

Amiodarone: Pharmacology and Therapeutic Uses in Atrial Fibrillation

รศ. ดร. ภก. อรัญช์ เจษฎาญาณเมธา
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากการอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านจะสามารถ

1. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยา amiodarone
2. อธิบายเภสัชจลนศาสตร์ของยา amiodarone
3. อธิบายข้อบ่งใช้และขนาดของยา amiodarone

บทนำ

ยาต้านภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (antiarrhythmics) กลุ่มที่ III ตามการแบ่งของ Vaughan Williams ประกอบด้วยยาหลายตัวด้วยกันที่ได้รับการขึ้นทะเบียนเพื่อจำหน่ายในประเทศต่างๆ ทั้งสหรัฐอเมริกาและในทวีปยุโรป เช่น amiodarone, sotalol, ibutilide, dofetilide และ dronedarone ในปัจจุบันมียาต้านภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะกลุ่มที่ III อีกหลายตัวที่กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาทั้งในห้องปฏิบัติการและทางคลินิกเพื่อใช้รักษาผู้ป่วยภาวะ atrial fibrillation (AF) ในประเทศไทย ยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนกับองค์การอาหารและยาเพื่ออนุญาตจำหน่ายในประเทศมีอยู่เพียง 2 ตัว คือ amiodarone และ dronedarone¹ โดย amiodarone เป็นยาที่ใช้มายาวนาน การศึกษาในผู้ป่วยภาวะ AF พบว่า amiodarone มีประสิทธิภาพดีในการคงไว้ซึ่ง sinus rhythm แต่มีผลไม่พึงประสงค์ค่อนข้างมาก และเภสัชจลนศาสตร์ของยาซับซ้อน ในบทความนี้มุ่งเน้น ให้เภสัชกรมีความเข้าใจในเภสัชวิทยาและการนำไปใช้ทางคลินิกของยา amiodarone เพื่อสามารถให้บริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยได้รับยา amiodarone ได้อย่างถูกต้องเหมาะสม

กลไกการออกฤทธิ์

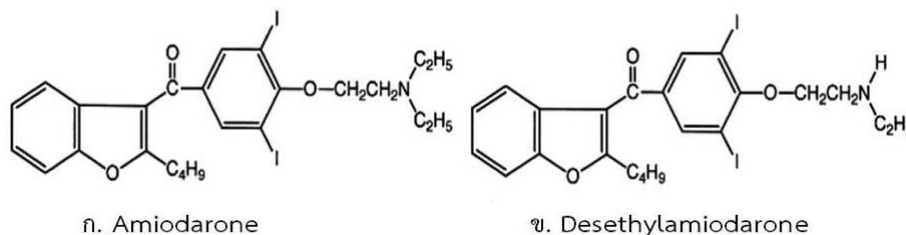
Amiodarone ถูกสังเคราะห์ขึ้นในประเทศเบลเยียมในช่วง ค.ศ. 1960 เพื่อเป็นยาขยายหลอดเลือดใช้รักษาภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบ แต่ต่อมาพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และถูกนำมาใช้เป็นยาต้านภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะโดยประเทศต่างๆ ในทวีปยุโรป ยา amiodarone ในรูปยารับประทานได้รับการอนุญาตจำหน่ายจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา ในช่วง ค.ศ. 1980 และในรูปยาฉีดเมื่อ ค.ศ. 1995²⁻⁵ มีการใช้ amiodarone เป็นยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะอย่างแพร่หลาย เนื่องจากมีประสิทธิภาพดีในการรักษาทั้ง supraventricular และ ventricular arrhythmias มีผลทำให้เกิด

ventricular proarrhythmia เช่น torsade de pointes (TdP) น้อยมาก อีกทั้งยังไม่มีฤทธิ์ลดแรงในการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (negative inotropic effects) จึงสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวซึ่งมักเป็นโรคที่พบร่วมกับภาวะ AF มีรายงานว่า amiodarone เป็นยาที่ได้รับการสั่งใช้บ่อยที่สุดในการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ^{5,6} และมีผลการศึกษานับสนุนว่า amiodarone เป็นยาต้านภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดในหนึ่งในการคงไว้ซึ่ง sinus rhythm ในผู้ป่วยภาวะ AF ถึงแม้จะไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนเพื่อจำหน่ายในข้อบ่งใช้เพื่อการรักษาผู้ป่วยภาวะ AF โดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาก็ตาม⁵

ยา amiodarone เป็นอนุพันธ์ benzofuran ที่มี iodine 2 อะตอมในโมเลกุล อยู่ในรูปเกลือ hydrochloride สูตรทางเคมี คือ $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$ เมื่อเข้าสู่ร่างกาย amiodarone จะเกิดการเปลี่ยนแปลงได้สารกึ่งกลางหลายตัว แต่ตัวที่มีฤทธิ์เช่นเดียวกับ amiodarone คือ desethylamiodarone (DEA)³ โครงสร้างทางเคมีของ amiodarone และ DEA แสดงดังรูปที่ 1 ยา amiodarone ถูกจัดเป็นยาต้านภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะกลุ่มที่ III ตามการแบ่งของ Vaughn Williams⁷ เนื่องจากยับยั้งการผ่านออกจากเซลล์ของโปแตสเซียมไอออน มีผลทำให้ระยะเวลา repolarization ของเซลล์, ระยะเวลาของศักย์ไฟฟ้าขณะเซลล์ถูกกระตุ้น (action potential duration; APD) และระยะเวลาของความต้านทานต่อการถูกกระตุ้น (effective refractory period; ERP) ยาวนานขึ้น ซึ่งเป็นกลไกสำคัญในการออกฤทธิ์รักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะของยาต้านภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะกลุ่มที่ III อย่างไรก็ตาม เป็นที่ทราบกันว่า amiodarone มีกลไกการออกฤทธิ์อื่นๆ อีก ได้แก่ การออกฤทธิ์ปิดกั้นช่องผ่านโซเดียม และแคลเซียม อีกทั้งลดการกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติกโดยยับยั้งการออกฤทธิ์ผ่านทั้ง alpha- และ beta-adrenergic receptors แบบไม่แข่งขัน (non-competitive inhibition) จึงทำให้ amiodarone เป็นยาต้านภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีฤทธิ์ครบทั้ง 4 กลุ่ม ตามการแบ่งของ Vaughn Williams^{5,8} นอกจากนี้ ผลการศึกษาในห้องปฏิบัติการยังชี้ให้เห็นอีกว่า amiodarone ยังสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ thyroid hormone ได้อีกด้วย^{5,9-12} ดังนั้น กลไกสำคัญที่ทำให้ amiodarone มีประสิทธิภาพดีในการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะคงเป็นผลจากการออกฤทธิ์ผ่านหลายกลไกมากกว่าที่จะเป็นเพียงกลไกเดียว

