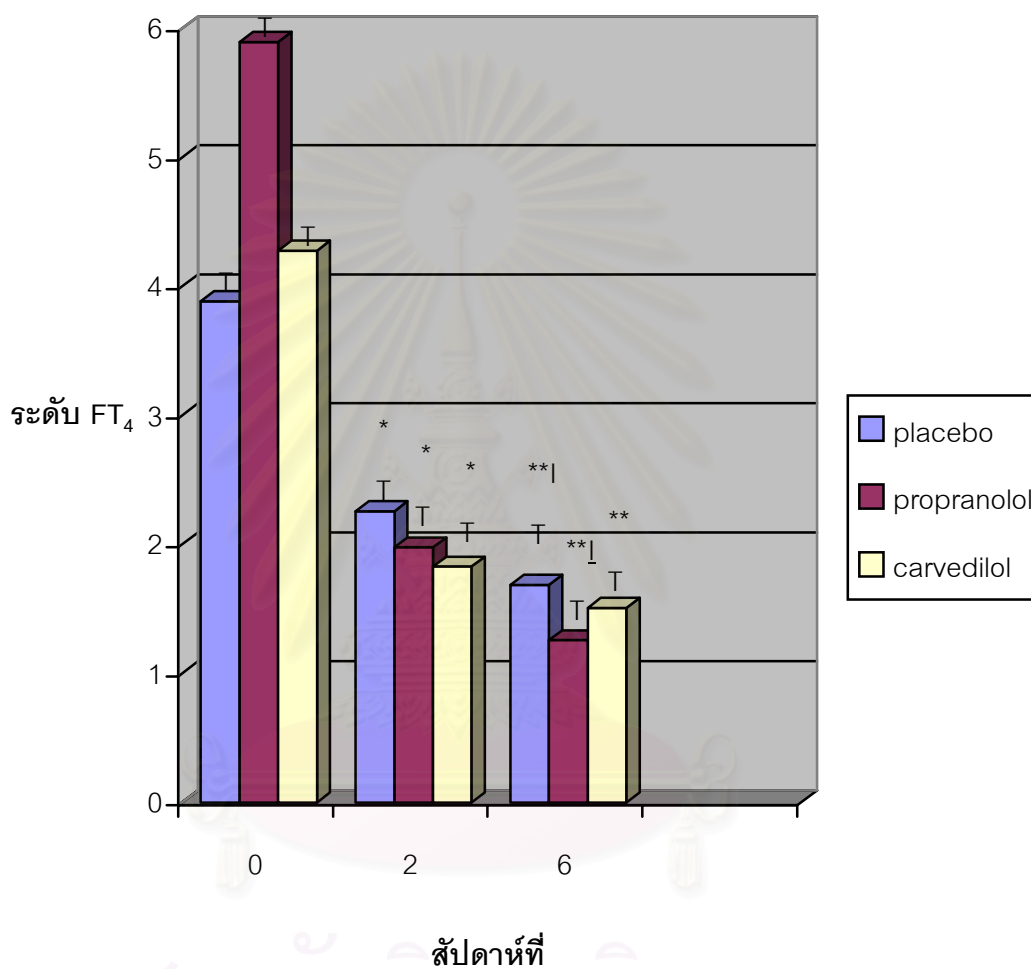


\* Significant difference between week 0 and week 2 , p < 0.05

\*\* Significant difference between week 0 and week 6 , p < 0.05

† Significant difference between week 2 and week 6 , p < 0.05

รูปที่ 10 แผนภูมิแท่งแสดงระดับ FT<sub>4</sub> ที่สัปดาห์ที่ 0, 2 และ 6  
ของยาต้านเบต้า 3 กลุ่ม



\* Significant difference between week 0 and 2 ,  $p < 0.05$

\*\* Significant difference between week 0 and 6 ,  $p < 0.05$

L Significant difference between week 2 and 6 ,  $p < 0.05$

ตารางที่ 4.4 แสดงผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของน้ำหนักที่สัปดาห์ที่ 0,2 และ 6

น้ำหนัก/กลุ่ม	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 6	P <sub>1</sub> value 0 vs 2	P <sub>2</sub> value 0 vs 6	P <sub>3</sub> value 2 vs 6
น้ำหนัก						
Placebo	57.10±12.2	57.27±3.8	57.82±3.6	0.640	0.054	0.167
Propranolol	49.38±2.2	50.00±2.1	51.46±2.2	0.040	0.000	0.007
Carvedilol	51.29±2.6	51.93±2.5	53±2.6	0.133	0.001	0.007

Values are expressed as mean ±SE

Significant difference between group,  $p < 0.05$

P<sub>1</sub> compared between week 0 and week 2

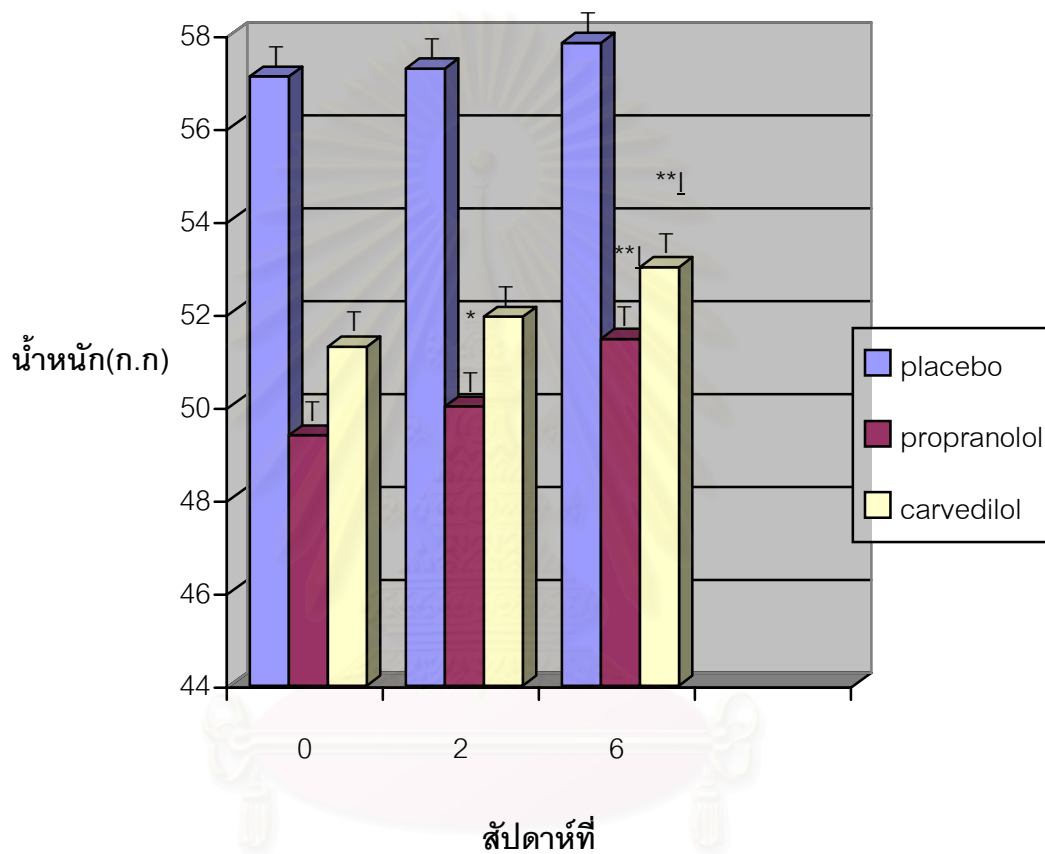
P<sub>2</sub> compare between week 0 and week 6

P<sub>3</sub> compare between week 2 and week 6

จากตารางที่ 4.4 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Placebo ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวทั้งที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 ผู้ป่วยที่ได้รับยา Propranolol น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 2 และที่สัปดาห์ที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (  $49.38 \pm 2.2$  และ  $50.00 \pm 2.1$ ,  $p = 0.040$  และ  $51.46 \pm 2.2$ ,  $p = 0.000$  ตามลำดับ )

ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา Carvedilol น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นที่สัปดาห์ที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (  $51.93 \pm 2.6$  และ  $53 \pm 2.6$ ,  $p = 0.001$  ) และที่สัปดาห์ที่ 2 เปรียบเทียบกับ 6 (  $51.93 \pm 2.5$  และ  $53 \pm 2.6$ ,  $p = 0.007$  )

รูปที่ 10 แผนภูมิแท่งแสดงน้ำหนักตัวของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเบต้าที่  
สัปดาห์ที่ 0 ,2 และ 6



\* Significant difference between week 0 and week 2,  $p < 0.05$

\*\* Significant difference between week 0 and week 6,  $p < 0.05$

L Significant difference between week 2 and 6,  $p < 0.05$



ตารางที่ 4.5 แสดงผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของพารามิเตอร์ที่วัดความสามารถในการออกกำลังกายของแต่ละกลุ่มที่ สัปดาห์ที่ 0,2 และ 6

ตัวแปร/กลุ่ม	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 6	P <sub>1</sub> value 0 vs 2	P <sub>2</sub> value 0 vs 6	P <sub>3</sub> value 2 vs 6
<i>Resting HR (beat/min)</i>						
Placebo	107.45±4.9	97.09±3.9	92.64±6.6	0.015	0.064	0.385
Propranolol	109.31±4.4	81.08±3.6	75.39±3.4	0.000	0.000	0.004
Carvedilol	111.50±5.7	82.21±3.4	75.71±2.8	0.000	0.000	0.178
<i>Peak</i>						
<i>H.R(beat/min)</i> Placebo	141.10±4.0	132.73±3.0	128.10±4.8	0.077	0.050	0.369
Propranolol	138.69±5.0	116.46±5.5	107.39±3.6	0.001	0.000	0.052
carvedilol	137.83±3.8	103.86±3.5	105.64±2.8	0.000	0.000	0.459
<i>VO<sub>2</sub>/HR ( ml/beat)</i>						
Placebo	6.81±0.7	7.70±0.7	8.10±0.8	0.040	0.003	0.114
Propranolol	6.02±0.7	7.39±0.4	8.75±0.5	0.033	0.001	0.001
Carvedilol	7.73±0.7	8.91±0.7	10.20±0.8	0.007	0.000	0.006
<i>WR (watt)</i>						
Placebo	85.45±9.4	91.55±9.7	98.18±10.6	0.199	0.026	0.093
Propranolol	68.46±7.3	85.23±6.2	90.23±5.0	0.009	0.003	0.101
Carvedilol	83.07±7.2	97.14±8.9	107.14±7.3	0.028	0.000	0.064
<i>VO<sub>2</sub> peak (cc/kg/min)</i>						
Placebo	19.03±1.0	20.31±1.0	20.65±1.3	0.114	0.113	0.618
Propranolol	18.28±1.6	20.02±1.0	19.92±1.2	0.097	0.130	0.837
Carvedilol	20.96±1.4	22.66±1.8	23.37±1.4	0.064	0.035	0.442

ตัวแปร/กลุ่ม	สัปดาห์ที่0	สัปดาห์ที่2	สัปดาห์ที่6	P <sub>1</sub> value 0 vs 2	P <sub>2</sub> value 0 vs 6	P <sub>3</sub> value 2 vs 6
<i>VO<sub>2</sub> at AT(cc/kg/min)</i>						
Placebo	14.03±0.973.	14.37±1.1	14.22±1.1	0.697	0.847	0.896
( % of <i>VO<sub>2</sub> peak</i>	72.72%	70.75%	68.86%	0.364	0.132	0.482
)Propranolol	12.30±1.5	13.84±0.6	14.42±0.7	0.364	0.132	0.428
( % of <i>VO<sub>2</sub> peak</i> )	67.29%	69.13%	73.29%	0.921	0.083	0.097
Carvedilol	15.96±1.2	15.82±1.0	13.99±0.7	0.921	0.083	0.097
( % of <i>VO<sub>2</sub> peak</i> )	76.15%	69.82%	59.80%			
<i>Exerciseduration(min)</i>						
Placebo	5.38±0.4	6.00±0.7	6.24±5.3	0.025	0.018	0.148
Propranolol	4.76±0.4	5.56±0.3	5.76±0.3	0.013	0.008	0.218
Carvedilol	5.58±0.4	6.17±0.4	6.75±0.3	0.088	0.000	0.024
$\Delta VO_2 / \Delta WR$						
(cc/min/ watt)	12.14±1.0	10.62±0.9	9.97±0.5	0.017	0.037	0.381
Placebo	11.84±1.3	10.36±1.0	9.61±0.5	0.282	0.069	0.347
Propranolol	12.78±2.0	10.98±1.3	9.51±0.5	0.498	0.161	0.212
Carvedilol						

Values are expressed as mean±SE.

Significant difference compared between group,  $p < 0.05$ .

