

Amiodarone induced hypothyroidism (AIH)

หนึ่งฤทัย ชุมเพชร, ภาบ.*

*โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชนครไทย

บทคัดย่อ

ภาวะ amiodarone-induced hypothyroidism (AIH) พบได้ประมาณร้อยละ 4-22 ซึ่งเกิดขึ้นหลังจากผู้ป่วยได้รับยา amiodarone เป็นระยะเวลา 3-12 เดือน โดยปัจจัยเสี่ยงไม่ขึ้นอยู่กับการขนาดยา amiodarone ที่ได้ในแต่ละวันหรือขนาดยาสะสม (Cumulative dose) ของยา amiodarone แต่จะพบความเสี่ยงเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยเพศหญิง โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะกลับเข้าสู่ภาวะ euthyroid ภายในระยะเวลา 2-4 เดือนหลังจากหยุดยา amiodarone ดังนั้นผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา amiodarone ควรได้รับการตรวจติดตามระดับฮอร์โมนไทรอยด์ทั้งในช่วงก่อนและหลังจากได้รับยา amiodarone เป็นระยะเวลา 3 เดือน เพื่อให้ทราบถึงสมมติฐานใหม่ของการทำงานของต่อมไทรอยด์ที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับยาดังกล่าว เพื่อพิจารณาการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยในแต่ละราย

คำสำคัญ : amiodarone, amiodarone-induced hypothyroidism (AIH), hypothyroidism, euthyroid, thyroid stimulating hormone (TSH)

RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS TO TEST THE EFFECTIVENESS OF THE INTERNET MEDIA
IN TREATMENT OF CERVICAL MYOFASCIAL PAIN SYNDROME

Nuengruethai Khumphet , Pharm D *

*Nakhonchai Crown Prince hospital

ABSTRACT

The incidence of Amiodarone-induced hypothyroidism (AIH) ranged from 4-22 % which may occur within 3-12 months after initiation of therapy. The risk of amiodarone-induced hypothyroidism is independent of the daily or cumulative dose. However, the risk is greater in the elderly and in female patients. Most patients usually become euthyroid within 2-4 months after stopping amiodarone. Therefore, thyroid functions should be monitored prior and after 3 months of amiodarone initiation for appropriately treatment in individual patients.

KEYWORDS: amiodarone, amiodarone-induced hypothyroidism (AIH), hypothyroidism, euthyroid, thyroid stimulating hormone (TSH)

Corresponding Author: Nuengruethai Khumphet Email: nuengnueng125@gmail.com

Accepted date: 6 January 2020

Revise date: 13 April 2020

Publish date: 30 April 2020

บทนำ

ภาวะ amiodarone-induced hypothyroidism พบอุบัติการณ์ได้ประมาณร้อยละ 4-22 สาเหตุเกิดจาก ยา amiodarone สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระดับของระดับฮอร์โมนไทรอยด์ได้เมื่อเริ่มใช้ยาในช่วง 3 เดือนแรก โดยพบการเพิ่มขึ้นของระดับ thyroid stimulating hormone (TSH) และระดับของ thyroxine (T_4) แต่พบการลดระดับของ triiodothyronone (T_3) หลังจากได้รับยาผ่านไป 3 เดือน จะเกิดการเปลี่ยนแปลงเข้าสู่สมดุล โดยพบ TSH จึงกลับเข้าสู่ระดับปกติ โดยระดับ T_4 อาจเป็นปกติแต่ค่อนข้างสูง ในขณะที่ T_3 จะมีระดับปกติค่อนข้างต่ำ โดยอาการของภาวะ hypothyroidism อาจไม่ชัดเจน แต่ก็ช่วยในการวินิจฉัยเมื่อประกอบกับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ การรักษากำโดยให้ยา levothyroxine (L-thyroxine) เพื่อทดแทน โดยไม่จำเป็นต้องหยุดยา amiodarone หากผู้ป่วยไม่มีอาการของ hypothyroidism โดยมีระดับ TSH สูง แต่ระดับ T_4 ปกติ ควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญด้านโรคต่อมไร้ท่อเพื่อพิจารณาถึงความจำเป็นในการรักษาผู้ป่วยด้วย L-thyroxine¹⁻⁵

