

การติดตามผลการรักษาผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษชนิดเกรฟส์ในประเทศไทย

อัจฉรา เจริญพิริยะ

หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏรำไพพรรณี

Received: January 23, 2022

Revised: March 27, 2022

Accepted: June 17, 2022

บทคัดย่อ

โรคเกรฟส์เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดของภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนเป็นพิษ การวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเกรฟส์มีความหลากหลายมากในเวชปฏิบัติทั่วไป การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการดำเนินของโรคและผลการรักษาผู้ป่วยโรคเกรฟส์ในประเทศไทย รูปแบบการศึกษาเป็นวิจัยแบบย้อนหลังโดยการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคเกรฟส์ ตั้งแต่เดือนมกราคม 2554 ถึงเดือนธันวาคม 2563 ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏรำไพพรรณี จำนวน 646 คน พบว่า อายุเฉลี่ย 46 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 67.8 อายุเฉลี่ยเมื่อวินิจฉัยโรค 42 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 23.3 กก./ม.² ระยะเวลาเฉลี่ยในการติดตามการรักษา 39.9 เดือน ยาด้านฮอร์โมนไทรอยด์ส่วนใหญ่ใช้ methimazole ร้อยละ 83.3 ระยะเวลาที่รักษาด้วยยาด้านฮอร์โมนไทรอยด์เฉลี่ย 34.6 เดือน เกิดผลข้างเคียงรุนแรงจากยา ร้อยละ 0.62 เมื่อติดตามการรักษาภาวะโรคสงบ (remission) ลดลง โดยพบร้อยละ 56.7 ที่ระยะเวลา 12 เดือน และลดลงเหลือร้อยละ 19.3 ที่ระยะเวลา 108 เดือน ปัจจัยที่ทำให้โรคกำเริบ (relapse) คือ อายุขณะวินิจฉัยโรค ≤ 40 ปี (OR=1.71, ความเชื่อมั่นร้อยละ 95=1.06-2.76; $p=0.027$) ผู้ป่วยโรคเกรฟส์ที่ล้มเหลวจากการเริ่มต้นรักษาด้วยยาด้านฮอร์โมนไทรอยด์ ได้รับการรักษาด้วยยาด้านฮอร์โมนไทรอยด์เป็นครั้งที่ 2 ร้อยละ 51.9 รักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน ร้อยละ 43.3 รักษาด้วยการผ่าตัด ร้อยละ 4.8 โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมีอาการทางคลินิกรุนแรงกว่าการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีนและการรักษาด้วยยาด้านฮอร์โมนไทรอยด์ ตามลำดับ แต่การรักษาด้วยการผ่าตัด (ร้อยละ 27.3) พบโรคกำเริบน้อยที่สุด รองลงมาคือ การรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน (ร้อยละ 29) ดังนั้น การให้การรักษามีผลให้เกิดภาวะโรคสงบและผลข้างเคียงแตกต่างกัน แพทย์และผู้ป่วยควรมีการตัดสินใจร่วมกันในการรักษาและควรมีการติดตามผู้ป่วยตลอดชีวิต

คำสำคัญ: โรคเกรฟส์ ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ ยาด้านไทรอยด์ฮอร์โมน รังสีไอโอดีน

ผู้สนับสนุนผลงาน:

อัจฉรา เจริญพิริยะ

หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏรำไพพรรณี

198 ถนนราชมรรคา อำเภอเมือง จังหวัดนครราชสีมา 30000

อีเมล: fong109@gmail.com

Long-term outcomes of Graves' disease in the Thai population

Atchara Charoenpiriya

Department of Endocrine and Metabolism Unit, Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital

Abstract

Graves' disease (GD) is the most common cause of hyperthyroidism. The approach to the investigation and treatment of GD varies widely in clinical practice. This study describes the clinical manifestations and modes of treatment of GD in Thailand. A retrospective study of all cases of GD diagnosed at the Maharaj Nakhon Si Thammarat hospital in the period between January 2011 and December 2020. A total of 646 patients were diagnosed with GD (mean age of 46 years, 67.8% female, mean age of 42 years at diagnosis, BMI 23.3 kg/m²). The mean follow-up duration was 39.9 months, 83.3% were treated with methimazole and mean maintenance period, with an antithyroid drug (ATD) was 34.6 months. The major side effects were found in 0.62% of the subjects. The remission rate at 12 months was 56.7% and had a tendency to decline to 19.3% at 108 months after ATD withdrawal. The factors related to the rate of relapse was age at diagnosis ≤ 40 years (OR = 1.71, 95%CI = 1.06-2.76; $p=0.027$). The GD patients with failed initial remission after ATD were treated with a second course of ATD at 51.9%, radio-iodine ablation (RIA) at 43.3% and thyroidectomy at 4.8%. The clinical features of GD patients treated with a thyroidectomy were more severe than those treated with RIA and ATD, respectively. However, the relapse rate was lowest among patients who underwent a thyroidectomy (27.3%) and the patients who underwent RIA (29%), respectively. The approach and modality of treatment affected the remission rate and complications, so treating physicians and patients should discuss each of the treatment options and had lifelong follow-up on the disease.

Keywords: Graves' disease, hyperthyroidism, anti-thyroid drugs, radio-iodine ablation

Corresponding Author:

Atchara Charoenpiriya

Department of Endocrine and Metabolism Unit, Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital

198 Ratchadamnoen Road, Mueang Nakhon Si Thammarat District,

Nakhon Si Thammarat 80000, Thailand.

E-mail: fong109@gmail.com

บทนำ

โรคเกรฟส์ (Graves' disease, GD) เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดของภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนเป็นพิษ พบได้ในผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุประมาณร้อยละ 0.5 ในประชากรทั่วไป^{1,2} แต่จะพบได้บ่อยในช่วงอายุ 20-50 ปี โดยพบในเพศหญิงบ่อยกว่าเพศชายประมาณ 5-10 เท่า สาเหตุ GD เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (autoimmune disorder) คือ มีการเพิ่มขึ้นของ thyrotropin-receptor antibody (TRAb) ซึ่งเป็น IgG antibody ที่ไปจับและกระตุ้น thyrotropin-receptor (TSH-R)^{1,2} ส่งผลให้ต่อมไทรอยด์โตขึ้น (diffused goiter) มีเลือดมาเลี้ยงเพิ่มขึ้น มีการสังเคราะห์และหลั่งฮอร์โมนออกมาเพิ่มขึ้น เกิดภาวะ hyperthyroidism ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการเหนื่อยง่าย ใจสั่น หิวบ่อยรับประทานอาหารมากขึ้นแต่น้ำหนักตัวลดลง ชี้อ่อนหงุดหงิด นอนไม่หลับ ผู้ป่วยบางรายพบร่วมกับอาการทางตา (ophthalmopathy) หรือความผิดปกติที่ผิวหนัง (dermopathy : localized myxedema) ร่วมด้วย