ผลต่อการนำไฟฟ้าของเนื้อเยื่อหัวใจ

การศึกษาผลของการให้ยา amiodarone โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งเดียวในขนาดสูง ซึ่งเป็นผลการออกฤทธิ์แบบเฉียบพลัน (acute effect) เปรียบเทียบกับการให้ยาโดยการรับประทานอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลาหนึ่ง ซึ่งจัดเป็นฤทธิ์ในระยะยาว (chronic effect) พบว่าก่อให้เกิดผลทางเภสัชวิทยาทั้งที่คล้ายคลึงและแตกต่างกันหลายประการ ดังแสดงในตารางที่ 1^{11,12} จากตารางที่ 1 เมื่อให้ยา amiodarone โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดสูง พบการเพิ่มขึ้นของระยะเวลาความต้านทานต่อการกระตุ้น (effective refractory period; ERP) ของเนื้อเยื่อ atrioventricular (AV) node และการเพิ่มขึ้นของระยะเวลาการนำไฟฟ้าจาก AV node มายัง His bundle (intranodal conduction) แต่มีผลน้อยมากต่อระยะ ERP ของเนื้อเยื่อ atrium, ventricle หรือ Purkinje fiber และไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระยะเวลาช่วง QRS complex และ



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ (ก) amiodarone และ (ข) desethylamiodarone

ตารางที่ 1 ผลทางเภสัชวิทยาจากการให้ยา amiodarone โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งเดียวและการรับประทานอย่างต่อเนื่อง*

ผลทางเภสัชวิทยา	การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น	
	เมื่อให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	เมื่อให้โดยการรับประทาน
ผลปิดกั้นช่องเปิดโซเดียมไอออนในสภาวะที่ไม่ตอบสนองต่อการถูกกระตุ้น (inactivated state)	++	+++
ผลการปิดกั้นช่องผ่านแคลเซียม	+++	+++
ผลการยับยั้ง alpha- และ beta-adrenergic receptors	+	+
	(ออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า)	
อัตราเร็วของ phase 4 depolarization ของ sinus node (diastolic depolarization)	-	---
ระยะเวลาความต้านทานต่อการถูกกระตุ้น (effective refractory period) ของเนื้อเยื่อ atrioventricular node (AV node)	+++	+++
ระยะเวลาของศักยไฟฟ้าขณะเซลล์ถูกกระตุ้นในเนื้อเยื่อ atrium และ ventricle (prolongation of action potential duration)	+	+++
ระยะเวลาความต้านทานต่อการถูกกระตุ้น (effective refractory period) ของเนื้อเยื่อ atrium	+	+++
ระยะเวลาความต้านทานต่อการถูกกระตุ้น (effective refractory period) ของเนื้อเยื่อ ventricle	+	+++
ระยะเวลาช่วง QRS interval	+	++
ระยะเวลาของช่วง QTc interval	0/+	+++
ระยะเวลาของการนำสัญญาณไฟฟ้าจาก atrium มายัง His bundle (intranodal conduction)	+++	++
ระยะเวลาของการนำสัญญาณไฟฟ้าจาก His bundle มายัง ventricle (intraventricular conduction)	-	+
อัตราการเต้นของหัวใจ	0/-	--

* ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 8

เครื่องหมาย: + หมายถึง เพิ่มขึ้น, - หมายถึง ลดลง, 0 หมายถึง ไม่มีผล, โดยจำนวนเครื่องหมายบ่งบอกถึงระดับการเปลี่ยนแปลง

QT-interval เชื่อว่าผลดังกล่าวมาจากการปิดกั้นช่องผ่านโซเดียมที่อยู่ในสภาวะไม่ตอบสนองต่อการถูกกระตุ้น การปิดกั้นช่องผ่านแคลเซียม และการยับยั้ง alpha- และ beta-adrenergic receptors ซึ่งเกิดขึ้นได้ค่อนข้างรวดเร็วจากการให้ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ไม่พบสาร DEA เมื่อให้ amiodarone ฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพียงครั้งเดียว เมื่อให้ยา amiodarone อย่างต่อเนื่องโดยการรับประทาน นอกจากฤทธิ์ยับยั้งการนำส่งสัญญาณไฟฟ้าผ่าน AV node แล้วยังพบว่า ยามีฤทธิ์เพิ่ม APD และ ERP ของเนื้อเยื่อ atrium, ventricle และ Purkinje fiber อย่างมาก แตกต่างจากเมื่อให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ Desai และคณะ¹¹ ได้อธิบายความแตกต่างดังกล่าวว่า การออกฤทธิ์ของ amiodarone ต่อเนื้อเยื่อเหล่านี้ อาจจำเป็นต้องอาศัยการให้ยาเป็นระยะเวลาเวลานาน เพื่อให้ยา amiodarone และ DEA ได้แทรกซึมเข้าออกฤทธิ์ในเนื้อเยื่อต่างๆ เหล่านี้ได้เพียงพอ ดังนั้น การให้ยาโดยการรับประทานอย่างต่อเนื่องจึงมีผลต่อการนำไฟฟ้าของเนื้อเยื่อเหล่านี้สูงกว่าการให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพียงครั้งเดียว¹¹

จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการศึกษาผลทางเภสัชวิทยาของ amiodarone ต่อคุณสมบัติในการนำไฟฟ้าของเนื้อเยื่อหัวใจทั้งในระยะเฉียบพลันและในระยะยาว Kodama และคณะ¹⁰ พบว่าการให้ amiodarone เข้าทางหลอดเลือดดำในขนาดสูงและโดยการรับประทานจะมีผลปิดกั้น fast sodium channel ที่อยู่ในสภาวะไม่ตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น (inactivated state) มีผลลดความเร็วในการนำไฟฟ้าของเนื้อเยื่อที่มีลักษณะเป็น fast response cells เช่น เซลล์ของ atrium, ventricle และ Purkinje fibers ทำให้ความชันใน phase 0 ของศักย์ไฟฟ้าขณะเซลล์ถูกกระตุ้นลดน้อยลง ซึ่งสอดคล้องกับผลที่สังเกตพบว่า ระยะเวลาของศักย์ไฟฟ้าขณะเซลล์ถูกกระตุ้นและอัตราเร็วในการนำไฟฟ้าของเนื้อเยื่อต่างๆ เหล่านี้ลดลง การยับยั้ง fast sodium channels ของ amiodarone นี้มีลักษณะแบบ use-dependent inhibition ดังนั้น ผลการยับยั้งของยาจะเพิ่มขึ้นเมื่อมีการกระตุ้นเซลล์ด้วยอัตราเร็วที่สูงขึ้น (ซึ่งพบในภาวะที่เกิด tachycardia) และ เมื่อความเข้มข้นของยาในเนื้อเยื่อสูงมากขึ้น (concentration-dependent inhibition) จากการได้รับยาอย่างต่อเนื่อง

