

Levothyroxine sodium

ดร. ประโชติ เปล่งวิทยา*

ฮอร์โมนจากต่อมธัยรอยด์เป็นฮอร์โมนที่ควบคุมกระบวนการต่างๆ ในเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต ไขมันและโปรตีน จากการค้นพบของปี พ.ศ. 2457⁴ ทำให้ทราบว่าฮอร์โมนจากต่อมธัยรอยด์มีองค์ประกอบที่สำคัญ 2 ชนิด คือ L-thyroxine (T_4) และ triiodothyronine (T_3) ในคน ฮอร์โมนจากต่อม จะมีอัตราส่วน $T_4:T_3$ เป็น 5:1⁶ แต่ในสัตว์อื่น อัตราส่วนนี้อาจผิดแปลกไปบ้าง เช่น จากหมู มี T_3 มากกว่าของคน⁷ เนื่องจากฮอร์โมนนี้มีผลอย่างกว้างขวางในการควบคุมเมตาบอลิซึม และการเจริญเติบโตของร่างกาย จึงได้มีการนำเอาฮอร์โมนนี้มาใช้เป็นยาในโรค myxedema และ cretinism โดยนำเอาต่อมธัยรอยด์จากสัตว์เลี้ยงที่เป็นอาหาร เช่น สุกร มาเจาะเอาไขมันและพังผืดออก ทำให้แห้ง แล้วบดเป็นผง เรียกว่า thyroid U.S.P. ซึ่งใน 60 มก. ของ thyroid U.S.P. จะมี thyroxine 100 ไมโครกรัม รวมอยู่กับโปรตีนที่เรียกว่า thyroglobulin thyroxine ที่มีอยู่ในต่อมธัยรอยด์จะอยู่ในสภาพ levothyroxine แต่การใช้ thyroid U.S.P. เป็นยานั้น มีข้อยุ่งยากบางประการ เช่น ประการแรกก็คือ thyroid U.S.P. เตรียมขึ้นจากการนำเอาต่อมมาทำให้เป็นผงแห้ง โดยไม่มีการทำให้บริสุทธิ์ จึงเป็นการยากลำบากที่จะ

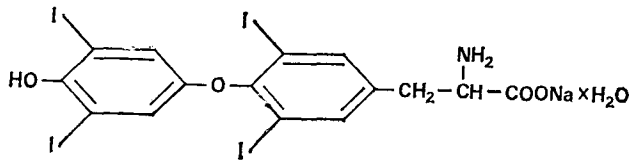
ควบคุมความสม่ำเสมอของปริมาณ levothyroxine ในยานี้ได้ประการที่สอง thyroid U.S.P. จำต้องให้โดยวิธีกินเท่านั้น ไม่อาจทำเป็นยาฉีดได้ ประการที่สาม ไม่สามารถเตรียมเป็นจำนวนมากๆ ได้

ด้วยข้อยุ่งยากเหล่านี้ จึงได้มีผู้พยายามสังเคราะห์ฮอร์โมนของต่อมธัยรอยด์ขึ้นในปี พ.ศ. 2492 Hems และคณะ¹ ก็ประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์ levothyroxine และ triiodothyronine จากกรดอะมิโน L-tyrosine และเนื่องจากสารทั้งสองนี้จะละลายน้ำได้ยาก จึงมีการสังเคราะห์ขึ้นในรูปเกลือโซเดียมของ levothyroxine ซึ่งเรียกว่า levothyroxine sodium และของ triiodothyronine ซึ่งเรียกว่า liothyronine sodium ถึงแม้ว่า levothyroxine sodium อาจเตรียมได้จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง levothyroxine จากต่อมธัยรอยด์ กับ sodium carbonate ก็ตาม แต่ในปัจจุบันนี้ levothyroxine sodium เตรียมขึ้นจากการสังเคราะห์เท่านั้น

