

การใช้ยา propranolol ในการรักษา thyrotoxicosis

วิทยา ศรีดามา*

เนื่องจากอาการของ thyrotoxicosis นั้นเหมือนอาการที่เกิดจากการเพิ่มการทำงานของระบบประสาท sympathetic เช่น มือสั่น ใจสั่น หงุดหงิด เหงื่อแตก ในปี 1959 จึงได้มีการทดลองใช้ยาพวก sympatholytic drug เช่น reserpine⁸, guanethidine^{15, 17} ในการรักษา thyrotoxicosis และพบว่าสามารถลดอาการดังกล่าวของโรคได้

ในปี 1965 ได้มีการเริ่มใช้ propranolol^{26, 67} ในการลด peripheral manifestation ของ thyrotoxicosis โดยอาศัยผลทางด้าน β adrenergic blocking

ไทรอยด์ฮอร์โมนเกี่ยวข้องกับระบบประสาท sympathetic และ catecholamine อย่างไร?

กษัตริย์เซียนว่า ใน thyrotoxicosis นั้นน่าจะมี catecholamine สูง เพราะว่ายากาต่าง ๆ ของ thyrotoxicosis นั้น เหมือนกับ

อาการที่เกิดจากการที่ catecholamine เพิ่มขึ้น แต่จากการตรวจหาระดับของ catecholamine ในเลือด และในปัสสาวะของผู้ป่วย thyrotoxicosis พบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือต่ำ^{11, 76}

ต่อมาได้มีผู้อธิบายว่า ไทรอยด์ฮอร์โมนนั้นเพิ่ม sensitivity ของ catecholamine ต่อ tissue²⁸ แต่จากการทดลองในสัตว์ ผลที่ได้มีทั้งสนับสนุนและคัดค้าน^{7, 40, 72}

นอกจากไทรอยด์ฮอร์โมน จะมีผลผ่าน catecholamine และ β receptor โดยกระตุ้น adenylate cyclase และ intracellular accumulation ของ cyclic AMP แล้ว ไทรอยด์ฮอร์โมน ยังมีความสามารถในการกระตุ้น adenylate cyclase โดยตรงต่อการเกิน และการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ^{7, 18, 62} และกลไกชนิดหลังนี้ ไม่สามารถหยุดยั้งได้โดย β blocking agent⁶¹

* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลของ propranolol ต่อ thyrotoxicosis

Propranolol มีผลต่อ thyrotoxicosis หลายทาง

ก. ผลต่ออาการทาง sympathetic over activity

หลังจากให้ propranolol ประมาณ 1 อาทิตย์ อาการทาง sympathetic over activity เช่น มือสั่น เหงื่อแตก ใจสั่น หงุดหงิด จะดีขึ้นมาก แต่อาการบางอย่าง เช่น อาการเข้ร้อน หรือผิวน้ำร้อน จะดีขึ้นในบางราย^{19,39,42,57,77}

ข. ผลต่อระบบหัวใจ และการไหลเวียนโลหิต

Propranolol ทำให้หัวใจเต้นช้าลง ทั้งขณะพักและออกกำลังกาย^{26, 38} ทำให้ cardiac output²⁶ pulse pressure และ systolic blood pressure ลดลง^{18, 49, 73, 7, 74, 75} ในผู้ป่วยบางราย atrial fibrillation กลับเป็น sinus rhythm

ค. ผลต่อน้ำหนักตัว

Propranolol ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นน้อยกว่าการรักษาด้วย propyl thiouracil น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นนั้นเพียงเล็กน้อย และมาจากส่วน lean mass body ส่วน body fat นั้นไม่เปลี่ยนแปลง⁴²

ง. ผลต่อการตรวจหน้าที่ของต่อมไทรอยด์

Propranolol ไม่เปลี่ยนแปลง I¹³¹ uptake^{4,21} และ ระดับของซีรัม thyroxine⁷⁸ แต่จะลดระดับ triiodothyronine และ เพิ่มระดับ reverse T₃ ในซีรัม^{24, 29, 36} จึงทำให้เชื่อว่า propranolol มีผลต่อ peripheral metabolism ของ thyroxine โดยยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของซีรัม thyroxine เป็น triiodothyronine¹⁸

จ. ผลต่อระดับซีรัม แคลเซียม

ระดับของซีรัม แคลเซียม ลดลงสู่ปกติหลังจากให้ propranolol^{3, 54, 78}

ฉ. ผลต่อ Basal metabolic rate (BMR)

พบว่า BMR ยังคงสูงอยู่ ไม่เปลี่ยนแปลงโดย propranolol²⁶

ช. ผลอื่น ๆ

1. Propranolol สามารถลด negative nitrogen balance ซึ่งพบร่วมกับ hyperthyroidism¹⁶

2. ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางตา^{42,60}

3. Deep tendon reflex ช้าลง⁴¹

ข้อบ่งชี้ในการใช้ propranolol ในการรักษา thyrotoxicosis

ก. การใช้ propranolol ร่วมกับ radioactive iodine (RAI¹³¹)

