

รายงานเบื้องต้นการใช้ Propranolol เตรียมผ่าตัดผู้ป่วย ต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ

อดิเรก ณ ถลาง*
ชวาลา สัมพันธ์รัตน์**
เพรา นีวาตวงศ์*
ชาญวิทย์ ตันพิพัฒน์*

ผลการศึกษาเตรียมผ่าตัดผู้ป่วยธัยรอยด์เป็นพิษด้วยยา antithyroid และ propranolol แสดงว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา propyl thiouracil ให้ยาเพื่อเตรียมการผ่าตัดนานกว่า และต้องอยู่โรงพยาบาลนานกว่า กลุ่มที่ได้รับยา propranolol อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเพื่อหาข้อมูลเบื้องต้น จึงยังขาดข้อมูลที่สำคัญบางประการที่จะใช้ประกอบการพิจารณาเพื่อหาข้อสรุปที่แน่นอนว่าการเตรียมผู้ป่วยโรคคอพอกเป็นพิษด้วยยา propranolol ได้ผลดีกว่าการให้ยา propyl thiouracil จนกว่าจะได้มีการศึกษาเพิ่มเติม โดยวางแผนงานให้รัดกุมกว่านี้

การผ่าตัดต่อมธัยรอยด์เป็นพิษได้ผลดีขึ้นตั้งแต่มีการพบยา antithyroid คือ propyl thiouracil และ methimazole โดยการใช้ยานี้ในการเตรียมผู้ป่วยก่อนผ่าตัดจนผู้ป่วยอยู่ในสภาพ euthyroid อย่างไรก็ตามยา antithyroid ทำให้ปริมาณเลือดไปเลี้ยงต่อมธัยรอยด์เพิ่มขึ้น ก่อนผ่าตัดจึงต้องให้ saturated iodine solution (Lugol's solution) เพื่อให้ต่อมธัยรอยด์มีขนาดเล็กลงและปริมาณเลือดไปเลี้ยงลดลงด้วย อุบัติเหตุ

เกิดปฏิกิริยาข้างเคียงเนื่องจากยานี้พบได้ร้อยละ 1.7,10 6-9

เนื่องจากอาการของต่อมธัยรอยด์เป็นพิษคล้ายกับอาการที่ระบบประสาท sympathetic ถูกกระตุ้นได้แก่ หัวใจเต้นเร็ว เหงื่อออกมาก หงุดหงิด เป็นต้น จึงมีผู้นำ propranolol ซึ่งมีฤทธิ์เป็น beta-blocker มาใช้ในการเตรียมผ่าตัดผู้ป่วยต่อมธัยรอยด์เป็นพิษซึ่งพบว่าได้ผลดี เป็นวิธีที่ปลอดภัย และใช้เวลาเตรียมผ่าตัดน้อยกว่าการให้

*แผนกศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
** ศัลยแพทย์ กองบรรเทาทุกข์ สภากาชาดไทย

ยา antithyroid

รายงานนี้ได้ศึกษาผู้ป่วยต่อมธัยรอยด์เป็นพิษที่ได้รับการผ่าตัด ผู้ป่วยทั้งในกลุ่มที่ได้รับยา propranolol และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา antithyroid ก่อนได้รับการผ่าตัด การศึกษานี้ เป็นการศึกษาระบบย้อนหลัง

วัตถุประสงค์และวิธีการ

ศึกษาผู้ป่วยต่อมธัยรอยด์เป็นพิษที่ได้รับการผ่าตัดในปี 2517-2520 จำนวน 50 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ จากอาการ การตรวจทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับหน้าที่ของต่อมธัยรอยด์ และการตรวจอื่น ๆ ที่สำคัญได้แก่ complete blood count, BUN, creatinine, FBS. ภาวะถ่ายรังสีปอด และการตรวจคลื่นหัวใจด้วยไฟฟ้า

