

ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนจากยารักษาวัณโรคด้วยยาหลายขนานในโรงพยาบาลสระบุรี

ดวงขวัญ เปรมพิณิจพงศ์ ภ.บ.*

บทคัดย่อ

ความเป็นมา

ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนเป็นผลข้างเคียงสำคัญที่พบได้จากการรับประทานยารักษาวัณโรคด้วยยาหลายขนาน ยาที่เป็นสาเหตุ ได้แก่ Ethionamide(Eto) และ Para-aminosalicylic acid(PAS) ปัจจุบันยังไม่พบข้อมูลความชุกของภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนที่เกิดจากยาดังกล่าวนี้นี้ ในประเทศไทย

วัตถุประสงค์

เพื่อหาความชุก และ หาค่ากลางระยะเวลาการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน ในผู้ป่วยวัณโรคด้วยยาหลายขนาน (MDR-TB) ของโรงพยาบาลสระบุรีที่ได้รับสูตรยาที่มี Eto และ/หรือ PAS เป็นองค์ประกอบ

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ Retrospective study โดยการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วย กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วย MDR-TB ซึ่งถูกขึ้นทะเบียนจากคลินิกวัณโรค โรงพยาบาลสระบุรี ระหว่างวันที่ 20 ม.ค. 2552 ถึง 15 ต.ค.2561โดยผู้ป่วยได้รับสูตรยาที่มี Etoและ/หรือ PAS เป็นองค์ประกอบ และได้รับการตรวจระดับ TSHในระหว่างการรักษา การเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนจะถูกบันทึกเมื่อระดับ TSH > 10 mIU/mlหรือแพทย์ผู้รักษาวินิจฉัยว่าเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน

ผลการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างจำนวน 59 คน เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนระหว่างการรักษากันจำนวน 37 คน ร้อยละ 62.7 (95% CI, 49.1-74.9) ค่ากลางระยะเวลาการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน หลังจากเริ่มยารักษาMDR-TB เท่ากับ126 วัน (IQR 81-179) ผลการวิเคราะห์ด้วย Kaplan-Meier survival analysis พบว่า ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน ร้อยละ 50 หลังเริ่มยารักษาวัณโรคด้วยยาหลายขนานประมาณ 176 วัน

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

ผู้ป่วย MDR-TB ที่ได้รับสูตรยาที่มี Etoและ/หรือ PAS เป็นองค์ประกอบ ควรได้รับการตรวจTSH เพื่อค้นหาภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่สำคัญซึ่งการศึกษานี้พบมากถึง ร้อยละ 62.7 และควรตรวจอย่างต่อเนื่องตลอดระยะเวลาที่ยังรักษาด้วยสูตรยาดังกล่าว

คำสำคัญ วัณโรคด้วยยาหลายขนาน ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน ความชุกของภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน

*กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสระบุรี

E-mail : dk.mppm17@gmail.com

HYPOTHYROIDISM AMONG MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS TREATMENT IN SARABURI HOSPITAL

Duangkwan Prempinitpong, B.Sc. (Pharm)*

ABSTRACT

BACKGROUND

Hypothyroidism is an important side effect that found in multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment including ethionamide (Eto) and para-aminosalicylic acid(PAS). Recently, there were no research focusing on this hypothyroidism in thailand.

OBJECTIVES

The aim of this study was to determine the prevalence of hypothyroidism and the median time to hypothyroidism in patients with MDR-TB

METHODS

Retrospective chart review was conducted in patients with MDR-TB who registered in TB clinic at Saraburi hospital between 20 January 2009 and 15 October 2018. All patients were received Eto and/or PAS and TSH level during the study period. Hypothyroidism was recorded when TSH level was increased more than 10 mIU/mL or was diagnosed by physicians.

RESULTS

Fifty-nine patients were included in this study. Hypothyroidism of 37 patients was about 62.7% (95% CI, 49.1-74.9). Median time to hypothyroidism was 126 days (IQR, 81-179). Kaplan-Meier survival curve was estimated that found 50 percent of patients who had developed hypothyroidism after beginning for 176 days.

CONCLUSIONS AND DISCUSSIONS

More than half (62.7%) of MDR-TB patients who received Eto and/or PAS were developed hypothyroidism. Therefore, all patients who received Eto and/or PAS should be checked TSH level continuously during the period time of treatment with Eto and/or PAS.

