

ภาวะจذبภาพขัดสี่มจากยาคลอโรควิน ในผู้ป่วยโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

ศรินทิพย์ ทองชีว พว.

กลุ่มงานจักษุวิทยา โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: ยาคลอโรควินมีผลข้างเคียงทางตาที่สำคัญและรุนแรงคือ ภาวะจذبภาพขัดสี่ม ทำให้ผู้ป่วยตามองได้ ผลการศึกษาก่อนหน้านี้ยังมีความขัดแย้งกันอยู่ เกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะจذبภาพขัดสี่มจากยาคลอโรควิน

วัสดุและวิธีการ: เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบตัดขวาง ในผู้ป่วยนอกที่ได้รับยากลุ่มคลอโรควิน และได้รับการตรวจจอประสาทตา ที่แผนกจักษุวิทยา โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม - 31 ธันวาคม พ.ศ. 2552 จำนวน 51 ราย เก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน บันทึกข้อมูลทั่วไป โรคประจำตัว ปริมาณยาสะสม ระยะเวลาที่ได้รับยา ผลการตรวจตา การตรวจตาบอดสี และลานสายตา วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ผลการตรวจปกติและกลุ่มที่พบภาวะจذبภาพขัดสี่ม โดยใช้ t-test และ Mann-Whitney U test

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยร้อยละ 88.2 เป็นเพศหญิง อายุเฉลี่ย 49.6 ± 13.7 ปี (พิสัย 14-83 ปี) ระยะเวลาที่ได้รับยาคลอโรควิน เฉลี่ย 48.8 ± 36.4 เดือน (พิสัย 7-168 เดือน) มีปริมาณยาสะสมเฉลี่ย 336.9 ± 226.0 กรัม (พิสัย 53-1,260 กรัม) ทุกรายได้รับการตรวจจอประสาทตาโดยวิธีขยายม่านตาแล้ว ตรวจด้วยเลนส์ขยายกำลังบวก ร้อยละ 68.6 ได้รับการตรวจตาบอดสี และกึ่งหนึ่งได้รับการตรวจลานสายตา พบภาวะจذبภาพขัดสี่มจากยาคลอโรควิน 16 ราย (ร้อยละ 31.4) และ 7 รายมียาสะสมที่กระจกตา เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ผลการตรวจตาปกติ กับกลุ่มที่มีภาวะจذبภาพขัดสี่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในด้านอายุ ปริมาณยาสะสม และระยะเวลาได้รับยา ($p=0.47$, 0.19 และ 0.22 ตามลำดับ)

สรุป: อายุ ปริมาณยาสะสมและระยะเวลาที่ได้รับยา ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะจذبภาพขัดสี่มจากยาคลอโรควิน

คำสำคัญ: จذبภาพขัดสี่ม, คลอโรควิน, อุบัติการณ์, ปัจจัยเสี่ยง

ติดต่อขอความ: พญ.ศรินทิพย์ ทองชีว กลุ่มงานจักษุวิทยา รพ.เชียงรายประชานุเคราะห์ เลขที่ 1039 ถ.สถานพยาบาล ต.รอบเมือง อ.เมือง จ.เชียงราย 57000 โทร.081-9524420 E-mail: sthongsiw@hotmail.com

บทนำ

คลอโรควิน (chloroquine) เป็นยาที่ใช้ในการรักษาข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคผิวหนังแข็ง (scleroderma) รวมถึงโรคผิวหนังอื่นๆ⁽¹⁻⁷⁾ ผลข้างเคียงของยาที่สำคัญและรุนแรง คือภาวะจลรัภาพชัดเสื่อม (maculopathy)⁽³⁻⁷⁾ ซึ่งยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรคอย่างแน่ชัด⁽⁴⁻⁵⁾ แต่เชื่อว่ายากลุ่มคลอโรควินไปจับกับเมลานิน ที่อยู่ในชั้น retinal pigment epithelium (RPE) ของจอประสาทตา^(4,5,7) ทำให้ผู้ป่วยมีการมองเห็นลดลงอย่างถาวร^(5,6,8) ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้จึงควรได้รับการตรวจตาอย่างเหมาะสมและสม่ำเสมอโดยการขยายม่านตา และตรวจจอประสาทตา ในระยะแรกจะพบว่ามีสีติดที่จลรัภาพเพิ่มขึ้น ซึ่งสามารถกลับคืนสู่สภาพปกติได้หากหยุดยา แต่ถ้ายังคงได้รับยาต่อไป จะเกิดพยาธิสภาพที่ลักษณะจลรัภาพชัดเสื่อมเป็นแบบตาวัว (bull's eye maculopathy) และมีการฝ่อของ RPE ร่วมกับมีเส้นเลือดตีบลง (vascular narrowing) ทั่วจอประสาทตา^(4,7) ซึ่งในระยะนี้จะไม่สามารถแก้ไขให้เป็นปกติได้ บริเวณกระจกตาก็จะตรวจพบยาสะสมที่กระจกตา (cornea verticillata) นอกจากนี้ยังมีการตรวจวินิจฉัยอื่นๆ ได้แก่ การตรวจลานสายตา (visual field) การตรวจตาบอดสี (color test) การถ่ายภาพจอประสาทตา การตรวจคลื่นไฟฟ้าของจอประสาทตา (electrical retinogram)^(4,7) เป็นต้น

การศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของภาวะจลรัภาพชัดเสื่อมจากยาคลอโรควิน โดย Elman และคณะ⁽⁹⁾ พบอุบัติการณ์ร้อยละ 25 ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยาคลอโรควิน และพบมากขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุ การศึกษาในโรงพยาบาลรามาริบัติ โดยศิริเพ็ญพัทธิไลและคณะ พบร้อยละ 14.2 และไม่สัมพันธ์

กับปริมาณยาสะสมหรือระยะเวลาในการรักษา⁽³⁾ ในขณะที่ American Academy of Ophthalmology ศึกษาพบว่า ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงได้แก่ ปริมาณยาคลอโรควินที่ได้รับต่อวันมากกว่า 3 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม การได้รับยาเป็นระยะเวลานานมากกว่า 5 ปี อายุเกิน 60 ปี มีโรคไต โรคตับ หรือภาวะอ้วนร่วมด้วย⁽⁴⁾ จะเห็นว่าผลการศึกษาก่อนหน้านี้ ยังมีความขัดแย้งกันอยู่บ้างเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยง การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะจลรัภาพชัดเสื่อม จากยาคลอโรควิน ในผู้ป่วยของโรงพยาบาล เชียงรายประชานุเคราะห์

วัสดุและวิธีการ

เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบตัดขวาง (analytic cross-sectional study) ในผู้ป่วยนอกที่ได้รับยากลุ่มคลอโรควินและส่งมาปรึกษาจากอายุรแพทย์โรงพยาบาล เชียงรายประชานุเคราะห์ หรือแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปประจำโรงพยาบาลชุมชน เพื่อรับการตรวจตาโดยวิธีขยายม่านตาด้วยยา 1% mydriacyl และ 10% phenylephrine แล้วตรวจด้วยเลนส์ขยายกำลังบวก (+78 D) ที่แผนกจักษุวิทยา โรงพยาบาล เชียงรายประชานุเคราะห์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม - 31 ธันวาคม พ.ศ. 2552 เกณฑ์คัดออกของประชากร ได้แก่ โรคตาที่ทำให้ไม่สามารถตรวจจอประสาทตาได้ เช่น กระจกตาผิดปกติ ต้อกระจกที่สุกเต็มที่ จอประสาทตาผิดปกติ จากโรคเบาหวาน เส้นเลือดในตาอุดตัน ภาวะตาบอดสีตั้งแต่กำเนิด เส้นประสาทตาผิดปกติ ต้อหินหรือโรคอื่นๆ ที่ทำให้ลานสายตาผิดปกติ มีประวัติการใช้ยาอื่นๆ ที่มีผลต่อการมองเห็น เช่น tamoxifen, ethambutol เป็นต้น เก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน บันทึกข้อมูลทั่วไป โรคประจำตัว

ปริมาณยาสะสม ระยะเวลาที่ได้รับยาผลการตรวจตา การตรวจตาบอดสี โดยใช้ Ishihara plates และตรวจลานสายตา โดยใช้เครื่อง automated perimetry (Zeiss, Germany) และโปรแกรม SITA Humphrey 10-2 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ผลการตรวจปกติและกลุ่มที่พบภาวะจุดรับภาพชัดเสื่อม โดยใช้ t-test, Mann-Whitney U test กำหนดค่าความสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจตามีจำนวน 51 ราย ส่วนมากเป็นเพศหญิง (ร้อยละ 88.2) อายุเฉลี่ย 49.6 ± 13.7 ปี (พิสัย 14-83 ปี) โรคประจำตัวที่ต้องได้รับยาคือโรคไต ได้แก่ โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (ร้อยละ 47.1) รองลงมาคือ โรคผิวหนังอื่นๆ (ร้อยละ 31.4) หนึ่งในสามเป็นผู้ป่วยที่ส่งต่อมาจากโรงพยาบาลชุมชน และสามในสี่เป็นผู้ป่วยที่มารับการตรวจตาครั้งแรก (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูล	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
เพศ		
หญิง	45	88.2
ชาย	6	11.8
ภูมิลำเนา		
อำเภอเมืองเชียงราย	33	64.7
อำเภออื่นๆ (ส่งต่อมาจากโรงพยาบาลชุมชน)	18	35.3
โรคประจำตัวที่ต้องได้รับยาคือโรคไต		
ข้ออักเสบรูมาตอยด์	24	47.1
โรคเกาต์	9	17.6
โรคหนังแข็ง	2	3.9
โรคผิวหนังอื่นๆ	16	31.4
ลำดับครั้งที่มาตรวจตา		
มาตรวจครั้งแรก	39	76.5
มาตรวจตามนัด	12	23.5

ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับยาคือโรคไต คือ 48.8 ± 36.4 เดือน (พิสัย 7-168 เดือน) มีปริมาณยาสะสมเฉลี่ย 336.9 ± 226.0 กรัม (พิสัย 53-1,260 กรัม) ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจจอประสาทตาโดยวิธีขยายม่านตาแล้วตรวจ

ด้วยเลนส์ขยายกำลังบวก ผู้ป่วยร้อยละ 68.6 ได้รับการตรวจตาบอดสี และกึ่งหนึ่งได้รับการตรวจลานสายตา พบผู้ป่วยที่มีอาการตามัวร้อยละ 41.2 (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 อาการและวิธีการตรวจตา

การตรวจตา	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
อาการ		
ไม่มีอาการ	30	58.8
มีอาการตามัว	21	41.2
วิธีการตรวจตา		
ขยายม่านตาและตรวจจอประสาทตา	51	100.0
ตรวจภาวะตาบอดสี	35	68.6
ตรวจลานสายตา	26	51.0

ผลการตรวจตาพบว่า ค่ามัธยฐานของระดับสายตาที่ดีที่สุดของตาขวาคือ 20/20 ตาซ้ายคือ 20/20 โดยระดับสายตาต่ำสุดของตาขวาคือ 5/200 ตาซ้ายคือ 10/200 ผู้ป่วย 7 รายตรวจพบมีเยื่อตาอักเสบที่กระจกตา ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าพบจุดรับภาพชัดเสื่อมจากยาคลอโรควิน

มี 16 ราย (ร้อยละ 31.4) ในจำนวนนี้มี 2 ราย (ร้อยละ 3.9) ที่พบลักษณะจุดรับภาพชัดเสื่อมเป็นแบบตาวิว, 10 รายมีภาวะตาบอดสี และ 6 รายตรวจพบลานสายตาผิดปกติ (ตารางที่ 3) มีผู้ป่วย 7 รายได้รับการตรวจลานสายตาแต่ไม่สามารถแปลผลได้

ตารางที่ 3 ผลการตรวจตา

ผลการตรวจตา	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
มีเยื่อตาอักเสบที่กระจกตา (cornea verticillata)	7	13.7
จุดรับภาพชัดเสื่อมจากยาคลอโรควิน	16	31.4
มีลักษณะ bull's eye maculopathy	2	3.9
มีภาวะตาบอดสี	10	19.6
มีลานสายตาผิดปกติ	6	11.8