P<sub>1</sub> compared between week 0 and week 2

P<sub>2</sub> compared between week 2 and week 6

P<sub>3</sub> compared between week 2 and week 6

$VO_2/HR=O_2$  pulse,  $VO_2$  peak= Oxygen uptake,  $\Delta VO_2/\Delta WR$ = work efficiency

### ผลการวิเคราะห์พารามิเตอร์ที่ใช้วัดความสามารถในการออกกำลังกาย

Resting HR ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติภายในกลุ่มยา Propranolol ที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 ( $109.31 \pm 4.4$  และ  $81.08 \pm 3.6$ ,  $p = 0.000$  และ  $75.39 \pm 3.4$ ,  $p = 0.004$  ตามลำดับ) ในกลุ่ม carvedilol : resting HR ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 ( $111.50 \pm 5.7$  และ  $82.21 \pm 3.4$ ,  $p = 0.000$  และ  $75.71 \pm 2.8$ ,  $p = 0.000$  ตามลำดับ) ส่วนกลุ่ม placebo มีการลดลงเช่นกันที่สัปดาห์ที่ 0 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 2 ( $107.45 \pm 4.9$  และ  $97.09 \pm 3.9$ ,  $p = 0.015$ ) ดังรูปที่ 12

Peak heart rate ในกลุ่ม placebo peak H.R. ลดลงเล็กน้อยที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่ม propranolol peak H.R. ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 ( $116.46 \pm 5.5$  และ  $138.69 \pm 5.0$ ,  $p = 0.001$  และ  $107.38 \pm 3.6$  และ  $138.69 \pm 5.0$ ,  $p = 0.000$ ) ส่วนสัปดาห์ที่ 2 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 6 มีการลดลงเช่นกันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่ม carvedilol peak H.R. ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 ( $103.86 \pm 3.5$  และ  $134.79 \pm 3.8$ ,  $p = 0.000$  และ  $105.64 \pm 2.8$  และ  $134.79 \pm 3.8$ ,  $p = 0.000$ )

นำค่า peak heart rate มาคำนวณหาเปอร์เซ็นต์การลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจขณะออกกำลังกายได้ดังนี้ กลุ่ม placebo : เปอร์เซ็นต์การลดลงของ peak H.R. ที่สัปดาห์ที่ 2 เท่ากับ 5.7 % และที่สัปดาห์ที่ 6 เท่ากับ 7.5 % กลุ่ม propranolol : เปอร์เซ็นต์การลดลงของ peak H.R. ที่สัปดาห์ที่ 2 เท่ากับ 18.3 % และที่สัปดาห์ที่ 6 เท่ากับ 25.4 % กลุ่ม carvedilol : เปอร์เซ็นต์การลดลงของ peak H.R. ที่สัปดาห์ที่ 2 เท่ากับ 22.9 % และที่สัปดาห์ที่ 6 เท่ากับ 22 %

$VO_2/HR$  กลุ่มของยา placebo  $VO_2/HR$  เพิ่มขึ้นที่สัปดาห์ที่ 2 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ที่สัปดาห์ที่ 6  $VO_2/HR$  เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 ( $8.04 \pm 0.7$  และ  $6.94 \pm 0.6$ ,  $p = 0.010$ ) กลุ่ม propranolol  $VO_2/HR$  เพิ่มขึ้นที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 ( $7.39 \pm 0.4$  และ  $6.02 \pm 0.7$ ,  $p = 0.033$  และ  $8.75 \pm 0.5$  และ  $6.02 \pm 0.7$ ,  $p = 0.001$ ) ส่วนที่สัปดาห์ที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 2  $VO_2/HR$  เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน

(  $8.75 \pm 0.5$  และ  $7.39 \pm 0.4$  ,  $p = 0.001$  ) กลุ่ม Carvedilol  $VO_2/HR$  เพิ่มขึ้นที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (  $8.91 \pm 0.7$  และ  $7.73 \pm 0.7$  ,  $p = 0.007$  และ  $10.20 \pm 0.8$  และ  $7.73 \pm 0.7$  ,  $p = 0.000$  ตามลำดับ ) ส่วนที่สัปดาห์ที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 2  $VO_2/HR$  เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (  $10.20 \pm 0.8$  และ  $8.91 \pm 0.7$  ,  $p = 0.006$  ) ดังรูปที่ 13

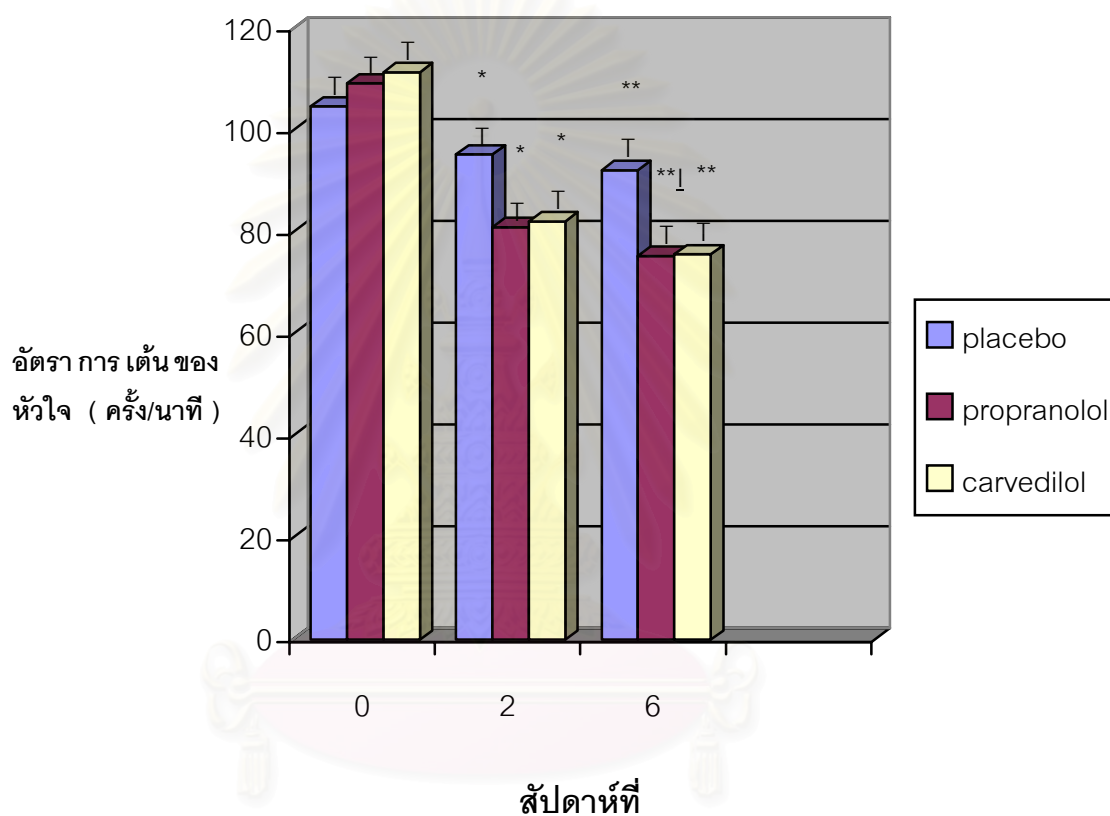
WR ( work rate ) หรืออัตราการงานที่เพิ่มขึ้นที่ผู้ป่วยสามารถออกกำลังกายได้ พบว่าในกลุ่ม placebo อัตรางานในการออกกำลังกายเพิ่มขึ้นที่สัปดาห์ที่ 6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (  $98.33 \pm 9.7$  และ  $88.67 \pm 8.7$  ,  $p = 0.027$  ) กลุ่ม propranolol อัตรางานในการออกกำลังกายเพิ่มขึ้นที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (  $85.23 \pm 6.2$  และ  $68.46 \pm 7.3$  ,  $p = 0.009$  และ  $90.23 \pm 5.0$  และ  $68.46 \pm 7.3$  ,  $p = 0.003$  ตามลำดับ ) กลุ่ม carvedilol อัตรางานในการออกกำลังกายเพิ่มขึ้นที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (  $97.14 \pm 8.9$  และ  $83.07 \pm 7.2$  ,  $p = 0.028$  และ  $107.14 \pm 7.3$  และ  $880.7 \pm 7.2$  ,  $p = 0.000$  ตามลำดับ ) ดังรูปที่ 14

$VO_2$  peak เมื่อเปรียบเทียบกับในกลุ่มเดียวกันพบว่าการเพิ่มขึ้นของ  $VO_2$  peak อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มของ Carvedilol ที่สัปดาห์ที่ 2 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (  $22.66 \pm 1.8$  และ  $20.96 \pm 1.4$  ,  $p = 0.035$  ) ดังรูปที่ 15

Exercise duration พบว่าในกลุ่ม placebo ระยะเวลาในการออกกำลังกายเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (  $6.00 \pm 4.7$  และ  $5.38 \pm 0.4$  ,  $p = 0.025$  และ  $6.24 \pm 5.3$  และ  $5.38 \pm 0.4$  ,  $p = 0.018$  ตามลำดับ ) กลุ่ม propranolol ระยะเวลาในการออกกำลังกายเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (  $5.56 \pm 0.3$  และ  $4.76 \pm 0.4$  ,  $p = 0.013$  และ  $5.76 \pm 0.3$  และ  $4.76 \pm 0.4$  ,  $p = 0.008$  ตามลำดับ ) กลุ่ม carvedilol ระยะเวลาในการออกกำลังกายเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (  $6.75 \pm 0.3$  และ  $5.58 \pm 0.4$  ,  $p = 0.000$  ) และเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 2 (  $6.75 \pm 0.3$  และ  $5.58 \pm 0.4$  ,  $p = 0.024$  ) ดังรูปที่ 16

$\Delta VO_2/\Delta WR$  ในทุกกลุ่มมีแนวโน้มลดลงในสัปดาห์ที่ 2 และ 6 แต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ

รูปที่ 12 แผนภูมิแท่งแสดงอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักที่  
สัปดาห์ที่ 0 ,2 และ 6

