

ความชุกและความเสี่ยงของการเกิดภาวะจุดรับภาพชัดเสื่อมจากยาคลอโรควิน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลอ่างทอง

บุษรัตน์ สุลีสถิร

กลุ่มงานจักษุกรรม โรงพยาบาลอ่างทอง

บทคัดย่อ

งานวิจัยเป็นแบบเชิงพรรณนาศึกษาย้อนหลัง (Retrospective study) เพื่อศึกษาความชุกและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดจุดรับภาพชัดเสื่อมจากยาคลอโรควินในผู้ป่วยโรงพยาบาลอ่างทอง โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนตั้งแต่ 2543 ถึง 2562

ผลการวิจัย พบว่า ผู้ป่วย 185 ราย เป็นเพศหญิง ร้อยละ 93 อายุเฉลี่ย 57 ปี เป็นโรครุมตอยด์ ร้อยละ 60 ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาคลอโรควินมีค่ามัธยฐานคือ 1,246 (651, 2,261) วัน มีค่าเฉลี่ยของขนาดยาคือ 4.56 ± 0.98 มก. พบผู้ป่วยมีจุดรับภาพชัดเสื่อมจำนวน 40 ราย (21.62%) และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะจุดรับภาพชัดเสื่อมคือ คือ ขนาดยาต่อน้ำหนักตัวจริงต่อวันที่มากกว่า 4.6 มก./กก./วัน (OR 2.39; CI 1.04-5.46) และระยะเวลาการใช้นานกว่า 10 ปี (OR 4.61; CI 1.18-17.98)

ความชุกของจุดรับภาพชัดเสื่อมจากยาคลอโรควินในการศึกษานี้คือ 21.62% พบผู้ป่วยมีจุดรับภาพชัดเสื่อมได้เร็วที่สุด 258 วันหลังเริ่มยา ดังนั้นการตรวจตาควรทำครั้งแรกควรทำภายใน 8 เดือน และทำการตรวจทุกปีเพื่อป้องกันการสูญเสียการมองเห็นอย่างถาวร และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด คือ ขนาดยาต่อน้ำหนักตัวจริงต่อวันที่มากกว่า 4.6 มก./กก./วัน และระยะเวลาการใช้นานมากกว่า 10 ปี

คำสำคัญ: จุดรับภาพชัดเสื่อมจากยาคลอโรควิน, จุดรับภาพชัดเสื่อม, คลอโรควิน

Abstract: Prevalence and risk factor of Chloroquine maculopathy in patients at Ang thong hospital

Budsarat suleesathira

Angthong Hospital

We performed a retrospective study to evaluate prevalence and risk factors of chloroquine maculopathy in Angthong hospital. Data were collected from medical record review to identify patients taking chloroquine who were screened for toxic effects from January 1, 2000 through December 31, 2019.

From 185 patients, 93% were female with mean age 57 years, median of duration of treatment were 1,246(651, 2,261) days and mean of daily doses were 4.56 ± 0.98 mg. Forty patients developed maculopathy after using chloroquine. Duration of treatment more than 10 years and daily doses more than 4.6 mg/realBW/day were significant risk factor.

The prevalence of chloroquine maculopathy in Angthong hospital was 21.62%. Eye screening should be done within 8 months because we found the earliest patient with maculopathy after using chloroquine 258 days. Annually screening should be performed to prevent visual loss. Daily dose more than 4.6 mg/realBW/day and duration of treatment more than 10 years were significant risk factor for maculopathy.