ตารางที่ 1 ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ของผู้ป่วย

ฮอร์โมนไทรอยด์	28 กันยายน 2560	6 สิงหาคม 2562	8 ตุลาคม 2562
Free T3 (1.71-3.71 pg/ml)	1.89	2.34	3.05
Free T4 (0.7-1.48 ng/dl)	1.02	0.44	1.38
TSH (0.35-4.94 μ IU/ml)	2.0003	มากกว่า 100	0.0799

ตารางที่ 2 การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ

ยาที่ได้รับ	29 กันยายน 2560	6 สิงหาคม 2562	8 ตุลาคม 2562
amiodarone	add amiodarone	Off amiodarone (เกิดภาวะ AIH)	-
L-thyroxine	-	add L-thyroxine (100 mcg) 1x1 ac	ลดขนาดยา L-thyroxine (100 mcg) 1x1 ac ทุกวันจันทร์ อังคาร พฤหัสบดี ศุกร์ และเสาร์ และหยุดรับประทานยาวันพุธและวันอาทิตย์

รายงานกรณีศึกษาต่อไปนี้จึงเป็นอีกหนึ่งตัวอย่างของการเกิด AIH ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ได้รับยา amiodarone

ข้อมูลผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 88 ปี น้ำหนัก 66 กิโลกรัม ปฏิเสธการดื่มสุรา ปฏิเสธการสูบบุหรี่ และไม่มีประวัติแพ้ยา ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะที่โรงพยาบาลประจำจังหวัดแห่งหนึ่ง เมื่อ พ.ศ. 2560 แพทย์จึงให้เริ่มยา warfarin เพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) และให้ยา carvedilol กับ amiodarone เพื่อใช้ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate control) นอกจากนี้ยังมีโรคอื่น ๆ ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคไตวายเรื้อรังที่ 4 และโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง โดยผลตรวจระดับฮอร์โมนไทรอยด์และการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ (ตารางที่ 1 และตารางที่ 2)

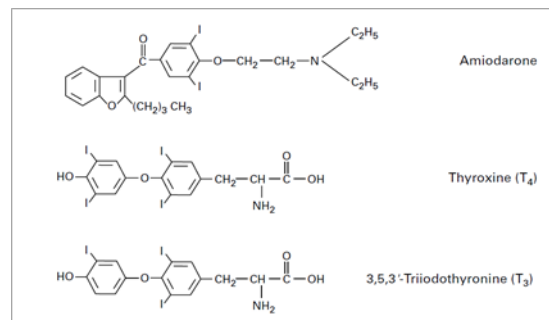
จากข้อมูลพบว่า ได้มีการตรวจติดตามระดับฮอร์โมนไทรอยด์ของผู้ป่วยรายนี้ ก่อนเริ่มยา amiodarone ใน พ.ศ. 2560 พบว่า ระดับฮอร์โมนไทรอยด์อยู่ในช่วงปกติ จากนั้นไม่ได้มีการตรวจติดตามภายหลังได้รับยา amiodarone นาน 3 เดือน จนกระทั่งวันที่ 6 สิงหาคม 2562 ได้ตรวจติดตามระดับฮอร์โมนไทรอยด์อีกครั้ง (ตารางที่ 1) บ่งชี้ถึงภาวะ hypothyroidism แพทย์สงสัยสาเหตุเกิดจาก AIH จึงให้หยุดยา amiodarone และเพิ่มยา L-thyroxine (100 mcg) ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า (ตารางที่ 2) ต่อมาวันที่ 8 ตุลาคม 2562 ได้ตรวจติดตามระดับฮอร์โมนไทรอยด์อีกครั้ง (ตารางที่ 1) พบว่า เกิดภาวะ hyperthyroidism แพทย์จึงลดขนาดยา L-thyroxine (100 mcg) เป็นครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า ทุกวันจันทร์ อังคาร พฤหัสบดี ศุกร์ และเสาร์ และหยุดรับประทานยาวันพุธและวันอาทิตย์

อภิปรายกรณีศึกษา

จากกรณีศึกษา ภาวะ amiodarone-induced hypothyroidism เกิดจากยา amiodarone มีลักษณะโครงสร้างคล้ายคลึงกับฮอร์โมนไทรอยด์ (ภาพที่ 1) โดยในโมเลกุลของ amiodarone ประกอบด้วยไอโอดีน (iodine) อยู่ 2 อะตอม คิดเป็นร้อยละ 37.50 ของน้ำหนักโมเลกุลทั้งหมด ดังนั้นในยา amiodarone 200 มิลลิกรัม จะประกอบด้วยไอโอดีน 75 มิลลิกรัม และประมาณ 7 มิลลิกรัมของไอโอดีน จะถูกปลดปล่อยออกมาในรูปอิสระซึ่งเป็นปริมาณที่มากเมื่อเทียบกับความต้องการไอโอดีนในแต่ละวัน (150-200 ไมโครกรัม)