เนื่องจากการรักษา thyrotoxicosis ด้วย RAI¹³¹ นั้น กว่าอาการจะดีขึ้นใช้เวลาถึง 4 อาทิตย์ หรือมากกว่า จึงมีการเริ่มใช้ propranolol ร่วมกับการรักษาด้วย RAI^{131, 14, 22} และพบว่าผู้ป่วยอาการดีขึ้นในช่วงระยะเวลา 1 อาทิตย์ และจะหยุดยา propranolol เมื่อการรักษาด้วย RAI¹³¹ นั้นเริ่มได้ผล นอกจากนี้ยังสามารถติดตามผลการรักษา โดยการตรวจหน้าที่ของต่อมไทรอยด์ เช่น radioactive iodine uptake เพราะ propranolol ไม่มีผลต่อการตรวจนั้น ซึ่งได้เปรียบกว่าการให้ anti-thyroid drug ตามหลังการให้ RAI¹³¹ เพราะทำให้ผล uptake เปลี่ยนไป

ข. การใช้ propranolol ร่วมกับ antithyroid drug

การรักษาด้วย propylthiouracil หรือ methimazole นั้นใช้เวลา 2-3 อาทิตย์ ผู้ป่วยจึงจะอยู่ในภาวะ euthyroid ดังนั้นการใช้ propranolol จะทำให้อาการต่าง ๆ ก็เร็วขึ้นเมื่อได้ผลจากยา propylthiouracil เต็มที่แล้ว จึงหยุดยา propranolol นอกจากนี้การใช้ propranolol ทำให้ลดจำนวน antithyroid drug ที่วันลงด้วย

ค. การใช้ propranolol ในการรักษาในขณะทำการตรวจหน้าที่ของต่อมไทรอยด์

เนื่องจาก propranolol ไม่เปลี่ยนแปลงผลของการตรวจหน้าที่ของต่อมไทรอยด์ ดังได้กล่าวมาแล้ว

ง. การใช้ propranolol ในภาวะ thyroid crisis

การรักษา thyroid crisis นั้น ประกอบด้วยการรักษาตามอาการการให้น้ำ และเกลือแร่ รวมทั้งคอร์ติโคสเตียรอยด์ การให้ยาเพื่อหยุดยั้งการสร้างไทรอยด์ฮอร์โมนด์ คือ anti-thyroid drug การให้ยาเพื่อหยุดยั้งการปล่อยไทรอยด์ฮอร์โมนจากต่อมไทรอยด์ คือ ไอโอโดลด์ และการใช้ยาพวก sympatholytic drug คือ reserpine, guanethidine และ propranolol propranolol ให้ผลในการยับยั้ง peripheral effect ของ circulating thyroxine รวดเร็วกว่าตัวอื่น⁹ และ propranolol มีผลในการยับยั้ง peripheral conversion ของซีรัม thyroxine ไปเป็นซีรัม triiodothyronine ซึ่งเชื่อว่ามี biological activity มากกว่า

ผลการรักษาจากรายงานต่าง ๆ พบว่าการรักษาด้วยไทโอยูเรีย, ไอโอโดลด์ และเกลือแร่ อัตราตาย 65%^{43, 46} เมื่อใช้สเตียรอยด์ และ reserpine หรือ guanethidine อัตราตาย 25%⁷⁰ และเมื่อใช้ propranolol ร่วมด้วย อัตราการตายลดลงเหลือ 17%⁷⁰

ขนาดของ propranolol ที่ใช้ในภาวะ thyroid crisis ให้กินทางปากประมาณ 40-80 มก. ทุก 6 ชม.^{9,12} และทางหลอดเลือดดำ ครั้งละ 0.5-1 มก. เป็นครั้งคราว^{32, 38} บางแห่งให้ได้มากถึง 2-7 มก. ทุก 4 ชม.¹² เมื่อให้ propranolol แล้ว ควรให้ digitalis ด้วย เพื่อต่อต้านกับผลทางต้าน myocardial depressant effect ของ propranolol³⁸ propranolol ถือว่า sympatholytic drug ตัวอื่น คือ ออกฤทธิ์เร็ว ไม่ทำให้ซึมเหมือน reserpine ไม่ทำให้เกิด postural hypotension มากเหมือน guanethidine