KEYWORDS Multidrug-Resistant Tuberculosis, Hypothyroidism, Prevalence of hypothyroidism

*PHARMACEUTICAL DIVISION, SARABURI HOSPITAL

E-mail : dk.mppm17@gmail.com

ความเป็นมา

ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน (hypothyroidism) เป็นผลข้างเคียงสำคัญที่พบได้จากการรับประทานสูตรยาตามแนวทางการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานแห่งชาติ (Standardized MDR-TB regimen of NTP) ซึ่งมีเวลาในการรักษาอย่างน้อย 20 เดือน ยาที่พบว่าเป็นสาเหตุได้แก่ Ethionamide(Eto) และ Para-aminosalicylic acid(PAS) จากการที่ยาออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างไทรอยด์ฮอร์โมนของต่อมไทรอยด์¹⁻¹⁰ เมื่อได้รับยา Eto และ PAS ร่วมกันอาจทำให้เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนมากกว่าการได้รับยาเพียงชนิดเดียว ซึ่งภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนที่เกิดขึ้นสามารถรักษาได้ด้วยการให้ไทรอยด์ฮอร์โมนสังเคราะห์หรือ Levothyroxine โดยภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนจะกลับมาเป็นปกติเมื่อหยุดยาที่เป็นสาเหตุ^{2-5,7-8,10-12}

เนื่องจากภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนจะแสดงอาการแบบค่อยเป็นค่อยไป มีอาการแสดงร่วมหลายรูปแบบไม่จำเพาะ คล้ายกับอาการป่วยของโรคอื่นทำให้วินิจฉัยยาก อาการที่พบบ่อยได้แก่ อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ เชื่องช้า ชี้นาว ท้องผูก บวม น้ำหนักขึ้น ผิวแห้ง ผมร่วงผิดปกติ ซึมเศร้า เป็นต้น ความรุนแรงของอาการขึ้นกับระดับของการขาดไทรอยด์ฮอร์โมน¹³ การตรวจค่าการทำงานของต่อมไทรอยด์ (TSH) สามารถวินิจฉัยภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนได้ดีกว่าการสังเกตอาการทางคลินิกเพียงอย่างเดียว เพราะอาจทำให้พลาดการวินิจฉัยถึงภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนได้ง่าย ดังนั้นการตรวจ TSH เป็นระยะตลอดการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน(MDR-TB) จะช่วยให้สามารถค้นพบภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนของผู้ป่วยได้มากขึ้น^{11,14-16} มีรายงาน cohort study และรายงาน meta-analysisจากต่างประเทศ รายงานว่าผู้ป่วยที่อยู่ในระหว่างการรักษา MDR-TB ที่มียา Etoและ/หรือ PASเป็นองค์ประกอบ พบภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนเกิดขึ้น 23%-69% โดยระยะเวลาในการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนพบว่าเกิดขึ้นหลังเริ่มยาตั้งแต่ 2-3 เดือน^{11,14,16-17}

เนื่องจากปัจจุบันยังไม่พบข้อมูลความชุกของภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนนี้ ในประเทศไทย ผู้วิจัยจึงต้องการทำการศึกษาผลของยา Etoและ PAS ที่ทำให้เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนในผู้ป่วย MDR-TB ของโรงพยาบาลสระบุรี เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ได้ตระหนักถึงปัญหาดังกล่าว และเป็นแนวทางในการติดตามค่าการทำงานของต่อมไทรอยด์ เพื่อดูแลผู้ป่วยต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อหาความชุก และ เพื่อหาค่ากลางระยะเวลาการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน ในผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน(MDR-TB)ของโรงพยาบาลสระบุรีที่ได้รับสูตรยาที่มี Eto และ/หรือ PAS เป็นองค์ประกอบ

คำจำกัดความ

วัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB : Multidrug-resistant tuberculosis) หมายถึงการดื้อยารักษาวัณโรคอย่างน้อย 2 ขนานที่สำคัญคือ INH และ Rifampicinโดยอาจมีการดื้อยาขนานอื่นๆ ร่วมด้วย หรือไม่ก็ได้

สูตรยาตามแนวทางการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานแห่งชาติ(Standardized MDR-TB regimen of NTP) หมายถึง สูตรยา > 6Km5Lfx Eto Cs± PAS / > 14 Lfx Eto Cs ± PAS ซึ่งประกอบด้วยระยะเข้มข้นไม่น้อยกว่า 6 เดือนเป็นการฉีดยา Kanamycin (Km)อย่างต่ำอาทิตย์ละ 5 วัน ร่วมกับการรับประทานยา Levofloxacin (Lfx) ,Ethionamide (Eto), Cycloserine(Cs) และ/หรือ Para-aminosalicylic acid(PAS) จนกว่าผลการเพาะเลี้ยงเชื้อไม่พบเชื้อติดต่อกันอย่างน้อย 4 เดือน หลังจากนั้นต้องรับประทานยาต่อโดยไม่ต้องฉีดยา Kmไปอีกอย่างน้อย 14 เดือน จนกว่าผลการเพาะเลี้ยงเชื้อไม่พบเชื้อติดต่อกันอย่างน้อย 18 เดือน รวมระยะเวลาในการรักษาอย่างน้อย 20 เดือน

ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน (Hypothyroidism) หมายถึง ภาวะที่ต่อมไทรอยด์ทำงานน้อย ทำให้เกิดการสร้างและหลั่งไทรอยด์ฮอร์โมนสู่กระแสเลือดลดลง สามารถวินิจฉัยได้โดยการตรวจระดับ TSH ซึ่งส่วนใหญ่จะมีค่า TSH สูงกว่า 10 mIU/ml

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ Retrospective study ซึ่งให้ข้อมูลเชิงพรรณนา (descriptive study) ร่วมกับการรายงานความชุกของการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนจากการใช้ยารักษา MDR-TB โดยทำการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยMDR-TBที่ขึ้นทะเบียนรักษาที่คลินิกวัณโรค โรงพยาบาลสระบุรี ระหว่างวันที่ 20 มกราคม 2552 ถึง 15 ตุลาคม 2561

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัย (Inclusion criteria)

1.ผู้ป่วย MDR-TB ที่อายุมากกว่า18ปีที่ยืนยันว่าเป็น
รักษาที่คลินิกวัณโรค โรงพยาบาลสระบุรี ระหว่างวันที่ 20
มกราคม 2552 ถึง 15 ตุลาคม 2561

2.ได้รับสูตรยาที่มี Eto และ/หรือ PAS เป็น
องค์ประกอบเป็นเวลอย่างน้อย 1 เดือนก่อนตรวจ TSH

3.ได้ตรวจ TSH ระหว่างรักษายอย่างน้อย 1 ครั้ง

เกณฑ์การคัดเลือกรอกจากการวิจัย (Exclusion criteria)

1.ผู้ป่วยไม่ได้ตรวจ TSH ตลอดระยะเวลาการรักษา

2.ผู้ป่วยได้รับสูตรยาที่มี Eto และ/หรือ PAS เป็น
องค์ประกอบน้อยกว่า 1 เดือน

ในการศึกษานี้ จะถูกบันทึกว่าเกิดภาวะพร่อง
ไทรอยด์ฮอร์โมน เมื่อค่าTSH > 10 mIU/ml หรือแพทย์
ผู้รักษาวินิจฉัยว่าเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยและ
ความชุกของภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน โดยใช้ จำนวน
ร้อยละ ค่าเฉลี่ย วิเคราะห์ ค่ากลางระยะเวลาการเกิดภาวะ
พร่องไทรอยด์ฮอร์โมน จะแสดงในรูปแบบ มัชยฐาน และค่า
พิสัยระหว่างควอไทล์ วิเคราะห์โอกาสเกิดภาวะพร่อง
ไทรอยด์ฮอร์โมนร้อยละ 50 ณ ช่วงเวลาใดเวลาหนึ่ง
รายงานด้วยค่า median survival time (หน่วยเป็นวัน)
โดยใช้ Kaplan-Meier survival analysis การวิเคราะห์
ข้อมูลค่าสถิติดังกล่าว ใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป

จริยธรรมในการวิจัย

การศึกษานี้ผ่านการพิจารณาอนุมัติจาก
คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลสระบุรี
รหัสโครงการ EC197/02/2018 ซึ่งได้มีมติรับรอง
หมายเลข 171/2018 เมื่อวันที่ 18 ธันวาคม 2561

ผลการศึกษา

ผู้ป่วย MDR-TB ยืนยันในช่วงที่ศึกษา จำนวน
67คน ถูกเลือกเข้ามาในการศึกษานี้ 59 คน โดยมีข้อมูล
พื้นฐานดังนี้ คือ ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 71.2) อายุ
เฉลี่ยประมาณ 45 ± 14.8 ปี มีโรคร่วมเป็นผู้ป่วย
ติดเชื้อ HIV และรับยาต้านไวรัส 7 คน (ร้อยละ 11.9)
ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับสูตรยารักษาวัณโรคดื้อยาหลาย
ขนานที่มี Eto คู่กับPAS (ร้อยละ 76.3) รองลงมา คือ สูตร
ยาที่มี Eto ตัวเดียว (ร้อยละ 18.6) และสูตรยาที่มี PAS
ตัวเดียว (ร้อยละ 5.1)

ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่รักษาครบ/รักษาหาย (ร้อยละ44.1)
โดยมีระยะเวลาที่ได้รับยา Eto และ/ หรือ PAS เฉลี่ย
 512.8 ± 262.2 วัน และ ได้รับการตรวจ TSH เฉลี่ยต่อคน
 5.3 ± 3.7 ครั้ง (ตารางที่ 1)