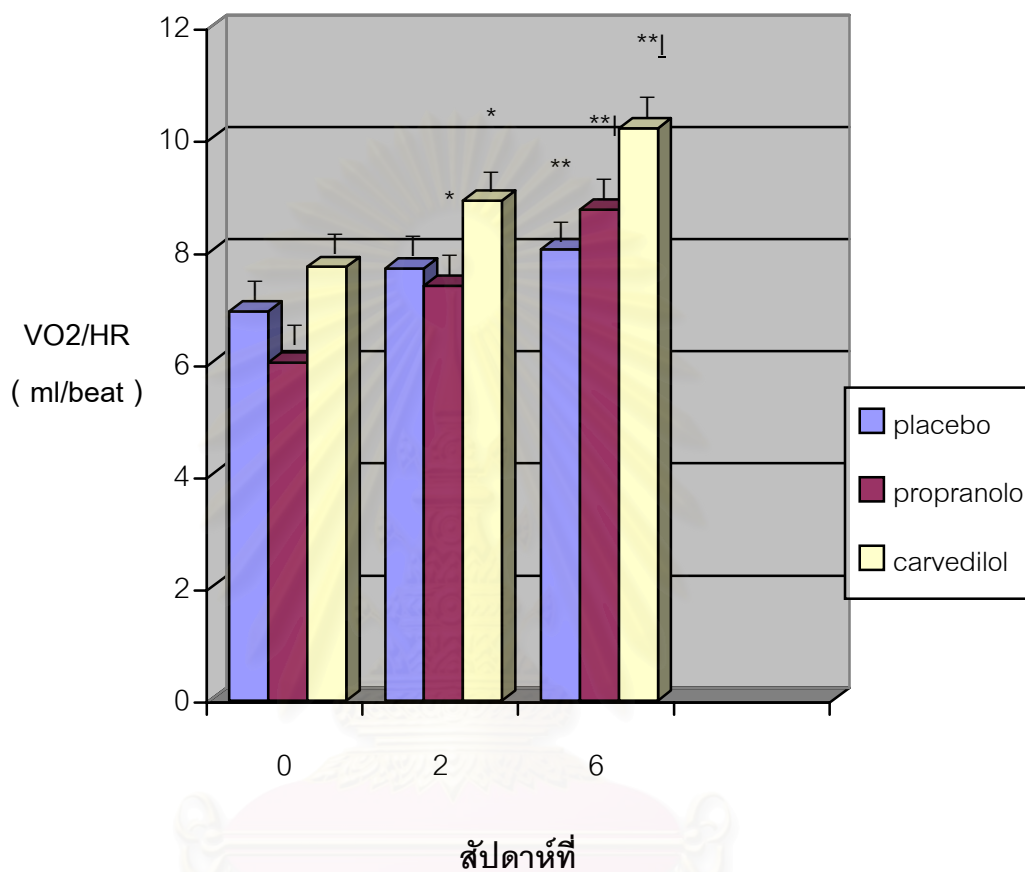


\* Significant difference between week 0 and 2 ,  $p < 0.05$

\*\* Significant difference between week 0 and 6 ,  $p < 0.05$

\_ Significant difference between week 2 and 6 ,  $p < 0.05$

รูปที่ 13 แสดงการเปลี่ยนแปลงของ  $VO_2 / HR$  ที่สัปดาห์ที่ 0  
2 และ 6



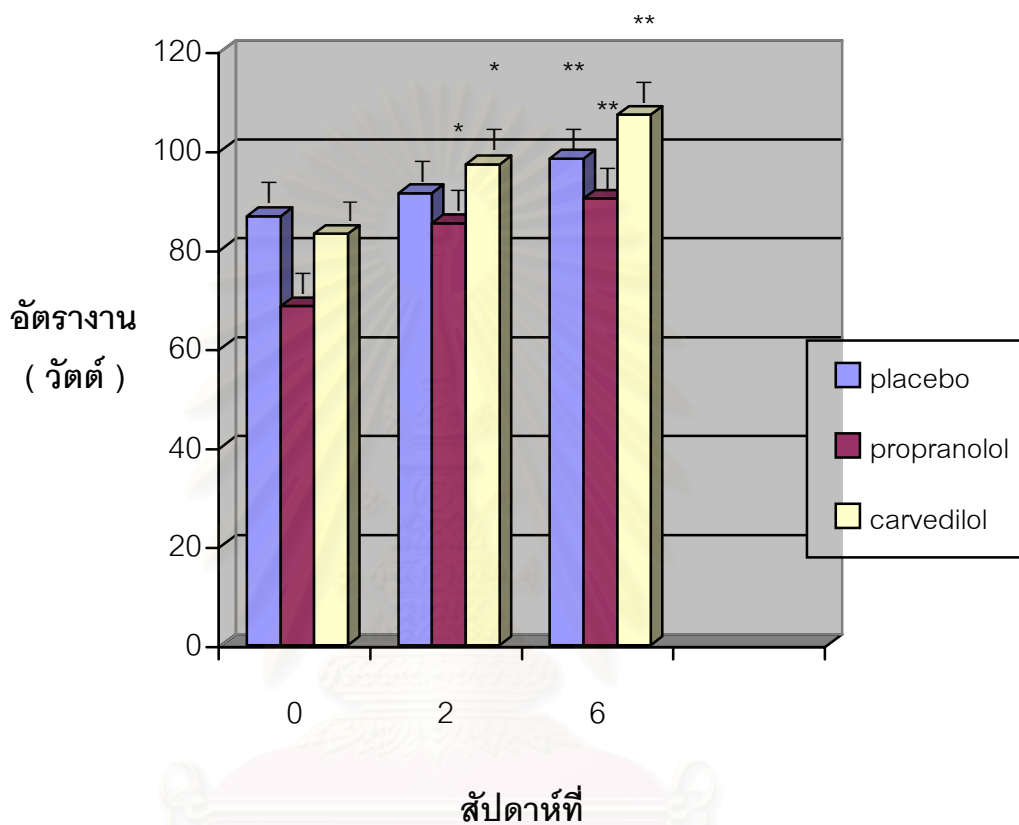
\* Significant difference compared between week 0 and 2 ,  $p < 0.05$

\*\* Significant difference compared between week 0 and 6 ,  $p < 0.05$

† Significant difference compared between week 2 and 6 ,  $p < 0.05$



รูปที่ 14 แสดงอัตราการงาน ( WR ) ที่เพิ่มขึ้นที่สัปดาห์ที่ 0,2 และ 6

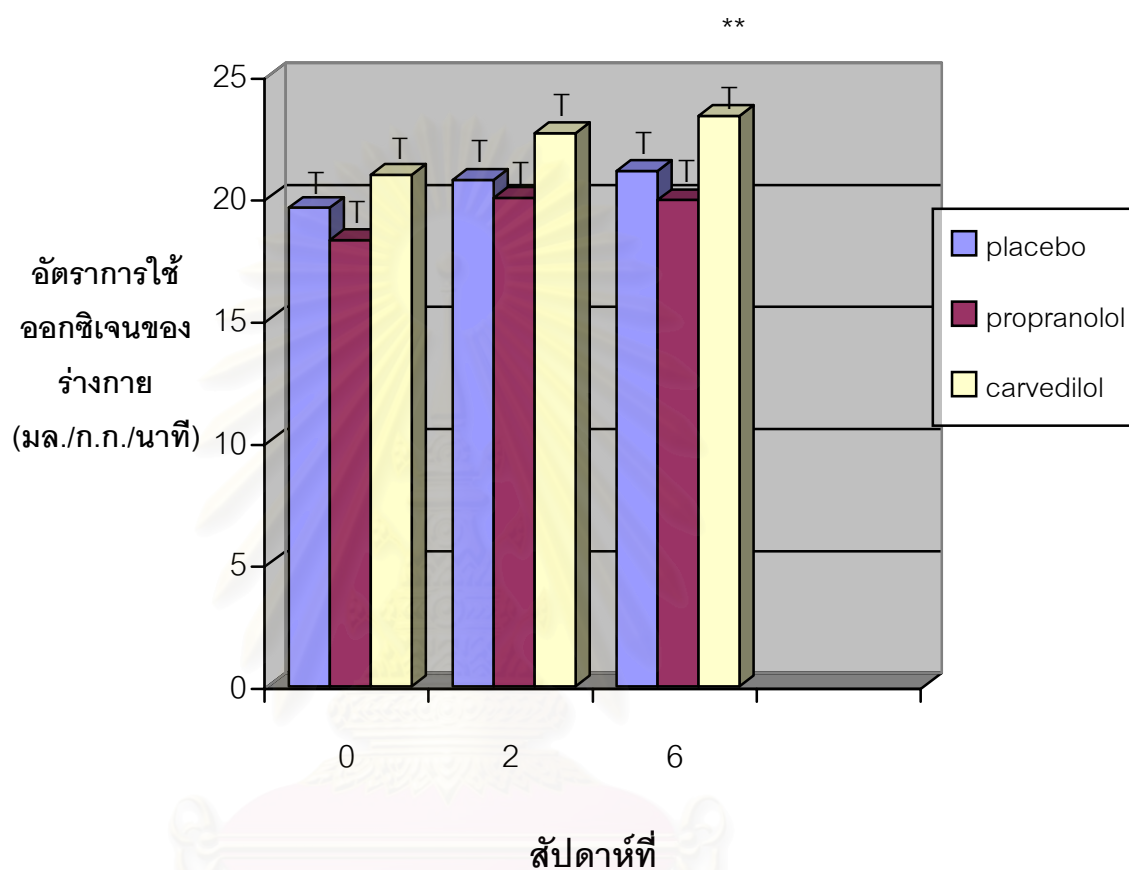


\*Significant difference compared between week 0 and 2 ,  $p < 0.05$

\* Significant difference compared between week 0 and 2 ,  $p < 0.05$

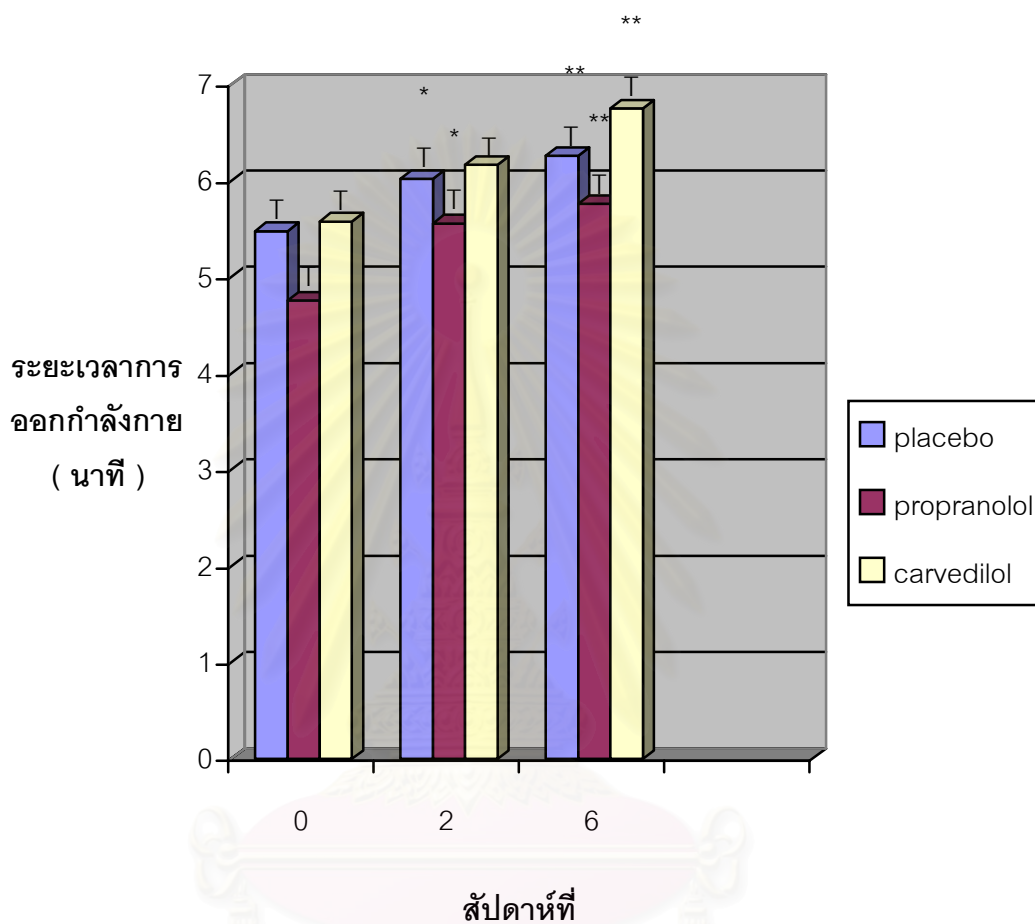
\*\* Significant difference compared between week 0 and 6 ,  $p < 0.05$

รูปที่ 15 แสดงอัตราการใช้ออกซิเจนของร่างกายขณะออกกำลังกาย (  $VO_2$  peak ) ที่สัปดาห์ที่ 0, 2 และ 6



\*\* Significant difference compared between week 0 and 6,  $p < 0.05$

รูปที่ 16 แสดงระยะเวลาในการออกกำลังกาย  
( exercise duration ) ที่สัปดาห์ที่ 0 , 2 และ 6



\*Significant difference between week 0 and week 2 ,  $p < 0.005$

\*\* Significant difference compared between week 0 and 6,  $p < 0.05$

‡ Significant difference compared between week 2 and 6 ,  $p < 0.05$

ตารางที่ 4.6 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาแต่ละกลุ่มของระดับ FT<sub>3</sub> ในเลือดที่สัปดาห์ที่ 0, 2 และ 6

FT <sub>3</sub> สัปดาห์ที่ 0	placebo	propranolol	carvedilol
	p value	p value	p value
placebo	-	0.096	0.503
propranolol	0.096	-	0.273
carvedilol	0.053	0.273	-

FT <sub>3</sub> สัปดาห์ที่ 2	placebo	propranolol	carvedilol
	p value	p value	p value
placebo	-	0.356	0.100
propranolol	0.356	-	0.455
carvedilol	0.100	0.455	-

FT <sub>3</sub> สัปดาห์ที่ 6	placebo	propranolol	carvedilol
	p value	p value	p value
placebo	-	0.163	0.192
Propranolol	0.163	-	0.901
Carvedilol	0.192	0.901	-

จากตารางที่ 4.6 พบว่า ระดับ FT<sub>3</sub> ในเลือดเมื่อเปรียบเทียบระหว่างยาแต่ละกลุ่ม  
 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ

ตารางที่ 4.7 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาแต่ละกลุ่มของระดับ FT<sub>4</sub> ในเลือดที่สัปดาห์ที่ 0,2 และ 6

FT <sub>4</sub> สัปดาห์ที่ 0	placebo	propranolol	carvedilol
	p value	p value	p value
placebo	-	0.092	0.730
propranolol	0.092	-	0.148
carvedilol	0.730	0.148	-

FT <sub>4</sub> สัปดาห์ที่ 2	placebo	propranolol	carvedilol
	p value	p value	p value
placebo	-	0.387	0.179
propranolol	0.378	-	0.618
carvedilol	0.179	0.618	-

FT <sub>4</sub> สัปดาห์ที่ 6	placebo	propranolol	carvedilol
	p value	p value	p value
placebo	-	0.155	0.536
Propranolol	0.155	-	0.378
Carvedilol	0.536	0.378	-

จากตาราง 4.7 พบว่า ระดับ FT<sub>4</sub> ในเลือดเมื่อเปรียบเทียบระหว่างยาแต่ละกลุ่ม  
 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ

ตารางที่ 4.8 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของน้ำหนักตัวระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาแต่ละกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 0, 2 และ 6

น้ำหนักตัวที่สัปดาห์ที่ 0	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.068	0.159
propranolol	0.068	-	0.625
carvedilol	0.159	0.625	-

น้ำหนักตัวที่สัปดาห์ที่ 2	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.082	0.189
propranolol	0.082	-	0.616
carvedilol	0.189	0.616	-

น้ำหนักตัวที่สัปดาห์ที่ 6	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.124	0.235
propranolol	0.124	-	0.646
carvedilol	0.235	0.646	-

จากตาราง 4.8 พบว่า น้ำหนักตัวของผู้ป่วยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างยาแต่ละกลุ่ม  
ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ



ตารางที่ 4.9 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาแต่ละกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 0, 2 และ 6

อัตราการเต้นของหัวใจ ขณะพักที่สัปดาห์ที่ 0	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.805	0.548
propranolol	0.805	-	0.756
carvedilol	0.548	0.756	-

อัตราการเต้นของหัวใจ ขณะพักที่สัปดาห์ที่ 2	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.005	0.007
propranolol	0.005	-	0.820
carvedilol	0.007	0.820	-