ปัญหาที่สำคัญในการใช้ propranolol อย่างหนึ่ง คือ มีคนไข้จำนวนหนึ่งซึ่งเกิดตายทันที หลังจากใช้ยาทางหลอดเลือดดำ หรือ บางครั้งให้ยาทางปากเพียงจำนวนเล็กน้อย^{38,67} เช่น 10-40 มก. แล้วชีพจรเต้นช้าลงอย่างรวดเร็ว ความดันโลหิตต่ำ และหัวใจหยุดเต้น ซึ่งคิดว่าอาจเกิดจากมี vagal response ต่อยามากเกินไป ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับ sympathetic drive ของผู้ป่วย เมื่อให้ยาไปยับยั้ง sympathetic drive เหล่านี้ ทำให้เกิดเหตุดังกล่าวขึ้น³⁸ ดังนั้นจึงมีผู้แนะนำให้เริ่มด้วยจำนวนน้อยก่อน และควรตรวจความดันโลหิต ชีพจร อย่างใกล้ชิดเมื่อเริ่มใช้ยาตัวนี้

จ. การใช้ propranolol ในการเตรียมผ่าตัดต่อมไทรอยด์

Propranolol ถูกนำมาใช้ในการเตรียมผ่าตัดต่อมไทรอยด์ ตั้งแต่ปี 1968⁶⁸ เริ่มด้วยการใช้ร่วมกับไอโอดีน ต่อมาได้ทำการเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่มที่ใช้ propranolol อย่างเดียวกับกลุ่มที่ใช้ propranolol ร่วมกับไอโอดีน พบว่าผลใกล้เคียงกัน^{3,10,44} ในระยะหลังจึงใช้ propranolol อย่างเดียวในการเตรียมผ่าตัด

การเตรียมผ่าตัดต่อมไทรอยด์ด้วย propranolol นั้น มีข้อดีกว่าการเตรียมด้วย propylthiouracil หรือ methimazole กับไอโอดีน คือ เวลาที่ใช้เตรียมผ่าตัดน้อยกว่า^{10, 35, 68} ดังนั้นจึงมีประโยชน์ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภูมิแพ้ยาอยู่ห่างไกล⁴⁴ บางรายใช้เวลาเพียง 1-2 อาทิตย์เท่านั้นก็สามารถผ่าตัดได้^{10,35} โดยเปรียบเทียบกับวิธีเดิม ใช้เวลาเป็นเดือนจึงจะผ่าตัดได้ นอกจากนี้บางรายงานยังอ้างว่า ในรายที่เตรียมด้วย propranolol นั้น จำนวนเลือดที่เสียระหว่างผ่าตัดน้อยกว่า^{3, 33, 44, 78} เนื่องจากว่าเลือดที่ไปเลี้ยงต่อมน้อยกว่าการเตรียมด้วย propylthiouracil

จำนวน propranolol ที่ใช้ในการเตรียมผ่าตัดนั้น ขนาด 40-1280 มก. ต่อวัน¹⁰ โดย

แบ่งให้ทุก 6 ชม. ทั้งนี้เนื่องจาก propranolol นั้น มี half life สั้น เมื่อชีพจรลดลงมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ และอาการต่าง ๆ อยู่ใน euthyroid จึงทำผ่าตัดได้ โดยให้ยาครั้งสุดท้ายก่อนทำผ่าตัด 1 ชม. ในระหว่างผ่าตัด vital sign ส่วนใหญ่คงที่ หรือเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย^{64,78} ในระยะหลังผ่าตัดควรให้ propranolol ต่อทันที ในรายที่ขาดยา ผู้ป่วยจะมีอาการไข้ขึ้น หัวใจเต้นเร็ว เมื่อกลับให้ยาคงเดิมอาการจะดีขึ้น⁸⁸ และให้ยาต่อไปอีก 1 อาทิตย์ หลังผ่าตัด เนื่องจากระดับซีรัม thyroxine จะลดลงในระยะ 1 อาทิตย์^{10,82,83,63} มีรายงานการเตรียมผ่าตัดโดยวิธีนี้ ในรายที่มีอาการรุนแรง ท่อมไทรอยด์ขนาด 550 กรัม โดยไม่เกิด thyroid crisis⁸⁷

การที่จะยอมรับว่าการเตรียมผ่าตัดด้วยวิธีนี้ จะเป็นที่ยอมรับว่า เป็นการเตรียมที่ปลอดภัยเทียบเท่าการเตรียมแบบเดิมหรือไม่ นั้น จำเป็นต้องศึกษาต่อไป แต่ขณะนี้บางสถาบันยอมรับการเตรียมด้วยวิธีนี้ และใช้เป็น drug of choice แทนวิธีเดิม^{10,78} และนอกจากนี้ยังมีประโยชน์มาก ในการเตรียมผ่าตัดอย่างอื่นที่ไม่ใช่ thyroidectomy ในคนไข้ thyrotoxicosis

