

รายงานผู้ป่วย : ความผิดปกติของจอประสาทตา ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Chloroquine

นายแพทย์ครองศักดิ์ บุญยประเสริฐ

กลุ่มงานจักษุวิทยา โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

ยา Chloroquine เป็นยาที่มีประโยชน์ทางการแพทย์ในการรักษาโรคหลายชนิด ในขณะเดียวกันก็อาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงทางตาอย่างรุนแรง ถึงขนาดทำให้ผู้ป่วยสูญเสียการมองเห็นได้ ผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ จึงควรได้รับการดูแลจากจักษุแพทย์อย่างสม่ำเสมอ

บทนำ

Chloroquine เป็น quinolone derivatives (7-chloro-4-(4-diethylamino-1-methyl-butylamino)-diphosphate) มี chemical formula : $C_{18}H_{26}ClN_3.2H_3PO_4$ ที่จัดอยู่ในกลุ่มยาใช้รักษาโรคมาลาเรีย แต่เนื่องจากพบว่า Chloroquine มีฤทธิ์ anti-inflammatory action ด้วย ในปัจจุบันจึงมีการนำมาใช้ในการรักษาโรคอื่น ๆ มากขึ้น เช่น systemic lupus erythematosus, โรคข้อ เช่น rheumatoid arthritis และโรคทางผิวหนัง เช่น discoid lupus

โรคเหล่านี้ส่วนใหญ่มักต้องใช้เวลาในการรักษานาน ทำให้มีการใช้ยา Chloroquine นาน บางครั้งเป็นปีหรือหลายปี ทำให้พบมี Chloroquine toxicity ได้ ซึ่งความผิดปกติส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่กระจกตา (cornea) และจอประสาทตา (retina)

ในประเทศไทย ได้เคยมีผู้ศึกษาและรายงานถึงความผิดปกติของกระจกตาในผู้ป่วยที่ได้รับยา Chloroquine พบว่ามีมากถึง 28.2% เป็นลักษณะของการสะสมของยาใน epithelial cells ทำให้เห็นเป็นเส้น pigment ที่ cornea ที่เรียกว่า Hudson - Stahli line หรือ cornea verticillata ซึ่งอาจมีสีตั้งแต่ขาว เทา เหลือง และน้ำตาล โดยพบว่าการเกิดความผิดปกติ

ของกระจกตาไม่มีความสัมพันธ์กับปริมาณของยา หรือเวลาที่รับยา และยังสามารถหายไปเมื่อหยุดยา

ผลของยา Chloroquine ต่อจอประสาทตา พบว่ามีความสัมพันธ์กับปริมาณของยาที่ได้รับ ผู้ป่วยอาจได้รับยาในปริมาณไม่มาก แต่เป็นเวลานานหลายปี ก็จะพบความผิดปกติของจอประสาทตา ผู้รายงานได้พบผู้ป่วย 3 รายที่ใช้ยา Chloroquine มานาน ต่อมาเมื่อการตามัว ตรวจพบความผิดปกติของจอประสาทตา อันเป็นผลจากยา Chloroquine ในบางรายพบความผิดปกติของกระจกตาร่วมด้วย

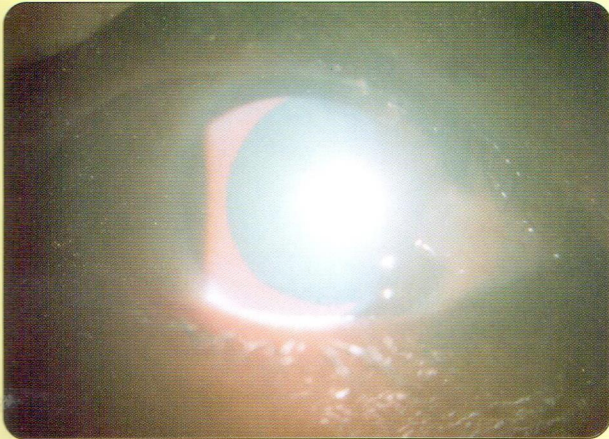
รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยรายที่ 1