อัตราการเต้นของหัวใจ ขณะพักที่สัปดาห์ที่ 6	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.009	0.009
propranolol	0.009	-	0.955
carvedilol	0.009	0.955	-

จากตารางที่ 4.9 พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักที่สัปดาห์ที่ 2 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มของยา propranolol และ carvedilol เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo ( $p = 0.005$  และ  $p = 0.007$  ตามลำดับ) แต่ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม propranolol เมื่อเปรียบเทียบกับ carvedilol และอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักที่สัปดาห์ที่ 6 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มของยา propranolol และ carvedilol เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม placebo ( $p = 0.009$  และ  $p = 0.009$  ตามลำดับ) แต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติระหว่างกลุ่ม propranolol เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม carvedilol

ตารางที่ 4.10 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของอัตราการเต้นของหัวใจขณะออกกำลังกาย  
 ภายระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาแต่ละกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 0,2 และ 6

อัตราการเต้นของหัวใจ ขณะออกกำลังกายที่ สัปดาห์ที่ 0	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.713	0.328
propranolol	0.713	-	0.524
carvedilol	0.328	0.524	-

อัตราการเต้นของหัวใจ ขณะออกกำลังกายที่ สัปดาห์ที่ 2	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.013	0.000
propranolol	0.013	-	0.037
carvedilol	0.000	0.037	-

อัตราการเต้นของหัวใจ ขณะออกกำลังกายที่ สัปดาห์ที่ 6	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.000	0.000
propranolol	0.000	-	0.733
carvedilol	0.000	0.733	-

จากตารางที่ 4.10 พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจขณะออกกำลังกายที่สัปดาห์ที่ 2  
 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มของยา propranolol และ carvedilol เมื่อเปรียบเทียบกับ  
 placebo (  $p = 0.013$  และ  $p = 0.000$  ตามลำดับ ) และมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทาง  
 สถิติระหว่างกลุ่ม propranolol เมื่อเปรียบเทียบกับ carvedilol (  $p = 0.037$  ) อัตราการเต้นของ  
 หัวใจขณะออกกำลังกายที่สัปดาห์ที่ 6 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มยา propranolol

และ carvedilol เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม placebo (  $p = 0.000$  และ  $p = 0.000$  ตามลำดับ )  
แต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติระหว่างกลุ่ม propranolol เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม carvedilol



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.11 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของ  $VO_2/HR$  ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาแต่ละกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 0, 2 และ 6

$VO_2/HR$ ที่สัปดาห์ที่ 0	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.449	0.368
propranolol	0.449	-	0.086
carvedilol	0.368	0.086	-

$VO_2/HR$ ที่สัปดาห์ที่ 2	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.735	0.165
propranolol	0.735	-	0.073
carvedilol	0.165	0.073	-

$VO_2/HR$ ที่สัปดาห์ที่ 6	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.529	0.045
propranolol	0.529	-	0.142
carvedilol	0.045	0.142	-

จากตาราง 4.11 พบว่า ปริมาณออกซิเจนในเลือดที่ออกจากหัวใจในแต่ละครั้งขณะออกกำลังกายที่สัปดาห์ที่ 0 และ 2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติระหว่างยาแต่ละกลุ่ม ส่วนในสัปดาห์ที่ 6 นั้นพบว่า ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจต่อนาทีในกลุ่มของยา carvedilol มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยา placebo ( $p = 0.045$ )

ตารางที่ 4.12 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของอัตราการงาน ( Work rate ) ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาแต่ละกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 0,2 และ 6

อัตราการงานที่สัปดาห์ที่ 0	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.147	0.834
propranolol	0.147	-	0.184
carvedilol	0.834	0.184	-

อัตราการงานที่สัปดาห์ที่ 2	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.605	0.641
propranolol	0.605	-	0.302
carvedilol	0.641	0.302	-

อัตราการงานที่สัปดาห์ที่ 6	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.481	0.420
propranolol	0.481	-	0.116
carvedilol	0.420	0.116	-

จากตารางที่ 4.12 พบว่า อัตราการงานเมื่อเปรียบเทียบระหว่างยาแต่ละกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ

**ตารางที่ 4.13** แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของอัตราการใช้ออกซิเจนของร่างกายขณะออกกำลังกาย ( VO<sub>2</sub> peak ) ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาแต่ละกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 0,2 และ 6

VO <sub>2</sub> peak ที่สัปดาห์ที่ 0	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.715	0.336
propranolol	0.715	-	0.167
carvedilol	0.336	0.167	-

VO <sub>2</sub> peak ที่สัปดาห์ที่ 2	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.888	0.241
propranolol	0.888	-	0.170
carvedilol	0.241	0.170	-

VO <sub>2</sub> peak ที่สัปดาห์ที่ 6	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.704	0.126
propranolol	0.704	-	0.048
carvedilol	0.126	0.048	-

จากตารางที่ 4.13 พบว่า เมื่อเปรียบเทียบอัตราการใช้ออกซิเจนของร่างกายขณะออกกำลังกายระหว่างยาแต่ละกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 0 และ 2 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ แต่ที่สัปดาห์ที่ 6 พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างอัตราการใช้ออกซิเจนของร่างกายของผู้ป่วยที่ได้รับยา propranolol และ carvedilol ( p = 0.048 )



ตารางที่ 4.14 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของระยะเวลาในการออกกำลังกาย (exercise duration) ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาแต่ละกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 0, 2 และ 6

ระยะเวลาการออกกำลังกายที่สัปดาห์ที่ 0	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.280	0.711
propranolol	0.280	-	0.128
carvedilol	0.711	0.128	-

ระยะเวลาการออกกำลังกายที่สัปดาห์ที่ 2	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.465	0.733
propranolol	0.465	-	0.283
carvedilol	0.733	0.283	-

ระยะเวลาการออกกำลังกายที่สัปดาห์ที่ 6	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.367	0.335
propranolol	0.367	-	0.054
carvedilol	0.335	0.054	-

จากตารางที่ 4.14 พบว่า ระยะเวลาในการออกกำลังกายเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มยาไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ

ตารางที่ 4.15 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของประสิทธิภาพในการทำงาน ( $\Delta VO_2/\Delta WR$ ) ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาแต่ละกลุ่มที่สัปดาห์ที่ 0, 2 และ 6

$\Delta VO_2/\Delta WR$ ที่สัปดาห์ที่ 0	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.895	0.777
propranolol	0.895	-	0.633
carvedilol	0.777	0.633	-

$\Delta VO_2/\Delta WR$ ที่สัปดาห์ที่ 2	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.872	0.819
propranolol	0.872	-	0.682
carvedilol	0.819	0.682	-

$\Delta VO_2/\Delta WR$ ที่สัปดาห์ที่ 6	placebo p value	propranolol p value	carvedilol p value
placebo	-	0.618	0.521
propranolol	0.618	-	0.886
carvedilol	0.521	0.886	-

จากตารางที่ 4.15 พบว่าเมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของงานระหว่างยาแต่ละกลุ่มไม่มีความสำคัญทางสถิติ

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### สรุปผลการวิจัย

จากการทดลองให้ยาต้านเบต้าทั้ง 3 กลุ่ม กับผู้ป่วยฮัยเปอร์ทรีรอยด์ พบว่าระดับทรอยด์ฮอร์โมนในเลือดลดลงทั้ง 3 กลุ่ม แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม พบว่ายาด้านเบต้าทั้ง 3 กลุ่มทำให้มีการลดลงของระดับทรอยด์ฮอร์โมนในเลือดไม่มีแตกต่างกัน

ส่วนผลต่อพารามิเตอร์ที่วัดความสามารถในการออกกำลังกายพบว่า ยาด้านเบต้ากลุ่มของ propranolol และ carvedilol มีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มพบว่า propranolol และ carvedilol ทำให้มีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักลดลงไม่แตกต่างกัน และกลุ่มที่ได้ยาด้านเบต้ามีเปอร์เซ็นต์การลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจขณะออกกำลังกายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนปริมาณออกซิเจนในเลือดที่หัวใจบีบในแต่ละครั้ง ( $VO_2$  /HR) นั้น กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาด้านเบต้ามีปริมาณเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มเดียวกัน แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา carvedilol มีการเพิ่มขึ้นของ  $VO_2$  /HR แตกต่างกับกลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) แต่ carvedilol และ propranolol ไม่มีความแตกต่างกัน และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านเบตานั้นแม้ว่าระยะเวลาในการออกกำลังกายจะเท่ากันแต่สามารถเพิ่มอัตรางานในการออกกำลังกายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 2 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาด้านเบต้า และพบว่าประสิทธิภาพในการทำงานมีแนวโน้มดีขึ้น โดยทำงานได้ อัตรางานเพิ่มขึ้น แต่ร่างกายใช้ออกซิเจนลดลง แต่พบว่า peak ของการออกกำลังกายของผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านเบต้าไม่ได้เพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า ยา propranolol และ carvedilol มีผลต่อการเพิ่มความสามารถในการออกกำลังกายของผู้ป่วยฮัยเปอร์ทรีรอยด์ในระดับ submaximum exercise เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา และพบว่าผลของยา propranolol และ carvedilol ต่อการเพิ่มความสามารถในการออกกำลังกายนั้นไม่แตกต่างกัน

#### อภิปรายผลการวิจัย

##### กลุ่มตัวอย่างและเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย

การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างนั้น คัดเลือกตามเกณฑ์มาได้ทั้งหมด 42 คน แต่มีผู้ป่วยรับการทดสอบครบจนสิ้นสุดการทดลองนั้นมีเพียง 38 คนเท่านั้นโดยพบว่า เป็นเพศหญิง 32 คน

เพศชาย 6 คน ซึ่งตรงกับการศึกษาที่ผ่านมาว่า ผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์นั้นจะพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย โดยพบในเพศหญิงร้อยละ 2 และพบในเพศชายร้อยละ 0.2 ( Neil et al., 1998 ) และพบว่าเพศหญิงมีโอกาสเกิดฮัยเปอร์ธัยรอยด์ได้มากกว่าเพศชายในอัตราส่วน หญิงต่อชาย เท่ากับ 6.6 ต่อ 1 ( Marcocci et al., 1989 ) และพบว่าผู้ป่วยที่คัดออกจากการทดลองมีจำนวนทั้งหมด 4 คน ซึ่ง 3 คนเมื่อรักษาผ่านไป 2 สัปดาห์แล้วอาการส่วนใหญ่จะดีขึ้นทำให้ผู้ป่วยไม่มารับการทดสอบต่อ ส่วนผู้ป่วยอีก 1 คนมารับการรักษาไม่ต่อเนื่องและรับประทานยาไม่สม่ำเสมอจึงคัดออกจากการทดลอง

การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อแบ่งกลุ่มให้ได้รับยาต้านเบต้านั้นใช้วิธี double blind technique โดยแบ่งเป็น กลุ่มที่ได้รับยา placebo เท่ากับ 11 คน ( เป็นชาย 2 คน เป็นหญิง 9 คน ) กลุ่มที่ได้รับยา propranolol เท่ากับ 13 คน ( เป็นหญิง 13 คน ) กลุ่มที่ได้รับยา carvedilol เท่ากับ 14 คน ( เป็นชาย 4 คน เป็น หญิง 10 คน ) จากความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มและจำนวนเพศชาย ต่อเพศหญิงในแต่ละกลุ่ม อาจทำให้มีผลต่อค่าเฉลี่ย น้ำหนัก ส่วนสูงและระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนได้ ส่วนเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเกี่ยวกับความสามารถในการออกกำลังกายนั้นทำได้ยาก เพราะผู้ป่วยแต่ละคนมีความสามารถในการออกกำลังกายที่แตกต่างกันขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงของโรค

### ระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนในเลือด

การตรวจวัดระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนในเลือดนั้น ทางห้องปฏิบัติการมีข้อจำกัดของเครื่องมือในการตรวจวัดโดยจะไม่สามารถวัดค่าตัวเลขที่แท้จริงได้ถ้าระดับ  $FT_3$  มากกว่า 32.55 และระดับ  $FT_4$  มากกว่า 7.77 ดังนั้นการที่จะนำค่าระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนมาเปรียบเทียบได้นั้นจึงต้องถือค่าที่ได้มากกว่านั้นเป็นเสมือนค่าที่แท้จริง โดยพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา placebo มีผู้ป่วยที่มีระดับ  $FT_3$  มากกว่า 32.55 จำนวน 1 คน มีผู้ป่วยที่มีระดับ  $FT_4$  มากกว่า 7.77 จำนวน 1 คน กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา propranolol มีผู้ป่วยที่มีระดับ  $FT_3$  มากกว่า 32.55 จำนวน 2 คน มีผู้ป่วยที่มีระดับ  $FT_4$  มากกว่า 7.77 จำนวน 2 คน กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา carvedilol มีผู้ป่วยที่มีระดับ  $FT_3$  มากกว่า 32.55 จำนวน 1 คน มีผู้ป่วยที่มีระดับ  $FT_4$  มากกว่า 7.77 จำนวน 2 คน จากข้อมูลดังกล่าวจึงทำให้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา propranolol มีค่าเฉลี่ยของระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนสูงกว่ากลุ่มอื่น ๆ

การเลือกตรวจวัดระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนและความสามารถในการออกกำลังกายที่เลือกวัดที่สัปดาห์ที่ 2 นั้น เพื่อเป็นการประเมินผลของยาต้านเบต้า ( ประเมินผลระยะสั้นของยา

ด้านเบต้าต่อ adrenergic effect ) เพราะในสัปดาห์ที่ 2 นั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่จะยังอยู่ในภาวะสัปปะออร์ธอร์อยด์ ระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนยังสูง ฉะนั้นค่าที่วัดได้จึงเป็นค่าที่เกิดจากผลของยาต้านเบต้า และเป็นการรอให้ยา propranolol ซึ่งเป็นยาต้านเบต้าที่ละลายในไขมันเข้าสู่ภาวะ steady stage ด้วย ส่วนการเลิกสัปดาห์ที่ 6 เป็นการวัดครั้งที่ 2 เพื่อประเมินผลของยาต้านธัยรอยด์และผลของการออกกำลังกายเมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะธัยรอยด์ฮอร์โมนปกติ เพราะจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าเมื่อผู้ป่วยเมื่อได้รับยาต้านธัยรอยด์แล้วระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนจะลดลงภายใน 4-6 สัปดาห์ (Himathongkam et al., 1982; Cooper 1986 )

จากการเปรียบเทียบผลการทดลองพบว่า ระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้ง 3 กลุ่ม ซึ่งเป็นผลเนื่องมาจากผู้ป่วยได้รับยาต้านธัยรอยด์และยาต้านเบต้า เพราะยาต้านธัยรอยด์นั้นมีผลในการลดระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนโดยไปยับยั้งการสร้างธัยรอยด์ฮอร์โมน และยับยั้งการเปลี่ยนจาก  $T_4$  เป็น  $T_3$  บริเวณเนื้อเยื่อส่วนปลาย ( Cooper , 1989 )

ส่วนยาต้านเบตานั้นใช้เพื่อหวังผลในการลดอาการซึ่งเกิดจากการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกให้เร็วขึ้น เช่น ลดอาการ ใจสั่น มือสั่น ซีพจรเต้นเร็ว เป็นต้น ซึ่งสอดคล้องกับหลายการศึกษาที่ผ่านมาคือยาต้านเบตามีผลยับยั้งปฏิกิริยาของ autonomic sympathetic ช่วยลดอาการข้างเคียงต่าง ๆ เช่น ใจสั่น มือสั่น หัวใจเต้นเร็ว ได้เร็วขึ้น ( Harrison , 1964; Melander et al., 1974 ) และมีการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านเบต้าพบว่าเมื่อไปปิดกั้นตัวรับเบต้าซึ่งเป็นผลจากการกระตุ้นของ catecholamine ( David et al., 1992 ) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่ายาต้านเบตามีผลในการลดระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนด้วยโดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 5' deiodenase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ช่วยในการเปลี่ยนจาก  $T_4$  เป็น  $T_3$  บริเวณเนื้อเยื่อส่วนปลาย ( Lumholf et al., 1979 ; Heyman et at., 1980 ; Reeves et al., 1985 )

ผลต่อการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาต้านเบตานั้นน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องมาจากผลของยาต้านเบตานั้นไปปิดกั้นตัวรับเบต้าหนึ่งซึ่งมีผลต่อการสลายไขมัน ทำให้ร่างกายไม่สามารถนำเอาไขมันมาใช้ได้ จึงเกิดไขมันสะสมตามร่างกายได้ ( Van Baak , 1988 ) และยาต้านเบต้าอาจมีผลไปปิดกั้นตัวรับเบต้าสามด้วย ซึ่งเป็นตัวรับเบต้าที่อยู่ในเซลล์ของไขมัน ทำให้ไม่สามารถนำไขมันมาใช้ได้ และอาจเกิดจากผู้ป่วยสัปปะออร์ธอร์อยด์ เดิมสูญเสียในการรับประทานจะหิวบ่อยทำให้รับประทานเก่ง แต่เมื่อระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนเริ่มเข้าสู่ภาวะปกติทำให้ขบวนการเผาผลาญพลังงานต่าง ๆ เริ่มลดลงอาหารที่รับประทานเข้าไปมากทำให้เผาผลาญไม่หมดจึงเปลี่ยนเป็นไขมันสะสมตามร่างกาย



## ความสามารถในการออกกำลังกาย

การลดอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักพบว่าทั้ง 3 กลุ่มมีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักและขณะออกกำลังกายลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มยา placebo นั้นเกิดจากการที่ระดับของอัตราการเต้นของหัวใจลดลงทำให้ลดการกระตุ้นที่หัวใจ ทำให้หัวใจทำงานลดลง ส่วนกลุ่มยาต้านเบต้าที่อัตราการเต้นของหัวใจขณะพักและขณะออกกำลังกายลดลงได้มากกว่ากลุ่ม placebo เนื่องจากยาต้านเบต้ามีผลไปปิดกั้นตัวรับเบต้าหนึ่งทำให้หัวใจถูกกระตุ้นลดลง และเพิ่ม cardiac reserve ของหัวใจมากขึ้นทำให้หัวใจบีบตัวลดลง ซึ่งมีการศึกษาที่สอดคล้องกันคือ การศึกษาของ Forfar และคณะ ในปี 1982 ศึกษาถึงผลการตอบสนองของระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยฮัยเปอร์ทรรอยด์ที่ได้รับยาต้านเบต้า พบว่า อัตราการเต้นของหัวใจขณะพักและขณะออกกำลังกายลดลง 25-45 %

ความสามารถในการออกกำลังกายพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเบต้าที่มีความสามารถในการออกกำลังกายเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา จะเห็นว่าจากการทดลองผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มสามารถออกกำลังกายได้ในระยะเวลาที่ใกล้เคียงกัน แต่ในกลุ่มที่ได้รับยาต้านเบต้า คือ ทั้ง propranolol และ carvedilol นั้นสามารถเพิ่มอัตราการออกกำลังกายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 2 ซึ่งเป็นช่วงที่ผู้ป่วยยังอยู่ในภาวะฮัยเปอร์ทรรอยด์ และพบว่ามีการเพิ่ม  $O_2$  pulse ( $VO_2 / HR$ ) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 ดังตารางที่ 4.5 แสดงให้เห็นว่าร่างกายสามารถนำออกซิเจนมาใช้ต่อการบีบตัวของหัวใจแต่ละครั้งสูงในขณะออกกำลังกาย เพราะยาต้านเบต้าที่มีผลช่วยให้การทำงานของหัวใจมีประสิทธิภาพมากขึ้นซึ่งยาต้านเบต้าจะช่วยลดความต้องการออกซิเจนของหัวใจโดย ลดอัตราการเต้นของหัวใจ ลดความแรงในการบีบตัวของหัวใจ ป้องกันขบวนการเกิด cardiac remodeling ซึ่งทำให้หัวใจไม่ขยายขนาด และเพิ่มปริมาณออกซิเจนมาเลี้ยงหัวใจมากขึ้นจากการที่หัวใจเต้นช้าลงส่งผลให้เพิ่ม diastolic filling time ทำให้มีการเพิ่ม cardiac reserve ส่งผลให้หัวใจห้องล่างซ้ายสามารถบีบเลือดออกมาได้มากในขณะออกกำลังกาย และนอกจากนี้ยา carvedilol ยังมีผลทำให้หลอดเลือดขยายตัวซึ่งจะทำให้ปริมาณเลือดที่หัวใจบีบออกมาแต่ละครั้งไม่ลดลงหรืออาจจะเพิ่มขึ้นได้ เนื่องจากยาช่วยเพิ่ม coronary blood flow ลด preload และ after load ( Packer 1998 ; Gilbert et al., 1996 ; Di Lenarda et al., 1991 ) จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่ายา carvedilol มี ระดับ  $O_2$  pulse ( $VO_2 / HR$ ) สูงกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ในกลุ่มของ placebo ยังพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับ  $O_2$  pulse ( $VO_2 / HR$ ) เช่นกัน ซึ่งเกิดจากการผู้ป่วยเมื่อถึงสัปดาห์ที่ 6 ระดับฮัยเปอร์ทรรอยด์จะเริ่มเข้าสู่ภาวะปกติ ดังนั้นเมื่อ



ระดับอัตราการหายใจลดลง หัวใจก็จะกระตุ้นจากอัตราการหายใจน้อยลง ทำให้หัวใจสามารถกลับมาทำงานได้ตามปกติประสิทธิภาพการทำงานจะเริ่มดีขึ้นเช่นกัน ( Shafer and Bianco 1980 )

ส่วนพารามิเตอร์ตัวอื่น เช่น  $VO_2$  peak ,  $VO_2$  at VT ,  $\Delta VO_2 / \Delta WR$  จะพัฒนาให้ดีขึ้นได้นั้นต้องมีการฝึกออกกำลังกายก่อนเพื่อฝึกให้การทำงานของระบบปอด หัวใจ และระบบกล้ามเนื้อทำงานได้ดีขึ้น แต่ในการทดลองครั้งนี้เป็นเพียงการนำผู้ป่วยมาทดสอบความสามารถในการออกกำลังกายเท่านั้นไม่ใช่การฝึกออกกำลังกายจึงส่งผลให้  $VO_2$  peak ,  $VO_2$  at VT ไม่เพิ่มขึ้น และ  $\Delta VO_2 / \Delta WR$  มีแนวโน้มลดลงเล็กน้อย

การที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา propranolol มีอัตราการใช้ออกซิเจนสูงสุดขณะออกกำลังกายลดลงนั้น มีการศึกษาที่สอดคล้องเกี่ยวกับการให้ยาต้านเบต้าต่ออัตราการใช้ออกซิเจนขณะออกกำลังกายพบว่า ยาต้านเบต้าทำให้มีการลดอัตราการใช้ออกซิเจนของร่างกายขณะออกกำลังกายในทุก ๆ ความหนักที่เพิ่มขึ้น ( Van Baak, 1988 ; Kowalchuk & Hughson , 1990 ) ซึ่งอธิบายได้ว่าการลดลงของอัตราการใช้ออกซิเจนของร่างกายเกิดจากการไม่สามารถนำกรดไขมันมาใช้เป็นพลังงานจากการที่ยาต้านเบต้าไปมีผลยับยั้งขบวนการสลายไขมันแต่จะมีการนำคาร์โบไฮเดรตมาใช้แทน ( Van Baak, 1988 ) แต่ในกลุ่ม carvedilol พบว่าอัตราการใช้ออกซิเจนสูงสุดขณะออกกำลังกายเพิ่มขึ้นเล็กน้อยที่สัปดาห์ที่ 2 และเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 3 ซึ่งอาจเนื่องมาจากอัตราการใช้ออกซิเจนของร่างกาย หรือ  $VO_2$  peak การที่จะทำให้เพิ่มขึ้นได้คงที่นั้นต้องมีการออกกำลังกาย แต่ในการทดลองนี้ไม่ได้จัดโปรแกรมให้ออกกำลังกาย แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา carvedilol มีระดับ  $VO_2$  peak เพิ่มขึ้นได้นั้นอาจเนื่องมาจากการที่ยามีผลทำให้หัวใจมีประสิทธิภาพในการทำงานดีขึ้น ลดอัตราการเต้นของหัวใจ แต่เพิ่มปริมาณเลือดที่หัวใจบีบตัวแต่ละครั้ง รวมทั้งช่วยในการขยายหลอดเลือดบริเวณส่วนปลายทำให้ร่างกายสามารถแลกเปลี่ยนออกซิเจน กับ คาร์บอนไดออกไซด์ได้ดีบริเวณหลอดเลือดส่วนปลาย ซึ่งทำให้  $VO_2$  peak เพิ่มขึ้นได้ในช่วงที่ให้ยาอยู่ เพราะ  $VO_2$  peak เท่ากับ cardiac output  $\times$  (a-v)  $O_2$  diff ( Wasserman et al., 1994 )

แต่ที่สัปดาห์ที่ 6 พบว่าผู้ป่วยสามารถเพิ่มในการออกกำลังกายได้เท่ากันและระยะเวลาการออกกำลังกายเพิ่มขึ้นเท่ากัน ดังนั้นจะเห็นว่าในผู้ป่วยฮัยเปอร์อิมมูนนั้นเมื่อระดับอัตราการหายใจลดลงสู่ระดับปกติ อาการข้างเคียงต่าง ๆ ก็หายไปในผู้ป่วยก็

สามารถออกกำลังกายได้ตามปกติได้เหมือนคนปกติทั่วไป แต่สมรรถภาพในการออกกำลังกายนั้นจะไม่ได้ แต่ถ้าจะให้ดีขึ้นก็ต้องผ่านการฝึกจากโปรแกรมการออกกำลังกายก่อน