การรักษาโรค Graves' disease มี 3 วิธี คือ การรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ฮอร์โมน (antithyroid drug, ATD) การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ (thyroidectomy) และการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน (radio-iodine ablation, RIA) โดยพบว่าการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ฮอร์โมน (antithyroid drug, ATD) หลังให้การรักษา 12-18 เดือน พบการเกิดโรคเป็นซ้ำได้ประมาณ 40-60%^{3,4} โดยผลข้างเคียงที่พบบ่อยคืออาการคันและผื่นแดง นอกจากนี้ ยาอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงคือ ภาวะ agranulocytosis, liver failure, vasculitis และ lupus like syndrome ซึ่งเป็นภาวะที่ต้องหยุดยาและเป็นข้อห้ามในการใช้ยาอีกต่อไป⁵⁻⁷ การรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ (thyroidectomy) ทำให้ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนเป็นพิษหายอย่างรวดเร็ว แต่อาจพบภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดได้ เช่น การเกิด permanent hypocalcemia,

permanent recurrent laryngeal nerve injury, postoperative bleeding เป็นต้น⁸ นอกจากนี้ การรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน (Radio-iodine ablation, RIA) เป็นการรักษาที่ทำให้อัตราการเกิดโรคสงบสูงขึ้นต่อมไทรอยด์มีขนาดเล็กลง ผู้ป่วยไม่ต้องเสี่ยงต่อการผ่าตัดและเป็นการรักษาที่ราคาถูกลงและปลอดภัย แต่มีข้อเสีย คือทำให้เกิดภาวะขาดฮอร์โมนไทรอยด์อย่างถาวร (permanent hypothyroid) อาการ ophthalmopathy รุนแรงขึ้นและพบว่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่รักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน (Radio-iodine ablation, RIA) ต่ำกว่าผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาต้านการทำงานของต่อมไทรอยด์ (antithyroid drug, ATD) หรือการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ (thyroidectomy)⁹ ดังนั้น การเลือกวิธีการรักษา จะต้องพิจารณาถึงข้อดีข้อเสียในแต่ละวิธี ความเหมาะสมของผู้ป่วยในแต่ละราย โดยคำนึงถึงอายุ ความรุนแรงของโรค ระยะเวลาที่เป็นโรค ขนาดของต่อมไทรอยด์ โรคประจำตัวของผู้ป่วย ความสม่ำเสมอในการรักษา ความชำนาญของแพทย์ผู้ให้การรักษา ความพร้อมของศักยภาพในแต่ละโรงพยาบาล ซึ่งข้อมูลในปัจจุบันส่วนใหญ่ศึกษาในประชากรแถบอเมริกาและยุโรป ประเทศในเอเชียยังมีข้อมูลน้อย โดยประเทศทางแถบอเมริกานิยมการรักษาโดยการกลืนสารรังสีไอโอดีน ร้อยละ 69 ต่างจากประเทศแถบทางยุโรปและเอเชียใช้การรักษาโดยการกลืนสารรังสีไอโอดีนร้อยละ 11-22¹⁰ ในประเทศไทยยังไม่มีมีการศึกษาระยะยาวเกี่ยวกับการดำเนินโรค และผลการรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษชนิดเกรฟส์ (Graves' disease) ในเวชปฏิบัติทั่วไป

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาการดำเนินโรค ภาวะสงบของโรค (remission) ปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคซ้ำ (recurrence) และเปรียบเทียบผลการรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษชนิดเกรฟส์ (Graves' disease) โดยการใช้ยาต้านไทรอยด์ฮอร์โมน (antithyroid drug, ATD) การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ (thyroidectomy) และการรักษาด้วย

รังสีไอโอดีน (Radio-iodine ablation, RIA) ของผู้ป่วยในประเทศไทย

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาข้อมูลแบบย้อนหลัง (Retrospective study) ในผู้ป่วย GD ที่มาติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิรเวศน์ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2554 - 31 ธันวาคม 2563 โดยการสืบค้นข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัย Graves' disease ตามระบบ ICD10 กลุ่ม E050² ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และมีประวัติมาติดตามการรักษานานมากกว่า 6 เดือน ผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วย GD ที่ไม่มีผลระดับฮอร์โมนเมื่อครั้งแรกที่วินิจฉัยหรือระดับฮอร์โมนไทรอยด์เมื่อแรกวินิจฉัยเป็นแบบ subclinical hyperthyroid (free T3 หรือ free T4 ปกติ TSH ต่ำ)

ทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยและเก็บข้อมูลดังต่อไปนี้ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง สืบบุหรื โรคร่วม (comorbidity) วิธีการรักษา Graves' disease ด้วยการ รับประทานยา การกลืนสารรังสีไอโอดีน ขนาดต่อมไทรอยด์ thyroid function test (FT3, FT4, TSH) ระยะเวลาที่โรคสงบ (remission of disease) ระยะเวลาที่เป็นโรคซ้ำ (relapse of disease) เป็นต้น ค่าปกติของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ค่า TSH 0.27-4.2 mIU/L, free T3 2.0-4.4 pg/mL, free T4 0.93-1.7 ng/dL โดยใช้เครื่องตรวจของ Cobas e 602 และบันทึกข้อมูลด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์ที่มีโปรแกรม Microsoft excel สำหรับบันทึกข้อมูล

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิรเวศน์ ตั้งแต่วันที่ 26 มีนาคม 2564 (เอกสารรับรองเลขที่ 16/2564)

นิยามศัพท์

1. เกณฑ์การวินิจฉัย Graves' disease คือ มีระดับ thyrotropin (TSH) ต่ำและมีค่า Free T4

หรือ Free T3 สูง ร่วมกับมีภาวะต่อมไทรอยด์โตทั่วไป (diffusely enlarged goiter) หรือมีอาการทางตา (Graves' ophthalmopathy) หรืออาการทางผิวหนัง (dermatopathy) หรือตรวจพบ thyrotropin-receptor antibodies (TRAb)

2. Controlled disease หมายถึง ผลของไทรอยด์ฮอร์โมนปกติ (free T3, free T4 และ TSH ปกติ) เมื่อได้รับการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ฮอร์โมน

3. Uncontrolled disease หมายถึง ผลของฮอร์โมนไทรอยด์สูง (free T3, free T4 สูง หรือ TSH ต่ำ) เมื่อได้รับการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ฮอร์โมน

4. ระยะโรคสงบ (remission period) ของ Graves' Disease หมายถึง มีระดับ free T3, free T4 และ TSH ปกติต่อเนื่องมากกว่า 6 เดือน หลังหยุดการรักษาด้วยการใช้ antithyroid drug (ATD) การกลืนสารรังสีหรือการผ่าตัด

5. ระยะโรคกำเริบ (relapse period) ของ Graves' Disease หมายถึง มีระดับ free T3, free T4 สูง และ TSH ต่ำ ร่วมกับมีอาการของโรคไทรอยด์เป็นพิษหลังระยะโรคสงบ (remission period)

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิจัยนี้ใช้โปรแกรม R version 4.1.1 ในการวิเคราะห์ข้อมูลและประมวลผลข้อมูล ประกอบด้วย การแสดงข้อมูลพื้นฐานของข้อมูลตัวแปรต่อเนื่อง (Continuous variables) นำเสนอในรูป ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean $\pm$ SD) หรือมัธยฐาน (พิสัย) Median (IQR) และข้อมูลตัวแปรไม่ต่อเนื่อง (Discrete variables) นำเสนอในรูป จำนวน (ร้อยละ) Counts (Percentages) การทดสอบข้อตกลงเบื้องต้นของการแจกแจงข้อมูลเป็นปกติ (Test of Normality) ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ด้วยสถิติ Shapiro-wilk normality test ก่อนเลือกใช้ Wilcoxon rank-sum test ในการทดสอบความแตกต่างตัวแปรต่อเนื่อง และเปรียบเทียบความแตกต่าง