คุณสมบัติทางเคมี

levothyroxine sodium เป็นสารที่มีชื่อทางเคมีว่า L-3 [4-(4-hydroxy-3, 5 diiodophenoxy)-3, 5 diiodophenyl] alanine มีสูตรโครงสร้าง ดังนี้

*แผนกวิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



มีลักษณะเป็นผงสีขาว ไม่มีรส ไม่มีกลิ่น
ดูดความชื้นง่าย ละลายได้ในน้ำ ในสัดส่วน 2 กรัม
ต่อ น้ำ 100 มล. เมื่อละลายน้ำ และถูกแสงจะ
เสื่อมสภาพอย่างรวดเร็ว ฉะนั้นเมื่อทำเป็นยาฉีด
จึงต้องใช้ผงแห้งละลายน้ำแล้วฉีดทันที

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

levothyroxine sodium เมื่อได้รับประทาน
จะถูกดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหาร ประมาณ 50%
จะถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือด และจะมีระยะเริ่ม
ออกฤทธิ์ช้ากว่า liothyronine sodium แต่จะ
อยู่ได้นานกว่า ดังนั้นฤทธิ์สูงสุดของ levothyro-
xine sodium จะปรากฏหลังจากให้ยารับประทาน
แล้วในเวลา 1 ถึง 3 สัปดาห์ และจะแสดงฤทธิ์
อยู่ประมาณ 3 สัปดาห์ ส่วน liothyronine
sodium จะแสดงฤทธิ์สูงสุดภายในเวลา 24 ถึง 72
ชั่วโมง และหมดฤทธิ์ภายในเวลา 72 ชั่วโมงต่อมา

levothyroxine sodium รวมตัวได้ดีกับ
โปรตีนในพลาสมา (90-95%) จึงถูกขับออกอย่าง
ช้า มี half-life ประมาณ 5-6 วัน ที่ตับ levo-
thyroxine จะรวมตัวกับ glucuronic acid และ
sulfate แล้วถูกขับออกมาในน้ำดีเข้าสู่ลำไส้ บาง
ส่วนของสารที่เกิดขึ้นจากการรวมตัวนี้ จะถูก
hydrolyze แล้วถูกดูดกลับไปสู่ตับ ส่วนที่เหลือ
จะถูกขับออกทางอุจจาระในสภาพที่ไม่เปลี่ยนแปลง

ส่วนในปัสสาวะจะไม่มี levothyroxine แต่จะมี
inorganic iodide¹²

ผลในร่างกาย

1. เพิ่มเมตาบอลิซึม
2. เร่ง gluconeogenesis
3. เร่งการใช้ glycogen
4. การเร่งสร้างโปรตีน
5. ลดระดับ cholesterol ใน serum
6. เร่งการเจริญเติบโตของกระดูก ฟัน และ
ความเจริญเติบโตทั่วไป
7. เร่งการทำงานของไต
8. มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

กลไกการออกฤทธิ์ของยา

ในปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ของ
levothyroxine ที่แน่นอน แต่ฮอร์โมนที่จะออก
ฤทธิ์ได้ จะต้องเป็น levo form ซึ่งเป็น form
ที่พบในธรรมชาติจากต่อมธัยรอยด์ ส่วนฮอร์โมน
ที่ได้จากการสังเคราะห์ ที่เป็น racemic form
นั้นมีฤทธิ์น้อยกว่า levo form ครึ่งหนึ่ง ส่วน
dextro form มีฤทธิ์น้อยมาก กลวิธีการออกฤทธิ์
ของ levothyroxine ที่อาจเกี่ยวข้องกับผลของ
ฮอร์โมนนี้ ได้แก่

1. การ uncoupling กระบวนการ oxida-

tive phosphorylation ในบริเวณ cytochrome b-cytochrome c⁵

2. การเร่ง กระบวนการ translation ของ การสังเคราะห์โปรตีนที่ microsome หรือ mitochondria¹⁰