ดังนั้นอาจจะมีข้อสงสัยว่าทำไมต้องนำยาต้านเบต้าเข้ามาใช้ในผู้ป่วยฮัยเปอร์ริธรอยด์ เพราะเมื่อระดับริธรอยด์ฮอร์โมนลดลงสู่ปกติภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ของผู้ป่วยก็จะหายไป และสามารถออกกำลังกายได้ตามปกติ แต่พบว่าในผู้ป่วยบางรายนั้น กว่าที่ระดับริธรอยด์ฮอร์โมนจะลดลงสู่ระดับปกติผู้ป่วยจะได้รับความทุกข์ทรมานจากอาการข้างเคียงมากซึ่งมีผลต่อการดำเนินชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นในผู้ป่วยบางรายที่มีอาการข้างเคียงมากจึงจำเป็นต้องนำยาต้านเบต้ามาใช้เพื่อช่วยลดอาการข้างเคียงในระยะแรกของผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงมาก แต่เมื่อระดับริธรอยด์ฮอร์โมนเริ่มเข้าสู่ระดับปกติ หรือประมาณสัปดาห์ที่ 6 ควรหยุดยาต้านเบต้าได้ ซึ่งจากการทดลองนี้การหยุดให้ยาต้านเบต้าไประยะหนึ่งผู้ป่วยอาจจะมีอาการข้างเคียงต่าง ๆ กลับมาเป็นได้อีกถ้าระดับของริธรอยด์ฮอร์โมนของผู้ป่วยกลับมาสูงอีก

ดังนั้นจากการทดลองนี้จึงสามารถนำผลการทดลองมาประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้ดังนี้

1. ในผู้ป่วยฮัยเปอร์ริธรอยด์ การใช้ยาต้านริธรอยด์อย่างเดียวน่าจะเพียงพอในการช่วยลดภาวะที่ทำให้เกิดประสิทธิภาพในการออกกำลังกายลดลงได้ โดยไม่จำเป็นต้องให้ยาต้านเบต้าอื่นร่วมด้วยในรายที่อาการข้างเคียงไม่มาก

2. อย่างไรก็ตามการใช้ยาต้านเบต้าในระยะแรกประมาณ 6 สัปดาห์ มีประโยชน์ในแง่ช่วยลดอาการบางอย่าง เช่น ใจสั่น, มือสั่น, ซีพจรเต้นเร็วขณะพักได้

### ข้อเสนอแนะ

การทดลองนี้เป็นเพียงการทดลองเริ่มต้นที่พยายามจะนำผู้ป่วยฮัยเปอร์ริธรอยด์มาส่งเสริมให้มีการออกกำลังกายโดยเริ่มด้วยการนำผู้ป่วยมาทดสอบความสามารถในการออกกำลังกายซึ่งผู้ป่วยสามารถทำได้ ถ้าได้มีการลดอาการข้างเคียงที่สำคัญที่ส่งผลต่อการดำเนินชีวิตของผู้ป่วย เช่น อาการเหนื่อยง่าย ใจสั่น หัวใจเต้นเร็ว หงุดหงิด เป็นต้น พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเบต้ามีอาการต่าง ๆ ลดลงเร็วกว่าไม่ได้รับยา และสามารถทำการทดสอบออกกำลังกายได้ดี จึงเป็นที่น่าสนใจที่น่าจะนำผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมาจัดโปรแกรมให้ออกกำลังกายเพื่อเสริมสร้าง

aerobic performance ของระบบหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งระบบกล้ามเนื้อ ซึ่งนอกจากจะช่วยรักษาระดับฮอร์โมนให้คงที่แล้วยังช่วยให้ผู้ป่วยมีสุขภาพแข็งแรงด้วย ซึ่งจะส่งผลให้ประสิทธิภาพในการรักษาดีขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาโดยการให้ยาแล้วผู้ป่วยมีระดับฮอร์โมนปกติแต่สามารถกลับมาเป็นฮัยเปอร์รียรอยด์ซ้ำได้อีกในเปอร์เซ็นต์ที่สูงและสุขภาพไม่แข็งแรง



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รายการอ้างอิง

- Amino N, Mori H, Iwatani Y, Tanizawa O, Kawashima M, Tsuge I, Ibaragi K, Kumahara Y, Miyai K. High prevalence of transient postpartum thyrotoxicosis and hypothyroidism. **N Engl J Med** 306(14)(1982):849-52.
- Balsam A, Leppo LE. Effect of physical training on the metabolism of thyroid hormones in man. **J Appl Physiol** 38 (1975 ):212-25.
- Bayer MF. Effect laboratory evaluation of thyroid status. **Med Clin North** 75(1) (1992 ): 1-26.
- Braverman LE, Utiger RD. **Wener and Ingbar's The Thyroid : A fundamental and Clinical Text** :7 th ed. Philadelphia : Lippincott-Raven publishers,1996.
- Boyden TW. Thyroid change associational with endurance training in women. **Med Sci Sports Exerc** 16 (1984 ): 237.
- Buley ID. The thyroid gland. In: Cray W, eds. **Diagnostic cytopathology**, 557-82. Edinburgh :Churchill Livinstone 1995.
- Chapman CN, Sziklas JJ, Spencer RP, Bower BF, Rosenberg RJ. Hyperthyroidism with metastatic follicular thyroid carcinoma. **J Nuclear Med** 25(1984): 466-8.
- Cohn JN. Clinical implications of the hemodynamic effect of beta-blockade. **Am J Cardiol** 55 (1985 ):125D-128D.
- Cooper DS, Kaplan MM, Ridway EC, Maloof F, Daniels GH. Alkaline phosphatase isoenzymes pattern in hyperthyroidism. **Ann Intern Med** 90(1979) :164-8.
- Cooper DS. Which antithyroid drug? **Am J Med** 80(1986): 1165-8.
- Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, et al. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs: effects of patients age and drug dose. **Ann Intern Med** 98(1983): 26-9.
- Dennys EH, Hofmann W. An in vitro study of biomechanical change produced by hypermetabolism and hypometabolism in skeletal muscle. **Neurology** 22(1972) :22-31.
- Di Lenard A, Gilbert EM, Olsen SL, Bristlow MR. Acute hemodynamic effects of carvedilol versus metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol** 17 (1991) :142A-150A.
- Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. **Am J Med** 88

(1990) : 626-30.

- Dunn CJ, Lea AP, Wagstaff AJ. Carvedilol: A Reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. **Drugs** 54 (1997): 161-87.
- Frishman WH. Review article drug therapy: Carvedilol. **N Engl J Med** 339 (24)(1998): 1759-1765.
- Fong TL, MaHutchison TG, Reynolds TB. Hyperthyroidism and hepatic dysfunction : A case service analysis. **J Clin Gastroenterol** 14(3)(1992) :240-4.
- Forfar JC, Muir AL, Sawers SA, Toft AD. Abnormal Left ventricular function in hyperthyroidism: Evidence for a possible reversible cardiomyopathy. **New Eng J Med** 307 (1982 ):1165-70.
- Forfar CJ, Sawers JS, Toft AD. Cardiovascular response in hyperthyroidism before and during  $\beta$ -adrenoceptor blockade: Evidence against adrenergic hypersensitivity. **Clin Endocrinol** 16 (1982 ):441-52.
- Galbo H. Exercise physiology: Humoral function. **Sport Sci Rev** 1 (1992 ): 65.
- Garnham SP, Gunawardena K, Hauf-Zachariou U, Carvedilol in chronic stable angina [abstract]. **Clin Pharmacol Ther** 59 (1996 ):163.
- Geffner DL, Hershman JM,  $\beta$ -adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. **Am J Med** 93 (1992 ): 61-8.
- Gentle F, Dilauro R, Salvatore G. Biosynthesis and secretion of thyroid hormone. In : DeGroot LJ, et al, eds. **Endocrinology**, Third edition, 517-42. Philadelphia: W.B. Saunder Co, 1995.
- Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hottler B, White M, Bristow MR. Comparative hemodynamic, left ventricular, functional and anti-adrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing human heart. **Circulation** 94 (1996) : 2817-25.
- Glikson M, Freimark D, Leor R, et al. Unstable angina syndrome and pulmonary oedema in thyrotoxicosis. **Postgrad Med J** 61(1991) :81-3.
- Gomberg MM, Frishman WH. Thyroid hormone and cardiovascular disease. **Am Heart J** 135(2)(1998 ):187-96.
- Hamberger II. The autonomously functioning thyroid nodule : Goetsch's disease.

**Endocrine Rev** 8(4)(1987):437-47.

- Hansen JT. Surgical anatomy and embryology of the lower neck and superior mediastinum. In: Falk S, ed. **Thyroid disease**, 15-26. New York: Raven Press, 1990.
- Head A., Kendall MJ, Ferner R, Eagles C. Acute effects of  $\beta$ -blockade and exercise on mood and anxiety. **Br J Sports Med** 30 (1996 ): 238-42.
- Head A, Maxwell S, Kendall MJ. Exercise metabolism in healthy volunteers taking Ceiprolol, atenolol and placebo. **Br J Sports Med** 31 (1997 ): 120-25.
- Himathongkam T, Rajatanavin R, Pavittrapok C. Low dosage of methimazole in the treatment of graves' disease. **Asean J Clin Sci** (1982): 260-3.
- Holm L-E, Alinder I. Relapse after thionamide therapy for Graves' disease. **Acta Med Scand** 211(1982): 489-92.
- Jenes MK, Owens DR, Birtwell J, Jone GR, Lewis M. Beta-adrenoreceptor blocking Drugs and thyroid hormones in hyperthyroid subject. **Postgraduate Med J** 57 (1981 ): 207-9.
- Kahaly G, Mohr-Kahaly s, Hellermann J. The clinical impact of cardiac involvement in hyperthyroidism. In : Braverman LE. Eds. **Heart and thyroid** ,67-71. Philadelphia : Lippincott-Raven publishers, 1994.
- Kahaly G, Hellerman J, Mohr-kahaly S, Treese N. Impaired cardiopulmonary exercise Capacity in patients with hyperthyroidism. **Chest** 109 (1996 ): 57-61.
- Kao CH, Wang SJ, Lin WY, Hsu CY, Liao SA, Yeh SH. The effects of hyperthyroidism on esophageal motility. **Nucl Med Commun** 13(10)(1992) : 764-6.
- Kempers RD, Rockerty MB, Hoffmand DL, Bartholomew LG. Struma ovarii-ascitic, hyperthyroid, and asymptomatic syndrome. **Ann Int Med** 72(1970):883.
- Kendrick AH, O'Reilly JY, Laszlo G. Lung function and exercise performance in Hyperthyroidism before and after treatment. **Q J Med** 68 (1988 ): 615-27.
- Kimura H, Kawagoe Y, Kanebo N, Fessler HE, Hosoda S. Low efficiency of oxygen Utilization during exercise in hyperthyroidism. **Chest** 110 (1996 ): 1264-70.
- Klein I, Hong C. Effects of thyroid on cardiac size and myosin content of heterotopically transplanted rat heart. **J Clin Invest** 77(1986) :1694-8.
- Kudelska G, Gorski J, Swiatecka J, Gorska M. Effect of exercise on glycogen metabolism



- in muscles of triiodothyronine-treated rats. **Eur J Appl Physiol** 72(1996):496-501.
- Kudrjavcev T. Neurologic complications of thyroid dysfunction. **Adv Neurol** 19(1978) :619-25.
- Lazarus JH, Richards AR, Addison GM, Own GM. Treatment of thyrotoxicosis with lithium carbonate. **Lancet** ii(1974) : 1160-2.
- Levey GS, Klein I. Catecholamine-thyroid interaction and cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. **Am J Med** 88(1990) :642-6.
- Lahey FH. The quadriceps test for the myasthenia or hyperthyroidism. **JAMA** 87(1926) :754.
- Maiyai k, Tanzinawa O, Yahamoto T, Azukizawa M, Kawai Y, Noguchi M, Ishibashi k, Kumahara Y. Pituitary-thyroid function in trophoblastic disease. **J Clin Endocrinol Metab** 42(1976):254-9.
- Matin WH. Triiodothyronine,  $\beta$ -adrenergic receptor, agonist response, and exercise capacity. **Ann Thorac Surg** 56(1993):S24-34.
- McArdle WD, Katch FI, Katch VL. **Exercise physiology**. 4th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins company, 1996: 357-88.
- McAllister RM, Delp MD, Laughlin MH. Thyroid status and exercise tolerance Cardiovascular and metabolic considerations. **J Sports Med** 20 (1995 ):189-98.
- Michie W, Beck JS, Poll JE. Prevention and management of hypothyroidism after thyroidectomy for thyrotoxicosis. **World J Surg** 2(1978):307-19.
- Millikan CH, Haines SF,. Thyroid gland in relation neuromuscular disease. **Arch Intern Med** 92(1953) :5-39.
- Mintz G, Pizzarello R, Klien L. Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 73(1991) :146-50.
- Moussavian SN, Dincsoy HP, Goodman S, Helm RA, Bozian RC. Severe hyperbilirubinemia and coma in chronic congestive heart failure. **Dig Dis Sci** 27 (1982) :175-80.
- Neil JL, Gittones NJ, Franklyn JA. Hyperthyroidism: current treatment guideline. **Drugs** 55 (1998 ):543-53
- Nicolas WC, Fischer RG, Stevenson RA, Bass JD. Single daily dose of methimazole

compared to every 8 hours propylthiouracil in treatment of hyperthyroidism.

**Southern Med J** 88(1995) :973-6.

Nikoderm VM, Petty KJ, Mitsuhashi T, Desvergre B. Structure and mechanism of action of thyroid hormone receptors. In: Greer MA, ed. **The thyroid gland**, 307-21. New York: Raven Press, 1990.

Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, et al. Echocardiographically documented mitral valve prolapse, long term follow up of 237 patients. **N Eng J Med** 31(1985) :1305-9.

Opie LH. Effect of beta-adrenergic blockade on biochemical and metabolic response to exercise. **AM J Cardiol** 55 (1985) : 95D-100D.

Packer M. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: Principle, Progress and Practice. **Progress in cardiovascular disease (suppl I)** 71 (1988) :39-52.

Pakarinen A, Alen M, Hakkinen K, Komi P. Serum thyroid hormones thyrotropin and Thyroxine binding globulin during prolonged strength training. **Eur J Appl Physiol** 57 (1988) :394-98.

Pakarinen A, Hakkinen K, Alen M. Serum thyroid hormone thyrotropin and thyroxine Binding globulin in elite athletes during very intense strength training of one week. **J Sports Med Phys Fitness** 31 (1991) : 142-46.

Porika R, Burger AG, Schewer u, Nicod P. The thyroid and the heart. **Circulation** 87 (1993) :1435-41.

Pronovost PH, Parris KH, Perioperating management of thyroid disease. **Postgraduate Med J** 98 (1995) : 83-98.

Rajatanavin R, Chailurkit L, Srisupandit S, Tungtrakul S, Boonyaratavej S. Trophoblastic hyperthyroidism ( clinical and biochemical features of 5 cases ). **Am J Med** 85 (1988) : 237-44.

Ramsay ID. Muscle dysfunction in hyperthyroidism. **Lancet** 2 (1996) : 931-4.

Ramsay ID. Electromyography in thyrotoxicosis. **Q J Med** 34(1965) : 225-30.

Rufini V, Satta M. Embryology and anatomy of the thyroid. In : Troncone L, eds. **Thyroid disease. Basic science, Pathology, Clinical and laboratory diagnosis**, 1-15. Boca Raton: CRC Press, 1994.

Refetoff S, Nicoloff JT. Thyroid hormone transport and metabolism. In ; DeGroot LJ, et al,

- eds. **Endocrinology**, Third edition, 560-82. Philadelphia : W.B. Saunder Co, 1995.
- Saunders J, Hall SE, Crowther A, Sonksen PH. The effect of propranolol on thyroid hormones and oxygen consumption in thyrotoxicosis. **Clin Endocrinol** 9 (1978 ): 67-72.
- Singer PA. Physiology of thyroid hormone synthesis, secretion, and transport. In: Falk S, ed. **Thyroid disease. Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy**, 27-34. New York: Raven Press, 1990.
- Shafar RB and Bianco JA. Assessment of cardiac reserve in patients with hyperthyroidism. **Chest** 78 (2)(1980) :269-273.
- Sridama V, Pattannaungkul S, Youngprapakorn S, Sririttipawawan S. Effect of very low dose versus conventional-dose methimazole therapy on thyroid hormone levels in thyrotoxic patients. **Chula Med J (suppl)** 33(1989): 54.
- Sridama V, Sritippayawan S, Ampornsittikool S. Effect of different dosage regimens of propylthiouracil on thyroid hormone level in thyrotoxic patients. **Recent progress in thyroidology**. Vichayanrat A, Nitiyanant W, Eastman C, Nagataki S, eds. Crystal House Press. 1987
- Takaichi Y, Tamai H, Honda K, Nagai K, Kuma K, Nawayawa T. The significance of antithyroglobulin and antithyroidal microsomal antibodies in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with antithyroid drugs. **J Clin Endocrinol Metab** 68(1989) :1097-100.
- Tamai H, Kasagi K, Takaichi Y, et al. Development of spontaneous hypothyroidism in patients with Graves' disease treated with antithyroid drugs: clinical, immunological, and histological findings in 26 patients. **J Clin Endocrinol Metab** 69(1989) : 49-53.
- Terjung R, Tipton CM. Plasma thyroxine and thyroid stimulating hormone levels during submaximal exercise in humans. **Am J Physiol** 220 (1971 ): 1840.
- Thomas FB, Mazzaferri EL, Skillman TG. Apathetic thyrotoxicosis: A distinctive clinical and laboratory entity. **Ann Intern Med** 72(1970):679-85.
- Thomson NP, Leader S, Jamieson CP, Burnham WR, Burroughs AK. Reversible jaundice in primary biliary cirrhosis due to hyperthyroidism. **Gastroenterol** 106

(1994) :1342-3.

Vusma T, Gons MH. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification or thyroid agenesis. **N Eng J Med** 321(1989):13-6.

Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. **N Eng J Med** 327(1992) :94-8.

Woeber KA. Iodine and thyroid disease. **Med Clin North Am** 75(1991):169-75.

Wood LC, Ingbar SH. Hypothyroidism as a late sequela in patients with Graves' disease treated with antithyroid agents. **J Clin Invest** 64(1979) :1429-36.

Wegner M, Wedmann B, Lanhoff T, Schaffstein J, Adamek R,. Effect of hyperthyroidism on the transit of caloric solid-liquid meal through the stomach, the small intestine and the colon in man. **J Clin Endocrinol Metab** 75(3)(1992) :745-9.

Yao JDC, Gross JB, Ludwig J, Purnell DC. Cholestatic jaundice in hyperthyroidism. **Am J Med** 86(1989) :619-20.

Zurher RM, Horber F, Grunig BE, et al. Effect of thyroid dysfunction on thigh muscle efficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 69(1989) : 1082-6.



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ก

### การใช้เครื่อง Q4500 และเครื่อง QMC

#### การใช้เครื่อง Q4500

1. เปิดสวิตช์เครื่อง
2. เลือก exercise test แล้วกด enter
3. กด ctrl + clear เพื่อลบข้อมูลของคนไข้เดิม
4. ป้อนข้อมูลของคนไข้ทั้งหมด
5. กด enter หรือ ← มาที่ environment แล้วกด enter
6. ทำความสะอาดบริเวณที่ติด electrode แล้วเปิดเครื่องวัดความดัน ติด cuffs บริเวณต้นแขนของผู้ป่วย
7. กด C เลื่อนลูกศร → มาที่ check electrode แล้วกด enter electrode test ให้ลูกศรขึ้นมาตำแหน่ง start แล้วกด enter ตรวจสอบความเรียบร้อยของตำแหน่งที่ติด electrode
8. กด S หรือเลื่อนลูกศร → มาที่ start test แล้วกด enter
  - 8.1 rest label แล้วกด enter เลือกทำผู้ป่วยในขณะที่พักโดยกดลูกศร ↑ ↓ แล้วกด enter และกด end
  - 8.2 เลือก BP โดยกด B แล้วกด enter 2 ครั้ง เครื่องวัดความดันจะทำงาน เมื่อวัดเสร็จแล้วเครื่องจะส่งข้อมูลมายังหน้าจอจากนั้นกดปุ่ม 12 lead เพื่อพิมพ์ผล ( ปุ่ม rcdr จะต้องมีแสงไฟเขียวสว่างอยู่ )
9. แนะนำวิธีในการปั่นจักรยาน เมื่อผู้ป่วยเข้าใจและสามารถทำได้ให้กด start test เครื่องจะทำงานตาม protocol, procedure ที่ได้เลือกไว้โดยอัตโนมัติ
10. เมื่อต้องการหยุดการ exercise ให้กดปุ่ม stop exer และให้ผู้ผู้ป่วยค่อย ๆ ปั่นช้า ๆ เพื่อให้หยุด

การเต้นของหัวใจลดลงสู่ระดับปกติและให้ผู้ป่วยพัก

11. เครื่องจะอยู่ในช่วง recovery โดยจะทำการพิมพ์ข้อมูลโดยอัตโนมัติ ตามที่ตั้งไว้ใน procedure
12. ถ้าต้องการหยุดทดสอบให้กด end test
13. จากนั้นกด print เครื่องจะพิมพ์สรุปผลทั้งหมด

### การใช้เครื่อง QMC

1. เปิดเครื่อง 30 นาที และให้ calibration –gas analyzer
  - pneumotach
  - breath by breath
2. ใส่ข้อมูลผู้ทดสอบแล้วกด F10 (save)
3. เตรียมผู้ทดสอบใส่ head hood หายใจทางปากผ่าน mouthpiece โดยการปิดจุกด้วย clip
4. เลื่อนมาที่ test แล้วกด enter เครื่องจะตรวจสอบการ link ของ QMC และ Q4500 เมื่อตรวจสอบแล้วเครื่องจะแสดง กราฟให้เห็น แสดงว่าเครื่องพร้อมที่จะทำการทดสอบ
5. ให้ผู้ทดสอบทำการปั่นจักรยานที่ 50-60 รอบ/นาที ตลอดช่วงการทดสอบ จนกระทั่งหมดแรง หรือไม่สามารถปั่นต่อไปได้ หรือไม่สามารถรักษารอบให้คงที่ได้ หรือทำได้ถึง HR max
6. กด E และ O ที่ QMC เครื่องจะหยุดเพิ่มความหนัก ผู้ป่วยจะอยู่ในระยะ cool down รอจนกระทั่ง HR ,BP ลดลงได้ใกล้เคียงกับช่วงพัก
7. กด F7 เพื่อหยุด data และรอ 14 วินาที
8. กด end test ที่เครื่อง Q4500 เป็นการสิ้นสุดการทดสอบ



## ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์ที่ได้รับยาต้านเบต้าทั้ง 3 กลุ่ม

	drug	age	height	sex	weight0	weight2	weight6
1	1	32	160	F	56.00	54.00	56.00
2	1	42	151	F	42.00	43.00	43.00
3	1	19	161	F	46.00	44.00	47.00
4	1	42	151	F	61.00	62.00	62.00
5	1	29	153	F	51.00	52.00	52.00
6	1	50	152	F	47.00	47.00	47.00
7	1	24	185	M	86.00	86.00	85.00
8	1	34	160	F	62.00	62.00	62.00
9	1	27	166	M	68.00	70.00	70.00
10	1	32	155	F	54.00	55.00	57.00
11	1	33	160	F	55.00	55.00	55.00
12	2	48	153	F	59.00	60.00	62.00
13	2	45	156	F	52.00	52.00	54.00
14	2	43	154	F	57.00	57.00	59.00
15	2	35	154	F	42.00	42.00	43.00
16	2	38	144	F	46.00	47.00	48.00
17	2	18	147	F	36.00	37.00	40.00
18	2	36	158	F	45.00	47.00	46.00
19	2	24	156	F	41.00	41.00	42.00
20	2	29	161	F	51.00	51.00	55.00
21	2	28	163	F	63.00	62.00	65.00
22	2	33	142	F	54.00	54.00	56.00
23	2	50	159	F	43.00	45.00	46.00
24	2	23	150	F	53.00	55.00	53.00
25	3	26	161	M	50.00	55.00	55.00
26	3	26	147	F	35.00	35.00	36.00
27	3	31	159	F	55.00	55.00	53.00
28	3	43	145	F	50.00	50.00	52.00
29	3	27	160	M	56.00	56.00	57.00
30	3	23	162	F	58.00	59.00	59.00
31	3	45	150	F	50.00	51.00	54.00
32	3	30	155	F	44.00	45.00	45.00
33	3	24	160	M	54.00	54.00	55.00
34	3	34	157	F	47.00	48.00	50.00
35	3	46	150	F	47.00	49.00	51.00
36	3	40	157	F	75.00	74.00	76.00
37	3	32	151	F	38.00	38.00	40.00
38	3	15	172	M	59.00	58.00	62.00

## ข้อมูลระดับฤทธิ์รอยดัดฮอร์โมนของผู้ป่วยฮัยเปอร์ฤทธิ์รอยดัดที่ได้รับยาต้านเบต้าทั้ง 3 กลุ่ม

	drug	age	sex	ft3.0	ft3.2	ft3.6	ft4.0	ft4.2	ft4.6
1	1	32	F	8.88	4.20	4.86	1.21	1.04	0.83
2	1	42	F	7.26	5.21	5.14	1.86	1.81	1.40
3	1	19	F	32.55	11.84	6.50	7.77	2.68	2.61
4	1	42	F	6.96	3.60	2.79	3.09	1.60	1.29
5	1	29	F	11.92	5.78	3.68	3.51	2.20	1.41
6	1	50	F	14.43	7.93	11.88	4.20	2.61	2.93
7	1	24	M	4.99	4.78	7.20	1.86	1.95	2.30
8	1	34	F	7.63	5.41	3.50	1.66	1.63	1.10
9	1	27	M	10.65	11.84	8.90	1.93	2.43	1.90
10	1	32	F	28.82	11.40	4.12	7.77	3.00	0.58
11	1	33	F	11.58	6.68	2.70	7.90	3.92	2.23
12	2	48	F	16.79	6.15	3.06	5.25	1.79	0.89
13	2	45	F	20.54	5.32	4.17	4.43	1.96	1.20
14	2	43	F	17.53	5.38	4.93	5.32	2.49	1.52
15	2	35	F	27.90	8.26	4.50	7.60	1.81	1.14
16	2	38	F	29.27	13.29	3.14	6.42	3.38	2.23
17	2	18	F	32.55	2.19	1.64	7.77	1.37	0.53
18	2	36	F	3.98	1.78	2.56	1.93	0.67	0.58
19	2	24	F	23.62	7.96	2.60	6.85	1.96	0.88
20	2	29	F	17.91	5.55	2.28	15.42	2.16	1.17
21	2	28	F	24.88	7.55	9.83	7.77	3.07	2.35
22	2	33	F	9.42	4.33	6.01	2.58	0.96	0.90
23	2	50	F	8.79	5.55	4.30	2.79	2.61	1.90
24	2	23	F	18.60	6.90	5.92	2.50	1.50	1.09
25	3	26	M	23.26	7.08	5.61	5.35	1.97	1.27
26	3	26	F	6.47	2.24	3.33	1.64	0.93	0.72
27	3	31	F	24.34	5.07	4.53	4.10	1.36	0.88
28	3	43	F	15.09	6.99	4.80	4.42	3.17	1.62
29	3	27	M	7.26	3.44	2.99	1.62	1.59	1.11
30	3	23	F	32.55	7.05	9.90	7.55	2.12	3.68
31	3	45	F	21.01	6.69	5.52	6.13	1.72	1.86
32	3	30	F	6.96	6.76	3.35	3.09	3.56	2.13
33	3	24	M	4.58	4.36	2.77	2.11	0.85	1.29
34	3	34	F	17.55	5.97	4.67	6.49	1.67	1.56
35	3	46	F	13.74	5.00	2.20	3.84	1.83	0.88
36	3	40	F	26.29	5.29	4.35	7.77	2.04	2.09
37	3	32	F	10.60	3.83	2.80	3.12	0.83	0.46
38	3	15	M	9.00	5.94	3.90	2.74	1.94	1.56