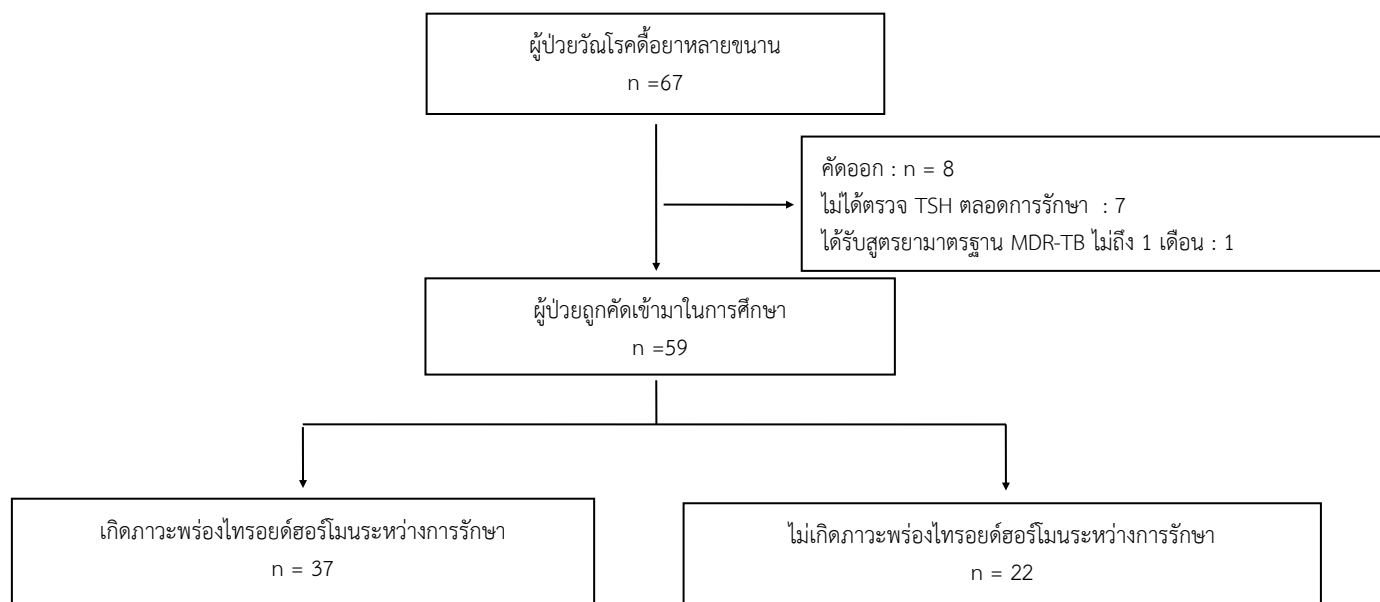
ผู้ป่วยที่ถูกคัดออกได้แก่ ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจ
TSH ตลอดการรักษาจำนวน 7 คน ผู้ป่วยได้รับสูตรยาที่มี
Eto และ/หรือ PAS เป็นองค์ประกอบน้อยกว่า 1 เดือน
จำนวน 1 คน รวมเป็น 8 คน

ค่ากลางระยะเวลาการตรวจ TSH เป็นครั้งแรก
(median time to first TSH) ของกลุ่มตัวอย่าง 59 คน
เท่ากับ 56 วัน (IQR 28-91)

กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 59 คน จากการศึกษาพบว่า
เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนระหว่างการรักษาจำนวน
37 คน (ร้อยละ 62.7(95% CI, 49.1-74.9)) (รูปที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา (n = 59)

ลักษณะส่วนบุคคล	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	42 (71.2)
หญิง	17 (28.8)
อายุเฉลี่ย (ปี)	45 ± 14.8
การติดเชื้อHIV	
ติดเชื้อHIVและได้รับยาต้านไวรัส	7 (11.9)
ติดเชื้อHIVแต่ไม่ได้รับยาต้านไวรัส	0
ไม่ได้ติดเชื้อHIV	52 (88.1)
ยารักษา MDR-TB ที่ได้รับ	
Eto	11 (18.6)
PAS	3 (5.1)
Eto + PAS	45 (76.3)
ประเภทของผู้ป่วย	
รักษาครบ/รักษาหาย	26 (44.1)
ขาดการรักษา	9 (15.2)
เสียชีวิต	7 (11.9)
เปลี่ยนเป็นยาสูตรที่ไม่มี Eto และ/หรือ PAS	4 (6.8)
ส่งต่อโรงพยาบาลอื่น	3(5.1)
อยู่ระหว่างการรักษา	10(16.9)
ระยะเวลาที่ได้รับ Eto และ/หรือ PASเฉลี่ย (วัน)	512.8 ± 262.2
จำนวนครั้งการตรวจ TSHเฉลี่ยต่อคน	5.3 ± 3.7



รูปที่ 1 การเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนผู้ป่วยโรคติดเชื้อหลายขนาน