ยา amiodarone สามารถยับยั้งการไหลเข้าสู่เซลล์ของ calcium ions ผ่านทาง L-type calcium channel ในลักษณะ use-dependent และ concentration-dependent inhibition การปิดกั้น calcium channel มีผลลดอัตราเร็วของ diastolic depolarization ของเนื้อเยื่อที่ประกอบด้วย slow-response cells เช่น sinoatrial (SA) node และ AV node ซึ่ง calcium เป็นไอออนหลักในการก่อให้เกิดศักย์ไฟฟ้าของเซลล์ จึงทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลงและการนำไฟฟ้าผ่าน AV node ช้าลง (ระยะเวลาของช่วง PR interval ยาวนานขึ้นใน electrocardiogram) ซึ่งผลยับยั้ง beta-adrenergic receptors โดย amiodarone ที่ SA และ AV node นี้ช่วยเสริมฤทธิ์ลดอัตราการเต้นของหัวใจ จนอาจทำให้พบภาวะหัวใจเต้นช้าเกินจากการใช้ยา amiodarone ในผู้ป่วยได้^{9,10}

ยา amiodarone มีฤทธิ์ยับยั้งการไหลของ potassium ion ผ่านเข้าและออกจากเซลล์ ช่องผ่านของ potassium ions พบมากกว่า 6 ชนิดในเซลล์ของเนื้อเยื่อหัวใจ แบ่งเป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ (1) ช่องผ่านที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงของศักย์ไฟฟ้า (voltage-gated channels) การไหลผ่านของ

potassium ions เหนี่ยวนำให้เกิดการไหลของกระแสไฟฟ้าผ่านเข้าหรือออกหลายชนิด คือ delayed rectifier current (i_K), transient outward current (i_{to}) และ inward rectifier current (i_{K1}) และ (2) ช่องผ่านที่ตอบสนองต่อการรวมตัวของ ligand กับตัวรับบนผนังเซลล์ (ligand-gated channels) เช่น muscarinic acetylcholine receptor-operated potassium channel, ATP-sensitive potassium channel และ sodium-activated potassium channel เป็นต้น สำหรับ delayed rectifier current (i_K) ยังประกอบด้วยกระแสไฟฟ้าสองส่วน คือ rapidly-activating delayed rectifier current (i_{Kr}) และ slowly-activating delayed rectifier current (i_{Ks}) พบว่า amiodarone สามารถยับยั้งการไหลออกของ potassium ions ผ่านทั้ง i_{Kr} และ i_{Ks} ที่ระดับความเข้มข้นต่ำซึ่งพบได้จากการให้ยาในขนาดที่ทำการรักษา จึงมีผลเพิ่มระยะเวลาของศักย์ไฟฟ้าขณะเซลล์ถูกกระตุ้น (action potential duration; APD) และเพิ่มระยะเวลาของช่วง ERP ให้ยาวนานขึ้นจากการเพิ่มขึ้นของระยะเวลาใน phase 3 (repolarization phase) ของศักย์ไฟฟ้าขณะเซลล์ถูกกระตุ้น ซึ่งเป็นกลไกสำคัญหนึ่งในการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะของ amiodarone ผลการปิดกั้น potassium channel พบได้เมื่อให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แต่ผลจะเด่นชัดกว่าเมื่อให้ยาอย่างต่อเนื่อง ทำให้ประสิทธิภาพของ amiodarone ซึ่งใช้ในผู้ป่วย AF เพื่อ cardioversion กลับเข้าสู่ sinus rhythm จึงอาจไม่สูงนักในช่วงแรกๆ ของการรักษา แต่ประสิทธิภาพของยาจะสูงขึ้นเมื่อให้ยาอย่างต่อเนื่อง^{10,12}

เมื่อให้ amiodarone อย่างต่อเนื่องจะมีผลเพิ่มระยะเวลาของช่วง QT interval ได้เช่นเดียวกับยาต้านภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะกลุ่ม III อื่นๆ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาทางคลินิกพบว่า amiodarone ก่อให้เกิด ventricular proarrhythmia เช่น torsade de pointes (TdP) น้อยมาก (อุบัติการณ์น้อยกว่าร้อยละ 1) เมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่มเดียวกัน^{5,9} ทั้งนี้อาจอธิบายได้ด้วยความแตกต่างในการออกฤทธิ์ของ amiodarone กับยาอื่นๆ ในกลุ่มเดียวกัน เนื่องจากโดยปกติแล้วการยับยั้งช่องผ่านโพแทสเซียมของยาในกลุ่มที่ III มีลักษณะที่เรียกว่า reverse-use dependence ซึ่งหมายความว่า การยับยั้งช่องผ่านโพแทสเซียมของยาในกลุ่มนี้จะลดน้อยลง เมื่ออัตราการเต้นของหัวใจหรือความถี่ของการถูกกระตุ้นด้วยสัญญาณไฟฟ้าเพิ่มขึ้น ทำให้ประสิทธิภาพของยาในการเพิ่มระยะเวลา repolarization ของเซลล์ลดน้อยลงด้วย ดังนั้น ยาจึงมีประสิทธิภาพน้อยลงในการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีอัตราการกระตุ้นเซลล์ด้วยสัญญาณไฟฟ้าในอัตราเร็วที่สูงเช่นที่พบในภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ในขณะที่ภาวะที่มีอัตราการกระตุ้นของสัญญาณไฟฟาลดน้อยลง ยากลุ่มที่ III กลับออกฤทธิ์ได้มากขึ้น ทำให้ช่วงระยะเวลา repolarization ยาวนานขึ้น ซึ่งอาจทำให้ pause-dependent after-depolarization เกิดได้มากขึ้น จึงเพิ่มโอกาสของการเกิด torsade de points (TdP) ได้จากการใช้ยาในกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตาม amiodarone แตกต่างจากยาใน class III ตัวอื่นๆ ซึ่งฤทธิ์ในการยับยั้ง potassium channel ไม่มีลักษณะของ reverse use dependence¹³ ทำให้ผลของ amiodarone ต่อระยะเวลา repolarization และ APD ค่อนข้างสม่ำเสมอไม่ว่าอัตราการกระตุ้นด้วยสัญญาณไฟฟ้าจะมีความถี่เท่าใดก็ตาม ดังนั้น amiodarone จึงลดความแตกต่างของเวลาที่เซลล์มีความต้านทานต่อการถูกกระตุ้น (dispersion of refractoriness) ใน