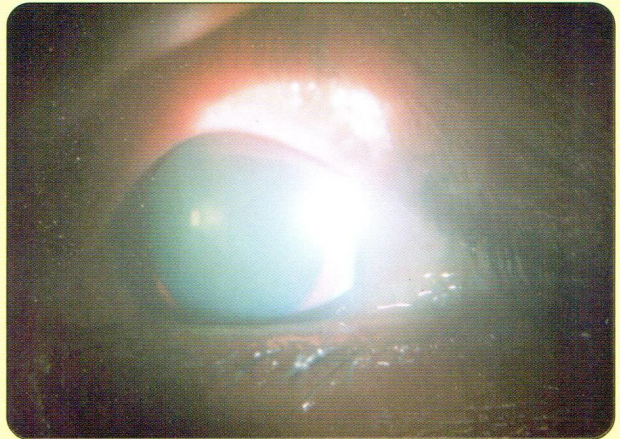
ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 58 ปี บ้านอยู่อำเภอนครหลวง จังหวัดพระนครศรีอยุธยา เป็น Rheumatoid arthritis รักษาอยู่ตามคลินิกและโรงพยาบาลหลายแห่ง ได้ยามารับประทาน ซึ่งภายหลังได้พบว่า เป็นยา Chloroquine เนื่องจากรักษาหลายแห่งสลับกันไปมา เป็นเวลาประมาณ 10 ปี โดยไม่ได้ตรวจตา ในที่สุดท้ายตาเริ่มมีอาการมัว จึงมาตรวจตาที่แผนกตา การตรวจระดับสายตาวา 20/70 with pinhole 20/40 ตาซ้าย 20/70 with pinhole 20/30 เลนส์แก้วตามี

nuclear sclerosis ไม่มาก color vision ผิดปกติ การตรวจกระจกตาทำให้ผิดปกติ การตรวจ fundus พบลักษณะ Bull's eyes maculopathy ทั้งสองข้าง ได้

แนะนำให้พบศัลยแพทย์กระจกและข้อเพื่อหยุดยา Chloroquine การ follow up มากกว่า 1 ปี ไม่พบว่าสายตาดีขึ้นแต่ก็ไม่เลวลง



รูปที่ 1 กระจกตาดำข้างขวา ปกติ



รูปที่ 2 กระจกตาดำข้างซ้าย ปกติ



รูปที่ 3 จอประสาทตาข้างขวา
เห็น Bull's eye maculopathy



รูปที่ 4 จอประสาทตาข้างซ้าย
เห็น Bull's eye maculopathy

ผู้ป่วยรายที่ 2

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 44 ปี บ้านอยู่อำเภอ บางปะหัน จังหวัดอยุธยา เป็น Rheumatoid arthritis มาหลายปี รักษาตามคลินิกเป็นส่วนใหญ่ ผู้ป่วย บอกกินยาหลายอย่าง หนึ่งในนั้นมียาเม็ดขาว ซึ่ง

ทราบภายหลังว่าเป็น Chloroquine มาประมาณ 5 ปี และรู้สึกตามัวมาประมาณ 2 เดือนจึงมาตรวจ

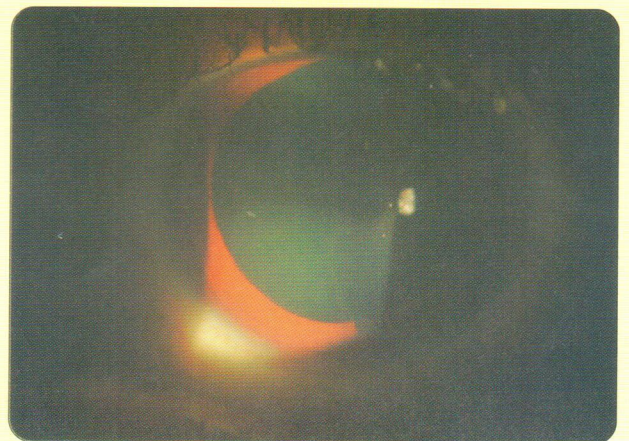
การตรวจระดับสายตาพบว่า ตาขวา 20/30 with pinhole ไม่ดีขึ้น ตาซ้าย 20/30 with pinhole ไม่ดีขึ้น กระจกตาพบว่ามีลักษณะ cornea verticillata