กลุ่ม ก. ผู้ป่วยจำนวน 20 ราย ก่อนผ่าตัดได้รับ propyl thiouracil 300-600 มก./วัน หรือ methimazole 30-40 มก./วัน จนผู้ป่วยอยู่ในสภาพ euthyroid แล้วให้ Lugol's solution นาน 7-10 วัน ก่อนผ่าตัด

กลุ่ม ข. ผู้ป่วย 30 ราย ก่อนผ่าตัดได้รับ propranolol ในขนาดเริ่มให้ 30 มก./วัน แบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง และเพิ่มขนาดยาขึ้นทุก 2-3 วัน เพื่อควบคุมให้ชีพจรไม่เกิน 80 ครั้ง/นาที จึงจะทำการผ่าตัด ในวันที่ทำผ่าตัดผู้ป่วยจะได้รับยาอีก 1 ครั้ง ประมาณ 1 ชั่วโมงก่อนผ่าตัด และหลังผ่าตัดแล้วก็ให้ propranolol ต่อในขนาดที่

จะควบคุมให้ชีพจรไม่เกิน 80 ครั้ง/นาที และหยุดยาประมาณ 7-10 วัน หลังผ่าตัด ผู้ป่วย 6 ราย ไม่สามารถควบคุมได้ด้วย propranolol ก่อนผ่าตัด ต้องใช้ยา antithyroid และ Lugol's solution ด้วย จึงไม่นับรวมอยู่ในการศึกษานี้ เหลือเป็นผู้ป่วยกลุ่ม ข. 24 ราย

ผลการศึกษา

ตารางที่ 1 จำแนกผู้ป่วยตาม อายุ เพศ

ผู้ป่วย	เพศ		อายุ (ปี)	อายุเฉลี่ย (ปี)
	ชาย (ราย)	หญิง (ราย)		
กลุ่ม ก.	2	18	15-44	20
กลุ่ม ข.	4	20	16-50	29

ตารางที่ 2 แสดงระยะเวลาที่มีอาการของต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ ระยะเวลาเตรียมผ่าตัด และระยะเวลาที่อยู่ในโรงพยาบาลหลังได้รับการผ่าตัด แล้วของผู้ป่วยที่รักษาด้วย propylthiouracil (กลุ่ม ก.) และรักษาด้วย propranolol (กลุ่ม ข.) ก่อนผ่าตัด

ผู้ป่วย	ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเป็นโรคต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ	ระยะเวลาที่เตรียมผู้ป่วยก่อนผ่าตัด	ระยะเวลาที่อยู่ใน ร.พ. หลังผ่าตัด
กลุ่ม ก.	5 เดือน-3 ปี	37-95 วัน	5-21 วัน
กลุ่ม ข.	2 เดือน-6 ปี	15-30 วัน	5-11 วัน

ผู้ป่วยในกลุ่ม ข. ให้ propranolol ในขนาด 30-40 มก./วัน จำนวน 14 ราย ต้องเพิ่มขนาด

propranolol ถึงขนาดวันละ 60-80/วัน 4 ราย และให้ขนาด 120-160 มก./วัน 6 ราย ขนาดยาที่ต้องเพิ่มให้ผู้ป่วยเพื่อให้ชีพจรลดลงตามกำหนด พบว่าระยะเวลาที่เตรียมผ่าตัด ขนาดยาที่ให้ของ propranolol ไม่มีความสัมพันธ์กับเพศ อายุของผู้ป่วย ระยะเวลาที่เป็น และขนาดของต่อมคอพอก แต่อย่างใด (ส่วนหลังผ่าตัดผู้ป่วยจะได้รับ propranolol ในขนาด 30-60 มก./วัน ต่อไปนานราว 7 วัน ก็หยุดยา ทั้งนี้อาศัยชีพจรเป็นตัวกำหนด ยกเว้นในรายที่เกิดภาวะแทรกซ้อนชนิด thyroid crisis)