ส่วนต่างๆ ของเนื้อเยื่อหัวใจได้ดี นอกจากนี้ เนื่องจาก amiodarone มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอื่นๆ ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ดังนั้น ถึงแม้ว่ายา amiodarone จะทำให้ระยะเวลาของ QT interval ยาวนานขึ้น แต่พบการเกิด TdP ในผู้ป่วยที่ใช้ amiodarone น้อยมาก⁹

ผลต่อการออกฤทธิ์ของไทรอยด์ฮอร์โมน

ในโมเลกุลของ amiodarone ประกอบด้วย iodine อยู่ 2 อะตอม คิดเป็นร้อยละ 37.5 ของน้ำหนักโมเลกุลทั้งหมด ดังนั้น ยา amiodarone 200 มิลลิกรัม ประกอบด้วย iodine 75 มิลลิกรัม⁹ และประมาณ 7 มิลลิกรัมของ iodine จะถูกปลดปล่อยออกมาในรูปอิสระซึ่งเป็นปริมาณที่มากเมื่อเทียบกับความต้องการ iodine ในแต่ละวัน (150-200 ไมโครกรัม)¹³ ลักษณะโครงสร้างของ amiodarone มีความคล้ายคลึงกับไทรอยด์ฮอร์โมน ฤทธิ์ของ amiodarone เมื่อให้ในระยะยาวคล้ายคลึงกับการเกิดภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ เช่น ทำให้ระยะเวลาของศักย์ไฟฟ้าขณะเซลล์ถูกกระตุ้น และ ERP ยาวนานขึ้น จึงทำให้เกิดการศึกษาผลของ amiodarone ต่อการออกฤทธิ์ของไทรอยด์ฮอร์โมนอย่างต่อเนื่อง

Kodama และคณะ¹⁰ ได้อธิบายผลของยา amiodarone ต่อไทรอยด์ฮอร์โมนไว้ 3 กลไก คือ (1) การยับยั้งการเปลี่ยน thyroxine (T₄) เป็น triiodothyronine (T₃) ในอวัยวะส่วนปลาย โดยพบว่าการให้ยา amiodarone ทำให้ระดับของ T₃ ลดต่ำลง ในขณะที่ระดับ T₄ และ reverse T₃ (rT₃) ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ T₄ เป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์มีระดับเพิ่มขึ้น พร้อมกับการเพิ่มขึ้นของระดับ thyroid-stimulating hormone (TSH) การศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่า amiodarone และ DEA สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ thyroxine 5'-deiodinase ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน T₄ ไปเป็น T₃ ได้ (2) amiodarone สามารถยับยั้งการผ่านเข้าสู่เซลล์ของ T₃ ทำให้ระดับของ T₃ ภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจลดต่ำลง (3) amiodarone และ DEA ยับยั้งการรวมตัวของ T₃ กับตัวรับภายในนิวเคลียส (T₃ nuclear receptor) ทำให้ T₃ ออกฤทธิ์ได้น้อยลง โดยพบว่า DEA มีฤทธิ์ในการยับยั้งการรวมตัวของ T₃ กับตัวรับภายในนิวเคลียสได้ดีกว่า amiodarone ซึ่งผลในการยับยั้งการออกฤทธิ์ของ T₃ นี้ อาจทำให้ amiodarone มีฤทธิ์ต่อการแสดงออกของสารพันธุกรรมต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับช่องผ่านไอออน หรือ โปรตีนอื่นๆ ได้ ซึ่งผลดังกล่าวของ amiodarone ต่อการทำงานของไทรอยด์ฮอร์โมนนั้นยังไม่เป็นที่สรุปแน่ชัด และยังคงต้องมีการศึกษาต่อไป

ผลต่อพลวัตรระบบไหลเวียนเลือดและสมรรถนะในการบีบตัวไล่เลือดของหัวใจห้องล่างซ้าย

ยาต้านภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะหลายๆ ตัวไม่สามารถนำมาใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวได้ เนื่องจากมีฤทธิ์ลดการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย ทำให้สมรรถนะในการบีบตัวไล่เลือดของหัวใจห้องล่างซ้ายลดต่ำลง เช่น ยาต้านภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในกลุ่ม I เป็นต้น และเนื่องจากยา amiodarone มีฤทธิ์

ยับยั้งการผ่านเข้าสู่เซลล์ของ sodium, calcium และยับยั้งการออกฤทธิ์ผ่าน beta-receptors จึงคาดว่ายาอาจมีผลลดสมรรถนะในการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายได้เช่นกัน แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า amiodarone เมื่อให้โดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ มีฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือดส่วนปลายทำให้ความดันเลือดลดลง (โดยอาจเป็นผลมาจากตัวทำละลายที่ใช้ในการผลิตยา ได้แก่ polysorbate 80 และ benzyl alcohol) สามารถลดปริมาตรของเลือดที่ไหลกลับเข้าสู่หัวใจ (preload) ลดแรงต้านในการไหลของเลือดออกจากหัวใจ (afterload) ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของปริมาตรเลือดที่ออกจากหัวใจ (cardiac output) ลดแรงดันที่เกิดขึ้นจากการไหลของเลือดกลับเข้าสู่หัวใจ (left ventricular diastolic pressure) ได้ นอกจากนี้ ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยา amiodarone เพื่อป้องกันภาวะ ventricular arrhythmias โดยการรับประทานอย่างต่อเนื่อง พบว่า amiodarone ไม่ได้ลดสมรรถนะในการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายเมื่อพิจารณาจาก left ventricular ejection fraction (LVEF) และเพิ่มค่า LVEF ได้ถึงร้อยละ 40¹²