กลุ่มตัวอย่างที่เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนและแสดงอาการ คือ อาการเหนื่อย อ่อนเพลีย ไม่มีแรง ปวดเมื่อยตัว เบื่ออาหาร ท้องผูก บวมที่มือหรือเท้าระหว่างการรักษาMDR-TB กลุ่มตัวอย่างที่เป็นเพศชาย ส่วนใหญ่เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน (ร้อยละ 78.6) ในขณะที่กลุ่มตัวอย่างที่เป็นเพศหญิง ส่วนใหญ่ไม่เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน (ร้อยละ 76.5) อายุของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดและไม่เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนเฉลี่ย 48.7 ± 12.7 ปี และ 38.8 ± 16.1 ปี ตามลำดับ กลุ่มตัวอย่างที่ติดเชื้อ

HIV และได้รับยาต้านไวรัสมีจำนวน 7 คน เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน 4 คน (ร้อยละ 57.1) ส่วนกลุ่มตัวอย่างที่ไม่ได้ติดเชื้อ HIV จำนวน 52 คน เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน 33 คน (ร้อยละ 63.5) กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับสูตรยาที่มี Eto กับ PAS มีจำนวน 45 คน เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนจำนวน 28 คน (ร้อยละ 62.2) กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับสูตรยาที่มี Eto หรือ PAS ตัวใดตัวหนึ่งเพียงตัวเดียว มีจำนวน 14 คน เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนจำนวน 9 คน (ร้อยละ 64.3) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแยกตามข้อมูลพื้นฐาน

ลักษณะส่วนบุคคล	พบภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน n= 37 (ร้อยละ 62.7)	ไม่พบภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน n =22 (ร้อยละ 37.3)
เพศ		
ชาย	33 (78.6)	9 (21.4)
หญิง	4 (23.5)	13 (76.5)
อายุเฉลี่ย (ปี)	48.7 ± 12.7	38.8 ± 16.1
การติดเชื้อHIV		
ติดเชื้อHIVและได้รับยาต้านไวรัส	4 (57.1)	3 (42.9)
ไม่ได้ติดเชื้อHIV	33 (63.5)	19 (36.5)
ยารักษา MDR-TB ที่ได้รับ		
Eto	8 (72.7)	3 (27.3)
PAS	1 (33.3)	2 (66.7)
Eto + PAS	28 (62.2)	17 (37.8)

กลุ่มตัวอย่างที่เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน มีจำนวน 37 คน ผลการศึกษาพบว่า ค่ากลางของระยะเวลาการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน (median time to hypothyroidism) หลังจากเริ่มยารักษาวัณโรคด้วยยาหลายขนานเท่ากับ 126 วัน (IQR 81-179)

กลุ่มตัวอย่าง 59 คน เมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วย Kaplan-Meier survival analysis พบว่า ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน ร้อยละ 50 หลังเริ่มยารักษาวัณโรคด้วยยาหลายขนาน ประมาณ 176 วัน (ภาพที่ 2)

วิจารณ์

การศึกษานี้ พบความชุกของเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน สูงถึงร้อยละ 62.7 สอดคล้องกับการศึกษาผู้ป่วย MDR-TB ที่ติดเชื้อ HIV จำนวน 69 คนพบว่า ระหว่างการรักษาเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน ร้อยละ 53.6 และสอดคล้องกับการศึกษาผู้ป่วย MDR-TB จำนวน 186 คนพบว่า เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนร้อยละ 69.3 การพบภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนสูงที่สอดคล้องกันอาจเป็นผลมาจากความถี่ในการตรวจ TSH โดยกลุ่มตัวอย่างจะได้ตรวจ TSH ที่ baseline และทุก 3 เดือน ส่วนการศึกษาอีกการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างจะได้ตรวจ TSH ที่เดือน 6 และ 12 หลังเริ่มยารวมถึงถูกประเมินอาการพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนโดยแพทย์ทุกเดือน สำหรับการศึกษาที่ กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่จะได้รับการตรวจ TSH ทุก 2-3 เดือน นอกจากนี้ เมื่อพิจารณาถึงเงื่อนไขในการบันทึกการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน การศึกษาอื่นจะบันทึกเมื่อ TSH > 10mIU/ml ในการศึกษานี้จะบันทึกเมื่อระดับ TSH > 10mIU/ml หรือเมื่อแพทย์วินิจฉัยข้อสังเกตที่พบคือการศึกษาที่มีผู้ป่วยถูกวินิจฉัยโดยแพทย์ว่าเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน ที่ระดับ TSH ≤ 10mIU/ml จำนวน 11 คน จาก 37 คน จึงเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้การศึกษานี้ค้นพบความชุกของเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนสูง^{11,14}