ตัวแปรไม่ต่อเนื่อง โดยใช้ Pearson's Chi-squared test หรือ Fisher's exact test และวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ Relapse โดยใช้ Logistic regression รายงานเป็น *p*-value สำหรับการทดสอบสองทาง (2-tail) และอื่นๆ ด้วย odd ratio (OR), 95% confidence interval (95% CI) โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

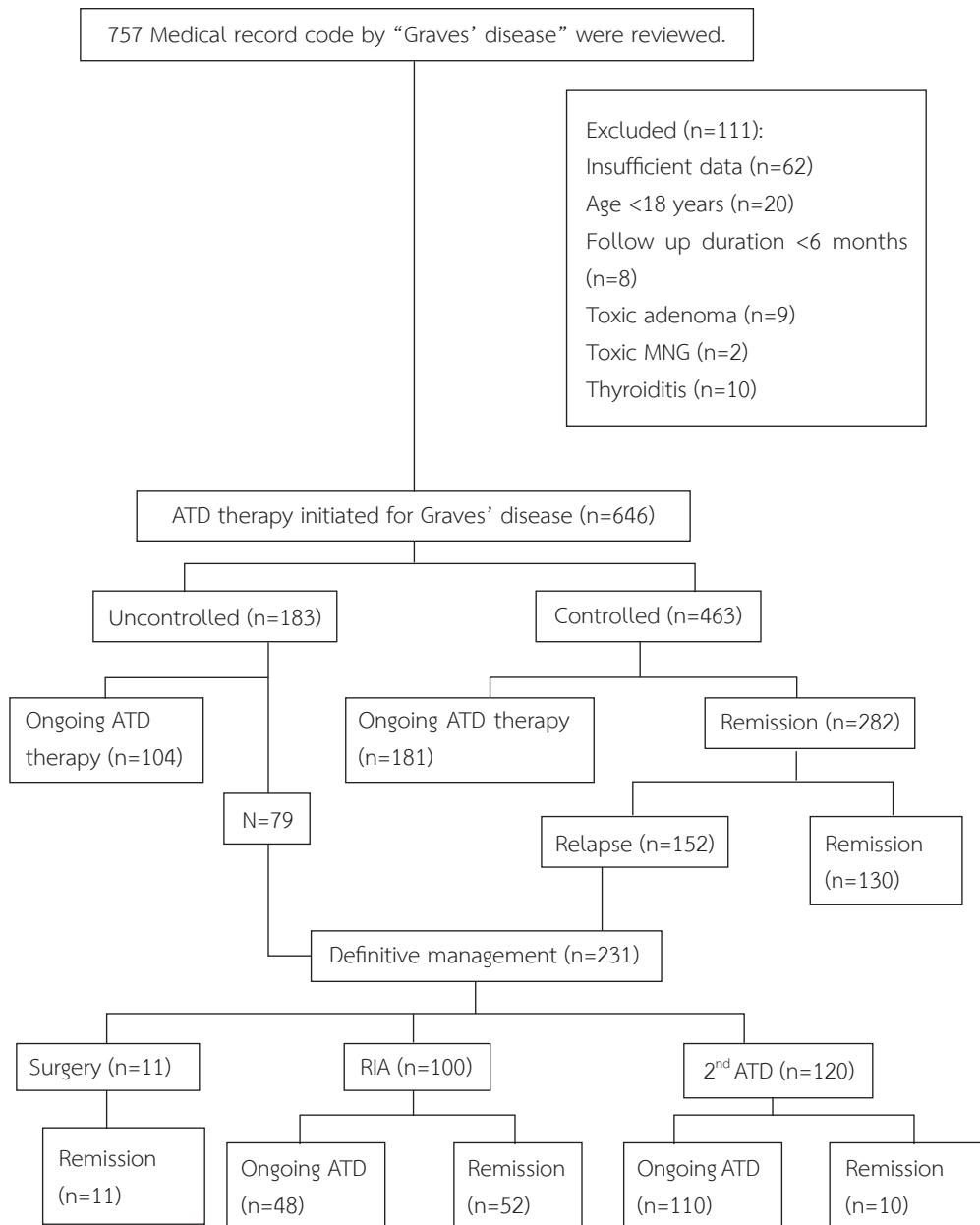
ผลการศึกษา

จากการศึกษาพบผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคเกรฟส์ (Graves' disease, GD) ที่มาติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ราช ในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2554 - 31 ธันวาคม 2563 โดยการสืบค้นข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัย Graves' disease ตามระบบ ICD10 กลุ่ม E05² จำนวน 757 คน ผู้ป่วยถูกคัดออก 111 คน เนื่องจากไม่มีข้อมูล 62 คน อายุน้อยกว่า 18 ปี 20 คน ติดตามการรักษาน้อยกว่า 6 เดือน 8 คน เป็นโรคอื่นๆ 21 คน จากประวัติการรักษา ดังนั้น มีผู้ป่วย GD ที่เข้าร่วมในการศึกษา 646 คน พบว่าสามารถควบคุมโรค (controlled disease) ได้ด้วยการกินยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์ 463 คน (ร้อยละ 71.7) และอยู่ในภาวะโรคสงบ (remission) 282 คน (ร้อยละ 43.7) ผู้ป่วยที่ยังควบคุมโรคไม่ได้ (uncontrolled disease) 183 คน (ร้อยละ 28.3) ผู้ป่วยยังคงรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์ตั้งแต่วินิจฉัย 285 คน (ร้อยละ 44.1) เป็นกลุ่มควบคุมโรคไม่ได้ 104 คน และกลุ่มควบคุมโรคได้ 181 คน ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนการรักษาทั้งหมด 231 คน (ร้อยละ 35.8) เป็นกลุ่มควบคุมโรคไม่ได้ 79 คน และกลุ่มโรคกำเริบ (relapse disease) 152 คน จะได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด (surgery) 11 คน (ร้อยละ 4.8) การรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน (RIA) 100 คน (ร้อยละ 43.3) และการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ฮอร์โมนครั้งที่ 2 (2nd ATD) 120 คน (ร้อยละ 51.9) ดังแสดงในรูปที่ 1