Keywords: Chloroquine maculopathy, maculopathy, chloroquine

บทนำ

คลอโรควิน (Chloroquine) เป็นยาที่ใช้ในการรักษาและป้องกันโรคมาลาเรีย นอกจากนี้ยังสามารถใช้รักษาข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) โรคภูมิแพ้ (SLE) โรคหนังแข็ง (Scleroderma) และโรคผิวหนังอักเสบอื่น ๆ¹ รวมไปถึงในปัจจุบันยาคลอโรควินยังถูกนำมาเป็นยาที่ใช้ในการทดลองและใช้เพื่อการรักษาโรคปอดอักเสบจากเชื้อไวรัสโคโรนา หรือโรคโควิด-19 (COVID-19)²⁻⁴ ยากลุ่มนี้มีผลดีในการรักษาโรค แต่พบว่ามีผลข้างเคียงทางตาที่สำคัญและรุนแรง ทำให้เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อม (Maculopathy) ส่งผลให้ผู้ป่วยสูญเสียการมองเห็นอย่างถาวรได้ ซึ่งจะตรวจร่างกายพบเป็นลักษณะจุดรับภาพเสื่อมในชั้นของจอประสาทตา (Bull's eye maculopathy)^{5,6} โดยกลไกการเกิดปัจจุบันยังไม่ทราบชัดเจนแต่จากการศึกษาพบว่ายา กลุ่มคลอโรควินจะเข้าไปจับกับเมลานินหรือเม็ดสีที่อยู่ในชั้น Retinal pigment epithelium (RPE) ของจอประสาทตา⁶ ในระยะแรกของการเกิดความผิดปกติที่จอประสาทตาอาจจะไม่สามารถเห็นความผิดปกติที่พบได้จากตรวจร่างกาย ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้จึงควรได้รับการตรวจตาอย่างเหมาะสมและสม่ำเสมอโดยการขยายม่านตา ตรวจจอประสาทตา ตรวจลานสายตา และถ่ายภาพจอประสาทตา หากตรวจพบความผิดปกติได้ในระยะแรกที่ยังไม่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อม (Bull's eye maculopathy) จะสามารถป้องกันการสูญเสียการมองเห็นอย่างถาวรได้โดยการหยุดยา และถึงแม้ว่าจะได้รับการรักษาโดยการหยุดยาแล้ว ยังมีการศึกษาพบว่าผลแทรกซ้อนที่เกิดจากยายังคงส่งผลกระทบต่อจอประสาทตาของผู้ป่วยต่อไปอย่างน้อย 3 เดือน - 1 ปี⁶⁻⁹ ดังนั้นการตรวจตาจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการคัดกรอง หรือเพื่อป้องกันการสูญเสียการมองเห็นที่เกิดจากยาคลอโรควิน

จากการศึกษาของ Marmor MF. และคณะ¹⁰ ได้ถูกตีพิมพ์เป็นคำแนะนำของ American Academy of ophthalmology (AAO) สำหรับดูแลผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยาคลอโรควิน ในปี 2559 ได้แนะนำให้ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจตาในครั้งแรก เพื่อคัดกรองโรคของจอรับภาพที่มีอยู่เดิมเป็นพื้นฐาน และหลังจากนี้แนะนำให้ผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงร่วมหรือผู้ป่วยที่ใช้ยาในขนาดที่เหมาะสมติดต่อกัน 5 ปี ให้เข้ารับการตรวจตาทุกปี โดยเข้ารับการตรวจจอประสาทตาโดยขยายม่านตา การตรวจวิเคราะห์จอประสาทตา Optical coherence tomography (OCT) การวัดลานสายตา Computerized tomography visual field test (CTVF) คลื่นไฟฟ้าจอตา Multifocal electroretinogram (mfERG) และการถ่ายภาพจอตา (Fundus autofluorescence) และจากการศึกษา¹⁰ พบว่าปัจจัยที่ทำให้มีความเสี่ยงต่อภาวะจอรับภาพเสื่อมจากยาคลอโรควิน คือ การใช้ยาที่มีขนาดสูงกว่า 2.3 มก./น้ำหนักตัวจริง/วัน ระยะเวลาที่ใช้ยานานมากกว่า 5 ปีขึ้นไป มีโรคของจอประสาทตาอยู่เดิม โรคไต หรือการใช้ร่วมกับยา Tamoxifen