เภสัชจลนศาสตร์

ยา amiodarone มีเภสัชจลนศาสตร์ค่อนข้างซับซ้อน เนื่องจากโครงสร้างของโมเลกุลมีความสามารถในการละลายในเนื้อเยื่อไขมันได้ค่อนข้างสูง (high lipophilicity) โดยพบว่า เมื่อให้โดยการรับประทานค่าอรรถชีวประโยชน์ของยา (bioavailability) ค่อนข้างต่ำ พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 22 ถึงร้อยละ 56¹¹ เนื่องจากปัญหาการดูดซึมและพบการทำลายยาที่ผนังลำไส้และตับ (first-pass metabolism) นอกจากนี้ การดูดซึมของยาค่อนข้างช้าและแปรผันมากโดยพบระดับสูงสุดในพลาสมาภายหลังให้ยาได้ตั้งแต่ 2-12 ชั่วโมง ซึ่งแสดงถึงความแตกต่างในการดูดซึมยาของแต่ละบุคคลค่อนข้างสูง

ยา amiodarone และ DEA สามารถรวมตัวกับโปรตีนในพลาสมาได้ดีมาก (ร้อยละ 98 ของยาที่พบในพลาสมา) และละลายในไขมันได้ดี จึงไม่สามารถกำจัดออกได้ด้วยการทำ dialysis นอกจากนี้ ยา amiodarone ยังมีค่าปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution) ในร่างกายสูงมากถึง 66 ลิตรต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว หรือมากกว่า 5000 ลิตร^{5,11,12} เนื่องจาก amiodarone และสารกึ่งกลาง DEA สามารถกระจายตัวเข้าสู่ผนังเซลล์ของเม็ดเลือดแดงและเนื้อเยื่อต่างๆ พบความเข้มข้นของยา amiodarone และ DEA สูงในอวัยวะต่างๆ เช่น ตับ ปอด ผิวหนัง และเนื้อเยื่อไขมัน¹² ความเข้มข้นของยาในเนื้อเยื่อหัวใจสูงกว่าที่พบในพลาสมาได้ถึง 10-50 เท่า เมื่อให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ยาจะกระจายตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆ อย่างรวดเร็ว ทำให้ระดับยาในพลาสมาต่ำลงรวดเร็ว โดยพบว่าระดับยาลดลงถึงร้อยละ 10 จากค่าระดับยาสูงสุดในพลาสมาเมื่อเวลาผ่านไปเพียง 30-45 นาทีหลังการให้ยาลิ้นสุดลง¹¹ ดังนั้น ระดับยาในพลาสมาจึงไม่มีความสัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ของยาทั้งในด้านประสิทธิภาพและการก่อให้เกิดผลไม่พึงประสงค์จากยา⁵ เมื่อให้ยาโดยการรับประทานเพื่อหวังผลการรักษาในระยะยาว การเริ่มต้นออกฤทธิ์ของยาจะช้ามากเนื่องจากยามีปริมาตรของการกระจายตัวสูง จึงจำเป็นต้องให้ยาเริ่มต้นในขนาดสูง (loading dose) เพื่อให้ยาสามารถออกฤทธิ์ได้เร็วขึ้น¹²

ตับเป็นอวัยวะสำคัญในการเปลี่ยนแปลงยา amiodarone โดยการทำงานของ cytochrome P450 (CYP450) 3A4¹⁴ ได้สารกึ่งกลาง (metabolites) หลายตัว แต่ตัวที่มีปริมาณสูงสุดและยังมีฤทธิ์เช่นเดียวกับ amiodarone คือ N-desethylamiodarone (DEA) โดย DEA มีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดออกจากร่างกายยาวนานกว่า amiodarone ทั้ง amiodarone และ DEA ไม่ถูกกำจัดออกจากร่างกายทางไต (พบในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงน้อยกว่าร้อยละ 1 ในปัสสาวะ) จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง⁵ เมื่อให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดออกจากร่างกายอยู่ในช่วง 3-20 ชั่วโมง แต่เมื่อให้ยาอย่างต่อเนื่องค่าครึ่งชีวิตจะยาวนานเพิ่มขึ้นเป็น 14-53 วัน พบว่าเมื่อมีการหยุดให้ยา ลักษณะการกำจัดยาจะแบ่งเป็น 2 ระยะ คือ ในช่วง 3-10 วันแรก ระดับยาในพลาสมาจะลดลงร้อยละ 50 ตามด้วยการเพิ่มขึ้นของระดับยาในพลาสมา เนื่องจากการกระจายตัวของยากลับจากเนื้อเยื่อต่างๆ เข้าสู่พลาสมา โดยค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาออกจากพลาสมาในระยะที่สองนี้อาจยาวนานได้ถึง 53 วัน และในบางการศึกษารายงานไว้ 142 วัน⁵ และสามารถตรวจพบ amiodarone หรือ DEA ภายหลังจากหยุดยาไปแล้วได้ถึง 9 เดือน¹²

ข้อบ่งใช้ใน atrial fibrillation และขนาดยา

การทำ pharmacological cardioversion

การศึกษาแบบ meta-analysis โดย Chevalier และคณะ¹⁵ รวบรวมการศึกษา 6 การศึกษาซึ่งเปรียบเทียบ amiodarone กับยาหลอก (ผู้ป่วย 595 ราย) และ 7 การศึกษาเปรียบเทียบ amiodarone กับยาในกลุ่ม Ic (ผู้ป่วย 579 ราย) โดยเป็นผู้ป่วยที่เกิดภาวะ AF มาไม่เกิน 7 วัน พบว่า amiodarone มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาหลอกเมื่อประเมินที่ 1-2 ชั่วโมง แต่ประสิทธิภาพในการ cardioversion สูงกว่ายาหลอกเมื่อประเมินที่ช่วงเวลา 6-8 ชั่วโมง และที่ 24 ชั่วโมงภายหลังได้รับยา ในการเปรียบเทียบกับยากกลุ่ม Ic พบว่า amiodarone ประสิทธิภาพด้อยกว่ายากกลุ่ม Ic เมื่อประเมินที่เวลา 8 ชั่วโมง แต่ไม่พบความแตกต่างเมื่อประเมินที่ 24 ชั่วโมงภายหลังได้รับยา ซึ่งชี้ให้เห็นว่า amiodarone มีประสิทธิภาพในการเหนี่ยวนำให้เกิด cardioversion แต่การออกฤทธิ์ค่อนข้างช้าและช้ากว่ายาในกลุ่ม Ic