ในทางตรงข้าม หลายการศึกษาพบการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนระหว่างการรักษาMDR-TBไม่สูงเท่ากลุ่มแรก ได้แก่ การศึกษาผู้ป่วย MDR-TB จำนวน 213 คนพบว่า ระหว่างการรักษาเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน ร้อยละ 34.3 ส่วนอีกการศึกษา ผู้ป่วย MDR-TB จำนวน 188 คนพบว่า ระหว่างการรักษาเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนร้อยละ 22.8 สาเหตุอาจเป็นผลมาจากความถี่ในการตรวจTSH น้อยกว่าการศึกษาในกลุ่มแรก เช่น ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจระดับTSH หรือไม่ขึ้นอยู่กับดุลพินิจของแพทย์ในการประเมินอาการทางคลินิก ดังจะเห็นในรายงานการศึกษาว่า ผู้ป่วย MDR-TB ถูกคัดเข้ามาในการศึกษาจำนวน 452 คน แต่ได้รับการตรวจTSH ที่เวลาใดเวลาหนึ่งเพียง 213 คน

(ร้อยละ47.1) นั่นหมายถึงว่า ยังมีผู้ป่วยอีก 239 คน (ร้อยละ52.9) ไม่ได้ได้รับการตรวจTSH ซึ่งอาจทำให้พบภาวะพร่องไทรอยด์น้อยกว่าความเป็นจริงก็เป็นได้ นอกจากนี้ ระยะเวลาการศึกษาที่สั้นเกินไปในการตรวจTSH อาจส่งผลให้พบภาวะพร่องไทรอยด์น้อยได้ เช่นการติดตามระดับTSH เพียง 6 เดือนในช่วง intensive phase ของการรักษา MDR-TB กล่าวคือในวันแรกที่เริ่มการรักษา, สิ้นสุดเดือน 3 และเดือน 6 ซึ่งถ้าได้ทำการติดตามไปอย่างต่อเนื่องตลอดการรักษา อาจจะเพิ่มโอกาสที่จะพบผู้ป่วยที่เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนเพิ่มขึ้น¹⁵⁻¹⁶

ค่ากลางระยะเวลาการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนของการศึกษานี้ คือ 126 วัน (IQR 81-179) เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ด้วย Kaplan-Meier survival analysis พบว่า ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน ร้อยละ 50 หลังเริ่มยารักษาวัณโรคด้วยยาหลายขนานประมาณ 176 วัน ผลการศึกษาในเรื่องเดียวกันนี้ ได้แก่ การศึกษาที่พบว่าค่ากลางระยะเวลาการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนเท่ากับ 65วัน (IQR 40-99) ผลการวิเคราะห์ข้อมูลด้วย Kaplan-Meier survival analysis พบว่า ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน ร้อยละ 50 หลังเริ่มยารักษาวัณโรคด้วยยาหลายขนาน ประมาณ 93วัน¹⁴ และอีกการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนส่วนใหญ่ (ร้อยละ 62.2) เกิดที่ 90 วัน ในขณะที่รองลงมา (ร้อยละ 32.4) เกิดที่ 180 วัน หลังเริ่มยารักษาMDR-TB¹¹ นอกจากนี้ การศึกษาที่พบว่า ผู้ป่วยที่เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนส่วนใหญ่ (ร้อยละ72.1) เกิดระหว่าง 3 ถึง 6 เดือน ในขณะที่ส่วนน้อย(ร้อยละ27.9) เกิดขึ้นที่เดือน 3 หลังเริ่มยารักษาMDR-TB¹⁶ ที่ต่างออกไปคือ ค่ากลางระยะเวลาการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน เท่ากับ 260 วัน (IQR132-365)¹⁵

ความแตกต่างของความชุกและค่ากลางระยะเวลาการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนของแต่ละการศึกษาอาจมาจากความแตกต่างของรูปแบบการศึกษา เช่น เกณฑ์การตัดสินภาวะพร่องไทรอยด์, ความถี่ในการตรวจ TSH และระยะเวลาในการศึกษา อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาความสอดคล้องโดยรวม ของการศึกษานี้และการศึกษาอื่น ๆพบว่า ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนส่วนใหญ่เกิดขึ้นในช่วง intensive phase ของการรักษาMDR-TB หรือประมาณ 2 ถึง 6 เดือน หลังรับยารักษาวัณโรคด้วยยาหลายขนาน

เนื่องจากการเป็นกรวิจัยโดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้รับการตรวจระดับ TSH ที่ baseline ทำให้ไม่สามารถแยกผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนก่อนการรักษา MDR-TB ออกไป อย่างไรก็ตามเนื่องจากความชุกของการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนที่พบในประชากรทั่วไปยังต่ำ คือ พบเพียงร้อยละ 0.3 ซึ่งประเทศไทยยังไม่แนะนำให้ทำการตรวจคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนในประชากรทั่วไปเมื่อไม่มีอาการบ่งชี้¹³ ดังนั้นผู้วิจัยคิดว่าการตรวจระดับ TSH ที่ baseline อาจไม่มีความจำเป็นต้องวัด