โดยในช่วงแรกจะเกิดกระบวนการยับยั้งการสร้างฮอร์โมนไทรอยด์ชั่วคราว (ตารางที่ 3) เพื่อป้องกันการเกิดการสร้างฮอร์โมนมากเกินไปในช่วงที่ iodine intake เพิ่มขึ้นกว่าปกติ กระบวนการยับยั้งในช่วงนี้เรียกว่า Wolff-Chaikoff effect ในช่วงนี้ถ้าตรวจระดับฮอร์โมนไทรอยด์จะพบการเพิ่มขึ้นของระดับ TSH และระดับ T_4 แต่พบการลดลงของ T_3 หลังจากที่ได้รับยาผ่านไป 3 เดือน จะเกิดการเปลี่ยนแปลงเข้าสู่ภาวะสมดุล โดยพบระดับ TSH กลับเข้าสู่ระดับปกติ ระดับ

T_4 อาจเป็นปกติ แต่ค่อนข้างสูง ในขณะที่ T_3 มีระดับปกติค่อนข้างต่ำ ในผู้ป่วยบางรายที่เกิดกระบวนการยับยั้งอยู่นาน ก็จะเกิดผลทำให้มีภาวะ amiodarone-induced hypothyroidism เกิดขึ้นได้ ซึ่งส่วนใหญ่จะพบในพื้นที่ที่ประชากรได้รับไอโอดีนในอาหารมากเพียงพออยู่แล้ว โดยอุบัติการณ์ AIH พบได้ประมาณร้อยละ 4-22 หลังเริ่มยา amiodarone ประมาณ 3-12 เดือน โดยปัจจัยเสี่ยงไม่ขึ้นอยู่กับการขนาดยา amiodarone ที่ได้ในแต่ละวันหรือขนาดยาสะสม (cumulative dose) ของยา amiodarone แต่จะพบความเสี่ยงเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยเพศหญิง และผู้ป่วยที่มี thyroid antibody อยู่เดิมจะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงได้ โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะกลับเข้าสู่ภาวะ euthyroid ภายใน 2-4 เดือน หลังจากหยุดยา amiodarone แต่อาจต้องพิจารณาให้ยา L-thyroxine เพื่อทดแทนต่อเนื่องในรายที่ยังพบภาวะ hypothyroid



ภาพที่ 1 โครงสร้างของยา Amiodarone, thyroxine (T_4), triiodothyronine (T_3)

ในผู้ป่วยบางรายที่มีแนวโน้มจะเกิดภาวะ hyperthyroidism อยู่เดิม หรือในคนผู้ป่วยที่มี autonomous nodule อยู่เดิม หรือ Graves' disease เวลาได้อิโอดีนเข้าไป จะเกิดการ uptake ไปสร้างฮอร์โมนอย่างมาก จนทำให้เกิดกลายเป็น amiodarone-induced thyrotoxicosis ได้ เรียกว่า Jod-Basedow effect นอกจากนี้ยังพบความเสี่ยงนี้ในบริเวณที่ขาดแคลนไอโอดีน หรือในผู้ป่วยที่จากเดิมสามารถคุมอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ดี แล้วเกิดอาการกำเริบขึ้น หรือเกิด warfarin overdose เนื่องจาก thyrotoxicosis จะมีผลเพิ่มการทำลาย clotting factor มากขึ้น

ในผู้ป่วยที่ได้รับยา amiodarone ควรได้รับการตรวจผลทางห้องปฏิบัติการของระดับ TSH, T_4 และ T_3 ในช่วงก่อนเริ่มยา amiodarone จากนั้นตรวจติดตามอีกครั้งภายหลังการได้รับยาดังกล่าว 3 เดือน โดยหากพบระดับ TSH สูง, ระดับ T_4 ต่ำ และระดับ T_3 มีระดับปกติค่อนข้างต่ำ แสดงว่าเกิดภาวะ amiodarone-induced hypothyroidism