แนวปฏิบัติแนะนำการใช้ยา amiodarone เพื่อเหนี่ยวนำ cardioversion ในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ หรือ โรคหัวใจล้มเหลว ซึ่งเป็นข้อห้ามใช้ของยาอื่นๆ เช่น flecainide, propafenone และ dofetilide^{16,17} โดยสามารถให้ทั้งการรับประทานและฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ขนาดยาที่แนะนำ คือ รับประทาน 600-800 มิลลิกรัมต่อวัน จนได้ขนาดรวม 10 กรัม จากนั้นลดขนาดยาเหลือ 200 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ 150 มิลลิกรัม ใช้เวลา 10 นาที ตามด้วยการให้ยาอย่างต่อเนื่องในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อนาที เป็นเวลา 6 ชั่วโมง จากนั้นลดขนาดในการให้ลงเหลือ 0.5 มิลลิกรัมต่อนาที เป็นเวลา 18 ชั่วโมง¹⁶

การให้ยา ก่อน direct current cardioversion (DCC)

Opolski และคณะ¹⁸ รายงานการศึกษาการใช้ amiodarone ก่อนการทำ DCC ในผู้ป่วย persistent AF ที่ล้มเหลวจากการกลับสู่ sinus rhythm ด้วยการทำให้ DCC มาก่อนหน้า ขนาดของยา amiodarone ที่ให้ก่อนการทำ DCC คือ 10-15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว โดยให้ยาทุกวันจนกระทั่งได้ขนาดยาสะสม (cumulative dose) เท่ากับ 6 กรัม พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 18 กลับคืนสู่ sinus rhythm ก่อนการทำ DCC และอีกร้อยละ 59 เกิด cardioversion ภายหลังจากได้รับยา DCC เนื่องจากการศึกษา นี้ไม่มีกลุ่มควบคุม จึงไม่อาจสรุปได้ว่ายา amiodarone มีประสิทธิภาพในการเพิ่มอัตราความสำเร็จของการเหนี่ยวนำ cardioversion ด้วย DCC

Capucci และคณะ¹⁹ ศึกษาการให้ amiodarone หรือ diltiazem ให้กับผู้ป่วย 1 เดือนก่อนการทำ DCC เปรียบเทียบกับการให้สารละลายกลูโคส-อินซูลิน-โปแตสเซียม 24 ชั่วโมงก่อนการทำ DCC ในผู้ป่วย persistent AF โดยให้ยา amiodarone ในขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 1 เดือนก่อน DCC และ ในขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 2 เดือนภายหลังการทำ DCC ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 88, 56 และ 65 ที่ได้รับยา amiodarone, diltiazem และสารละลายกลูโคส-อินซูลิน-โปแตสเซียม เกิด cardioversion กลับสู่ sinus rhythm ตามลำดับ ซึ่งชี้ให้เห็นว่า amiodarone มีประสิทธิภาพในการเพิ่มอัตราความสำเร็จของการเหนี่ยวนำให้เกิด cardioversion ด้วย DCC ในผู้ป่วย persistent AF ได้ดีกว่า diltiazem

Kanoupakis และคณะ²⁰ รายงานการให้ amiodarone เปรียบเทียบกับ carvedilol และการไม่ได้รับยาใดๆ ในผู้ป่วย persistent AF ก่อนการทำ DCC ขนาดของยา amiodarone คือ 600 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ก่อนลดลงมาเป็น 200 มิลลิกรัมต่อวัน จนครบ 4 สัปดาห์ก่อนการทำ DCC ผลการศึกษาพบว่า ทั้งยา amiodarone และ carvedilol เพิ่มอัตราความสำเร็จในการทำ cardioversion ด้วย DCC มากกว่าการไม่ให้ยาใดๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอัตราการเกิด cardioversion เท่ากับ ร้อยละ 91.5, 93.3 และ 73 ในกลุ่ม amiodarone, carvedilol และ กลุ่มควบคุม ตามลำดับ แต่เมื่อติดตามต่ออีก 4 สัปดาห์ พบว่ายา amiodarone ป้องกันการเกิด AF ซ้ำได้ดีกว่า carvedilol ซึ่งชี้ให้เห็นว่ายา amiodarone และ carvedilol ไม่แตกต่างกันในการเหนี่ยวนำให้เกิด cardioversion ด้วย DCC ในผู้ป่วย persistent AF แต่ยา amiodarone ป้องกันการกลับเป็นซ้ำภายหลัง DCC ได้ดีกว่ายา carvedilol

แนวปฏิบัติแนะนำการใช้ amiodarone เป็นหนึ่งในยาต้านภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะสำหรับการเพิ่มอัตราความสำเร็จในการทำ cardioversion ด้วย DCC เนื่องจากยา amiodarone มีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างยาวนานจึงควรเริ่มยาก่อนการทำ cardioversion 2-3 สัปดาห์¹⁷

การให้ยาเพื่อคง sinus rhythm

การศึกษาแบบ meta-analysis รายงานโดย Doyle และ Ho²¹ รวบรวมทั้งหมด 12 การศึกษาซึ่งเปรียบเทียบ amiodarone กับ ยาหลอกหรือยาอื่นที่ใช้คุมอัตราการเต้นของหัวใจ ในผู้ป่วย persistent

AF ทั้งสิ้น 5060 ราย ผลการศึกษาพบว่า amiodarone มีประสิทธิภาพดีกว่าในการคง sinus rhythm (relative risk 3.2, 95%CI 1.9-5.5) แต่การหยุดยา amiodarone เนื่องจากผลไม่พึงประสงค์พบได้บ่อยกว่า (relative risk 3.0, ช่วงระดับความมั่นใจร้อยละ 95 เท่ากับ 1.4-6.2) โดยไม่เพิ่มการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในอีก meta-analysis หนึ่ง Lafuente-Lafuente และคณะ²² พบว่า amiodarone สามารถลดการเกิดภาวะ AF ซ้ำได้ดีกว่ายาหลอก (odds ratio 0.19, 95%CI 0.14-0.27) โดยไม่มีผลลดอัตราการเสียชีวิต หรือ เพิ่มการเกิด proarrhythmia และ เมื่อเปรียบเทียบ amiodarone กับยาต้านภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะอื่นๆ เช่น sotalol หรือ dronedarone พบว่า ยา amiodarone ประสิทธิภาพดีกว่ายาทุกตัวในการคงไว้ซึ่ง sinus rhythm ซ้ำให้เห็นว่า ยา amiodarone มีประสิทธิภาพดีในการคงไว้ซึ่ง sinus rhythm และการเหนี่ยวนำให้เกิด proarrhythmia โดย amiodarone พบได้น้อย แต่การหยุดยาเนื่องจากผลไม่พึงประสงค์ต่ออวัยวะอื่นๆ พบได้บ่อยกว่า