สรุป

ความชุกของภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนจากการได้รับสูตรยารักษา MDR-TB ที่มี Eto และ/หรือ PAS เป็นองค์ประกอบของการศึกษานี้สูงถึง ร้อยละ 62.7 (95% CI, 49.1-74.9) โดยมีค่ากลางของระยะเวลาการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน หลังจากเริ่มยารักษา MDR-TB เท่ากับ 126 วัน (IQR 81-179) และ ผู้ป่วยมีโอกาสดังกล่าวภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน ร้อยละ 50 หลังเริ่มยารักษา MDR-TB ประมาณ 176 วัน

ข้อเสนอแนะ

คำแนะนำของ WHO guideline 2008 แนะนำให้ตรวจ TSH ทุก 6 เดือน ในรายที่ได้รับ Eto และ/หรือ PAS เพื่อคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน โดยให้สังเกตอาการและอาการแสดงของภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนร่วมด้วยทุกเดือน⁴ ต่อมาเนื่องจากพบรายงานความชุกของภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนเพิ่มมากขึ้น WHO guideline 2014 ได้แนะนำให้ตรวจระดับ TSH ทุก 3 เดือน ในรายที่ได้รับ Eto ร่วมกับ PAS และ ทุก 6 เดือนในรายที่ได้รับ Eto หรือ PAS อย่างใดอย่างหนึ่ง โดยยังมีความจำเป็นต้องสังเกตอาการและอาการแสดงของภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนร่วมด้วยทุกเดือน⁵ สำหรับคู่มือแนวทางการบริหารจัดการผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา พ.ศ.2558 ให้ข้อมูลว่า พบภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนจากการศึกษาในต่างประเทศร้อยละ 10 และแนะนำให้ตรวจ TSH ทุก 3 เดือนในรายที่ได้รับ Eto และ/หรือ PAS 2 แตกต่างไปจากแนวทางการควบคุมวัณโรคแห่งชาติ พ.ศ.2561 ซึ่งออกมาล่าสุดได้แนะนำให้ตรวจ TSH เมื่อสงสัยในรายที่ได้รับ Eto และ/หรือ PAS³ แต่เนื่องจากในการศึกษานี้พบภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนสูงถึง ร้อยละ 62.7 ดังนั้น ผู้วิจัยจึงมีข้อเสนอแนะว่าระหว่างการรักษา MDR-TB ด้วยสูตรยาที่มี Eto และ/หรือ PAS เป็นองค์ประกอบ

1.ผู้ป่วยทุกคนควรได้รับการตรวจ TSH เพื่อคัดกรองภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน

2.เมื่อพิจารณาถึงภาพรวมระยะเวลาการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน ของการศึกษานี้และการศึกษาอื่นๆ พบว่าส่วนใหญ่เกิดขึ้นในช่วง intensive phase หรือประมาณ 2 ถึง 6 เดือน ดังนั้นการตรวจ TSH ในช่วง 6 เดือนแรกควรตรวจทุก 2 เดือนคือสัปดาห์ที่ 2, สัปดาห์ที่ 4, และ สัปดาห์ที่ 6

3.แม้จะพ้นระยะ intensive phase แล้วยังไม่พบภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน ก็ควรตรวจ TSH อย่างต่อเนื่องตลอดระยะเวลาที่ผู้ป่วยยังรักษาอยู่ โดยอ้างอิงตาม WHO guideline 2014 คือให้ตรวจ TSH ทุก 3 เดือน กรณีที่ได้รับยา Eto คู่กับยา PAS และตรวจ TSH ทุก 6 เดือนกรณีที่ได้รับ ตัวใดตัวหนึ่งเพียงอย่างเดียว