ในผู้ป่วยรายนี้เริ่มยา amiodarone เมื่อ 29 กันยายน พ.ศ. 2560 ได้มีการตรวจติดตามระดับฮอร์โมนไทรอยด์ก่อนได้รับยา amiodarone ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางการรักษา เมื่อ 28 กันยายน พ.ศ. 2560 พบว่า ระดับฮอร์โมนไทรอยด์อยู่ในระดับปกติ (ตารางที่ 1) จากนั้นจึงได้เริ่มยา amiodarone เมื่อ 29 กันยายน พ.ศ. 2560 แต่ไม่ได้ตรวจติดตามระดับฮอร์โมนไทรอยด์เพื่อให้ทราบถึงสมดุลใหม่ของการทำงานของต่อมไทรอยด์ที่เกิดขึ้นภายหลังได้รับยา amiodarone เป็นระยะเวลา 3 เดือน ต่อมา 6 สิงหาคม พ.ศ. 2562 ได้ตรวจติดตามฮอร์โมนไทรอยด์อีกครั้ง พบว่า ระดับ T_3 2.34 pg/ml มีระดับปกติค่อนข้างต่ำ ซึ่งสอดคล้องกับระดับ T_3 ในผู้ป่วย euthyroid ที่ได้รับยา amiodarone นานกว่า 3 เดือน (ตารางที่ 3) แต่ระดับ T_4 0.44 ng/dl มีค่าต่ำกว่าระดับปกติ และระดับ TSH มากกว่า 100 uIU/ml มีค่าสูงกว่าระดับปกติมาก ซึ่งไม่สอดคล้องกับระดับ T_4 และ TSH ในผู้ป่วย euthyroid ที่ได้รับยา amiodarone นานกว่า 3 เดือน (ตารางที่ 3) โดยจากผลระดับฮอร์โมนไทรอยด์ดังกล่าวแสดงถึงการเกิดภาวะ amiodarone-induced hypothyroidism

ตารางที่ 3 ผลของยา amiodarone ต่อระดับฮอร์โมนไทรอยด์ในผู้ป่วย euthyroid⁶

ผลตรวจฮอร์โมนไทรอยด์	ระยะเวลาที่ได้รับยา amiodarone	
	ช่วง 3 เดือนแรก	มากกว่า 3 เดือน
ระดับ T_4	เพิ่มขึ้น	เพิ่มขึ้นเล็กน้อย หรือมีระดับปกติ ค่อนข้างสูง
ระดับ T_3	ลดลง	ลดลง หรือมีระดับปกติ ค่อนข้างต่ำ
ระดับ TSH	เพิ่มขึ้น (อาจเพิ่มขึ้นถึง 20 mU/l)	กลับเข้าสู่ระดับปกติ

การรักษาภาวะ amiodarone-induced hypothyroidism ทำได้โดยการให้ยา L-thyroxine เพื่อทดแทนและไม่จำเป็นต้องหยุดยา amiodarone หากผู้ป่วยไม่มีอาการของ hypothyroidism โดยมีระดับ TSH สูง แต่ระดับ T_4 ปกติ ควรปรึกษาผู้เชี่ยวชาญด้านต่อมไร้ท่อเพื่อพิจารณาถึงความจำเป็นในการรักษาด้วยยา L-thyroxine ขนาดยาที่แนะนำ คือ 25-50 ไมโครกรัมต่อวัน โดยปรับขนาดยาครั้งละ 12.5-50 ไมโครกรัมต่อวัน แล้วตรวจติดตามค่าการทำงานของฮอร์โมนไทรอยด์ทุก 4-6 สัปดาห์¹⁻⁶

ในผู้ป่วยรายนี้หลังจากตรวจพบภาวะ amiodarone-induced hypothyroidism เมื่อวันที่ 6 สิงหาคม 2562 แพทย์จึงให้หยุดยา amiodarone และให้ L-thyroxine (100 mcg) ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า (700 ไมโครกรัมต่อสัปดาห์) ซึ่งขนาดยาค่อนข้างสูงกว่าขนาดยาที่แนะนำ จากนั้นวันที่ 8 ตุลาคม 2562 ได้ตรวจติดตามระดับฮอร์โมนไทรอยด์อีกครั้ง พบภาวะ hyperthyroidism แพทย์จึงลดขนาดยา L-thyroxine (100 mcg) เป็นครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า ทุกวันจันทร์ อังคาร พฤหัสบดี ศุกร์ และเสาร์ และหยุดรับประทานยาวันพุธและวันอาทิตย์ (500 ไมโครกรัมต่อสัปดาห์) เฉลี่ยลดลงประมาณ 28.57 ไมโครกรัมต่อวัน ซึ่งสอดคล้องตามแนวทางการรักษาข้างต้น จากนั้นตรวจติดตามระดับฮอร์โมนไทรอยด์ทุก 4-6 สัปดาห์ เมื่อเข้าสู่ภาวะ euthyroid แล้ว แนะนำให้ตรวจติดตามระดับฮอร์โมนไทรอยด์ทุก 6 เดือน