ผู้ป่วยทั้งหมด 646 คน มีอายุเฉลี่ย 46 ปี เป็นเพศหญิง 438 คน (ร้อยละ 67.8) อายุเฉลี่ยเมื่อวินิจฉัยโรค 42 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 23.3 กก./ม.² ระยะเวลาเฉลี่ยในการติดตามการรักษา 39.9 เดือน พบว่าผู้ป่วยมีโรคร่วม 213 คน (ร้อยละ 33) เป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease) 19 คน (ร้อยละ 2.9) สูบบุหรี่ 99 คน (ร้อยละ 15.3) ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามาด้วยอาการใจสั่น 464 คน (ร้อยละ 71.8) น้ำหนักลด 238 คน (ร้อยละ 36.8) อาการเหนื่อย 322 คน (ร้อยละ 49.8) มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ 11 คน (ร้อยละ 1.7) มีภาวะตาโปน (Graves' ophthalmopathy) 73 คน (ร้อยละ 11.3) มีภาวะคอพอก (ขนาดไทรอยด์ >20 กรัม) 460 คน (ร้อยละ 71.2) ขนาดไทรอยด์เฉลี่ย 30 กรัม ค่าฮอร์โมนไทรอยด์เฉลี่ย free T3 14.2 pg/mL, free T4 4.4 ng/dL ยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์ใช้ยา methimazole 538 คน (ร้อยละ 83.3) ขนาดยาเฉลี่ย 15 มก. และยา propylthiouracil 108 คน (ร้อยละ 16.7) ขนาดยาเฉลี่ย 200 มก. ระยะเวลาเฉลี่ยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ 34.6 เดือน เกิดผลข้างเคียงรุนแรงจากยา 4 คน (ร้อยละ 0.62) หลังการรักษาด้วยยา ผู้ป่วยอยู่ในภาวะโรคสงบ (remission) 282 คน (ร้อยละ 43.7) ผู้ป่วยเปลี่ยนการรักษาเป็นผ่าตัดไทรอยด์ (thyroidectomy) 11 คน (ร้อยละ 4.8) รักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน (RIA) 100 คน (ร้อยละ 43.3) ปริมาณสารรังสีเฉลี่ย 10 mCi เมื่อสิ้นสุดการศึกษา พบผู้ป่วยยังคงใช้ยาต้านไทรอยด์ฮอร์โมน 442 คน (ร้อยละ 68.4) ใช้ยาฮอร์โมนไทรอยด์ 46 คน (ร้อยละ 7.1) และไม่ต้องได้รับยาใดๆ 158 คน (24.5) เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ควบคุมโรคได้ (controlled disease) กับผู้ป่วยที่ควบคุมโรคไม่ได้ (uncontrolled disease) พบว่า กลุ่มควบคุมโรคได้มีอายุเฉลี่ย อายุเฉลี่ยเมื่อวินิจฉัยโรค ระยะเวลาเฉลี่ยในการติดตามการรักษา มีโรคร่วม ระยะเวลาที่ใช้ยาต้านไทรอยด์ฮอร์โมน ภาวะสงบของโรค และการไม่ต้องได้รับยาใดๆ

เมื่อสิ้นสุดการศึกษา มากกว่ากลุ่มที่ควบคุมโรคไม่ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ พบว่ากลุ่มที่ควบคุมโรคได้ มีภาวะโรคภูมิคุ้มกันต้านทานเนื้อเยื่อตนเอง น้ำหนักลด อาการเหนื่อย คอพอก ขนาดคอพอก ระดับ free T3 ระดับ free T4 ขนาดยา methimazole ขนาดยา propylthiouracil การเกิดผลข้างเคียง

รุนแรงจากการใช้ยา การรักษาด้วยการผ่าตัด การรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน การใช้ยาด้านฮอร์โมนไทรอยด์ และการใช้ยาฮอร์โมนไทรอยด์เมื่อสิ้นสุดการศึกษาน้อยกว่ากลุ่มควบคุมโรคไม่ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 1



รูปที่ 1 การจำแนกผู้ป่วย Graves' disease ในการศึกษา

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย Graves' disease

Characteristics	Controlled (n=463)	Uncontrolled (n=183)	Total (n=646)	p-value
Age(y), median (IQR)	47 (38,58)	42 (32,55)	46 (37,57)	< 0.001
Female sex, n (%)	318 (68.7)	120 (65.6)	438 (67.8)	0.504
Age at diagnosis (y), median (IQR)	43 (33,52)	40 (28,49.5)	42 (31,52)	0.009
BMI (kg/m ²), median (range)*	23.5 (21.2,26.6)	23 (20.7,25.3)	23.3 (21.1,26.2)	0.052
Follow up duration (months), median (IQR)	44.3 (25.3,83.4)	28 (12.7,55.7)	39.9 (20.9,75.9)	< 0.001
Comorbidity disease (n, %)	164 (35.4)	49 (26.8)	213 (33)	0.044
Autoimmune comorbidity (n, %)	9 (1.9)	10 (5.5)	19 (2.9)	0.033
Smoking (n, %)	66 (14.3)	33 (18)	99 (15.3)	0.28
Symptom (n, %)				
Palpitation	334 (72.1)	130 (71)	464 (71.8)	0.855
Weight loss	157 (33.9)	81 (44.3)	238 (36.8)	0.018
Dyspnea	209 (45.1)	113 (61.7)	322 (49.8)	< 0.001
Hypokalemia	6 (1.3)	5 (2.7)	11 (1.7)	0.308
Graves' ophthalmopathy (n, %)	50 (10.8)	23 (12.6)	73 (11.3)	0.616
Goiter present (n, %)	303 (65.4)	157 (85.8)	460 (71.2)	< 0.001
Goiter size (gm), median (IQR)	30 (20,45)	50 (30,50)	30 (20,50)	< 0.001
Free T3 level at diagnosis (pg/mL), median (IQR)	13.2 (7.2,22.5)	18 (8.9,28.2)	14.2 (7.5,23.5)	< 0.001
Free T4 level at diagnosis (ng/dL), median (IQR)	4.2 (2.5,7.7)	5.1 (2.9,7.8)	4.4 (2.6,7.8)	0.004
Type of ATDs				0.982
Methimazole (n, %)	385 (83.2)	153 (83.6)	538 (83.3)	
Propylthiouracil (n, %)	78 (16.8)	30 (16.4)	108 (16.7)	
Dose of ATDs at diagnosis (mg/day), median (IQR)				
Methimazole	15 (10,15)	15 (15,25)	15 (10,20)	0.001
Propylthiouracil	150 (150,300)	300 (162.5,450)	200 (150,300)	0.004
Duration of ATD treatment (months), median (IQR)	43.4 (20.8,84.5)	21.1 (10.2,48.7)	34.6 (14.9,74.5)	< 0.001
Severe adverse events on ATDs (n, %)	0 (0)	4 (2.2)	4 (0.62)	< 0.001
Remission after ATDs (n, %)	282 (60.9)	0 (0)	282 (43.7)	< 0.001
Thyroidectomy (n, %)	3 (2)	8 (10.1)	11 (4.8)	< 0.001
RIA treatment (n, %)	29 (19.1)	71 (89.9)	100 (43.3)	< 0.001

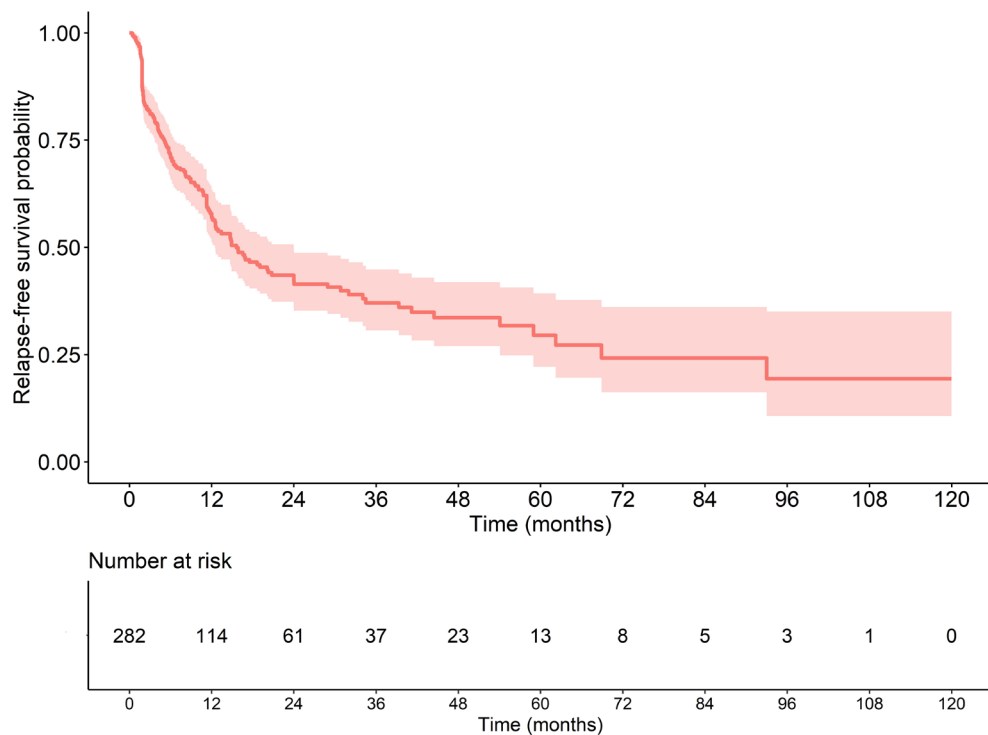
ตารางที่ 1 (ต่อ)