ข้อจำกัด

แม้จะมีการนำสูตรยาที่มี Eto และ/หรือ PAS มาใช้ในการรักษา MDR-TB ในประเทศไทยเป็นเวลานานหลายปีแล้ว (รพ.สระบุรี เริ่มใช้ PAS ครั้งแรก 12 ธ.ค.2545, เริ่มใช้ Eto ครั้งแรก 7 ส.ค.2546) แต่ก็ยังไม่พบข้อมูลความชุกของภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนจากสูตรยานี้ในประเทศไทย การตรวจวัด TSH จะเกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยแสดงอาการทางคลินิกที่น่าสงสัย ช่วงปีต้นๆของการศึกษาพบว่าระยะเวลาการเกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน (time to hypothyroidism) จะนานกว่าที่พบในภายหลังมาก อีกประการคือ การศึกษานี้ไม่ได้มุ่งเน้นที่จะหาว่า ปัจจัยใดบ้างที่มีผลต่อการเกิด ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน เช่น อายุ, เพศ, การติดเชื้อ HIV และได้รับยาต้านไวรัส, การได้รับยา Eto คู่กับยา PAS หรือการใช้ยาตัวใดตัวหนึ่งเดี่ยวๆ ดังนั้นการออกแบบ การวิจัยเพื่อค้นคว้าหาคำตอบเพิ่มเติม ก็จะเป็นประโยชน์ต่อบุคลากรการแพทย์ผู้เกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วยต่อไปในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ พญ.วรลักษณ์ วิชพัฒน์ หัวหน้าศูนย์วิจัย โรงพยาบาลสระบุรีที่ให้คำปรึกษาและข้อเสนอแนะ ขอขอบคุณ นพ.นพดล รุ่งศรีทอง และ พญ.ศิริกัญญา สุภาวิตา อายุรแพทย์ประจำคลินิกวัณโรค โรงพยาบาลสระบุรีที่กรุณาให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ และขอขอบคุณ ภญ.วนิดา มานะกิจจงกล, ภญ.พิมพ์ประภา กิจวิธคุณ, นิमित ไชยพันธ์นา และ เจ้าหน้าที่ทุกท่านที่มีส่วนเกี่ยวข้องที่กรุณาให้ความร่วมมือ ช่วยเหลือ จนการศึกษานี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

REFERENCES

1. Ministry of Public Health. Department of Disease Control. Bureau of Tuberculosis. National Tuberculosis Control Programme Guidelines, Thailand, 2013. Bangkok: The agricultural Co-operative federation of Thailand; 2013
2. Ministry of Public Health. Department of Disease Control. Bureau of Tuberculosis. Guideline for Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Bangkok: The agricultural Co-operative federation of Thailand; 2015
3. Ministry of Public Health. Department of Disease Control. Bureau of Tuberculosis. National Tuberculosis Control Programme Guidelines, Thailand, 2018. Bangkok: Aksorn-Graphic-and-design; 2018
4. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, Switzerland: WHO; 2008
5. World Health Organization. Companion handbook to WHO guidelines programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, Switzerland: WHO; 2014
6. Drucker D, Eggo MC, Salit IE, Burrow GN. Ethionamide-induced goitrous hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 1984; 100:837-9.
7. McDonnell ME, Braverman LE, Bernardo J. Hypothyroidism due to ethionamide. *N Engl J Med.* 2005; 352:2757-9.
8. Davie HT, Galbraith HJ. Goitre and hypothyroidism developing during treatment with P.A.S. *Br Med J.* 1953; 1:1261.
9. Hamilton RR. Effect of P.A.S. on the thyroid gland. *Br Med J.* 1953;1(4800):29-30. PubMed PMID: 12997825
10. Furin JJ, mitnick CD, Shin SS, Bayona J, Becerra MC, Singler JM, et al. Occurrence of serious adverse in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5:648-55. PubMed PMID:11467371
11. Andries A, Isaakidis P, Das M, Khan S, Paryani R, Desai C, et al. High Rate of Hypothyroidism in Multi-drug-Resistant Tuberculosis Patients Co-Infected with HIV in Mumbai, India. *PloS One*(internet). 2013 (cited 2018 Nov 4);8(10):e78313. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0078313>
12. Dutta BS, Hassa G, Waseem Q, Saheer S, Singh A, Ethionamide-induced hypothyroidism. *Int J Tuberc Lung Dis off J Int Union Against Tuberc Lung Dis.* 2012; 1G(1):141. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.11.0388>.
13. Srivanichakorn W. Treatment for thyroid hormone deficiency. In: Phisalprapa P, Siwamogsatham S, Sura T, editors. *Ambulatory medicine The Survivors.* Bangkok: Thepphenvanish; 2016.p.149-65
14. Satti H, Mafukidze A, Jooste PL, McLaughlin MM, Farmer PE, Seung KJ. High Rate of Hypothyroidism among Patients Treated for MDR-TB in Lesotho. *Int J Tuberc Lung Dis* (internet). 2012 (cited 2018 Nov 4);16(4), 468-72. Available from: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.11.0615>
15. Modongo C, Zetola NM. Prevalence of Hypothyroidism among MDR-TB Patients in Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(11):1561-2. doi: 10.5588/ijtld.12.0403. PubMed PMID:23044454
16. Munivenkatappa S, Anil S, Naik B, Volkmann T, Sagili KD, Akshatha JS, et al. Drug-induced Hypothyroidism during Anti-Tuberculosis Treatment of Multi-drug-Resistant Tuberculosis: Notes from the Field. 2016;4:105-10. doi: 10.4236/jtr.2016.43013. PubMed PMID:27595122
17. Tola HH, Holakouie-Naieni K, Lejisa T, Mansournia MA, Yaseri M, Tesfaye E, et al. Is hypothyroidism rare in multidrug resistance tuberculosis patients on treatment? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218487. doi: 10.1371/journal.pone.0218487. PubMed PMID: 31211809