ในส่วนของภาวะต่อมไทรอยด์เป็นพิษ (thyrotoxicosis) จากยา amiodarone นั้น พบได้น้อยกว่าการเกิด hypothyroidism โดยจะพบระดับ TSH ต่ำกว่าปกติ ในขณะที่ระดับ T_4 และระดับ T_3 สูงกว่าปกติ มักจะไม่พบอาการของต่อมไทรอยด์เป็นพิษ เนื่องจากผลการปิดกั้น beta-receptors ของยา amiodarone แต่ผู้ป่วยอาจมีการลดลงของน้ำหนักตัวหรือพบความจำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงขนาดยา warfarin ให้กับผู้ป่วย เนื่องจากระดับฮอร์โมนไทรอยด์ที่สูงขึ้นมีผลเพิ่มการทำลายปัจจัยการแข็งตัวของเลือดทำให้ต้องการ

ยา warfarin ในขนาดที่ต่ำลง การรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษจาก amiodarone นั้น หากผู้ป่วยมีประวัติโรคของต่อมไทรอยด์มาก่อน ควรหยุดยา amiodarone และทำการรักษาด้วยยาต้านการทำงานของต่อมไทรอยด์ เช่น methimazole, propylthiouracil ในขนาดสูงสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการเข้าได้กับภาวะต่อมไทรอยด์อักเสบ (thyroiditis) เช่น พบต่อมโต แข็ง กดเจ็บ และมีไข้ร่วมด้วย อาจรักษาด้วยการให้ยาในกลุ่ม corticosteroids แต่สำหรับผู้ป่วยส่วนใหญ่แล้วภาวะไทรอยด์เป็นพิษมักไม่สามารถแบ่งได้ชัดเจนว่าเป็นแบบใดในสองแบบข้างต้น มีการแนะนำโดย Goldschlager¹ ให้ทำการรักษาโดยเริ่มทั้งยาต้านการทำงานของต่อมไทรอยด์ และยาในกลุ่ม corticosteroids ไปพร้อมกัน หากผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 1-2 สัปดาห์ พิจารณาหยุดยาต้านการทำงานของต่อมไทรอยด์ได้ ในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะควรหยุดยา amiodarone หากเกิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษและพิจารณาการรักษาด้วยยาต้านภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะอื่น หรือพิจารณาการรักษาโดยใช้ยาคุมอัตราการเต้นของหัวใจแทน

ข้อเสนอแนะ

จากการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวจึงไม่แนะนำให้มีการตรวจผลทางห้องปฏิบัติการของ T_3 , T_4 และ TSH ในช่วง 3 เดือนแรกที่เริ่มใช้ยา amiodarone แต่ควรตรวจก่อนเริ่มยา amiodarone และหลังจากเริ่มยาไปแล้ว 3 เดือน ซึ่งจะมีประโยชน์ในการทำให้ทราบถึงสมดุลใหม่ในการทำงานของต่อมไทรอยด์ที่เกิดขึ้นที่ได้รับยาไปแล้วอย่างน้อย 3 เดือน จากนั้นแนะนำให้ติดตามการทำงานของต่อมไทรอยด์ทุก 6 เดือน¹

REFERENCES

1. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1250-1259.
2. Van Erven L, Schalij MJ. Amiodarone: an effective antiarrhythmic drug with unusual side effects. *Heart* 2010; 96: 1593-1600.
3. Singla S, Karam P, Deshmukh AJ, et al. Review of contemporary antiarrhythmic drug therapy for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012; 17: 12-20.
4. Jafari-Fesharaki M, Scheinman MM. Adverse effects of amiodarone. *PACE* 1998; 21 (part I): 108-120.
5. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction: 2018. *Eur Thyroid J* 2018; 7: 55–66.
6. Shashithey K, Narayana, David R, Woods Christoher J, et al. Management of amiodarone-related thyroid problems. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011; 2(3): 115-126.