Characteristics	Controlled (n=463)	Uncontrolled (n=183)	Total (n=646)	p-value
Dose of RIA (mCi), median (IQR)	10 (8,12)	10 (8,12.2)	10 (8,12)	0.658
On ATDs at data cut-point (n, %)	304 (65.7)	138 (75.4)	442 (68.4)	< 0.001
On Lt4 at data cut point (n, %)	11 (2.4)	35 (19.1)	46 (7.1)	< 0.001
No treatment at data cut point (n, %)	148 (32)	10 (5.5)	158 (24.5)	< 0.001

Abbreviations: T3 = triiodothyronine, T4 = thyroxine, ATD = antithyroid drug, RIA = radio-iodine ablation, Lt4 = levothyroxine, IQR = interquartile range

*The body-mass index is weight in kilograms divided by the square of height in meters.

ผู้ป่วย GD ที่ได้รับการรักษาหายด้วยยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์ 282 คน เมื่อติดตามการรักษาไปนาน 12 เดือน พบภาวะโรคสงบ (remission) ร้อยละ 56.7 และเมื่อติดตามการรักษานานขึ้นพบว่า ภาวะโรคสงบ (remission) ลดลง โดยที่ระยะเวลาติดตาม 108 เดือน พบภาวะโรคสงบ (remission) ร้อยละ 19.3 ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 ระยะเวลาที่ติดตามการรักษากับภาวะโรคสงบ (remission) หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์ Relapse-free survival probability ($\pm$ 95% confidence interval) estimated according to Kaplan-Meier survival method

ผู้ป่วย GD ที่ได้รับการรักษาหายด้วยยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์ 282 คน อยู่ในภาวะโรคสงบ (remission) 130 คน (ร้อยละ 46) อายุเฉลี่ย 46.5 ปี เป็นเพศหญิง 199 คน (ร้อยละ 70.6) อายุเฉลี่ยเมื่อวินิจฉัยโรค 41 ปี ดัชนีมวลกาย 23.6 กก./ม.² พบว่าผู้ป่วยมีโรคร่วม 92 คน (ร้อยละ 32.6) เป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease) 6 คน (ร้อยละ 2.1) สูบบุหรี่ 31 คน (ร้อยละ 11) ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามาด้วยอาการใจสั่น 203 คน (ร้อยละ 72) น้ำหนักลด 86 คน (ร้อยละ 30.5) อาการเหนื่อย 133 คน (ร้อยละ 47.2) มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ 2 คน (ร้อยละ 0.7) มีภาวะตาโปน

(Graves' ophthalmopathy) 28 คน (ร้อยละ 9.9) มีภาวะคอพอก (ขนาดไทรอยด์ >20 กรัม) 184 คน (ร้อยละ 65.2) ขนาดไทรอยด์เฉลี่ย 30 กรัม ค่าฮอร์โมนไทรอยด์เฉลี่ย free T3 13 pg/mL, free T4 3.9 ng/dL ยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์ใช้ยา methimazole 225 คน (ร้อยละ 79.8) ขนาดยาเฉลี่ย 15 มก. และยา propylthiouracil 57 คน (ร้อยละ 20.2) ขนาดยาเฉลี่ย 150 มก. โดยผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะโรคสงบ (remission) มีอายุมากกว่าและขนาดคอพอกเล็กกว่ากลุ่มที่มีโรคกำเริบ (relapse) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะโรคสงบ (remission) กับภาวะโรคกำเริบ (relapse) ในผู้ป่วย GD หลังการรักษาหายด้วยยาต้านไทรอยด์ฮอร์โมน

Characteristics	Remission (n=130)	Relapse (n=152)	Total (n=282)	p-value
Age(y), median (IQR)	48 (41,58)	45.5 (35,56.2)	46.5 (38.2,58)	0.063
Female sex, n (%)	98 (75.4)	101 (66.4)	199 (70.6)	0.131
Age at diagnosis (y), median (IQR)	44 (35.2,54.8)	39 (27.8,50)	41 (31.2,52)	0.002
BMI (kg/m ²), median (range)*	23.9 (21.5,27.6)	23.4 (21.4,26.3)	23.6 (21.5,26.8)	0.344
Comorbidity disease (n, %)	43 (33.1)	49 (32.2)	92 (32.6)	0.982
Autoimmune comorbidity (n, %)	4 (3.1)	2 (1.3)	6 (2.1)	0.419
Smoking (n, %)	10 (7.7)	21 (13.8)	31 (11)	0.148
Symptom (n, %)				
Palpitation	94 (72.3)	109 (71.7)	203 (72)	1.00
Weight loss	36 (27.7)	50 (32.9)	86 (30.5)	0.414
Dyspnea	61 (46.9)	72 (47.4)	133 (47.2)	1.00
Hypokalemia	2 (1.5)	0 (0)	2 (0.7)	0.212
Graves' ophthalmopathy (n, %)	8 (6.2)	20 (13.2)	28 (9.9)	0.078
Goiter present (n, %)	77 (59.2)	107 (70.4)	184 (65.2)	0.066
Goiter size (gm), median (IQR)	30 (20,40)	30 (20,46.2)	30 (20,43.8)	0.004
Free T3 level at diagnosis (pg/mL), median (IQR)	12.2 (7.4,20.3)	14.3 (7.8,23.5)	13 (7.6,22.7)	0.093
Free T4 level at diagnosis (ng/dL), median (IQR)	3.7 (2.4,6.4)	4.2 (2.6,7.7)	3.9 (2.5,7.3)	0.343

ตารางที่ 2 (ต่อ)

Characteristics	Remission (n=130)	Relapse (n=152)	Total (n=282)	p-value
Type of ATDs				0.155
Methimazole (n, %)	109 (83.8)	116 (76.3)	225 (79.8)	
Propylthiouracil (n, %)	21 (16.2)	36 (23.7)	57 (20.2)	
Dose of ATDs at diagnosis (mg/day), median (IQR)				
Methimazole	15 (10,15)	15 (15,20)	15 (10,20)	0.058
Propylthiouracil	150 (100,300)	150 (150,300)	150 (150,300)	0.430

Abbreviations: T3 = triiodothyronine, T4 = thyroxine, ATD = antithyroid drug, IQR = interquartile range

*The body-mass index is weight in kilograms divided by the square of height in meters.