3. การเร่ง กระบวนการ transcription ของการสังเคราะห์โปรตีน โดยไปเพิ่ม activity ของ RNA polymerase¹¹

4. การควบคุม ion transport ของ Na⁺, K⁺, Cl⁻ และ HCO₃⁻⁹

5. การเร่ง activity ของเอนไซม์ ATPase² อย่างไรก็ดีตาม ทั้ง 5 กลวิธีนี้ ไม่อาจอธิบาย ถึงผลที่เกิดจาก levothyroxine ต่ออวัยวะต่างๆ ได้อย่างแจ่มชัด

ข้อบ่งใช้ทางคลินิก

levothyroxine sodium ใช้ในการรักษา แบบทดแทนสิ่งที่ขาด จึงมีประโยชน์ในการบำบัด

1. primary และ secondary myxedema
2. myxedema coma
3. cretinism
4. simple nontoxic goiter

ขนาดยาที่ใช้

อาจให้ได้ทั้งในรูปยาเกินและยานัดเข้าหลอดเลือด การใช้เป็นยานัด จะต้องนำเอาผงยา levothyroxine sodium ซึ่งอยู่สภาพ lyophilized powder มาละลายในน้ำเกลือสำหรับฉีด แล้วใช้ทันที ส่วนยาเกินจะมีสภาพเป็นเม็ดแบน การใช้

levothyroxine sodium จะต้องคำนวณขนาดใช้ ตามความต้องการของผู้ป่วยแต่ละราย โดยถือหลัก ว่า 100 ไมโครกรัม ของ levothyroxine sodium จะแสดงผลทางคลินิก เท่ากับ 60 มิลลิกรัมของ thyroid U.S.P.

ในการรักษาบำบัด myxedema สำหรับผู้ใหญ่ ควรเริ่มต้น ขนาดรับประทานวันละ 25-100 ไมโครกรัม และเพิ่มขนาดขึ้นครั้งละ 50-100 ไมโครกรัม ทุก 1 ถึง 4 สัปดาห์ จนอาการดีขึ้น ขนาดยาที่ให้ประจำ ควรเป็น 100-400 ไมโครกรัมต่อวัน

สำหรับเด็ก ขนาดเริ่มต้น ต้องไม่เกิน 50 ไมโครกรัมต่อวัน และเพิ่มขนาดครั้งละ 25-50 ไมโครกรัม ทุก 1 ถึง 4 สัปดาห์ จนอาการดีขึ้น

ในการรักษาบำบัด myxedema coma ให้ขนาด 500 ไมโครกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดครั้งเดียว ในวันแรกของการรักษา

ในการรักษาบำบัด cretinism ใช้ขนาดวันละ 100 ไมโครกรัม เป็นอย่างน้อย

ในการรักษาบำบัด simple non-toxic goiter ใช้ขนาดวันละ 100 ไมโครกรัม และอาจเพิ่มขึ้นครั้งละ 100 ไมโครกรัม ทุก 30 วัน

ข้อควรระวัง

การคำนวณขนาดใช้ ของ levothyroxine sodium ต้องใช้ระดับของ serum T-4 เป็นบรรทัดฐาน นอกจากนั้น ยานี้ยังถูกสะสมในร่างกายต้องระวังขนาดของยาไม่ให้เกินขนาด

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้กับ

1. ผู้ป่วยโรคหัวใจในภาวะบัสสาวะ
2. ผู้ป่วย angina pectoris
3. ผู้ป่วยโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด
4. ผู้ป่วย adrenal insufficiency
5. ผู้ป่วย thyrotoxicosis

อาการข้างเคียง

1. ใจสั่น
2. เจ็บหน้าอก
3. หายใจขัด
4. ปวดศีรษะ
5. ตัวร้อน
6. ท้องเสีย
7. ตื่นเต้น กระวนกระวาย
8. จิตใจไม่ปกติ