จ. การใช้ propranolol ในระหว่างการตั้งครรภ์

เนื่องจากการรักษา thyrotoxicosis ในระหว่างตั้งครรภ์โดยทั่วไปมี 2 วิธี คือ การผ่าตัด หรือให้ยา antithyroid และพบว่าทั้ง 2 วิธีนี้มีข้อเสีย คือ การผ่าตัดพบว่าการแท้งและคลอดก่อนกำหนดเกิดขึ้นได้ การใช้ยา propylthiouracil นั้น อาจทำให้เกิด goiter ในเด็ก^{5,27,45,71} โดยเฉพาะถ้าใช้ไอโอดีนร่วมด้วย อาจทำให้เกิด severe obstructive goiter ได้และอาจเกิดภาวะ cretinism ได้ จึงมีผู้นำ propranolol มาใช้ในการรักษาภาวะ thyrotoxicosis ในระหว่างตั้งครรภ์ ซึ่งแต่เดิมเคยห้ามใช้ เนื่องจากเกรงว่าจะมีผลเสีย 2 ประการ คือ ผลต่อการคลอด และผลต่อเด็ก

ผลต่อการคลอด Barden & Stander³ 1968 พบว่ามีการเพิ่ม intrauterine pressure ระหว่าง labor contraction เล็กน้อย เมื่อให้ propranolol ทางหลอดเลือดดำ Barnes¹ 1970 รายงานผู้ป่วย 1 ราย ที่ให้ propranolol เป็นเวลานาน เนื่องจากเป็น paroxysmal atrial tachycardia พบว่าในขณะตั้งครรภ์ 18 อาทิตย์ ไม่สามารถที่จะทำให้มี labor ได้ โดยการให้ intrauterine hypertonic saline และ oxytocin เข้าหลอดเลือดดำซึ่งขัดแย้งกับการทดลองที่พบว่า β receptor นั้น เป็น inhibitor ของ uterine activity ในระยะใกล้กำหนด และ β blocker นั้นทำให้ inhibitory effect นั้น หดไป ผล

อันหลังสนับสนุน โดยรายงานของ Reed⁵² 1974 และ Turner⁶⁸ 1968 ซึ่งพบว่าในแม่ที่ได้รับ propranolol นั้น คลอดเร็ว (rapid labor) แต่ไม่ทำให้เกิดผลเสียแต่อย่างใด มีรายงานผู้ป่วยของ Bullock⁶ 1975 และ Langer³¹ 1974 ว่า propranolol ไม่มีผลต่อการคลอดเลย

ผลต่อเด็ก ในรายงานผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับ propranolol ระหว่างการตั้งครรภ์ไม่พบว่า propranolol มี teratogenic effect ต่อเด็ก^{8,20,30,55,70} propranolol ผ่าน placenta ได้ แต่จำนวนไม่เท่ากับในเลือด³¹ ส่วนผลต่อเด็กขณะคลอดนั้น Tunstall⁶⁵ 1969 พบว่าการให้ propranolol เข้าหลอดเลือดดำก่อนที่จะ induce anesthesia นั้น ทำให้เด็กเกิด depress ในขณะคลอดมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ในสัตว์ทดลองพบว่า ตัวอ่อนในครรภ์ไม่มีการตอบสนองต่อภาวะ anoxia²⁸ Reed⁵² 1964 รายงานผู้ป่วย 1 ราย ที่เด็กมีภาวะหัวใจเต้นช้า น้ำตาลในเลือดต่ำ ตัวเด็ก Apgar score ต่ำ ซึ่งคาดว่าอาจเป็นผลจาก propranolol แต่มีข้อแย้งว่า ผู้ป่วยรายนั้นเคยมีหัวใจเต้นผิดปกติถึงขนาดต้อง resuscitation และในขณะคลอด เด็กตัวเล็กน้ำหนักมี meconium stain และมี tight nuchal cord ซึ่งอาจเป็นผลทำให้เด็กไม่ตื่นอยู่แล้วได้ Gwendolyn²⁰ 1975 รายงานเด็ก

ที่แม่ได้รับ propranolol แล้วพบว่าเด็กมีหัวใจเต้นช้าระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ และ polycythemia Turner⁶⁸ 1968, Schroeder⁵⁵ 1971, Langer³¹ 1974, Levitan & Manion⁸⁴ 1973 และ Bullock⁶ 1975 รายงานผู้ป่วยที่ได้ให้ propranolol ระหว่างตั้งครรภ์และเด็กก็ปกติ

สรุปรายงานส่วนใหญ่พบว่า propranolol ไม่มีผลเสียต่อการตั้งครรภ์ การคลอด และต่อเด็ก³⁰ มีรายงานส่วนน้อยที่มีผลในทางขัดแย้ง อย่างไรก็ตามรายงานเหล่านี้มาจากผู้ป่วยจำนวนน้อย ควรจะต้องศึกษาหรือติดตามผลของยาตัวนี้ต่อการตั้งครรภ์ต่อไป propranolol ไม่ใช่ agent of choice ในการรักษา thyrotoxicosis ในขณะตั้งครรภ์ แต่อาจนำยามาใช้ในบางกรณี เช่น ในรายที่ใกล้คลอด และไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ในรายเตรียมผ่าตัดอย่างอื่นในรายที่จะหยุดยา antithyroid drug ก่อนคลอด และในรายที่ไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้ด้วย antithyroid drug อย่างเดียว อาจใช้ยานี้ร่วมด้วย