ปัจจัยที่ทำให้โรคกำเริบ (relapse) ในผู้ป่วย GD มีดังนี้ เพศชาย, อายุขณะวินิจฉัยโรค ≤ 40 ปี, การสูบบุหรี่, ภาวะตาโปน (Graves' ophthalmopathy), ภาวะคอพอก, ระดับ free T3 เมื่อวินิจฉัย, การใช้ยา propylthiouracil ในการรักษา เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดย univariate analysis พบว่า อายุขณะวินิจฉัยโรค ≤ 40 ปี (OR 1.7; 95%CI 1.06-2.73; $p=0.027$),

ภาวะตาโปน (OR 2.31; 95%CI 1.01-5.44; $p=0.046$) เป็นปัจจัยที่ทำให้โรคกำเริบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ multivariate analysis พบว่า อายุขณะวินิจฉัยโรค ≤ 40 ปี (OR 1.71; 95%CI 1.06-2.76; $p=0.027$) เป็นปัจจัยเดียวที่ทำให้โรคกำเริบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่พยากรณ์การเกิดโรคกำเริบ (relapse) ในผู้ป่วย GD

Characteristics	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Crude odds ratio (95%CI)	p-value	Adjusted odds ratio OR (95%CI)	p-value
Male	1.55 (0.92,2.61)	0.099	1.5 (0.88,2.56)	0.132
Age at diagnosis ≤ 40 years	1.7 (1.06,2.73)	0.027	1.71 (1.06,2.76)	0.027
Smoking	1.92 (0.87,4.25)	0.097		
Graves' ophthalmopathy	2.31 (1.01,5.44)	0.046	2.11 (0.88,5.02)	0.082
Goiter	1.64 (1,2.68)	0.05		
Free T3 level at diagnosis >4.4 vs ≤ 4.4 pg/mL	3.57 (0.37,34.71)	0.236		
Type of ATDs PTU vs MMI	1.61 (0.89,2.93)	0.114		

Abbreviations: T3 = triiodothyronine, ATD = antithyroid drug, PTU = propylthiouracil, MMI = methimazole.

ผู้ป่วย GD ที่ล้มเหลวจากการเริ่มต้นรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์ จำนวน 231 คน ได้รับการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์เป็นครั้งที่ 2 120 คน (ร้อยละ 51.9) รักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน (RIA) 100 คน (ร้อยละ 43.3) รักษาด้วยการผ่าตัด 11 คน (ร้อยละ 4.8) เมื่อเปรียบเทียบอายุเมื่อเริ่มวินิจฉัย ดัชนีมวลกาย การเป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเอง อาการใจสั่น น้ำหนักลด ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ภาวะตาโปน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน การรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีนและการรักษาด้วยการผ่าตัด แต่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมีอาการทางคลินิกรุนแรงที่สุด ได้แก่ อาการเหนื่อย ร้อยละ 72.7 ภาวะคอพอก ร้อยละ 100 ขนาดคอพอกเฉลี่ย 50 กรัม และการใช้ยาฮอร์โมนไทรอยด์เมื่อสิ้นสุดการศึกษา ร้อยละ 63.6

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาการรุนแรงรองลงมาคือผู้ป่วยที่รักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน พบว่า อาการเหนื่อย ร้อยละ 66 ภาวะคอพอก ร้อยละ 85 ขนาดคอพอกเฉลี่ย 47.5 กรัม และการใช้ยาฮอร์โมนไทรอยด์เมื่อสิ้นสุดการศึกษา ร้อยละ 38 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ที่รักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์เป็นครั้งที่ 2 มีอาการรุนแรงน้อยที่สุด พบว่าอาการเหนื่อย ร้อยละ 42.5 ภาวะคอพอก ร้อยละ 68.3 ขนาดคอพอกเฉลี่ย 30 กรัม และไม่มีผู้ป่วยใช้ยาฮอร์โมนไทรอยด์เมื่อสิ้นสุดการศึกษา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าโรคกำเริบเกิดมากที่สุดในผู้ที่รักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์เป็นครั้งที่ 2 ร้อยละ 100 รองลงมาคือ การรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน ร้อยละ 29 และการรักษาด้วยการผ่าตัด ร้อยละ 27.3 ($p < 0.001$) ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์ การรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน และการผ่าตัดในผู้ป่วย GD ล้มเหลวจากการเริ่มต้นรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์

Characteristics	2 nd attempt ATD therapy (n=120, 51.9%)	RIA therapy (n=100, 43.3%)	Thyroidectomy (n=11, 4.8%)	p-value
Age at diagnosis (y), median (IQR)	39 (28,50.2)	41 (27.8,50.2)	44 (39.5,55)	0.298
BMI (kg/m ²), median (range)*	23.4 (21.4,26.9)	23.2 (21,25.2)	24.8 (23.5,26.6)	0.055
Autoimmune comorbidity (n, %)	2 (1.7)	3 (3)	1 (9.1)	0.249
Symptom (n, %)				
Palpitation	84 (70)	72 (72)	9 (81.8)	0.698
Weight loss	42 (35)	35 (35)	5 (45.5)	0.779
Dyspnea	51 (42.5)	66 (66)	8 (72.7)	0.001
Hypokalemia	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0.481
Graves' ophthalmopathy (n, %)	15 (12.5)	11 (11)	1 (9.1)	0.907
Goiter present (n, %)	82 (68.3)	85 (85)	11 (100)	0.002
Goiter size (gm), median (IQR)	30 (20,40)	47.5 (30,50)	50 (32.5,65)	< 0.001
On Lt4 at data cut point (n, %)	0 (0)	38 (38)	7 (63.6)	< 0.001
Relapse (n, %)	120 (100)	29 (29)	3 (27.3)	< 0.001

Abbreviations: T3 = triiodothyronine, T4 = thyroxine, ATD = antithyroid drug, RIA = radio-iodine ablation, Lt4 = levothyroxine, IQR = interquartile range

*The body-mass index is weight in kilograms divided by the square of height in meters.

อภิปรายผล

ในการศึกษานี้ ผู้ป่วย 646 คน อายุเฉลี่ย 46 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 67.8) อายุเฉลี่ยเมื่อวินิจฉัยโรค 42 ปี ยาด้านฮอร์โมนไทรอยด์ใช้ยา methimazole ร้อยละ 83.3 ขนาดยาเฉลี่ย 15 มก. ระยะเวลาเฉลี่ยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ 34.6 เดือน เกิดผลข้างเคียงรุนแรงจากยา ร้อยละ 0.62 หลังการรักษาด้วยยาผู้ป่วยอยู่ในภาวะโรคสงบ (remission) ร้อยละ 43.7 เมื่อเปรียบเทียบกับหลายการศึกษาที่ผ่านมาของผู้ป่วย GD ผลการศึกษานี้เป็นไปในทิศทางเดียวกัน โดยพบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยส่วนใหญ่ 30-50 ปี^{11,12} สัดส่วนการเป็นโรคในเพศหญิงต่อเพศชาย 3.9-5.6 : 1^{13,14} จากการสำรวจแพทย์ในเวชปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วย GD พบว่าประเทศในกลุ่มเอเชียและยุโรป เลือกรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์เป็นอันดับแรก ร้อยละ 83.8-97^{10,15} ในประเทศไทยร้อยละ 90.8¹⁶ ต่างจากกลุ่มประเทศในแถบอเมริกานิยมเริ่มการรักษา GD ด้วยสารรังสีไอโอดีนร้อยละ 59.7-69^{17,18} ขนาดยา methimazole ที่ใช้ในเอเชีย (15 มก./วัน)^{19,20} น้อยกว่าขนาดที่แนะนำใน American Thyroid Association guideline ; ATA2016 (30 มก./วัน)²¹ อาจเนื่องจากน้ำหนักตัวน้อยกว่าหรือคนเอเชียอาจมีความไวต่อยามากกว่า การเกิดผลข้างเคียงรุนแรงจากการใช้ยา methimazole ขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ พบร้อยละ 0.1-0.3^{6,22} อย่างไรก็ตามการเปรียบเทียบการเกิดโรคและผลของการรักษา GD ในแต่ละที่มีความแตกต่างกันในเรื่องของเกณฑ์การวินิจฉัยที่ใช้ อาการ การตรวจร่างกายและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยเฉพาะการใช้ TRAb ที่มีความไวและจำเพาะมากต่อโรคนี้ แต่ยังไม่ค่อยใช้ในเวชปฏิบัติของประเทศไทย นอกจากนี้ ภาวะของสารไอโอดีนของประชากรอาจมีผลต่อการดำเนินของโรคและความผิดปกติของไทรอยด์ได้²³