อาการที่เกิดขึ้นเมื่อให้ยาเกินขนาด

1. ท้องเสีย เป็นตะคิว อาเจียน
2. น้ำหนักลดตลอดเวลา
3. เหงื่อออกมากกว่าปกติ
4. ทนอากาศร้อนไม่ไหว
5. หงุดหงิด กระสับกระส่าย
6. นอนไม่หลับ
7. มีอาการสั่น
8. หัวใจเต้นเร็วหรือไม่เป็นจังหวะ
9. เจ็บหน้าอก

10. ความดันโลหิตเพิ่ม ชีพจรเพิ่ม
11. cardiac decompensation
12. collapse

เนื่องจาก levothyroxine sodium มี half-life ยาวถึง 6-8 วัน ยาถูกขับถ่ายออกน้อย และสะสมในร่างกาย การกินยาเกินขนาดจึงมีโอกาสเกิดได้ง่าย

ปฏิกริยาระหว่างยา

มีรายงาน drug interaction ของฮอว์โมน จากต่อมธัยรอยด์กับยา ต่อไปนี้

1. tricyclic antidepressant จะถูกทำให้ฤทธิ์เพิ่มขึ้น⁸ โดยฮอว์โมนจากต่อมธัยรอยด์
2. cholestyramine จะรวมตัวกับฮอว์โมน จากต่อมธัยรอยด์
3. ketamine ทำให้เกิดความดันเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมาก เกิดจากอาการหัวใจเต้นเร็ว³

ชื่อทางการค้า

ชื่อยา	สารสำคัญ	บริษัท
Eltroxin	levothyroxine sodium	Glaxo
Synthroid	"	Flint Lab.
Letter	"	Armour

เอกสารอ้างอิง

1. Homs, BA et al : Synthesis of L-Thyroxine. J Chem Soc 46 : 3424, 49
2. Ismail-Beigi, F and Edelman, IS : The Mechanism of the calorogenic action of thyroid hormone : Stimulation of Na⁺ + K⁺ activated adenosine triphosphatase activity. J Gen Physiol 57 : 710-22, 71

3. Kaplan, JA and Cooperman, LH : Alarming reaction to ketamine in patients taking thyroid medication-treatment with propranolol. *Anesthesiology* 35 : 229-30, 71
4. Kendall, EC : The isolation of crystalline form of the compound containing iodine which occurs in the thyroid : its Chemical nature and physiological activity. *Trans Ass Am Physns.* 30 : 420, 15
5. Michel, R et al : Action and Metabolism of thyroid hormone and iodinating substances. II site of action in the respiratory chain. *J Biol Chem* 239 : 3062-64, 64
6. Nauman, JA, Nauman, A and Werner, SC : Total and free Triiodothyronine in human serum. *J Clin Invest.* 46 : 1346-55 67
7. Nicoloff, JT : Treatment of hypothyroidism and myxedema coma. *Modern Treatment* 6 : 465-73, 69
8. Prange, AJ Jr et al : Enhancement of Imipramine antidepressant activity by thyroid hormones. *Am J Psychiatry* 126 : 457-69, 69
9. Robbins, J, Rall, JE and Garden, P "The thyroid and iodine metabolism." *Duncan's Diseases of Metabolism.* Edited by Bundy, PB and Rosenberg, LE Philadelphia : WB Saunders Co, 1974 p.1029
10. Sokoloff, L et al : Mechanism of stimulation of protein synthesis by thyroid hormones in vivo. *Proc Nat Acad sci* 60 : 652-58, 68
11. Tota, JR and Widnell CC : Ribonucleic acid synthesis during early action of thyroid hormones. *Biochem J* 98 : 604-20, 66
12. Taurog, A, Briggs, FN and Chaikoff, IL : I-Labelled L-thyroxine II Nature of excretion products in bile. *J Biol Chem* 194 : 655-68, 52