ทั้งสองข้าง การตรวจการมองเห็นสีโดย Ishihara plate พบว่าอ่านไม่ได้เลย การตรวจ fundus examination พบว่ามีลักษณะ Bull's eye maculopathy ทั้งสองข้าง

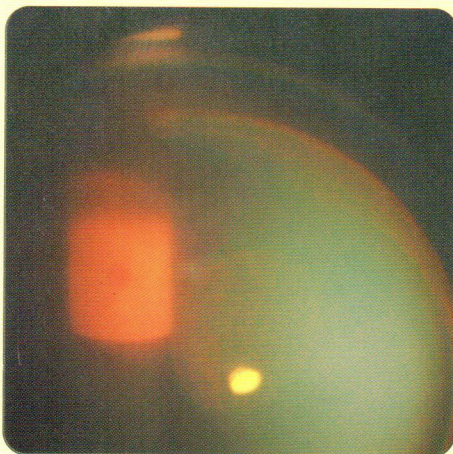
การรักษาได้แนะนำให้หยุด Chloroquine ได้ follow up ผู้ป่วยรายนี้เป็นเวลา 3 เดือน หลังหยุดยาระดับสายตาไม่ดีขึ้นแต่ไม่แย่ลงอีก



รูปที่ 5 กระจกตาตำข้างขวา
เห็น cornea verticillata



รูปที่ 6 กระจกตาตำข้างซ้าย
เห็น cornea verticillata



รูปที่ 7 จอประสาทตาข้างขวา
เห็น Bull's eye maculopathy



รูปที่ 8 จอประสาทตาข้างซ้าย
เห็น Bull's eye maculopathy

ผู้ป่วยรายที่ 3

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 61 ปี บ้านอยู่อำเภอวิเศษชัยชาญ จังหวัดอ่างทอง รักษาโรค Rheumatoid arthritis ที่โรงพยาบาลเอกชนในกรุงเทพ เป็นเวลา 6 ปี ไม่ทราบบยาที่กินและไม่เคยตรวจตา ต่อมาตามัวลง

จึงได้ไปทำแว่น แต่การมองเห็นก็ไม่ดีขึ้นจึงมาพบจักษุแพทย์

การตรวจพบระดับสายตา ตาขวาและตาซ้าย 20/100 with pinhole ไม่ดีขึ้น การตรวจการมองเห็นสีผิดปกติ กระจกตาอยู่ในเกณฑ์ปกติ การตรวจ

fundus พบว่ามีลักษณะ Bull's eye maculopathy ที่ชัดเจนและใหญ่กว่าทั้งสองรายที่ผ่านมา

ได้แนะนำให้เอายาที่กินมาดู พบว่าเป็น Chloroquine จึงแนะนำให้หยุดยาและนัดมาตรวจซ้ำและถ่ายรูป แต่ผู้ป่วยไม่มาอีก

บทสรุป

Chloroquine เป็นยาที่ถูกนำมาใช้ใน 2 ลักษณะ คือ

(1) เป็นยารักษาโรคมาลาเรีย มักใช้ในขนาดประมาณ 500 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 3-4 อาทิตย์ในการรักษา และ maintenance dose ประมาณ 250 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์

(2) เป็นยา anti-inflammatory drug ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ยังไม่ทราบ มักใช้ในขนาด 250 มิลลิกรัมต่อวันเป็นระยะเวลานาน ในการรักษา มาลาเรีย ด้วย Chloroquine จะไม่พบ side effect ทางประสาทตา แต่จะพบในการใช้เป็น anti-inflammatory drug เพราะใช้ยาเป็นเวลานาน นอกจากนั้น Chloroquine retinal toxicity ยังพบว่าเป็น dose-related toxicity การให้ยาเป็นเวลานานไม่ควรเกิน 6 mg/kg/day

การสะสมของยา Chloroquine ที่ตามี 2 ส่วนที่สำคัญคือ

1. กระจกตา Chloroquine จะสะสมใน epithelial cell ของ cornea ทำให้เห็นเส้น pigment line ที่กระจกตา ที่เรียกว่า Hudson - Stahli line หรือ cornea verticillata พบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา โดยไม่ขึ้นกับขนาดของยา

2. Retinal pigment epithelium (RPE) และ choroid ทำให้เกิด retinal toxicity ได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นเวลานาน และอาจได้รับยาในปริมาณสูง

การเกิด retinal toxicity เป็น dose - related และจะพบ lesion ที่ macula

ผลของ Chloroquine ต่อ retina (Chloroquine-induced retinopathy) ได้มีรายงานครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ.1959 (พ.ศ.2502) หรือประมาณ 50 ปีมาแล้ว การตรวจจะพบลักษณะที่เรียกว่า Bull's eye maculopathy คือมีลักษณะที่ตรงกลางเป็น dark central pigmented area ที่ล้อมรอบด้วย pale ring of depigmentation ซึ่งสามารถพบได้ในระยะแรกของผู้ป่วยที่ใช้ยา โดยจะมาหาหรือว่าถูกส่งมาให้ตรวจตาเนื่องจากมีอาการตามัว หรือ ตาพร่า หรือ อ่านหนังสือไม่ชัด หรือบางครั้งมีอาการของ night blindness

จากการศึกษาพบว่า Chloroquine สามารถ bind กับ melanin ได้ดี ซึ่งสามารถนำมาอธิบาย mechanism ของ retinopathy ได้ ในสัตว์ทดลองพบว่าการสะสมของยาในระดับสูงอยู่ในชั้น RPE และ choroid เมื่อ RPE เสียก็ทำให้ photoreceptor layer มีปัญหาเดิมเชื่อว่า melanin เป็น factor ที่สำคัญในการเกิด toxicity เพราะเป็นที่สะสมของยา แต่จากการทดลองในสัตว์ทดลองที่ให้ยาเป็นระยะเวลานาน พบว่า retinal sensitivity ก็เป็น factor อันหนึ่งที่ทำให้เกิด toxicity และยังพบอีกด้วยว่า Chloroquine เป็นยาที่มี long half-life แม้ว่าจะหยุดยาเป็นปีแล้วยังตรวจพบ Chloroquine และ metabolite ของมันในปัสสาวะอยู่ แม้จะมีจำนวนน้อยก็ตาม อาจใช้อธิบายว่าทำไมเมื่อหยุด Chloroquine แล้วอาการผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่ยังไม่ดีขึ้นหรือมีรายงานว่าแย่ลงกว่าเดิมในบางรายด้วย

สาเหตุอื่นที่ตรวจพบ Bull's eye maculopathy ได้แก่ age-related macula degeneration, Bardet Biedle syndrome, benign concentric annular macular dystrophy, cone-rod dystrophy, dominant cys-

toid macular dystrophy, retinitis pigmentosa, Stargardt's disease, Batten disease

ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Chloroquine เป็นเวลานานจึงจำเป็นต้องได้รับการตรวจตาทุกรายหน้าที่ของจักษุแพทย์คือการ monitor retinal function เพื่อดูว่าจะยังสามารถใช้ยาต่อไปหรือจำเป็นต้องหยุดยานอกจาก physical eye examination แล้ว แนะนำให้ทำ color vision test ด้วย Ishihara color plates ทุกราย ถ้าการตรวจ physical eye examination คือ slit lamp examination, fundus examination ปกติ แต่เริ่มมีระดับสายตาสั้น การตรวจ color vision พบว่าผิดปกติต้องสงสัยไว้ก่อนว่ามี retinal toxicity อาจใช้ Amsler grid ตรวจเพิ่ม ถ้าผิดปกติอาจทำ visual field ซึ่งจะพบ central scotoma ควรหยุดยา ในระยะนี้ fundus examination อาจยังไม่พบลักษณะของ Bull's eye maculopathy

ในรายงานผู้ป่วย 3 รายที่เกิด toxic จากการใช้ Chloroquine เนื่องจากผู้ป่วยไม่ได้รักษาที่ใดที่หนึ่งเป็นประจำ เช่น รักษาและรับยาที่คลินิกบางโรงพยาบาลบ้าง ทำให้ไม่ได้รับการตรวจตาหรือคอยระวังผลทางตาจากการใช้ยา ผู้ป่วยทั้งสองรายมาพบจักษุแพทย์ เนื่องจากตามัว การวินิจฉัยในผู้ป่วยทั้งสองราย ได้จากการซักประวัติอย่างละเอียดพบว่ามีโรคที่มีการใช้ยา Chloroquine และการตรวจตา การรักษาทำได้โดยการหยุดยา Chloroquine การตรวจพบ Bull's eye maculopathy เป็นลักษณะที่บ่งชี้ว่าเป็น irreversible damage

การติดตามผู้ป่วยทั้ง 2 ราย รายแรกได้มาตรวจเป็นระยะมากกว่า 1 ปี รายที่สองได้ตรวจใน 3 เดือน ไม่พบว่าการมองเห็นดีขึ้นทั้งสองราย สำหรับรายที่สามไม่ได้มาให้ตรวจอีก

เอกสารอ้างอิง

1. Curtis D. Klaassen, Mary O. Amdur, John Doull. Casarett and Doull's Toxicology third edition : Macmillan Publishing Company; 1986:494-6.
2. ภัทนี สามเสน, งามแข เวียงวรเวทย์, ญาณิ์ เจียมไชยศรี, เล็ก ปรีวิสุทธิ. ความผิดปกติของกระจกตาในผู้ป่วยที่ได้รับยา Chloroquine. จักษุเวชสาร : สมาคมจักษุแพทย์แห่งประเทศไทย ปีที่ 9 ฉบับที่ 2 ธันวาคม 2538:167-72.
3. Kanski JJ , Thomas DJ. The eye in systemic disease. Second edition Butterworth Heinemann; 1990:151-6.
4. Grant WM. Toxicology of the eye. Third edition. Chales C Thomas Publisher; 1986:215-24.
5. Stanley M Kurtz, Donald H Kaump, James L Schardein, Douglas E Roll, Thomas F Reutner, Robert A Fiskien. The effect of long-term administration of amopyroquin, a 4-aminoquinoline compound, on the retina of pigmented and nonpigmented laboratory animals : Investigative Ophthalmology. August 1967:420-4.
6. Myron Yanoff, Ben S Fine. Ocular Pathology. forth edition. Mosby-Wolfe; 1996:396.

Case Report: Chloroquine Retinopathy

Krongsak Boonyaprasert, MD

Department of Ophthalmology, Pranakornsri Ayudhdhaya Hospital

Abstract

Chloroquine is a 4-aminoquinoline drug in the quinolone family, which has been well known used in the treatment or prevention of malaria. Chloroquine and related quinines have diverse benefit therapeutics and side effects. Initially,.Chloroquinee is given for the prophylaxis and treatment of malaria at a short period of time. As Chloroquine also mildly suppresses the immune system, it is now used in treatment of some autoimmune disorders such as rheumatoid arthritis, systemic/ discoid lupus erythematosus, and other connective tissue disorders. However, in this treatment Chloroquinee is given in longer time frames. As a result of accumulation in deposits of the drug, this side effect can lead to retinal toxicity.

One of the side effects, due to long term used of Chloroquine is retinal toxicity which is found mostly at the macula. The major cause of visual loss is Chloroquine maculopathy.

Three known cases of rheumatoid arthritis associated with long term treatment by Chloroquine were seen by the ophthalmologist at Pranakornsri Ayudhdhaya hospital. These patients have blurred vision and presented with signs of Chloroquine toxicity. Patient with long term used of Chloroquine, a regular monitoring by an ophthalmologist is recommended.