ข. การใช้ propranolol อย่างเดียวในการรักษา thyrotoxicosis

ในการรักษา thyrotoxicosis โดย antithyroid drug นั้นพบว่า 30-50% มี remission ได้ และคิดว่าผลที่ได้นั้นเกิดจากการที่ยาไป

ยับยั้งการสร้างฮอร์โมน โดยไม่ได้ไปเปลี่ยนการ
ดำเนินของโรค ในหลักการที่คล้ายกันจึงได้นำ
propranolol มาใช้ในการรักษา ได้มีการใช้
propranolol อย่างเดียวในการรักษา พบว่า
ประมาณ 20-40% ของจำนวนผู้ป่วยจะ
euthyroid ในระยะเวลา 5 เดือน ถึง 1
ปี^{39,42,68} ไม่มีผู้ใดรักษานานถึง 1 1/2 ปี ถึง
2 ปี เหมือนการให้ antithyroid drug ผลของ
การรักษาจากยา 2 ประเภทนั้นใกล้เคียงกัน
ยกเว้นการควบคุมอาการต่างๆ นั้น ไม่สมบูรณ์
เหมือนใน antithyroid drug โดยเฉพาะเรื่อง
น้ำหนัก และอาการบางอย่าง ดังได้กล่าวมาแล้ว
นอกจากนี้ยังไม่สถิติแน่นอนว่า จำนวนผู้
ป่วยที่กลับเป็นอีกหลังจากหยุดยามีจำนวนมาก
แค่ไหน ในขณะนี้จึงยังไม่แนะนำให้ใช้
propranolol อย่างเดียว ในการรักษา thyro-
toxicosis นอกจากคนไข้จะแพ้ยา antithyroid
หรือยังไม่เหมาะที่จะรักษาด้วยวิธีอื่น⁴²

ข. การใช้ propranolol ในการป้องกัน
การเกิด thyrotoxic periodic paralysis

การใช้ propranolol ในผู้ป่วย thyro-
toxicosis ที่มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงเป็นครั้ง
คราวนั้น ช่วยลดอัตราการเกิดลงได้มาก⁷⁷ และ
นอกจากนี้ยังป้องกันอาการดังกล่าว เมื่อ
พยายามทำให้เกิดขึ้นโดยให้อาหารที่มีปริมาณ
คาร์โบไฮเดรตสูง ซึ่งมีผู้อธิบายว่า อาการ

กล้ามเนื้ออ่อนแรงนี้อาจเกิดจากการหลั่งอิน-
สุลินเพิ่มมากขึ้นจาก sympathetic overacti-
vity⁵⁶ และ propranolol ไปลดการหลั่งนั้น
แต่ปรากฏว่าการทดลองของ Yeung⁷⁷ 1974
ไม่สนับสนุนทฤษฎีนี้

ฉ. การใช้ propranolol ในการรักษา
Neonatal thyrotoxicosis

Thyrotoxicosis ในเด็กที่เกิดจากแม่ที่
เป็น Graves' Disease ที่มี LATS (Long
acting thyroid stimulator)⁴⁸ หรือ LATS
protector สูง^{47,57} โดย LATS หรือ LATS
protector ผ่านไปยังเด็กได้ ทำให้เกิดมีคอโต
หัวใจเต้นเร็ว กระสับกระส่าย ท้องเดิน กินจุ
แต่น้ำหนักไม่เพิ่มขึ้น มีอาการบวมรอบตาและ
ตาโปน⁵⁸ อาการเหล่านี้เป็นเพียงชั่วคราว
และจะหายได้เองในระยะเวลา 4-6 อาทิตย์
เมื่อ LATS หดไป²⁵ การรักษาใช้ propyl-
thiouracil, Lugol's solution และ phenobar-
bital ต่อมาเมื่อผู้พิจารณาใช้ propranolol^{48,59}
ในการรักษาเนื่องจากออกฤทธิ์เร็ว ระวังอาการ
ได้ และยังสามารถติดตามผลการตรวจระดับ
ฮอร์โมนและหยุดยาเมื่อผลตรวจและอาการกลับ
สู่ปกติ

ญ. การใช้ propranolol ในการรักษา
Upper motor neuron signs

Rothborg⁵⁸ 1974 รายงานผู้ป่วยที่มีอาการของ upper motor neuron sign และเมื่อให้การรักษาโดย propranolol แล้ว คนไข้ดีขึ้นอย่างรวดเร็ว เริ่มตั้งแต่เดินไม่ได้ จนยืนและเดินได้ใน 2-3 วัน เชื่อว่าอาการเหล่านี้เกิดจาก adrenergic nervous systems

นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า ใช้ในการรักษา thyrotoxic myopathy⁵⁰ และ bulbar muscle dysfunction⁸⁰ ได้อีกด้วย แต่รายงานในตำรานั้นยังไม่แน่นอน

บทสรุป

ในระยะ 15 ปี ที่ผ่านมา propranolol มีบทบาทมากในการรักษา thyrotoxicosis ในแง่ต่างๆ เช่นเดียวกับประโยชน์ในการใช้รักษา

โรคอื่น ๆ อีกหลายอย่าง เช่น ความดันโลหิตสูง, angina pectoris, migraine ผลเสียหลายอย่างที่คิดว่าจะเกิดขึ้น กลับพบน้อย และผลดีนั้นมีเกินคาด

ปัจจุบันการใช้ propranolol ในการรักษา thyrotoxicosis เป็นที่ยอมรับในการใช้รักษา thyroid crisis การใช้ร่วมกับ anti-thyroid drug, การใช้ร่วมกับ RAI¹⁸¹ และในระหว่างที่ตรวจหน้าที่ของต่อมไทรอยด์อยู่ ส่วนการใช้ในแง่อื่น ๆ เช่น การใช้ในการรักษา thyrotoxicosis ขณะตั้งครรภ์ และการเตรียมผ่าตัดต่อมไทรอยด์ เป็นต้น คงจะต้องศึกษาเพิ่มเติม เพื่อจะได้ทราบผลดีหรืออันตรายของยานี้ให้มากยิ่งขึ้น

อ้างอิง

1. Barnes AB : Chronic propranolol administration during pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 5 : 79-80, 1970.
2. Barden TP, Stander RW : Myometrial and cardiovascular effects of an adrenergic blocking drug in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 101 : 91-99, 1968.
3. Bewsher PD, Pegg CAS : Propranolol in the surgical management of thyrotoxicosis. *Ann Surg* 180 : 787-790, 1974.
4. Biran S Propranolol as treatment for thyrotoxicosis. *Arch Intern Med* 136 : 1197-1198, 1976.
5. Bokar MA : Treatment of hyperthyroidism during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2 : 236-242, 1968.
6. Bullock JL, Harris RE, Young R : Treatment of thyrotoxicosis during pregnancy with propranolol. *Am J Obstet Gynecol* 12 : 242-245, 1975.
7. Cairoli UJ, Crout JR : Role of the autonomic nervous system in the resting tachycardia of experimental hyperthyroidism. *J Pharmacol Exp Ther* 158 : 55-65, 1967.
8. Canary JT, Schaaf M, Duffy BJ et al : Effects of oral and intramuscular administration of reserpine in thyrotoxicosis. *N Engl J Med* 257 : 435-441, 1957.
9. Carter JN, Eastman CJ, Kilhan HA : Rational therapy for thyroid storm. *Aust NZ J Med* 5 : 458-461, 1975.
10. Caswell HT, Marks AD, Channich BJ : Propranolol for the preoperative preparation of patients with thyrotoxicosis. *Surg Gynecol Obstet* 146 : 908-910, 1978.
11. Colombe P, Dussault JH, Letarte J et al : Catecholamines metabolism in thyroid diseases I Epinephrine secretion rate in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 42 : 125-131, 1976.
12. Dumlao JS : Thyroid storm. *Postgrad Med* 56 : 57-63, 1974.
13. Feely J : Isles TE, Ratchiffe WA : Propranolol, triiodothyronine, reverse triiodothyronine and thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 10 : 531-538, 1979.
14. Franco J, Coppler M, Kovaleski B : Propranolol and I^{131} in the treatment of diffuse thyroid hyperplasia with hyperthyroidism. *J Nucl Med* 11 : 219-220, 1970.
15. Gaffney TE, Braunwald E & Kahler RL : Effect of guanethidine on triiodothyronine induced hyperthyroidism in man. *N Engl J Med* 265 : 16-20, 1961.

16. Georges LP, Santangelo P, Mackin JF et al : Metabolic effect of propranolol in thyrotoxicosis I Nitrogen calcium and hydroxyproline. *Metabolism* 24 : 11-21, 1975.
17. Goldstein S & Killip T : Catecholamine depletion in thyrotoxicosis : Effect of guanethidine on cardiovascular dynamics. *Circulation* 31 : 219-227, 1965.
18. Grossman W, Robin NJ, Johnson LW et al : The enhanced myocardial contractility of thyrotoxicosis role of the beta adrenergic receptor. *Ann Intern Med* 74 : 869-874, 1971.
19. Grossman W, Robin NJ, Johnson L et al : Effects of beta blockade on the peripheral manifestations of thyrotoxicosis. *Ann Intern Med* 74 : 875-879: 1971.
20. Gwendolyn R, Gladstone MD Hordof A et al : Propranolol administration during pregnancy : Effects on the fetus. *J Pediatr* 86 : 962-964, 1975.
21. Hadden DR, Bull TK, Shanks RG : Propranolol and the utilization of radioiodine by the human thyroid gland. *Acta Endocrinol (Copenh)* 61 , 393-399, 1969.
22. Hadden DR, Montgomery DAD, Shanks RG : propranolol and iodine-131 in the management of thyrotoxicosis. *Lancet* 2 : 852-854. 1968.
23. Harrison TS : Adrenal medullary and thyroid relationships. *Physiol Rev* 44 : 161-185, 1964.
24. Harrower ADB, Fyffe JA, Horn DB : Thyroxine and triiodothyronine levels in hyperthyroid patients during treatment with propranolol. *Clin Endocrinol (Oxf)* 7 : 41-4, 1977.
25. Ho NK : Neonatal thyrotoxicosis *J Singapore Paediatr Soc* 17 : 73-75, 1975.
26. Howitt G, Rowland DJ : Beta sympathetic blockade in hyperthyroidism. *Lancet* 1 : 628-631, 1966.
27. Ibbertson HK, Seddon RJ, Croxson MS : Fetal hypothyroidism complicating medical treatment of thyrotoxicosis in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 4 : 521-523, 1975.
28. Joelson I Barter MD : The effect of blockade of the receptors of the sympathetic nervous system of the fetus. *Acta Obstet Gyencol Scand* 3 (Suppl 48) : 75-79, 1969.
29. Kallner G, Ljunggren JG, Tryselivs M : The effect of propranolol on serum level of T_4 , T_3 and reverse T_3 in hyperthyroidism. *Acta Med Scand* 204 : 35-37, 1978.
30. Kammer GM, Hamilton CR : Acute bulbar muscle dysfunction and hyperthyroidism. A study of four cases and review of the literature. *Am J Med* 56 : 464-470, 1974.

31. Langer A, Hung CT : Adrenergic blockade, A new approach to hyperthyroidism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 44 : 181-185, 1974.
32. Lansberg L : Catecholamine and hyperthyroidism. *Clin Endocrinol Metab* 6 : 697-718, 1977.
33. Lee CT, Coffery RJ, Mach J : The use of propranolol in the surgical treatment of thyrotoxic patients. *Ann Surg* 177 : 643-647, 1973.
34. Levitan AA, Manion JC : Propranolol therapy during pregnancy and lactation. *Am J Cardiol* 32 : 247, 1973.
35. Liunggren TG, Persson B : Properative treatment of thyrotoxicosis with a beta adrenergic blocking agent. *Acta Chir Scand* 141 : 715-718, 1975.
36. Lotti G, Delitala G, Devilla L : Propranolol hydrochloride for thyrotoxicosis. *Arch Intern Med* 137 : 1485, 1977.
37. Lund B, Madsen SN, Kampmann JP : Propranolol and thyroidectomy. *The lancet* i : 1348, 1974.
38. Macdevitt DG : Propranolol in the treatment of thyrotoxicosis, a review. *Postgrad Med J* 52 (Suppl 4) : 157-161, 1976.
39. Maclarty DG, Brownlee BEW, Alexander WD et al : Remission of thyrotoxicosis during treatment with propranolol. *Br Med J* 2 : 332-334, 1973.
40. Margolius HS, Gaffney TE : The effects of injected norepinephrine and sympathetic nerves stimulation in hypothyroid and hyperthyroid dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 149 : 329-335, 1965.
41. Marsden CD, Ginlette et al : Effects of a beta adrenergic blockade in finger tremors and archilis reflex time in anxious and thyrotoxic patients. *Acta Endocrinol (Copenh)* 57 : 353-362, 1968.
42. Mazzaferri EL, Reynolds JC : Propranolol as primary therapy of thyrotoxicosis. *Arch Intern Med* 136 : 50-56, 1976.
43. Mazzaferri EL, Skillman TG : Thyroid storm : A review of 22 episodes with special emphasis on the use of guanethidine. *Arch Intern Med* 124 : 684-690, 1967.
44. Michie W, Hamer-Hodges D.W Pegg CAS et al : Beta blockade and partial thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Lancet* i : 1009-1011, 1974.
45. Mujtaba Q, Burrow GN : Treatment of hypermetabolism in pregnancy with propylthiouracil & methimazole. *Obstet Gynecol* 46 : 282-286, 1975.
46. Nelson NC, Becker WF : Thyroid crisis diagnosis and treatment. *Ann Surg* 170 : 263-273, 1969.
47. Nutt J, Clark F, Welch RG et al : Neonatal hyperthyroidism and LATS protectors. *Br Med J* 4 : 695-696. 1974.