ตามคำแนะนำของ ATA2016²¹ ยาด้านฮอร์โมนไทรอยด์ควรเริ่มด้วย methimazole เนื่องจากมีประสิทธิภาพดีกว่า การบริหารยาดีกว่า

และหลังให้ยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์ 12-18 เดือน แนะนำให้มีการตรวจ TRAb และระดับ TSH ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติก่อนจึงหยุดยาได้ ดังนั้น TRAb มีบทบาทอย่างมากในการดูแลผู้ป่วย GD ซึ่งช่วยในการวินิจฉัย การติดตามการรักษา การหยุดยา และการกำเริบของโรค แต่ยังมีข้อจำกัดของการตรวจในประเทศไทย ดังนั้น ในเวชปฏิบัติทั่วไปของการดูแลผู้ป่วย GD จึงต้องอาศัยประวัติและการตรวจร่างกายและผลการตรวจฮอร์โมนไทรอยด์เป็นหลัก

ในการศึกษานี้ ภาวะโรคสงบ (remission) ร้อยละ 56.7 ที่ระยะเวลา 1 ปี และลดลงเหลือร้อยละ 19.3 ที่ระยะเวลา 9 ปี หลังหยุดยาด้านฮอร์โมนไทรอยด์ การศึกษาในสหรัฐอเมริกาพบภาวะโรคสงบร้อยละ 20-30 ที่เวลา 12-18 เดือน²⁴ ในกลุ่มประเทศยุโรปร้อยละ 50-60¹¹ และข้อมูลในแถบเอเชีย ผู้ป่วย GD ในญี่ปุ่น²⁵ พบภาวะโรคสงบร้อยละ 73.8 หลังหยุดยา 1 ปี เมื่อติดตามผู้ป่วยนานไปพบว่าโรคกำเริบมากขึ้น โดยการศึกษาของสวีเดน¹¹ พบโรคกำเริบร้อยละ 22.6, 30.2, 36.9 และ 41.5 ที่ 6 เดือน 1 ปี 3 ปี และ 5 ปี ตามลำดับ จากการศึกษาและการศึกษาที่ผ่านมาพบผู้ป่วยเอเชียและยุโรปจะมีภาวะโรคสงบมากกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยแถบอเมริกา แต่อย่างไรก็ตามโรคกำเริบมากขึ้นตามระยะเวลาที่หยุดยานานขึ้น ดังนั้น จึงควรให้คำแนะนำและความรู้ในเรื่องของโรคแก่ผู้ป่วยในการเริ่มต้นการรักษาและต้องมีการติดตามผู้ป่วยตลอดแม้หยุดให้ยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์แล้ว

ภาวะโรคสงบ (remission) จากการศึกษาส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าและขนาดคอพอกเล็กกว่ากลุ่มโรคกำเริบ (relapse) และเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ multivariate analysis พบว่าปัจจัยที่ทำให้โรคกำเริบ (relapse) คือ อายุขณะวินิจฉัยโรค ≤ 40 ปี (OR 1.71; 95%CI 1.06-2.76; $p=0.027$) เปรียบเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมา พบปัจจัยที่ทำให้โรคกำเริบคือ อายุ^{13,25-26} ขนาดต่อมไทรอยด์โต²⁵⁻²⁷ ระดับ free T3 และ free T4^{25,26} สูง ระดับ TRAb²⁷

ระยะเวลาที่ใช้ยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์ในการควบคุมโรคน้อยกว่า 6 เดือน²⁸ จะเห็นได้ว่าปัจจัยที่ทำให้โรคกำเริบมีความหลากหลายมากในแต่ละการศึกษา แต่อย่างไรก็ตามปัจจัยก็เป็นไปในทิศทางเดียวกัน

ในการศึกษานี้ผู้ป่วย GD ที่ล้มเหลวจากการเริ่มต้นรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์ จำนวน 231 คน ได้รับการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์เป็นครั้งที่ 2 ร้อยละ 51.9 การรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน (RIA) ร้อยละ 43.3 รักษาด้วยการผ่าตัด ร้อยละ 4.8 แต่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมีอาการทางคลินิกรุนแรงที่สุด ได้แก่ อาการเหนื่อย ร้อยละ 72.7 ภาวะคอพอก ร้อยละ 100 ขนาดคอพอกเฉลี่ย 50 กรัม และการใช้ยาฮอร์โมนไทรอยด์เมื่อสิ้นสุดการศึกษา ร้อยละ 63.6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าโรคกำเริบเกิดมากที่สุดในผู้ที่รักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์เป็นครั้งที่ 2 ร้อยละ 100 รองลงมาคือ การรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน ร้อยละ 29 และการรักษาด้วยการผ่าตัด ร้อยละ 27.3 ($p < 0.0001$) จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าโรคกำเริบ เมื่อรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์ (ร้อยละ 52.7) มากกว่าการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีน (ร้อยละ 15) และการผ่าตัด (ร้อยละ 10)⁷ แต่การเกิดโรคกำเริบในการรักษาด้วยสารรังสีไอโอดีนเปรียบเทียบกับ การผ่าตัดไม่แตกต่างกัน ซึ่งตามคำแนะนำของ ATA2016²¹ เมื่อใช้ยาต้านฮอร์โมนแล้วไม่สามารถควบคุมโรคได้ให้พิจารณาเลือกการรักษาด้วยการใช้สารรังสีไอโอดีนหรือการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ แต่อย่างไรก็ตามได้มีการศึกษาการใช้ยา methimazole ขนาด 2.5-10 มก./วัน เป็นระยะเวลานาน 14 ปี²⁹ พบว่ามีความปลอดภัยและสามารถควบคุมโรคได้นอกจากนี้ มีการศึกษาแบบย้อนหลังเปรียบเทียบการให้ยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์ในระยะยาวกับการใช้สารรังสีไอโอดีนไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงทั้ง 2 กลุ่ม แต่พบว่าผู้ที่รักษาด้วยสารรังสีไอโอดีนมีภาวะไขมันในเลือดสูงกว่า³⁰ (cholesterol และ low density lipoprotein-cholesterol concentrations) ตาโปนและน้ำหนักมากกว่า³¹ คุณภาพชีวิตด้อยกว่า⁹