## ภาคผนวก ง

86

ข้อมูลการทดสอบการออกกำลังกายของผู้ป่วยฮัยเปอร์ทัยรอยด์ที่ได้รับยาต้านเบต้าทั้ง 3 กลุ่ม

	drug	sex	hr0	hr2	hr6	chr0	chr2	chr6
1	1	F	98.00	93.00	71.00	158	132	110
2	1	F	88.00	87.00	81.00	145	127	119
3	1	F	143.00	126.00	111.00	159	149	158
4	1	F	113.00	94.00	82.00	160	147	136
5	1	F	123.00	93.00	82.00	138	131	116
6	1	F	95.00	95.00	106.00	136	118	148
7	1	M	110.00	86.00	99.00	125	127	140
8	1	F	108.00	116.00	146.00	150	133	130
9	1	M	96.00	95.00	90.00	124	133	127
10	1	F	116.00	101.00	77.00	137	121	109
11	1	F	92.00	82.00	74.00	120	142	116
12	2	F	104.00	76.00	65.00	128	110	100
13	2	F	99.00	92.00	77.00	148	132	118
14	2	F	107.00	63.00	61.00	168	132	105
15	2	F	116.00	82.00	80.00	138	99	107
16	2	F	87.00	85.00	80.00	124	119	99
17	2	F	130.00	91.00	82.00	157	103	103
18	2	F	86.00	67.00	73.00	108	81	98
19	2	F	126.00	95.00	86.00	154	155	115
20	2	F	112.00	73.00	65.00	128	105	86
21	2	F	126.00	109.00	107.00	164	130	132
22	2	F	96.00	71.00	72.00	127	96	95
23	2	F	99.00	73.00	64.00	135	119	111
24	2	F	133.00	77.00	68.00	124	133	127
25	3	M	133.00	96.00	72.00	143	110	116
26	3	F	122.00	72.00	99.00	138	104	117
27	3	F	135.00	97.00	60.00	158	104	100
28	3	F	120.00	85.00	82.00	135	96	95
29	3	M	78.00	70.00	78.00	124	108	109
30	3	F	117.00	93.00	90.00	146	129	128
31	3	F	134.00	73.00	72.00	131	84	95
32	3	F	76.00	107.00	76.00	113	95	105
33	3	M	117.00	82.00	74.00	132	116	112
34	3	F	106.00	80.00	73.00	145	119	111
35	3	F	135.00	86.00	64.00	158	109	93
36	3	F	112.00	79.00	85.00	<b>131</b>	<b>107</b>	<b>107</b>
37	3	F	91.00	62.00	67.00	119	83	99
38	3	M	85.00	69.00	68.00	114	90	92

## ภาคผนวก จ

87

ข้อมูลการทดสอบการออกกำลังกายของผู้ป่วยสัปดาห์ที่ 3 กลุ่ม

	drug	sex	o2p0	o2p2	o2p6	wr0	wr2	wr6
1	1	F	7.70	9.60	10.50	100.00	100.00	100.00
2	1	F	3.90	6.30	4.90	40.00	40.00	40.00
3	1	F	5.40	5.40	5.20	80.00	100.00	100.00
4	1	F	5.80	9.30	9.23	80.00	67.00	100.00
5	1	F	5.70	6.10	6.40	80.00	80.00	100.00
6	1	F	4.60	4.80	5.90	40.00	60.00	60.00
7	1	M	11.60	11.60	11.90	140.00	160.00	180.00
8	1	F	7.30	6.80	7.60	120.00	100.00	100.00
9	1	M	9.70	10.50	11.60	100.00	120.00	120.00
10	1	F	5.70	6.80	7.10	60.00	80.00	80.00
11	1	F	7.50	7.40	8.80	100.00	100.00	100.00
12	2	F	1.60	6.30	6.90	60.00	60.00	60.00
13	2	F	5.70	9.60	10.30	80.00	95.00	100.00
14	2	F	4.70	8.80	10.60	60.00	100.00	100.00
15	2	F	7.20	6.80	7.40	60.00	80.00	80.00
16	2	F	5.50	6.20	7.30	60.00	60.00	80.00
17	2	F	5.90	7.50	7.90	70.00	100.00	100.00
18	2	F	2.80	5.70	9.60	0.00	60.00	80.00
19	2	F	5.70	6.10	6.60	80.00	80.00	80.00
20	2	F	7.10	8.90	11.40	100.00	100.00	100.00
21	2	F	8.30	8.30	9.30	100.00	100.00	120.00
22	2	F	8.80	7.10	9.70	60.00	80.00	80.00
23	2	F	4.60	5.70	5.60	60.00	60.00	73.00
24	2	F	10.40	9.10	11.20	100.00	133.00	120.00
25	3	M	12.70	10.60	14.10	100.00	140.00	140.00
26	3	F	2.90	5.50	6.30	40.00	80.00	85.00
27	3	F	9.20	8.60	10.00	100.00	100.00	115.00
28	3	F	6.10	7.80	9.10	60.00	80.00	80.00
29	3	M	10.70	12.50	12.70	120.00	140.00	160.00
30	3	F	8.70	11.30	13.40	100.00	100.00	120.00
31	3	F	6.20	6.40	9.70	80.00	40.00	100.00
32	3	F	7.20	8.50	9.10	100.00	100.00	100.00
33	3	M	9.40	12.10	13.60	120.00	160.00	140.00
34	3	F	7.90	7.80	6.60	63.00	80.00	100.00
35	3	F	4.90	5.80	6.20	40.00	60.00	60.00
36	3	F	5.80	7.60	11.40	60.00	80.00	100.00
37	3	F	5.20	6.90	7.00	80.00	80.00	80.00
38	3	M	11.30	13.40	13.60	100.00	120.00	120.00

ภาคผนวก ฉ

ข้อมูลการทดสอบการออกกำลังกายของผู้ป่วยฮัยเปอร์ธัยรอยด์ที่ได้รับยาต้านเบต้าทั้ง 3 กลุ่ม

	drug	sex	o2atc0	o2atc2	o2atc6	o2peak0	o2peak2	o2peak6	exdurat0	exdurat2	exdurat6	o2wr0	o2wr2	o2wr6
1	1	F	11.90	15.20	16.96	22.60	22.70	21.70	6.40	7.02	6.36	10.68	9.02	10.33
2	1	F	9.20	10.30	9.80	12.10	18.10	17.30	3.10	3.35	3.45	20.00	16.67	10.71
3	1	F	17.20	17.10	15.10	22.40	24.80	21.40	5.15	6.09	6.19	12.56	10.32	8.43
4	1	F	13.80	14.40	14.80	16.40	17.90	18.30	5.20	5.10	6.15	10.25	12.59	9.12
5	1	F	10.90	10.80	10.20	18.30	18.40	17.40	5.35	6.00	6.40	9.15	7.75	7.67
6	1	F	15.50	10.20	11.70	16.50	17.60	19.80	3.05	4.15	4.25	16.67	13.57	13.00
7	1	M	15.70	13.50	19.80	20.10	21.10	25.90	7.15	9.10	10.30	12.05	9.60	10.20
8	1	F	15.80	14.70	10.50	21.70	17.70	18.00	7.10	6.15	6.25	8.96	7.65	10.14
9	1	M	16.30	22.10	14.40	22.10	25.80	26.70	6.15	7.40	7.55	10.85	12.04	12.71
10	1	F	10.40	12.00	12.50	15.80	16.70	15.90	4.15	5.25	5.25	10.71	8.00	8.00
11	1	F	17.60	17.80	20.70	21.30	22.60	24.70	6.35	6.40	6.50	11.67	9.59	9.33
12	2	F	3.30	9.70	8.80	3.60	10.80	9.70	4.43	4.10	4.15	1.19	7.96	6.79
13	2	F	15.20	17.50	18.30	18.80	20.70	22.50	5.15	6.16	6.40	11.35	9.75	10.64
14	2	F	12.30	15.60	16.30	17.10	21.20	21.40	4.20	6.10	6.55	17.51	11.02	10.18
15	2	F	14.50	12.60	15.10	20.10	20.40	19.30	5.00	5.05	5.10	20.10	14.04	9.51
16	2	F	12.60	14.50	16.00	18.30	19.70	21.40	4.40	4.55	5.20	13.33	11.19	12.59
17	2	F	14.40	11.60	18.30	23.50	22.00	22.90	5.05	6.55	6.09	11.04	6.06	8.10
18	2	F	0.00	16.80	13.00	12.60	21.80	22.70	1.41	4.18	5.20	11.73	20.48	12.65
19	2	F	18.80	11.90	15.40	18.50	22.20	17.60	5.05	5.26	5.35	9.57	10.48	8.85
20	2	F	17.60	15.10	14.00	24.00	21.80	21.50	6.55	6.15	6.05	9.93	9.84	9.85
21	2	F	16.30	12.30	13.10	22.30	20.20	21.60	6.30	6.20	7.20	12.96	10.58	9.21
22	2	F	9.10	12.60	14.50	15.40	15.90	16.00	4.10	5.40	5.35	13.93	7.74	8.46
23	2	F	13.30	14.40	10.70	17.70	17.30	15.90	4.00	4.55	5.05	8.40	6.67	7.60
24	2	F	12.50	15.30	13.90	25.80	26.30	26.50	6.30	8.05	7.15	12.82	8.84	10.45
25	3	M	19.40	21.10	15.30	25.50	30.30	31.00	6.40	8.10	8.10	11.27	10.35	11.36
26	3	F	10.90	18.90	11.90	16.20	23.00	25.50	3.10	5.37	6.05	34.80	9.16	8.85
27	3	F	10.40	16.70	15.80	21.30	21.70	22.60	6.10	6.45	7.07	10.63	9.77	8.98
28	3	F	15.20	14.20	14.20	17.30	16.60	18.10	5.20	5.25	5.30	8.90	7.78	9.53
29	3	M	25.40	14.60	17.90	30.20	32.50	34.30	7.40	8.50	9.25	12.99	11.48	11.25
30	3	F	18.10	17.50	11.70	23.20	24.80	23.80	6.15	6.21	7.10	12.44	13.73	9.84
31	3	F	12.00	11.60	13.70	17.30	16.20	22.60	6.00	3.25	6.16	6.77	26.36	11.49
32	3	F	20.50	18.90	17.11	22.40	23.10	25.90	6.19	6.20	6.45	9.88	9.30	10.29
33	3	M	16.50	15.40	13.10	27.30	34.60	28.00	7.43	9.20	8.20	10.71	10.70	9.67
34	3	F	20.00	13.50	11.40	22.70	18.60	15.90	5.04	5.55	6.05	14.21	8.46	5.45
35	3	F	13.80	12.70	12.20	16.30	15.70	16.70	3.49	4.56	5.08	23.04	10.14	7.79
36	3	F	8.70	8.90	9.60	10.90	12.70	17.50	4.10	5.30	6.10	8.14	7.65	9.25
37	3	F	16.90	14.90	18.30	19.70	20.40	21.70	5.00	5.25	6.29	6.89	7.09	7.50
38	3	M	15.60	22.60	13.60	23.20	27.10	26.20	6.55	7.20	7.30	8.29	11.80	11.87

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาว ชนิตร์นันท์ ฮาดดา เกิดเมื่อวันที่ 5 มิถุนายน พ.ศ. 2515 ที่ อำเภอเซกา จังหวัดหนองคาย ประเทศไทย จบการศึกษา ระดับปริญญาตรี พยาบาลศาสตรบัณฑิต จาก วิทยาลัยพยาบาลสภากาชาดไทย ปี พ.ศ. 2536 ปัจจุบันปฏิบัติงานเป็นพยาบาลประจำแผนกอายุรกรรมทั่วไป โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย