



ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติในผู้ป่วยไทย ที่รักษาด้วยลิเทียม

อานุภาพ ปภากพันธ์, พ.บ.* สรยุทธ วาสิกนันทน์, พ.บ.** พิเชษฐ อุดมรัตน์, พ.บ.**

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาถึงอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติจากการกินยาลิเทียมในผู้ป่วยไทย และศึกษาว่าปัจจัยใดที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติดังกล่าว

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาแบบ retrospective descriptive study โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียมเป็นครั้งแรกตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2541 ถึง 31 สิงหาคม 2546 โดยดูปัจจัยต่างๆ ได้แก่ อายุที่เริ่มได้ลิเทียมครั้งแรก เพศ ระยะเวลา ขนาดยาของลิเทียม ระดับลิเทียมในซีรัม และยาอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง

ผลการศึกษา : ในช่วงเวลาดังกล่าวมีผู้ป่วยที่ได้ลิเทียมทั้งสิ้นจำนวน 355 ราย ในจำนวนนี้มี 286 ราย (ร้อยละ 80.6 ของผู้ป่วยที่ได้ลิเทียมทั้งหมด) ที่สามารถค้นหาข้อมูลการรักษาจากเวชระเบียนผู้ป่วยได้ โดยมีผู้ป่วยที่มีผลการตรวจไทรอยด์ฮอร์โมนทั้งหมด 182 ราย แต่มีเพียง 73 ราย เท่านั้นที่มีผลไทรอยด์ฮอร์โมนก่อนได้ลิเทียมและมีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่งในจำนวนนี้พบผู้ป่วย 10 ราย (ร้อยละ 13.7) เกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติหลังจากได้รับลิเทียม โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ครึ่งหนึ่งเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติภายใน 1 ปี หลังเริ่มรักษาด้วยลิเทียม แต่เกือบทั้งหมด (ร้อยละ 90) เกิดภาวะดังกล่าวภายใน 3 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 70) เป็นผู้หญิง ผู้ป่วยร้อยละ 80 มีอายุน้อยกว่า 50 ปี นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติเร็วภายใน 1 ปีนั้น ผู้ป่วย 2 ใน 5 ราย มีอายุมากกว่า 50 ปี และผู้ป่วย 3 ใน 5 ราย มีผลไทรอยด์ฮอร์โมนก่อนเริ่มรักษาด้วยลิเทียมมากกว่า 3.3 mU /L ซึ่งใกล้กับค่าสูงสุดของค่าปกติ

สรุป : การเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติจากลิเทียมพบได้ไม่น้อย และสามารถเกิดขึ้นได้เร็วภายใน 1 ปี หลังได้ยา โดยปัจจัยที่พบว่าอาจมีความสัมพันธ์ คือ ผู้ป่วยเพศหญิง มีระดับลิเทียมในซีรัมสูง และระดับไทรอยด์ฮอร์โมนตั้งแต่ก่อนเริ่มรักษา มีค่าใกล้ค่าสูงสุดของค่าปกติ แพทย์จึงควรให้ความสำคัญต่อการเกิดผลข้างเคียงนี้ในการใช้ลิเทียมเพื่อการรักษาในระยะยาว อย่างไรก็ตามควรได้มีการศึกษาการเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติจากลิเทียมแบบ prospective ในกลุ่มประชากรที่มากขึ้น เพื่อหาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะผิดปกติในเชิงสถิติต่อไป

คำสำคัญ : ลิเทียม ต่อมไทรอยด์ ไทรอยด์ฮอร์โมนทำงานผิดปกติ อุบัติการณ์

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2549; 51(1): 29-41

* โรงพยาบาลกรุงเทพพัทยา เมืองพัทยา อ.บางละมุง จ.ชลบุรี 20150

** ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110

ที่ติดต่อ: upichet@medicine.psu.ac.th, โทรศัพท์ 074-751351, 074-451352 โทรสาร 074-429922



Effect of Lithium on Thyroid Function in Thai Patients

Anuparb Papapan, MD.*

Sorayut Vasiknanonte, MD.**

Pichet Udomratn, MD.**

Objective : To study the incidence of abnormal thyroid function due to lithium usage in Thai patients who were treated at Songklanagarind Hospital and to explore associated factors.

Method : Medical records of patients who first received lithium during the period from 1 January 1998 to 31 August 2003 were retrospectively reviewed.

Results : There were 355 patients who first received lithium during that period. The 286 patients (80.6%) had been found medical records. Only 73 patients had the thyroid function test (TFT) prior to beginning treatment with normal reports. Finally, 10 of 73 patients (13.7%) had an abnormal TFT after receiving lithium. Half of them had abnormal TFT within 1 year of treatment and 90% of them within 3 years. For those who had abnormal TFT, 7 of 10 patients were female, 8 of 10 patients were less than 50 years old. 3 of 5 patients who had abnormal TFT within 1 year were female, 2 of 5 patients were older than 50 years old and 3 of 5 patients had nearly the maximum level of normal range for TFT prior lithium treatment.

Conclusion : An abnormal thyroid function test due to lithium used was found to be rather common in Thai patients and could occur within first year of treatment. Due to some limitations of small samples in this report, the authors propose a prospective cohort study with a larger sample size for better information.

keywords : Lithium, thyroid gland, abnormal thyroid function test, incidence

J Psychiatr Asso Thailand 2006 ; 51 (1): 29-41

* Bangkok Pattaya Hospital, 301 Moo.6 Sukhumvit Road, KM.143 Naklua, Banglamung, Chonburi, 20150, Thailand.

** Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla 90110, Thailand.

บทนำ

ลิเทียมเป็นยาที่มีใช้มานานตั้งแต่ทศวรรษที่ 1950 โดย Cade JF ได้นำมาใช้รักษาโรค bipolar ระยะ manic episode พบว่าได้ผลการรักษาดี และลิเทียมได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1970 ว่าสามารถรักษาโรค bipolar ระยะ manic episode ได้ และยังได้รับการยอมรับตั้งแต่ปี ค.ศ. 1974 ว่าสามารถรักษาระยะยาวเพื่อป้องกันการเกิดซ้ำ (recurrent) ของโรค bipolar ได้ด้วย² ลิเทียมจึงจัดว่าเป็นยามาตรฐานตัวหนึ่งที่ใช้ในการรักษาโรค bipolar การรักษาโรค bipolar เพื่อป้องกันการเกิดซ้ำจำเป็นต้องได้รับลิเทียมเป็นระยะเวลานานทำให้ผู้ป่วยบางส่วนเกิดผลข้างเคียงจากการรักษา เนื่องจากลิเทียมมีผลต่อการทำงานของร่างกายหลายระบบเช่น ไทรอยด์ฮอร์โมน ระบบขับถ่ายปัสสาวะ การทำงานของหัวใจ^{3,4} รวมทั้งมี

ผลต่อทารกในครรภ์⁵ โดยเฉพาะการเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติ (abnormal thyroid functions) จากการศึกษาในอดีตหลายการศึกษาซึ่งว่าผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมเป็นเวลานานมีโอกาสเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติประมาณร้อยละ 5-40⁶⁻¹¹ ซึ่งสามารถสรุปได้ดังตารางที่ 1 และยังคงแสดงให้เห็นว่าเพศและอายุเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติ นอกจากนั้น จากการศึกษาในหนู โดย Etling N¹² ในปี ค.ศ. 1987 ได้ศึกษาในหนู 2 กลุ่ม เพื่อดูความสัมพันธ์ของขนาดลิเทียมกับการเปลี่ยนแปลงของไทรอยด์ฮอร์โมน พบว่าหนูที่ได้สารละลายลิเทียมขนาด 1200 mg/l ภายในระยะเวลา 5 สัปดาห์ จะมีไทรอยด์ฮอร์โมนเปลี่ยนแปลงมากกว่าหนูที่ได้ยาขนาด 600 mg/l โดยมีการลดลงของทั้ง free T4 และ T3

ตารางที่ 1 แสดงผลของการศึกษาในอดีตตั้งแต่ ค.ศ. 1982 - 2001 เรื่องการเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติในผู้ป่วยที่รักษาด้วยลิเทียม

ชื่อผู้ ทำการศึกษา	ปีที่ ทำการศึกษา	จำนวนประชากร ที่ศึกษา	ผลการศึกษา
Amdisen A และ Andersen CJ ⁶	1982	237	พบว่ามีความชุกของภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อยโดยไม่มีอาการร้อยละ 7.6 (ร้อยละ 4.2 มีระดับ TSH มากกว่า 35 mU/l และร้อยละ 3.4 มีระดับ TSH ระหว่าง 10 - 34.9 mU/l)
Bocchetta A และคณะ ⁷	1991	150	พบว่ามีความชุกภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อยโดยไม่มีอาการร้อยละ 19 โดยพบในผู้หญิงมากกว่า และพบว่าร้อยละ 53 ของผู้ป่วยที่มีภาวะนี้ตรวจพบ antithyroid antibody
Terao T และคณะ ⁸	1995	18	ศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมในระยะเวลา 8 สัปดาห์พบว่า มีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อย โดยไม่มีอาการร้อยละ 11 (พบว่ามี free T4 และ TSH เพิ่มขึ้น แต่ T3 ไม่มีการเปลี่ยนแปลง)

Kirov G ⁹	1998	209	พบว่ามีความชุกของภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อยโดยไม่มีอาการ (subclinical hypothyroidism) ร้อยละ 9.6 โดยพบว่าผู้หญิงเกิดภาวะนี้มากกว่าผู้ชายเป็นสัดส่วนร้อยละ 14.9 และ 3.4 ตามลำดับ โดยพบว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปี จะพบภาวะนี้ได้มากกว่า
Kusalic M และ Englesmann F ¹⁰	1999	101	พบว่ามีความชุกของภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานต่ำผิดปกติ (hypothyroidism) ร้อยละ 40 โดยพบว่ามีอาการเกิดขึ้นเฉลี่ย 3.7 ปีหลังจากได้รับลิเทียม และพบว่าผู้ป่วยหญิงที่อายุมากกว่า 60 ปี เกิดภาวะฮอร์โมนต่ำมากกว่าผู้ป่วยหญิงที่อายุน้อยกว่า 60 ปี
Bocchetta A และคณะ ¹¹	2001	150	ได้ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 10 ปี พบว่ามีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติจำนวนร้อยละ 5.2 (autoimmunity ร้อยละ 1.4, subclinical hypothyroidism ร้อยละ 1.7 และ goiter ร้อยละ 2.1)

ในปัจจุบันผู้ป่วยที่จำเป็นต้องรักษาด้วยลิเทียมได้มีแนวปฏิบัติทางคลินิกในการดูแลก่อนให้ยา คือ การตรวจร่างกายระบบต่างๆ และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ CBC, BUN, Creatinine, TFT, UA, ECG (ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปี) และตรวจภาวะการตั้งครรภ์ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ และติดตามผลเหล่านี้ทุก 6-12 เดือน¹³⁻¹⁵

จากข้อมูลเบื้องต้น จะเห็นได้ว่าการเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติในผู้ป่วยที่รักษาด้วยลิเทียม น่าจะมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องคือ เพศ อายุ ขนาดยา และระยะเวลาที่ได้รับยา¹⁶ ซึ่งจากการทบทวนการศึกษาในประเทศไทยพบว่ายังไม่มีผู้วิจัยในเรื่องนี้อย่างชัดเจน จึงเป็นเหตุให้คณะผู้วิจัยสนใจที่จะศึกษาโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อต้องการทราบถึงอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติ รวมถึงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติในผู้ป่วยที่ได้

รับการรักษาด้วยลิเทียมในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โดยหวังว่าผลการศึกษารั้งนี้จะเป็นข้อมูลพื้นฐานในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียมต่อไป

วิธีการศึกษา

ประชากรที่ศึกษา คือ ผู้ป่วยโรคจิตเวชอายุ 15-70 ปี ที่รักษาในคลินิกจิตเวชของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ และได้รับการรักษาด้วยลิเทียมในช่วงเวลา ตั้งแต่วันที่ 1 มค. 2541 ถึง 31 สค. 2546

การเก็บข้อมูล เป็นการเก็บจากเวชระเบียนผู้ป่วย โดยเริ่มจากฐานข้อมูลใบสั่งยาในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ จากนั้นจึงค้นหาเวชระเบียนผู้ป่วยและนำข้อมูลต่างๆ จากเวชระเบียน ได้แก่ อายุ เพศ การศึกษา อาชีพ ศาสนา สถานภาพสมรส และข้อมูลการรักษา เช่น การวินิจฉัยโรค ปริมาณยาเฉลี่ย

ของลิเทียมที่ได้รับต่อวัน และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับลิเทียมในซีรัมและฮอร์โมน TSH (thyroid stimulating hormone) มาวิเคราะห์

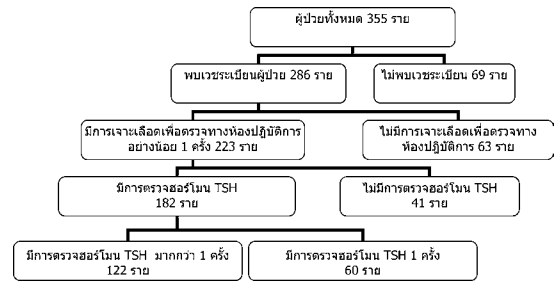
การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study โดยติดตามข้อมูลของผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียมตั้งแต่วันที่ 1 มค. 2541 ถึง 31 สค. 2546 โดยเริ่มติดตามตั้งแต่ได้รับลิเทียม กระทั่งเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติเพื่อศึกษาถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติดังกล่าว โดยปัจจัยที่ศึกษาได้แก่ เพศ, อายุเมื่อเริ่มได้รับลิเทียม, ระยะเวลาที่ได้รับลิเทียม, ขนาดของลิเทียมที่ได้รับ, ระดับลิเทียมในซีรัม, และยาอื่นๆ ที่ใช้ร่วมในการรักษา

ผลการศึกษา

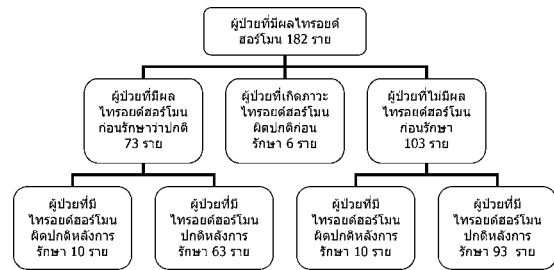
จากฐานข้อมูลใบสั่งยาในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ พบว่ามีผู้ป่วยที่มารักษาและได้รับลิเทียมในช่วงเวลาที่ศึกษาทั้งสิ้นจำนวน 355 ราย ในจำนวนนี้มี 286 รายซึ่งสามารถค้นหาข้อมูลการรักษาจากเวชระเบียนผู้ป่วยได้ ส่วนอีก 69 รายไม่สามารถค้นหาข้อมูลได้ เนื่องจากเวชระเบียนเดิมมีการสูญหาย

ในจำนวน 286 รายนั้น พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 223 ราย มีข้อมูลในเวชระเบียนว่ามีการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการอย่างน้อยหนึ่งครั้ง โดย 182 รายจากการตรวจไทรอยด์ ฮอร์โมนคือ TSH (thyroid stimulating hormone) และมีเพียง 122 รายที่มีการตรวจฮอร์โมน TSH มากกว่าหนึ่งครั้ง ดังแสดงในแผนภาพที่ 1

แผนภาพที่ 1 แสดงที่มาของข้อมูลผู้ป่วยที่รักษาด้วยลิเทียมและได้รับการตรวจฮอร์โมน TSH



แผนภาพที่ 2 แสดงที่มาของข้อมูลผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมไทรอยด์ฮอร์โมนผิดปกติจำนวนทั้งหมด 26 ราย



ในผู้ป่วยที่ได้ลิเทียมและมีผลการตรวจฮอร์โมน TSH ทั้งสิ้น 182 รายนั้น พบว่ามีผู้ป่วยที่มีฮอร์โมน TSH ผิดปกติ ทั้งสิ้น 26 ราย (ค่าปกติของ TSH=0.25-4.0 mU/L) ในจำนวนนี้พบว่ามีภาวะผิดปกติตั้งแต่ก่อนได้รับลิเทียม 6 ราย จึงสามารถระบุได้ว่าไม่ใช่ผลจากการรักษาด้วยลิเทียม และผู้ป่วยจำนวน 10 ราย ไม่สามารถระบุได้ชัดเจนว่าเป็นผลจากการรักษาด้วยลิเทียมหรือไม่ เนื่องจากผู้ป่วยดังกล่าว แม้จะมีผลการตรวจฮอร์โมน TSH ว่าผิดปกติ แต่ไม่ได้มีการตรวจฮอร์โมน TSH ไว้เป็นพื้นฐานมาก่อนได้รับลิเทียม คณะผู้วิจัยจึงได้คัดออกจากการศึกษา เพราะฉะนั้นจึงเหลือผู้ป่วยที่มีผลการตรวจไทรอยด์ฮอร์โมนทั้งสิ้น 166 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยเพียง 10 รายที่สามารถระบุได้ชัดเจนว่าเกิดภาวะไทรอยด์

ฮอร์โมนผิดปกติภายหลังจากได้รับลิเทียมเพราะการตรวจฮอร์โมน TSH พื้นฐานปกติ และมาเกิดความผิดปกติขึ้นภายหลังจากได้รับลิเทียม

ตารางที่ 2 ได้แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโดยเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่รักษาด้วยลิเทียมและมีการตรวจไทรอยด์ฮอร์โมนปกติหลังได้รับลิเทียมทั้งหมด

156 ราย เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ตรวจพบว่ามีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนผิดปกติหลังได้รับลิเทียมจำนวน 10 ราย เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนผิดปกติมีจำนวนน้อยจึงไม่สามารถคำนวณหาความสัมพันธ์ทางสถิติได้

ตารางที่ 2 แสดงเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียม และมีผลตรวจไทรอยด์ฮอร์โมนปกติหลังได้รับลิเทียม 156 ราย เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ตรวจพบว่ามีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนผิดปกติหลังได้รับลิเทียม 10 ราย

ข้อมูลเปรียบเทียบ	ผู้ป่วยที่มีการตรวจไทรอยด์ฮอร์โมนทั้งหมด 156 ราย	ผู้ป่วยที่มีฮอร์โมนไทรอยด์ผิดปกติทั้งหมด 10 ราย
อายุเฉลี่ย (ปี)	34.0	34.9
ช่วงอายุ		
- < 30 ปี	57	4
- 31 - 40 ปี	50	3
- 41 - 50 ปี	26	1
- > 51 ปี	23	2
เพศ (ชาย/หญิง)	67/87	3/7
เชื้อชาติ		
- ไทย	146	10
- จีน	1	0
- อิสลาม	8	0
- ไม่มีข้อมูล	1	0
ศาสนา		
- พุทธ	139	10
- คริสต์	1	0
- อิสลาม	16	0

การศึกษา		
- ประถมศึกษา	9	1
- มัธยมศึกษา	13	2
- ปวช./ปวส.	10	2
-ปริญญา	26	1
- ไม่มีข้อมูล	98	4
อาชีพ		
- ทำนา	22	1
- แม่บ้าน	21	1
- ค้าขาย	20	1
- รับราชการ	22	3
- รัฐวิสาหกิจ	2	0
- รับจ้าง	20	0
- นักศึกษา	15	1
- อื่นๆ	16	3
- ไม่มีข้อมูล	18	0
สถานสมรส		
- โสด	87	7
- คู่	55	3
- หย่าร้าง	2	0
- หม้าย	6	0
- ไม่มีข้อมูล	6	0
สิทธิในการรักษา		
- จ่ายเอง	60	4
- สังคมสงเคราะห์	1	0
- ประกันสังคม	3	0
- ประกันสุขภาพ	25	1
- เบิกจ่ายต้นสังกัด	37	4
- ไม่มีข้อมูล	30	1

อายุเฉลี่ยที่เริ่มกินลิเทียม (ปี)	31.4	32.8
ช่วงอายุ		
- < 30 ปี		
- 31 – 40 ปี	85	5
- 41 – 50 ปี	32	3
- > 51 ปี	20	1
- ไม่มีข้อมูล	12	1
	7	0
ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน (มก./วัน)	923	990
วิธีกินยา		
- กินวันละครั้ง	6	0
- กินมากกว่า 1 ครั้ง	150	10
ระดับยาเฉลี่ยในซีรัม (mmol/L)	0.770	0.806

จากผู้ป่วยที่มีผลการตรวจไทรอยด์ฮอร์โมนทั้งสิ้น 182 ราย มีผู้ป่วยเพียง 79 รายเท่านั้นที่มีผลไทรอยด์ฮอร์โมนตั้งแต่ก่อนได้รับลิเทียม ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 6 รายที่มีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนผิดปกติตั้งแต่แรก และได้คัดออกจากการศึกษา เพราะฉะนั้นจึงมีผู้ป่วยที่มีผลไทรอยด์ฮอร์โมนปกติก่อนได้รับลิเทียมทั้งสิ้น 73 ราย

คณะผู้วิจัยจึงได้นำข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียม ทั้ง 73 ราย มาแยกเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนผิดปกติหลังได้ลิเทียมจำนวน 10 รายและกลุ่มผู้ป่วยที่มีฮอร์โมนปกติหลังได้ลิเทียมจำนวน 63 ราย มาเปรียบเทียบไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียมและมีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนผิดปกติ 10 ราย
เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ยังมีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนปกติ 63 ราย

ข้อมูลเปรียบเทียบ	ผู้ป่วยที่มีไทรอยด์ฮอร์โมนผิดปกติ	ผู้ป่วยที่มีผลไทรอยด์ฮอร์โมนปกติ
	หลังได้ลิเทียม 10 ราย	หลังได้ลิเทียม 63 ราย
อายุเฉลี่ย (ปี)	34.9	35.6
เพศ (ชาย/หญิง)	3/7	27/36
อายุเฉลี่ยที่เริ่มกินยา ลิเทียม (ปี)	32.8	30.8
ขนาดยาเฉลี่ยที่ได้รับ ต่อวัน (มก./วัน)	990	965
ระดับยาลิเทียมเฉลี่ย (mmol/L)	0.806	0.747
ระดับฮอร์โมน TSH พื้นฐานเฉลี่ย (mU/L)	2.418	1.732
ระดับฮอร์โมน TSH ที่ ผิดปกติเฉลี่ย (mU/L)	5.299	—
จำนวนเดือนเฉลี่ยที่เกิด ภาวะฮอร์โมน TSH ผิดปกติ (เดือน)	22.1	—

จากตารางที่ 2 และ 3 พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนผิดปกติมีอายุเฉลี่ย 34.9 ปี และผู้ป่วยจะเกิดภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนผิดปกติหลังจากได้รับลิเทียมเฉลี่ย 22.1 เดือน นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนผิดปกติ จะมีระดับลิเทียมในซีรัมเฉลี่ยสูงกว่าผู้ป่วยที่มีไทรอยด์ฮอร์โมนปกติเล็กน้อย

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนผิดปกติจากลิเทียมจำนวน 10 รายนั้น พบว่า 9 ใน 10 ราย เกิดความผิดปกติภายใน 3 ปีหลังได้รับ

ลิเทียม และพบว่า 5 ใน 10 ราย (ร้อยละ 50) เกิดความผิดปกติภายใน 1 ปีแรกหลังการรักษา นอกจากนี้พบว่ามีผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 70) และมีอายุน้อยกว่า 50 ปี (ร้อยละ 80) แต่จากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าไม่สามารถคำนวณหาปัจจัยสำคัญทางสถิติได้ เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนผิดปกติหลังได้ลิเทียมน้อยเกินไป คณะผู้วิจัยจึงขอรายงานข้อมูลผู้ป่วยแต่ละราย ตามตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงรายละเอียดของผู้ป่วยที่เกิดภาวะไทรอยด์ออร์โธอินคอปกติ 10 ราย ซึ่งทุกรายมีเชื้อชาติไทยและนับถือศาสนาพุทธ

ราย	เพศ	สถานภาพ	อายุ	การวินิจฉัย	ผลการตรวจ TSH ครั้งแรก (mU/L)	ขนาดยาลิเทียม (มก./วัน)	ในซีรัม (mmol/L)	ระยะเวลาที่ตรวจ TSH แล้ว พบผิดปกติ ห่างจากการตรวจครั้งแรก (เดือน)	ผลการตรวจ TSH ครั้งที่หลัง ที่ผิดปกติ (mU/L)	ยาลิเทียมที่ได้รับร่วมด้วย
1	หญิง	โสด	21	Bipolar I	1.67	900	0.67	35	4.83	chlorpromazine 50 มก./วัน
2	หญิง	โสด	54	Bipolar I	3.48	1200	1.09	5	6.30	clonazepam 5 มก./วัน haloperidol 5 มก./วัน clonazepam 4 มก./วัน trihexyphenidyl 10 มก./วัน
3	หญิง	คู่	34	Bipolar I	2.51	1200	0.58	25	4.34	clonazepam 2 มก./วัน
4	หญิง	คู่	32	Schizoaffective	0.83	900	0.95	28	4.8	haloperidol 10 มก./วัน trihexyphenidyl 4 มก./วัน
5	ชาย	โสด	22	Bipolar I	3.39	900	0.90	7	6.48	chlorpromazine 200 มก./วัน
6	ชาย	โสด	21	Schizoaffective	1.64	1200	0.70	7	6.56	clozapine 200 มก./วัน loratadine 10 มก./วัน
7	ชาย	โสด	36	Bipolar I	2.54	900	0.94	60	4.16	valproate 1000/มก./วัน risperidone 2 มก./วัน clonazepam 2 มก./วัน
8	หญิง	โสด	51	Bipolar I	3.61	900	ไม่มีข้อมูล	12	5.78	ไม่ได้ใช้ยาอื่น
9	หญิง	โสด	42	Bipolar I	1.76	900	0.83	32	5.23	fluoxetine 30 มก./วัน
10	หญิง	โสด	26	Bipolar I	2.75	900	0.59	8	4.51	clonazepam 0.5 มก./วัน

หมายเหตุ : ค่าปกติของ TSH = 0.25 - 4.00 mU/L

จากผลการวิจัยพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติมีจำนวนทั้งสิ้น 26 ราย จากผู้ป่วยซึ่งได้รับลิเทียมและมีผลการตรวจไทรอยด์ฮอร์โมนทั้งสิ้น 182 ราย ในจำนวนดังกล่าวมีเพียง 73 รายที่ได้รับการตรวจ TSH ก่อนได้รับลิเทียมซึ่งพบว่าอยู่ในระดับปกติอยู่ก่อน และได้รับการตรวจซ้ำเมื่อได้รับยามาระยะหนึ่ง โดยพบว่าผู้ป่วย 10 ราย จาก 73 ราย (ร้อยละ 13.7) เกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติหลังการรักษาด้วยลิเทียม ในขณะที่มีผู้ป่วยอีก 10 ราย พบภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติหลังได้รับลิเทียม แต่ไม่สามารถยืนยันได้ว่าเป็นผลข้างเคียงจากลิเทียมหรือไม่ เนื่องจากผู้ป่วยไม่ได้รับการตรวจไทรอยด์ฮอร์โมนเป็นพื้นฐานมาก่อนจะได้รับยา และผู้ป่วยอีก 6 ราย พบภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติตั้งแต่ก่อนได้รับลิเทียม จึงกล่าวได้ว่าอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติ ในผู้ป่วยไทยที่รักษาด้วยลิเทียมของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ คือร้อยละ 13.7

เมื่อพิจารณาผู้ป่วยที่เกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติหลังจากได้รับจากลิเทียมทั้ง 10 ราย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 70) และมีอายุน้อยกว่า 50 ปี (ร้อยละ 80) ในจำนวนนี้พบว่าผู้ป่วยครึ่งหนึ่ง (ร้อยละ 50) เกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติภายในระยะเวลา 1 ปีหลังจากเริ่มการรักษาด้วยลิเทียม ในขณะที่ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 90) เกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติภายใน 3 ปีหลังจากได้รับลิเทียม ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลในหนังสือจิตเวชศาสตร์ของ Sadock BJ และ Sadock VA¹⁷ ที่ว่าผู้ป่วยเพศหญิงจะมีความเสี่ยงสูงสุดที่จะเกิดภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ (hypothyroid) ใน 2 ปีแรกที่ได้รับลิเทียม และผู้ป่วยที่มีประวัติญาติสายตรงเป็นโรคของต่อมไทรอยด์จะมีโอกาสเกิดภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำหลังได้ลิเทียมได้เร็วกว่า⁸ แต่ในการศึกษานี้ไม่ได้บันทึกข้อมูลประวัติการเป็นโรคของต่อมไทรอยด์ในญาติเอาไว้ จึงไม่ทราบว่ามีปัจจัยทางด้านพันธุกรรมต่อการเกิดภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ

หลังได้ลิเทียมค่อนข้างเร็วหรือไม่ นอกจากนี้การศึกษาของต่างประเทศจะพบว่าส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่เกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติมักมีอายุมากกว่า 50 ปี 6-11 ซึ่งในการศึกษานี้ก็พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำหลังได้ลิเทียม ร้อยละ 80 อายุต่ำกว่า 50 ปี เช่นกัน

อย่างไรก็ตาม แม้การศึกษานี้จะพบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติเพียง 10 ราย จนทำให้ไม่สามารถนำมาคำนวณหาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่เกี่ยวข้องในเชิงสถิติได้ แต่ก็พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติภายใน 1 ปีแรก หลังการรักษาด้วยลิเทียมซึ่งมีจำนวนมากถึง 5 ราย นั้น อาจเป็นเพราะปัจจัยบางอย่าง เช่น เพศหญิง และอายุมาก เนื่องจากผู้ป่วย 5 รายดังกล่าว พบว่าเป็นเพศหญิง 2 ราย ที่มีอายุมากกว่า 50 ปี ซึ่งอาจสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำโดยไม่มีอาการทางคลินิก (subclinical hypothyroidism) ที่พบได้มากในผู้ป่วยสูงอายุ¹⁸ อีกทั้งในการรักษาผู้ป่วยระยะยาวด้วยลิเทียม โดยเฉพาะในผู้ป่วยหญิงที่สูงอายุนั้น จะมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำมากกว่า¹⁰ นอกจากนี้ยังพบว่าการที่ฮอร์โมน TSH ค่อนข้างสูงตั้งแต่ก่อนได้รับลิเทียมอาจสัมพันธ์กับการเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติมากกว่า เพราะผู้ป่วยที่มีฮอร์โมนไทรอยด์สูงที่สุดของค่าปกตินั้นอาจมีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติได้มากกว่าผู้ป่วยรายอื่น ๆ

สำหรับปัจจัยอีกอย่างที่น่าจะสัมพันธ์กับการเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติคือระดับลิเทียมในซีรัม ซึ่งผู้ป่วยที่มีระดับลิเทียมในซีรัมสูงจะสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของระดับ TSH ในซีรัมด้วย¹⁹ และในการศึกษานี้ก็พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติภายใน 1 ปี หลังได้ลิเทียมมีระดับลิเทียมเฉลี่ยในซีรัมเท่ากับ 0.82 mmol/L ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติภายใน 3 ปีหลังการรักษาด้วยลิเทียม ที่มีระดับลิเทียมเฉลี่ยในซีรัมเท่ากับ

0.79 mmol/L และมากกว่าในกลุ่มที่ไม่เกิดความผิดปกติของไทรอยด์ฮอร์โมนที่มีระดับลิเทียมเฉลี่ยในซีรัมเท่ากับ 0.74 mmol/L เท่านั้น

อย่างไรก็ตามการศึกษาครั้งนี้ ก็มีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่ 1. เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ครบถ้วน 2. ข้อจำกัดเรื่องจำนวนผู้ป่วยที่รักษาด้วยลิเทียมมีน้อยเนื่องจากเป็นลักษณะเฉพาะของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ที่เป็นโรงพยาบาลของโรงเรียนแพทย์ จึงมีจำนวนผู้ป่วยน้อยกว่า โรงพยาบาลเฉพาะทางจิตเวชอื่นๆ 3. ปัญหาของการเก็บข้อมูลจากบันทึกในเวชระเบียนซึ่งพบว่ามีความสูญหายไปจำนวนหนึ่งและมีการบันทึกข้อมูลในเวชระเบียนไม่ครบถ้วน ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้อย่างสมบูรณ์ และ 4. ปัญหาจากการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการของไทรอยด์ฮอร์โมนและระดับลิเทียมในซีรัม ซึ่งมีการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการน้อยกว่าที่ควรจะเป็นโดยจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียม 286 ราย มีผู้ป่วยเพียง 79 ราย (ร้อยละ 27.6) ที่ได้รับการตรวจ TSH ก่อนการรักษา และมีเพียง 73 ราย (ร้อยละ 25.5) ที่ได้รับการตรวจ TSH ช่วงระหว่างการรักษา ซึ่งโดยทั่วไปแล้วผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียม ควรได้รับการตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ก่อนการรักษาและตรวจซ้ำอีกทุก 6 ถึง 12 เดือน¹⁷

ข้อเสนอนี้ที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ ก็คือการที่ผู้ป่วยหญิงที่รักษาด้วยลิเทียม และมีผลระดับฮอร์โมน TSH ในซีรัมพื้นฐานค่อนข้างสูงแล้วพบว่าผู้ป่วยดังกล่าวมีโอกาสเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติได้มากกว่าผู้ป่วยอื่นๆ คณะผู้วิจัยจึงเสนอว่าควรจะได้มีการตรวจหาระดับฮอร์โมน TSH ในซีรัมซ้ำทุก 6 เดือนในผู้ป่วยที่รักษาด้วยลิเทียม โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยหญิงที่อายุมาก อย่างไรก็ตามการศึกษาครั้งนี้ เป็นเพียงการวิจัยเบื้องต้นเท่านั้น คณะผู้วิจัยเสนอว่าควรจะได้มีการศึกษาแบบ prospective ในจำนวนประชากรศึกษา

ที่มากกว่านี้ เพื่อสามารถหาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะผิดปกติในเชิงสถิติได้ และนำผลที่ได้มาประยุกต์ใช้ในทางปฏิบัติต่อไป

สรุป

การเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติจากการรักษาด้วยลิเทียมพบว่า สามารถเกิดขึ้นได้เร็วภายใน 1 ปีหลังเริ่มรักษาด้วยลิเทียม ซึ่งปัจจัยที่พบว่าอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะผิดปกติดังกล่าวก็คือ ผู้ป่วย เพศหญิง มีระดับลิเทียมในซีรัมสูง และมีระดับฮอร์โมน TSH ในซีรัมสูงตั้งแต่ก่อนการรักษา แต่เนื่องจากข้อมูลมีจำนวนน้อยทำให้เกิดข้อจำกัดในการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงสถิติ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ บ่งชี้ว่าการเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำโดยไม่มีอาการทางคลินิกจากการรักษาด้วยลิเทียมนั้น พบได้ไม่น้อย และอาจพบได้เร็วแม้เพียงในปีแรกของการรักษา แพทย์จึงควรให้ความสำคัญต่อการเกิดผลข้างเคียงนี้ในการใช้ลิเทียมเพื่อการรักษาในระยะยาว และควรมีการศึกษาการเกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติจากลิเทียมแบบ prospective ในกลุ่มประชากรที่มากขึ้น เพื่อหาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะผิดปกติในเชิงสถิติต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D. Lithium treatment for bipolar disorder. Bull World Health Organ 2000;78(4):515-7.
2. Ketter TA, Sachs GS, Bowden CL, Calabrese JR, Chang KD, Rasgon NL. Introduction. In: Ketter TA, ed. Advance in treatment of bipolar disorder. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2005:1-9.
3. Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. J Am Soc Nephrol 1999;10(3):666-74.

4. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Bucci JP, Hume JH, Kromelis M, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(6):713-20.
5. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000;157:179-84.
6. Amdisen A, Andersen CJ. Lithium treatment and thyroid function. A survey of 237 patients in long-term lithium treatment. *Pharmacopsychiatry* 1982;15(5):149-55.
7. Bocchetta A, Bernardi F, Pedditzi M, Loviselli A, Velluzzi F, Martino E, et al. Thyroid abnormalities during lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83(3):193-8.
8. Terao T, Oga T, Nozaki S, Ohta A, Otsubo Y, Yamamoto S, et al. Possible inhibitory effect of lithium on peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine: a prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10(2):103-5.
9. Kirov G. Thyroid disorders in lithium-treated patients. *J Affect Disord* 1998;50(1):33-40.
10. Kusalic M, Engelsmann F. Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24(3):227-33.
11. Bocchetta A, Mossa P, Velluzzi F, Mariotti S, Zompo MD, Loviselli A, et al. Ten-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(6):594-8.
12. Etling N, Levy M, Fouque F. Thyroid hormones in rats receiving increasing doses of lithium. *Ann Endocrinol* 1987;48(6):452-6.
13. Morihisa JM, Rosse RB, Cross CD, Balkoski V, Ingraham CA. Laboratory and other diagnostic tests in psychiatry. In : Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA, eds. *The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry*. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1999:281-314.
14. Rosse RB, Deutsh LH, Deutsh SI. Medical assessment and laboratory testing in psychiatry. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 732-55.
15. Kaplan HI, Sadock BJ. *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry : behavioral sciences, clinical psychiatry*. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998:256-68.
16. Kirov G, Tredget J, John R, Owen MJ, Lazarus JH. A cross-sectional and a prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients. *J Affect Disord* 2005;87(2-3):313-7.
17. Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences and clinical psychiatry*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:1067-74.
18. Bemben DA, Hamm RM, Morgan L, Winn P, Davis A, Barton E. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. *J Fam Pract* 1994;38(6):583-8.
19. Tellian FF, Rueda-Vasquez E. Effect of serum lithium levels on thyrotropin levels. *South Med J* 1993; 86(10):1182-3.