ในประเทศไทย amiodarone มักเป็นยาที่ใช้เป็นอันดับแรกหากผู้ป่วยมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างหนาตัว โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ หรือ โรคหัวใจล้มเหลว สำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ dronedarone เป็นยาอีกตัวหนึ่งที่พิจารณาเลือกใช้ได้ก่อน amiodarone^{2,23} ผู้ป่วย atrial fibrillation ที่จำเป็นต้องได้รับยา amiodarone ในระยะยาว ควรใช้ยาในขนาดต่ำสุดที่ยังให้ผลในการรักษา เช่น 100-200 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อลดผลไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้จากการใช้ยาในขนาดสูง²⁴

การใช้เพื่อป้องกันหรือรักษาภาวะ atrial fibrillation ที่เกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัดหัวใจ

จากผลการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Bagshaw และคณะ²⁵ รวบรวมการศึกษาทั้งสิ้น 19 การศึกษาที่เปรียบเทียบยา amiodarone กับยาหลอกในการป้องกัน post-operative AF (POAF) พบว่า amiodarone ป้องกันการเกิด POAF (odds ratio 0.50, 95%CI 0.43-0.59), ลดระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล, ลดอัตราการเกิด stroke และ ภาวะ ventricular arrhythmias แต่ไม่ลดอัตราการเสียชีวิต ประสิทธิภาพของ amiodarone ในการป้องกัน POAF ได้รับการยืนยันจาก meta-analysis อื่นๆ ลักษณะเดียวกัน^{26,27}

ในด้านความปลอดภัย Patel และคณะ²⁸ ทำการศึกษาแบบ meta-analysis จากทั้งหมด 18 การศึกษา พบว่า amiodarone เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นช้าเกิน (odds ratio 1.70, 95%CI 1.05-2.74) และ ภาวะความดันเลือดต่ำเกิน (odds ratio 1.62, 95%CI 1.04-2.54) แต่ไม่เพิ่มการเกิดภาวะ heart block (odds ratio 0.98, 95%CI 0.43-2.23) หรือ อัตราการเสียชีวิต (odds ratio 0.89, 95%CI 0.58-1.35) โดยปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นช้าและความดันเลือดต่ำเกิน ได้แก่ การได้รับยา amiodarone ทางหลอดเลือดดำ, การได้รับยาในขนาดมากกว่า 1 กรัมต่อวัน และการเริ่มยา amiodarone ภายหลังการผ่าตัด

แนวปฏิบัติแนะนำการใช้ amiodarone เฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิด POAF โดยใช้ร่วมกับยากลุ่ม beta-blockers^{1,2} เนื่องจากขนาดและวิธีการให้ยา amiodarone เพื่อป้องกัน POAF มี

ความหลากหลาย จึงไม่สามารถสรุปได้แน่นอนว่า วิธีการให้ amiodarone ควรเป็นอย่างไร Baker และ White²⁹ ได้รวบรวมวิธีการให้ยา amiodarone ที่เคยมีการศึกษาในการทดลองทางคลินิก³⁰⁻³⁶ (ตารางที่ 2)

เนื่องจาก ผู้ป่วย POAF ส่วนใหญ่สามารถกลับสู่ sinus rhythm ได้เองภายใน 24 ชั่วโมง ดังนั้น การนำผู้ป่วยกลับสู่ sinus rhythm โดยการใช้น้ำมันมักไม่มีความจำเป็น ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรง หรือ ไม่สามารถควบคุมการเต้นของหัวใจห้องล่างได้ด้วยยากลุ่ม BBs หรือ nondihydropyridine CCBs ในกรณีที่เลือกให้ยาต้านภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ยา amiodarone เป็นยาที่แนะนำมากกว่ายาอื่นๆ เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการนำผู้ป่วยกลับเข้าสู่ sinus rhythm และลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องล่างได้ดี ผลไม่พึงประสงค์จากการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (proarrhythmia) พบน้อยกว่ายาอื่น³⁷ โดยควรติดตามระดับความดันเลือดและอัตราการเต้นของหัวใจใกล้ชิดในช่วงแรก การหยุดยาทันทีหากมีผลไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้น มักทำให้ภาวะความดันเลือดต่ำและหัวใจเต้นช้าดีขึ้นโดยไม่เกิดผลเสียร้ายแรงใดๆ

ตารางที่ 2 ขนาดของยา amiodarone ที่ใช้ในการป้องกัน post-operative atrial fibrillation ในการศึกษาต่างๆ*

ชื่อการศึกษาหรือผู้แต่ง (ค.ศ. ตีพิมพ์)	วิธีการให้ยา amiodarone
Hohnloser ³⁰ (1991)	Amiodarone 300 มิลลิกรัม IV หลังผ่าตัด จากนั้น 1200 มิลลิกรัมต่อวัน IV เป็นเวลา 2 วัน จากนั้น 900 มิลลิกรัมต่อวัน IV เป็นเวลา 2 วัน
Daoud ³¹ (1997)	Amiodarone 200 มิลลิกรัม โดยการรับประทานวันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน จากนั้น 200 มิลลิกรัม โดยการรับประทานวันละครั้ง จนกว่าจะออกจากโรงพยาบาล
ARCH ³² (1999)	Amiodarone 1 กรัมต่อวัน IV เป็นเวลา 2 วัน โดยเริ่มภายใน 3 ชั่วโมงหลังผู้ป่วยกลับเข้าหอผู้ป่วยภาวะวิกฤต
AFIST ³³ (2001)	แบบช้า: Amiodarone 200 มิลลิกรัม โดยการรับประทานวันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 5 วันก่อนเข้าผ่าตัด จากนั้น 400 มิลลิกรัม โดยการรับประทานวันละ 2 ครั้ง หลังผ่าตัดวันที่ 1-4 แบบเร็ว: Amiodarone 400 มิลลิกรัม โดยการรับประทานวันละ 4 ครั้ง 1 วันก่อนเข้าผ่าตัด จากนั้น 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งโดยการรับประทานวันที่ทำการผ่าตัด และ 400 มิลลิกรัมโดยการรับประทานวันละ 2 ครั้ง หลังผ่าตัดวันที่ 1-4
Yazigi ³⁴ (2002)	Amiodarone 15 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัม โดยการรับประทานในเวลา 4 ชั่วโมงหลังผ่าตัด จากนั้น 7 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัม จนกว่าจะออกจากโรงพยาบาล
AFIST II ³⁵ (2003)	Amiodarone 1050 IV ให้เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้น 400 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ในวันที่ 1-4 หลังผ่าตัด โดยอาจทำ atrial pacing ร่วมด้วย
PAPABEAR ³⁶ (2005)	Amiodarone 10 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง เริ่ม 6 วัน ก่อนเข้าผ่าตัด และให้ต่อเนื่องหลังผ่าตัดอีก 6 วัน

* ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 29 ตัวย่อ: CABG = coronary artery bypass graft, IV = intravenous

บทสรุป

ยา amiodarone เป็นยาต้านภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีกลไกการออกฤทธิ์หลากหลาย โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ครบทั้ง 4 กลุ่มตามการแบ่งของ Vaughan Williams ได้แก่ การปิดกั้นช่องผ่านโพแตสเซียม โซเดียม แคลเซียม และยับยั้งการทำงานของ alpha- และ beta-adrenergic receptors แบบไม่แข่งขัน นอกจากนี้ยังพบว่า amiodarone มีผลด้านการออกฤทธิ์ของไทรอยด์ฮอร์โมน แต่ไม่มีผลลดสมรรถนะการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย จึงมีความปลอดภัยเมื่อใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว การศึกษาทางคลินิกพบว่า amiodarone มีประสิทธิภาพดีในการเหนี่ยวนำให้เกิด cardioversion และการคงไว้ซึ่ง sinus rhythm ในผู้ป่วย AF อีกทั้งมีประสิทธิภาพดีในการใช้คุมอัตราการเต้นของหัวใจห้องล่าง และการป้องกันการเกิดภาวะ AF ที่พบภายหลังการผ่าตัดหัวใจ อย่างไรก็ตาม amiodarone เป็นยาที่มีเภสัชจลนศาสตร์ค่อนข้างซับซ้อน เนื่องจากโครงสร้างของโมเลกุลมีความสามารถในการละลายในไขมันค่อนข้างสูง แนวปฏิบัติจึงแนะนำ amiodarone เป็นยาต้านภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในผู้ป่วย AF ที่ควรเลือกใช้เป็นอันดับรอง เมื่อไม่สามารถเลือกใช้อื่นๆ ได้แล้ว เมื่อผู้ป่วยได้รับยา amiodarone ควรจะต้องมีการตรวจติดตามทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา โดยอาจพิจารณาหยุดยาและเลือกการรักษาด้วยวิธีการอื่นๆ หากพบว่ายา amiodarone ไม่มีประสิทธิภาพหรือก่อให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงต่อผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Oyetayo OO, Rogers CE, Hofmann PO. Dronedronarone: a new antiarrhythmic agent. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 904-915.
2. Singh BN, Venkatesh N, Nademanee K, et al. The historical development, cellular electrophysiology and pharmacology of amiodarone. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 31: 249-280.
3. Nademanee K. The amiodarone odyssey. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1063-1065.
4. Singh BN. Amiodarone: the expanding antiarrhythmic role and how to follow a patient on chronic therapy. *Clin Cardiol* 1997; 20: 608-618.
5. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 2007; 298: 1312-1322.
6. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Curtis LH, et al. Outpatient prescribing of antiarrhythmic drugs from 1995 to 2000. *Am J Cardiol* 2003; 91: 91-94.
7. Williams EMV. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984; 24: 129-147.
8. 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.
9. Podrid PJ. Amiodarone: reevaluation of an old drug. *Ann Intern Med* 1995; 122: 689-700.

10. Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 13-29.
11. Desai AD, Chun S, Sung RJ. The role of amiodarone in the management of cardiac arrhythmias. *Ann Intern Med* 1997; 127: 294-303.
12. Singh BN. Antiarrhythmic actions of amiodarone: a profile of a paradoxical agent. *Am J Cardiol* 1996; 78(suppl 4A): 41-53.
13. Van Erven L, Schalij MJ. Amiodarone: an effective antiarrhythmic drug with unusual side effects. *Heart* 2010; 96: 1593-1600.
14. Kowey PR, Marinchak RA, Rials SJ, et al. Intravenous amiodarone. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1190-1198.
15. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, et al. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 255-262.
16. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e1-76.
17. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-962.
18. Opolski G, Stanislawska J, Gorecki A, et al. Amiodarone in restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after unsuccessful direct-current cardioversion. *Clin Cardiol* 1997; 20: 337-340.
19. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, et al. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000; 21: 66-73.
20. Kanoupakis EM, Manios EG, Movrakis HE, et al. Comparative effects of carvedilol and amiodarone on conversion and recurrence rates of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004; 94: 659-662.
21. Doyle JF, Ho KM. Benefits and risks of long-term amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 234-242.
22. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD005049. DOI: 10.1002/14651858.CD005049.pub3
23. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 223-242.
24. 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.
25. Bagshaw SM, Galbraith PD, Mitchell LB, et al. Prophylactic amiodarone for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1927-37.

26. Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD003611.
27. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006;27:2846–57.
28. Patel AA, White CM, Gillespie EL, et al. Safety of amiodarone in the prevention of post-operative atrial fibrillation: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:829–37.
29. Baker WL, White CM. Post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation: a review of preventive strategies. *Ann Pharmacother* 2007;41:587-98.
30. Hohnloser SH, Meinertz T, Dammbacher T, et al. Electrocardiographic and antiarrhythmic effects of intravenous amiodarone: results of a prospective, placebo-controlled study. *Am Heart J* 1991; 121: 89-95.
31. Daoud EG, Stricker SA, Ching Man K, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med* 1997; 337: 1785-1791.
32. Guarnieri T, Nolan S, Gottlieb SO, et al. Intravenous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery: the Amiodarone Reduction in Coronary Heart (ARCH) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 343-347.
33. Giri S, White CM, Dunn AB, et al. Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery, the Atrial Fibrillation Suppression Trial (AFIST): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 830-836.
34. Yazigi A, Rahbani P, Zeid HA, et al. Perioperative oral amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 603-606.
35. White CM, Caron MF, Kalus JS, et al. Intravenous plus oral amiodarone, atrial septal pacing, or both strategies to prevent post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Suppression Trial II (AFIST II). *Circulation* 2003; 108: II-200-II-206.
36. Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG, et al. Prophylactic oral amiodarone for the prevention of arrhythmias that begin early after revascularization, valve replacement, or repair: PAPABEAR: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 3093-3100.
37. Jongnarangsin K, Oral H. Postoperative atrial fibrillation. *Med Clin N Am* 2008; 92:87-89.