ตารางที่ 3 ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด

ภาวะแทรกซ้อน	กลุ่ม ก. (ราย)	กลุ่ม ข. (ราย)
แผลผ่าตัดเป็นหนอง	1	2
tetany	1	1
Thyroid crisis	0	1
เลือดออกบริเวณแผลหลังผ่าตัด	0	1

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ calcium gluconate หลังผ่าตัดเพื่อป้องกันอาการชักเนื่องจากระดับ calcium ในเลือดต่ำ ผู้ป่วย 1 รายในกลุ่ม ข. เกิดอาการชัก 1 เดือนหลังผ่าตัดในขณะที่ขาดยา calcium gluconate และดีขึ้นเมื่อได้รับการรักษา

อาการ thyroid crisis เกิดในผู้ป่วยกลุ่ม ข. เพศชายอายุ 23 ปี มีประวัติป่วยเป็นโรคคอพอกเป็นพิษมานาน 2 เดือน ขนาดต่อมธัยรอยด์โตประมาณ 3 เท่าของปกติ ได้รับ propranolol

ก่อนทำผ่าตัด 2 สัปดาห์ ขนาดของยาที่ใช้ก่อนผ่าตัด 120 มก./กก. ผู้ป่วยเกิดอาการ thyroid crisis 3 ชั่วโมงหลังได้รับการผ่าตัด และได้รับการรักษาด้วย propyl thiouracil และ Lugol's solution จนอาการดีขึ้น ผู้ป่วย 1 รายในกลุ่ม ข. มีเลือดออกจาก inferior thyroid vein หลังผ่าตัด และเสียชีวิตเนื่องจาก pulmonary edema

วิจารณ์

การเลือกผู้ป่วยเพื่อศึกษาไม่ได้ทำแบบ random แต่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอายุ เพศ ใกล้เคียงกัน โดยไม่ได้คำนึงถึงขนาดของต่อมธัยรอยด์ ซึ่งทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่มีขนาดของต่อมธัยรอยด์โตเป็น 2.5-3 เท่าของขนาดปกติ ขนาดเล็กที่สุดประมาณ 1.5 เท่าของปกติ รายที่เกิด thyroid crisis หลังผ่าตัดเป็นผู้ป่วยชายอายุ 23 ปี มีขนาดของต่อมธัยรอยด์โตเป็น 3 เท่าของขนาดปกติ และต้องใช้ propranolol ขนาดค่อนข้างสูงก่อนได้รับการผ่าตัด เมื่อเกิด thyroid crisis จำเป็นต้องใช้ยาชนิด antithyroid และ Lugol's solution ควบคุมอาการที่เกิดขึ้น อย่างไรก็ตาม antithyroid อาจก่อให้เกิดปฏิกิริยาข้างเคียงที่เป็นอันตรายได้ เช่น agranulocytosis ซึ่งพบได้ร้อยละ 0.3-0.6¹⁶ และยานี้ผ่านรกเข้าสู่ทารกได้จึงไม่ใช้ในสตรีตั้งครรภ์ และเหตุผลที่ยามีฤทธิ์ทำให้เลือดไปเลี้ยงต่อมธัยรอยด์เพิ่มขึ้น จึงต้องใช้ Lugol's solution เพื่อไม่ให้เลือดออกมากขณะทำผ่าตัด