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ผลการตรวจตาปกติ กับกลุ่มที่พบจุดรับภาพชัดเสื่อมพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติ ทั้งในด้านอายุ ปริมาณยาสะสม และระยะเวลาได้รับยา ($p=0.47$, 0.19 และ 0.22 ตามลำดับ, ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ปริมาณยาสะสมและระยะเวลาได้รับยา ระหว่างกลุ่มที่ผลการตรวจตาปกติกับกลุ่มที่พบจุดรับภาพขัดเสื่อมจากยาคลอโรควิน

ปัจจัยที่ศึกษา	กลุ่มปกติ (n=35)	กลุ่มผิดปกติ (n=16)	ค่า p
อายุ (ปี)	48.7 ± 14.5	51.7 ± 11.8	0.47 *
ปริมาณยาสะสม (กรัม)	301.9 ± 246.9	413.4 ± 297.5	0.19 **
ระยะเวลาได้รับยา (เดือน)	44.9 ± 35.7	55.9 ± 37.9	0.22 **

* t-test

** Mann-Whitney U test

วิจารณ์

ผู้ป่วยในการศึกษานี้เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชายถึง 7 เท่า เนื่องจากโรคที่ได้รับการรักษาด้วยยาคลอโรควิน ส่วนใหญ่เป็นโรคที่เกิดในเพศหญิง พบอุบัติการณ์ของภาวะจุดรับภาพขัดเสื่อมจากยาคลอโรควินร้อยละ 31.4 สูงกว่าการศึกษาในโรงพยาบาลรามาริบัติ⁽³⁾ ที่พบร้อยละ 14.2 อย่างไรก็ดี มีรายงานอุบัติการณ์ภาวะจุดรับภาพขัดเสื่อมจากยาคลอโรควินค่อนข้างหลากหลาย ตั้งแต่ร้อยละ 0.001 จนถึงร้อยละ 40^(3,5,6,10,11) สาเหตุอาจเนื่องมาจากความแตกต่างของกลุ่มตัวอย่าง นิยามในการวินิจฉัยโรคและระเบียบวิธีวิจัยของแต่ละการศึกษา ผู้ป่วยที่พบภาวะจุดรับภาพขัดเสื่อมในการศึกษานี้ 16 ราย ตรวจพบตาบอดสีถึง 10 ราย การตรวจตาบอดสีจึงเป็นการตรวจอย่างหนึ่งที่มีประโยชน์และอาจช่วยในการวินิจฉัยโรคนี้ได้ เนื่องจากเป็นวิธีการตรวจที่ง่ายและใช้เวลาสั้น ในขณะที่ยังการตรวจลานสายตาต้องใช้เวลานานกว่า เนื่องจากวิธีการตรวจค่อนข้างซับซ้อน และต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้ป่วยค่อนข้างมาก จึงมีผู้ป่วยเพียงครึ่งเดียวเท่านั้นที่ได้รับการตรวจลานสายตา และมีผู้ป่วย 7 คน ที่ได้รับการตรวจลานสายตาแต่ไม่สามารถแปลผลได้ด้วยข้อจำกัดดังกล่าว การตรวจ

ลานสายตาจึงไม่สามารถตรวจได้ในผู้ป่วยทุกคน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่สูงอายุ

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ผลการตรวจตาปกติ กับกลุ่มที่มีภาวะจุดรับภาพขัดเสื่อม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในด้านอายุ ปริมาณยาสะสม และระยะเวลาได้รับยา สอดคล้องกับการศึกษาในโรงพยาบาลรามาริบัติ โดยศิริเพ็ญ พัววิไลและคณะ⁽³⁾ และในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่โดยสุกัญญา ลีเจริญและคณะ⁽⁵⁾ จึงช่วยสนับสนุนว่าปริมาณยาสะสมและระยะเวลาได้รับยาคลอโรควิน ไม่ใช่ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคในผู้ป่วยชาวไทย

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ได้แก่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังและผู้ป่วยที่ศึกษามีจำนวนน้อย อาจส่งผลต่อความน่าเชื่อถือได้ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยเพิ่มขนาดตัวอย่างและใช้วิธีการศึกษาในรูปแบบ case-control ต่อไป

สรุป

อายุ ปริมาณยาสะสม และระยะเวลาที่ได้รับยา ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะจุดรับภาพขัดเสื่อมจากยาคลอโรควิน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเลขานุการกลุ่มงานจักษุวิทยา ผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์
โรงพยาบาลจักษุแพทย์เจ้าหน้าที่เวชระเบียนและแผนก ที่มีส่วนร่วมทำให้การศึกษานี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Isaacson D, Elgart M, Turner ML. Antimariarials in dermatology. Int J Dermatol 1982; 21:379-95.
2. Koranda FC. Antimalarials. J Am Acad Dermatol 1981; 4:650-5.
3. Puavilai S, Kunavisarut S, Vatanasuk M, Timpatanapong P, Sriwong S, Janvitayanujit S, et al. Ocular toxicity of chloroquine among Thai patients. Int J Dematol 1999; 38:934-7.
4. Michael FM, Ronald EC, Michael E, Ayad AF, William FM. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. Ophthalmol 2002; 109(7):1377-82.
5. Leecharoen S, Wangkaew S, Louthrenoo W. Ocular side effects of chloroquine in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and scleroderma. J Med Assoc Thai 2007; 90(1):52-8.
6. Samuel KS, Maia J, Tizziani CM, Morita C, Kochen J, Takahashi W, et al. Chloroquine induced bull's eye maculoapathy in rheumatoid arthritis: related to disease duration?. Clin Rheumatol 2007; 26:1248-53.
7. Suansilpong A, Uaratanawong S. Accuracy of Amsler grid in screening for chloroquine retinopathy. J Med Assoc Thai 2010; 93(4):462-6
8. Bertagnolio S, Tacconelli E, Camilli G, Tumbarello M. Retinopathy after malarial prophylaxis with chloroquine. Am J Trop Med Hyg 2001;65(5):637–8.
9. Elman A, Gullberg R, Nilsson E, Rendahl I, Wachtmeister L. Chloroquine retinopathy in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1976; 5(3):161-6.
10. Cox NH, Paterson WD. Ocular toxicity of antimalarials in dermatology. Br J Dermatol 1994; 131:878-82.
11. Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Funkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. J Rheumatol 1985; 12:692-4.

Chloroquine Maculopathy in Chiang Rai Regional Hospital

Sarintip Thongsiw MD

Department of Ophthalmology, Chiang Rai Regional Hospital,
Chiang Rai, Thailand

Lampang Med J 2010; 31(3):98-104

Abstract

Background: Maculopathy is the most serious ophthalmic adverse event of chloroquine and causes permanent visual loss. Many previous studies showed the association between chloroquine maculopathy and several risk factors, but the conclusion was unclear.

Objective: To study the incidence and risk factors of chloroquine maculopathy in Chiang Rai Regional Hospital.

Material and method: An analytic cross-sectional study was conducted on 51 out-patients who received chloroquine for their treatment and had eye examination in Chiang Rai Regional Hospital during 1st January – 31st December 2009. The data was retrospectively collected; including age, gender, cumulative dose, duration of treatment and examination results. The data was analyzed by descriptive statistics, t- test and Mann-Whitney U test.

Results: Most of the patients were female (88.2%). The mean age was 49.6 ± 13.7 years (range, 14-83). The mean duration of treatment was 48.8 ± 36.4 months (range, 7-168). The mean cumulative dose was 336.9 ± 226 grams (range, 53-1260). All of the patients had fundoscopic examination under slit lamp and +78 D lens. Color test was performed in 35 patients whereas only half had visual field examination. Cornea verticillata was found in 7 patients. Sixteen patients (31.4%) were diagnosed as chloroquine maculopathy. There was no statistical difference in age, cumulative dose and duration of treatment between normal group and maculopathy group ($p=0.47$, 0.19 and 0.22 respectively).

Conclusion: Chloroquine maculopathy was not associated with age, cumulative dose and duration of treatment.

Keywords: Maculopathy, Chloroquine, Incidence, Risk factor