48. Pemberton PJ, Mcconnel B, Shanks GR : Neonatal thyrotoxicosis treated with propranolol, *Arch Dis Child* 49 : 813-815, 1974.
49. Pietras RJ, Reed MD, Poticha GS et al : Cardiovascular response in hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 129 : 426-429, 1972.
50. Pimstone N, Marine N, Pimstone B. Beta adrenergic blockade in thyrotoxic myopathy. *S Afr Med J* 44 : 1059, 1970.
51. Ramsay I : Attempted prevention of neonatal thyrotoxicosis. *Br Med J* 2 : 1110, 1976.
52. Reed RL, Cheney CB, Fearon RE : Propranolol therapy throughout pregnancy, A cases report. *Anesth Analg (Cleve)* 53 : 214-218, 1974.
53. Rothberg MR, Shebert RT, Levey GS : Propranolol and hyperthyroidism. Reversal of upper motor neuron signs. *JAMA* 18 : 1017, 1974.
54. Rude RK, Oldham SB, Singer FR et al : Treatment of thyrotoxic hypercalcemia with propranolol *N Engl J Med* 294 : 431-433, 1976.
55. Schroeder JS, Harrison DC : Repeated cardioversion during pregnancy, treatment of refractory paroxysmal tachycardia during 3 successive pregnancy. *Am J Cardiol* 27 : 445-446, 1977.
56. Shishiba Y, Shimuzu T, Saito T, et al : Elevated immunoreactive insulin concentration during spontaneous attacks in thyrotoxic periodic paralysis. *Metabolism* 21 : 285-290, 1972.
57. Shanks RG, Hadden DR, Lowe DC et al : Controlled trial of propranolol in thyrotoxicosis. *Lancet* i : 993-994, 1969.
58. Singer J : Neonatal thyrotoxicosis. *J Pediatr* 91 : 749-750, 1977.
59. Smith CS, Howard NJ : Propranolol in the treatment of neonatal thyrotoxicosis. *J Pediatr* 83 : 1046-1048, 1973.
60. Snedden JM, Turner P : Adrenergic blockade and the eye signs of thyrotoxicosis. *Lancet* ii : 525-527, 1966.
61. Teoch PC, Cheah JS : Electrocardiographic change in hyperthyroidism after adrenergic blockade with reserpine and propranolol. *Med J Aust* 2 : 116-118, 1973.
62. Thier MD, Gravenstein JS & Hoffman RG : Thyroxine, reserpine, epinephrine and temperature on atrial rate. *J Pharmacol Exp Ther* 136 : 133-141, 1962.
63. Toft AD, Irvine WJ, McIntosh D : Propranolol in the treatment of thyrotoxicosis by subtotal thyroidectomy, *J Clin Endocrinol Metab* 43 : 1312-1316, 1976.
64. Trench AJ, Drummond GB, Scott DB : Propranolol in thyrotoxicosis. Cardiovascular change during thyroidectomy in patients pre-treated with propranolol. *Anaesthesia* 33 : 539-542, 1978.

65. Tunstell ME : The effect of propranolol on the onset of breathing at birth. *Br J Anaesth* 41 : 792, 1969.
66. Turner P : B blockers in hyperthyroidism. *Drugs* 7 : 48-54, 1974.
67. Turner P., Graville-Grossman KL, Smart JV : Effect of adrenergic receptor blockade on the tachycardia of thyrotoxicosis and anxiety state. *Lancet* ii : 1316-1318, 1965.
68. Turner GM, Oakley CM, Dixon HG : Management of pregnancy complicating by hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br Med J* 4 : 281-286, 1968.
69. Vinik AI, Pimstone BL, Hoffenberg R : Sympathetic nervous system blockade in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 28 : 725-727, 1968.
70. Waldstein SS, Slodki SJ, Kaganiec I et al : A clinical study of thyroid storm. *Ann Intern Med* 52 : 626-642, 1960.
71. Werner SC : Hyperthyroidism in the pregnant woman and the neonate. *J Clin Endocrinol Metab* 27 : 1637-1654, 1967.
72. Wildenthal K : Studies of isolated fetal mouse hearts in organ culture evidence for a direct effect of triiodothyronine in enhancing cardiac responsiveness to norepinephrine. *J Clin Invest* 51 : 2702-2709, 1972.
73. Wiemer L, Stout BD, Cose OW : Influence of beta sympathetic blockade (propranolol) on the hemodynamics of hyperthyroidism. *Am J Med* 46 : 227-233, 1969.
74. Wilson WR, Theilen EO, Fletcher FW : Pharmacodynamic effects of beta adrenergic receptor blockade in patients with hyperthyroidism. *J Clin Invest* 43 : 1697-1730, 1964.
75. Wilson WR, Theilen EO, Herge JH et al : Effect of beta adrenergic receptor blockade in normal subject before during and after triiodothyronine-induced hyperthyroidism. *J Clin Invest* 45 : 1159-1169, 1966.
76. Wiswell JG, Hurwitz GE, Gorohno V et al : Urinary catecholamine and their metabolites in hyperthyroidism & hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 23 : 1102-1106, 1963.
77. Yeung RTT, Tse TF : Thyrotoxic periodic paralysis, the effect of propranolol. *Am J Med* 57 : 584-590, 1974.
78. Zonszein J, Santangelo R, Mackim J : Propranolol therapy in thyrotoxicosis. A review of 84 patients undergoing surgery. *Am J Med* 66 : 411-416, 1979.