การใช้ propranolol ไม่มีผลทำให้เลือดไปเลี้ยงต่อมธัยรอยด์เปลี่ยนแปลง และใช้เวลาใน

การเตรียมผ่าตัดน้อยกว่า ปฏิกิริยาข้างเคียงน้อยมากและสามารถใช้ในสตรีตั้งครรภ์ได้ แต่การใช้ propranolol ต้องให้ด้วยความระมัดระวัง เพราะกลไกการออกฤทธิ์เป็น beta-adrenergic blocker มีผลในการควบคุมอาการของต่อมธัยรอยด์เป็นพิษจากการศึกษาเชื่อว่า การกระตุ้น sympathetic nervous system จะทำให้มีการหลั่งของธัยรอยด์ฮอร์โมนเพิ่มขึ้น^{5,13,14} การกระตุ้น alpha หรือ beta2 adrenergic receptor ก็จะทำให้มีการหลั่งของธัยรอยด์ฮอร์โมนเพิ่มขึ้นเช่นกัน^{5,11,12} ผลที่เกิดขึ้นนี้ไม่อยู่ในความควบคุมของ thyroid stimulating hormone (TSH) แต่เชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้นของ catecholamine ต่อ follicle cells¹¹ การให้ propranolol ไม่มีผลต่อการสร้างหรือการหลั่งของธัยรอยด์ฮอร์โมนรวมทั้งไม่ทำให้ iodine uptake ของต่อมธัยรอยด์เปลี่ยนแปลง ดังนั้น การให้ propranolol จึงไม่ทำให้เกิดสภาพ euthyroid เหมือนกับการให้ยา antithyroid ซึ่งอาจเป็นเหตุผลที่ทำให้ผู้ป่วยเกิด thyroid crisis ได้เมื่อใช้ propranolol เตรียมผ่าตัดไม่ควรใช้ propranolol ในผู้ป่วยที่มี cardiac insufficiency, heart block และ obstructive pulmonary disease เพราะอาจทำให้เกิดภาวะหัวใจวายได้

เอกสารอ้างอิง

- Bartles Ec: Hyperthyroidism: An evaluation of treatment with antithyroid drugs followed by subtotal thyroidectomy. *Ann Intern Med* 37: 1123-34, 52.
- Becker FO, Schwartz TB: Sympathetic Blockade in Hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 129: 967-971, 72
- Becker KL: Propranolol in hyperthyroidism: Sympathetic blockade. *Postgrad Med* 51: 268-69, 72
- Bewshir PD, et al: Propranolol in the surgical treatment of thyrotoxic. *Ann Surg* 180(5):787-90, 74.
- Ericson LE, et al: Endocytosis of thyroglobulin and release of thyroid hormone in mice by catecholamines and 5-hydroxytryptamine. *Endocrinology* 87: 915-923, 70
- Harrison TS: Adrenal mudullary and thyroid relationships. *Physiol Rev* 44: 161-85, 64
- Irwin GW, Ven Vactor HD, Norris MS: Propyl thiouracil and methimazole therapy. *JAMA* 149: 1637-40, 52
- Langer A, et al: Adrenergic blockade-A new approach to hyperthyroidism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 44: 181-86, 74
- Lee Tc, et al: The use of propranolol in the surgical treatment of thyrotoxic patients, *Ann Surg* 177: 643-47, 73
- McClintock JC, Gassner FX, Bigelow N, et al: Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism, *Surg Gynec Obstet* 112: 653-58, 61
- Melander A: Amines and mouse thyroid activity: release of thyroid hormone by catecholamines and indoleamines and its inhibition by adrenergic blocking drugs. *Acta Endocrinol* 65: 371-84, 70
- Melander A, Nilson E, Sundler, F.: Sympathetic Activation of thyroid hormone secretion in mice. *Endocrinology* 90: 194-99, 72
- Melander A Sundlar F, Westgren U: Sympathetic innervation of the thyroid: variation with special and with age. *Endocrinology* 96(1): 102-06, 75
- Melander A, et al: Intrathyridal amines in the regulation of thyroid activity *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 73: 39-71, 75
- Tichie W, et al: Beta-blockade and partial thyroidectomy for thyrotoxicosis, *Lancet* 1:1009-11, 74
- Trotter WR: The relative toxicity of antithyroid drugs, *J New drugs* 1: 133-43, 62
- Vinik AI, Pimstone BL, Hoffenberg R: Sympathetic Nervous System blocking in hyperthyroidism, *J Clin Endocrinol* 28: 725-27, 1968