มีรายงานความชุกของโรคจอรับภาพชัดเสื่อมจากยาคลอโรควินในประเทศไทยอยู่ระหว่างร้อยละ 2.4-55.4¹¹⁻¹⁹ มีการศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงโดย Puavilai S และคณะ¹¹ โรงพยาบาลรามาริบัติ พบผู้ป่วยที่มีภาวะจอรับภาพเสื่อม 14.2% แต่พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคนั้นแตกต่างจากคำแนะนำในปัจจุบัน คือ ระยะเวลาการใช้ยา และปริมาณยาที่เหมาะสม ไม่เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดความผิดปกติที่จอรับภาพ Chiochanwisawakit P และคณะ¹² ทำการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะจอรับภาพผิดปกติ 13.5% ในผู้ป่วยที่ใช้ยาคลอโรควินนานมากกว่า 6 เดือน และปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดโรค คือ อายุมากกว่า 60 ปี, ระยะเวลาที่ใช้ยานานมากกว่า 5 ปีและขนาดยาคลอโรควินที่มากกว่า 2.5 มก./กก. การศึกษาของ Utumporn และคณะ¹³ พบว่าอุบัติการณ์การเกิดจอรับภาพเสื่อมคือ 2.35% โดยที่อายุของผู้ป่วยและระยะเวลาการใช้ยาเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดความผิดปกติ แต่พบว่าปริมาณยาที่เหมาะสม และโรคไตไม่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรค การศึกษาในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์โดย Thongsiv S¹⁵ พบว่า อายุ ปริมาณยาสะสมและระยะเวลาที่ได้รับยา ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะจอรับภาพเสื่อมจากยาคลอโรควิน การศึกษาในโรงพยาบาลลำพูน โดย Rujiwetpongstorn J¹⁸ พบว่าอุบัติการณ์การเกิดจอรับภาพเสื่อมคือ 55.4% โดยที่อายุ ระยะเวลาที่ได้รับยาคลอโรควิน และปริมาณยาสะสมเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะจอรับภาพชัดเสื่อม การศึกษาของ Tangtavorn N และคณะ¹⁹ พบว่ามีผู้ป่วย 8.09% ที่มีจอรับภาพเสื่อมจากยาคลอโรควิน และปัจจัยที่มีสัมพันธ์ต่อการเกิดความผิดปกติ คือ อายุ น้ำหนัก และปริมาณยาสะสม

ปัจจุบันโรงพยาบาลอ่างทองมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ได้รับการรักษาด้วยยาคลอโรควิน (Chloroquine) เช่น ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) โรคลูปัส (SLE) และโรคผิวหนังอักเสบ เป็นต้น ถึงแม้จะมีการส่งคัดกรองจอประสาทตา แต่ยังคงตรวจพบความผิดปกติจากยาในระยะท้ายของโรค และพบว่ายังไม่เคยมีผู้ศึกษาว่ามีความชุกของโรคหรือปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในโรงพยาบาลอ่างทอง งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อการศึกษาความชุกและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะจอรับภาพเสื่อมจากยาคลอโรควินในผู้ป่วยโรงพยาบาลอ่างทอง

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความชุกและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะจุกดื่บภาพเสื่อมจากยาคลอโรควิน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลอ่างทอง

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ Retrospective study โดยการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยโรงพยาบาลอ่างทองตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2543 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 โดยผู้ป่วยจะต้องมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ได้รับการรักษาด้วยยาคลอโรควินในโรงพยาบาลอ่างทองอย่างต่อเนื่อง และได้เข้ารับการตรวจตาเพื่อคัดกรองภาวะจุกดื่บภาพเสื่อมจากยาโดยจักษุแพทย์โรงพยาบาลอ่างทอง ซึ่งในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่เวชระเบียนไม่สมบูรณ์ ผู้ป่วยที่ข้อมูลการใช้ยาในเวชระเบียนไม่ชัดเจน ผู้ป่วยที่มีโรคทางตาอยู่เดิมที่อาจส่งผลต่อผลการตรวจวินิจฉัยโรคจุกดื่บภาพชนิดผิดปกติที่เกิดจากยาคลอโรควิน เช่น โรคของจอประสาทตา, โรคของจุกดื่บภาพ หรือโรคของเส้นประสาทตา ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาคลอโรควินจากโรงพยาบาลอื่น และมารับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลอ่างทอง หรือผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาไฮดรอกซีคลอโรควินจากโรงพยาบาลอื่น และมีการเปลี่ยนยาเป็นคลอโรควินจะถูกคัดออกจากการศึกษานี้ โดยจะมีการเก็บข้อมูลที่ได้จากเวชระเบียนลงในแบบฟอร์มที่ผู้วิจัยได้สร้างขึ้น และการบันทึกข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วยจะใช้รหัสแทนชื่อและข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วยเพื่อป้องกันการเปิดเผยข้อมูลของผู้ป่วย ซึ่งข้อมูลจะประกอบไปด้วย