กลุ่มที่ใช้ยาต้านฮอร์โมนไทรอยด์ในระยะยาว ดังนั้น การเลือกการรักษาในผู้ป่วย GD ต้องมีการพิจารณาโดยแพทย์และผู้ป่วยร่วมกันโดยคำนึงถึงปัจจัยในหลายๆ ด้าน เช่น อายุ ความรุนแรงของโรค ภาวะตาโปน ขนาดคอพอก โรคร่วมของผู้ป่วย ผลข้างเคียงของการรักษา ความพร้อมของสถานพยาบาล ความชำนาญของแพทย์ผ่าตัด ซึ่งพิจารณาเป็นรายบุคคล และควรมีการติดตามผู้ป่วยตลอดชีวิต เนื่องจากโรคกำเริบได้สูงถึงแม้โรคสงบมากกว่า 10 ปี หรืออาจเกิดภาวะไทรอยด์ต่ำได้จากตัวโรคหรือผลจากการรักษาได้

สรุปผล

การศึกษานี้ เป็นการศึกษาการดำเนินโรคและผลการรักษาของผู้ป่วย GD จากเวชปฏิบัติทั่วไปในสถานการณ์จริง จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวนมาก สามารถใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย GD ในพื้นที่ภาคใต้ของประเทศไทยร่วมกับข้อมูลในภาคอื่นๆ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานของประเทศไทยนำไปเปรียบเทียบกับข้อมูลของต่างชาติและเป็นแนวทางในการจัดทำแผนการดูแลผู้ป่วย GD ในประเทศไทยให้เหมาะสมกับสถานการณ์และทรัพยากรที่มีอยู่ในปัจจุบันให้เหมาะสมมากที่สุด

ข้อเสนอแนะ

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) ทำให้ได้ข้อมูลที่ไม่ครบถ้วน ประชากรในการศึกษามีเฉพาะในเขตภาคใต้ของประเทศไทย ดังนั้น อาจมีการศึกษาในอนาคตที่เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) โดยศึกษาในประชากรทั้งประเทศโดยทำเป็น multicenter study ที่มีการวางแผนการศึกษาและเก็บข้อมูลที่ดียิ่งขึ้น นอกจากนี้ อาจมีข้อมูลการใช้ TRAb ในการดูแลผู้ป่วย GD ในประเทศไทยมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ห้องบัตร และเจ้าหน้าที่กลุ่มงานผู้ป่วยนอกแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒที่สนับสนุนและรวบรวมข้อมูลให้การดำเนินงานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Weetman A P. Graves' disease. N Engl J Med 2000;343:1236-48.
2. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. N Engl J Med 2008;358:2594-605.
3. Benker G, Reinwein D, Kahaly G, et al. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study. The European Multicentre Trial Group of the Treatment of Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs. Clin Endocrinol (Oxf) 1998;49:451-7.
4. Hedley A J, Younget E R, Jonesal J S, et al. Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism of Graves' disease: long-term follow-up of 434 patients. Scottish Automated Follow-Up Register Group. Clin Endocrinol (Oxf) 1989;31:209-18.
5. Yang J, Zhu Y J, Zhong J J, et al. Characteristics of antithyroid drug-induced agranulocytosis in patients with Hyperthyroidism: A Retrospective Analysis of 114 Cases in a Single Institution in China Involving 9690 patients referred for radioiodine treatment over 15 years. Thyroid 2016;26:627-33.
6. Nakamura H, Miyauchiet A, Miyawaki N, et al. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4776-83.
7. Sundaresh V, Brito J P, Wang Z, et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:3671-7.
8. Bergenfelz A, Brito J P, Wanget Z, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. Langenbecks Arch Surg 2008;393:667-73.
9. Topping O, Watt T, Sjölinet G, et al. impaired quality of life after radioiodine therapy compared to antithyroid Drugs or Surgical Treatment for Graves' hyperthyroidism: A long-term follow-up with the thyroid-related patient-reported outcome questionnaire and 36-Item Short Form Health Status Survey. Thyroid 2019;29: 322-31.
10. Tominaga T, Yokoyama N, Nagataki S, et al. International differences in approaches to 131I therapy for Graves' disease: case selection and restrictions recommended to patients in Japan, Korea, and China. Thyroid 1997;7:217-20.
11. Mohlin E H, Nyström H F, Eliasson M. long-term prognosis after medical treatment of Graves' disease in a northern Swedish population 2000-2010. Eur J Endocrinol 2014;170:419-27.

12. Diker-Cohen T, Duskin-Bitan H, Shimon I, et al. Disease Presentation and remission rate in graves disease treated with antithyroid drugs: Is gender really a factor? *Endocr pract* 2019;25:43-50.
13. Hussain Y S, Hookham J C, Allahabadiaet A, at al. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease-real life data. *Endocrine* 2017;56:568-78.
14. Nystrom HF, Jansson S, Berg G. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003-2005. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:768-76.
15. Moon J H, Hee K. The diagnosis and management of hyperthyroidism in Korea: consensus report of the korean thyroid association. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013;28:275-9.
16. Sriphraprang C. Diagnosis and management of Graves' disease in Thailand: A survey of current practice. *J Thyroid Res* 2020;11:81.
17. Bartalena L, Burch H B, Burmanet K D, at el. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84:115-20.
18. Burch H B, Burman K D, Cooper D S. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4549-58.
19. Shiroozu A, Okamura K, Ikenoue H, et al. Treatment of hyperthyroidism with a small single daily dose of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:125-8.
20. Sriussadaporn S, Pumchumpol W, Lertwattanak R, et al. Efficacy of once daily versus divided daily administration of low daily dosage (15 mg/Day) of methimazole in the Induction of euthyroidism in Graves' hyperthyroidism: A randomized controlled study. *Int J Endocrinol* 2017;2017:2619695.
21. Ross D S, Burch H B, Cooper D S, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and management of hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26:1343-421.
22. Watanabe N, Narimatsu H, Noh J Y, et al. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E49-53.
23. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:286-95.
24. Klein I, Becker D V, Levey G S. Treatment of hyperthyroid disease. *Ann Intern Med* 1994;121:281-8.
25. Konishi T, Okamoto Y, Ueda M, et al. Drug discontinuation after treatment with minimum maintenance dose of an antithyroid drug in Graves' disease: a retrospective study on effects of treatment duration with minimum maintenance dose on lasting remission. *Endocr J* 2011;58:95-100.

26. Shi H, Sheng R, Hu Y, et al. Risk factors for the relapse of Graves' disease treated with antithyroid drugs: A systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2020;42:662-75.
27. Anagnostis P, Adamidou F, Polyzoset S A, et al. Predictors of long-term remission in patients with Graves' disease: a single center experience. *Endocrine* 2013;44: 448-53.
28. Park S, Song E, Ohet H S, et al. When should antithyroid drug therapy to reduce the relapse rate of hyperthyroidism in Graves' disease be discontinued? *Endocrine* 2019;65:348-56.
29. Slingerland D W, Burrows B A. Long-term antithyroid treatment in hyperthyroidism. *JAMA* 1979;242:2408-10.
30. Azizi F, Ataie L, Hedayatiet M, et al. Effect of long-term continuous methimazole treatment of hyperthyroidism: comparison with radioiodine. *Eur J Endocrinol* 2005;152:695-701.
31. Villagelin D, Romaldini J H, Santoset R B, et al. Outcomes in relapsed Graves' disease patients following radioiodine or prolonged low dose of methimazole treatment. *Thyroid* 2015;25:1282-90.