- อายุ: ในวันที่ผู้ป่วยมาตรวจตาครั้งสุดท้าย
- เพศ
- น้ำหนัก: น้ำหนักจริง (real body weight) ในวันที่ผู้ป่วยมาตรวจตาครั้งสุดท้าย
- โรคประจำตัว
- อัตราการกรองของไต (Estimated glomerular filtration rate : eGFR)
- ระยะเวลาการใช้ยา:
 - ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีจุกดื่บภาพชัดเสื่อมจากยาคลอโรควิน จะเริ่มนับระยะเวลาการใช้ยาตั้งแต่วันแรกของการใช้ยาจนถึงวันที่ได้รับการตรวจตาครั้งสุดท้าย
 - ในกลุ่มที่มีจุกดื่บภาพชัดเสื่อมจากยาคลอโรควิน จะเริ่มนับระยะเวลาการใช้ยาตั้งแต่วันแรกของการใช้ยาจนถึงวันที่ได้รับการตรวจตาและได้รับการวินิจฉัยจากจักษุแพทย์ว่ามีภาวะจุกดื่บภาพชัดเสื่อมจากยาคลอโรควิน
- ปริมาณยาสะสม (กรัม): เป็นผลรวมของปริมาณยาที่ผู้ป่วยได้รับทั้งหมด
- ขนาดยาเฉลี่ยต่อน้ำหนักตัวจริงต่อวัน (mg/kg/day)
- ผลการตรวจตาโดยจักษุแพทย์ โดยผู้ป่วยจะต้องได้รับการขยายม่านตาก่อนการตรวจ

การวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีจุดรับภาพชัดเสื่อมจากยาคลอโรควิน ตามการศึกษาและคำแนะนำของ American Academy of ophthalmology (AAO)⁹ ได้นิยามและแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มคือ “Possible toxicity” และ “Probable toxicity”

ในกลุ่ม Possible toxicity จะเป็นกลุ่มที่ตรวจพบความผิดปกติได้ในระยะแรกของโรค ซึ่งต้องตรวจพบความผิดปกติอย่างน้อย 2 ข้อจากการตรวจที่แนะนำ คือ

- ตรวจร่างกายพบว่ามี Parafoveal depigmentation of retinal pigment epithelium (RPE) โดยตรวจด้วย Indirect ophthalmoscopy ในผู้ป่วยที่ได้รับการขยายม่านตา
- ตรวจลานสายตา (Humphrey visual fields 10-2) พบความผิดปกติจุดเดียวกันอย่างน้อย 2 ครั้ง
- ตรวจวิเคราะห์จอประสาทตาโดย Spectral domain optical coherence tomography พบความผิดปกติของจุดรับภาพ (Loss of parafoveal inner segment-outer segment junction)
- ตรวจพบความผิดปกติในการตรวจวิเคราะห์จอประสาทตา Increased autofluorescence at parafoveal area using spectral domain optical coherence tomography

ในกลุ่ม Probable toxicity ตรวจพบความผิดปกติเช่นเดียวกับกลุ่ม Possible toxicity ร่วมกับมีการตรวจร่างกายเป็นลักษณะ Bull’s eye maculopathy ในตาทั้งสองข้าง

สถิติที่ใช้ในงานวิจัย ได้แก่ สำหรับข้อมูลต่อเนื่องนำเสนอด้วยค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน ค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 25 และ 75 และขึ้นอยู่กับลักษณะการแจกแจงของข้อมูล สำหรับข้อมูลกลุ่มนำเสนอด้วยจำนวน และร้อยละ การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์เบื้องต้นระหว่างปัจจัยกับการเกิดภาวะจุดรับภาพชัดเสื่อม ใช้สถิติ Independent t-test หรือ Mann-Whitney U test สำหรับปัจจัยต่อเนื่องและใช้สถิติ Chi-square test สำหรับปัจจัยกลุ่ม และการวิเคราะห์ multivariable ด้วยสถิติ multiple logistic regression โดยนำเสนอค่าความสัมพันธ์ด้วยค่า Odds ratio (OR) และช่วงเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดด้วยโปรแกรม SPSS เวอร์ชัน 25.0 และระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการศึกษา

จากการศึกษามีผู้เข้าเกณฑ์การศึกษา 185 ราย เป็นเพศหญิง 172 ราย (ร้อยละ 93) อายุเฉลี่ย 57 ปี เป็นผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นโรครูมาตอยด์ จำนวน 111 ราย (ร้อยละ 60) ผู้ป่วยที่เป็นโรคลูปัส (SLE) จำนวน 58 ราย (ร้อยละ 31.4) ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาคลอโรควินมีค่ามัธยฐานคือ 1,246 (651, 2,261) วัน มีค่ามัธยฐานปริมาณยาสะสมคือ 325 (163, 582) กรัม ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปผู้ป่วยที่เข้ายาคโลโรควิน (n=185)

Characteristics	Chloroquine maculopathy (n=40)	No Chloroquine maculopathy (n=145)	รวม(N=185)
อายุ(ปี)			
Mean ± SD	61.5±9.76	55.08±11.93	56.46 ± 11.76
เพศ			
ชาย (%)	1(2.50)	12(8.28)	13(7.03)
หญิง (%)	39(97.50)	133(91.72)	172(92.97)
น้ำหนักตัว(kg.)			
Mean ± SD	52.08 ±10.57	59.15±13.97	57.62 ±13.60
โรคประจำตัว(ราย)			
Rheumatoid arthritis (%)	24 (60.00)	87 (60.00)	111 (60.00)
SLE (%)	13 (32.50)	45 (31.03)	58 (31.35)
โรคผิวหนัง (%)	3 (7.50)	13 (8.97)	16 (8.65)
โรคร่วม(ราย)			
เบาหวาน (%)	3 (7.50)	10 (6.90)	13 (7.03)
ความดันโลหิตสูง (%)	9 (22.50)	35 (24.14)	44 (23.78)
ไขมันในเลือดสูง (%)	7 (17.50)	17 (11.72)	24 (12.97)
เก๊าท์ (%)	2 (5.00)	1 (0.69)	3 (1.62)
ระยะเวลาที่ได้รับยา (วัน)			
Median (IQR)	2,023 (1,201, 3,965)	1,035 (612, 1,985)	1,246 (651, 2,261)
ระยะเวลาการเข้ารับการตรวจตาครั้งแรก (วัน)			
Median (IQR)	1,184 (550, 2,156)	710 (281, 1,544)	762 (320, 1,681)
ขนาดยาต่อน้ำหนักตัวจริงต่อวัน(มก./กก./วัน)			
Mean ± SD	4.98±0.94	4.44±0.96	4.56±0.98
ปริมาณยาสะสม(กรัม)			
Median (IQR)	532 (329, 991)	259 (153, 497)	325 (163, 582)

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการคัดกรองแล้วมีจุดรับภาพเสื่อมจำนวน 40 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 185 ราย คิดเป็น 21.62% โดยจัดอยู่ในกลุ่ม Probable toxicity พบลักษณะ Bull's eye maculopathy ในตาทั้งสองข้าง 14 รายคิดเป็น 35% โดยกลุ่มนี้มีผู้ป่วยที่มีภาวะความบกพร่องทางการมองเห็นในระดับตาบอด 42.86% ในกลุ่ม Possible toxicity 26 ราย คิดเป็น 65% โดยพบลักษณะผิดปกติจากการตรวจร่างกาย เช่น RPE change ความผิดปกติจากการตรวจลานสายตาและการถ่ายภาพจอประสาทตา (OCT) และในกลุ่มนี้ไม่พบผู้ป่วยที่มีภาวะความบกพร่องทางการมองเห็นในระดับตาบอดดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงการจัดกลุ่มผู้ป่วยและระดับการมองเห็นในผู้ป่วยที่มีจุดรับภาพเสื่อมจากยาคลอโรควิน

	Chloroquine maculopathy	
	Possible toxicity (n=26)	Probable toxicity (n=14)
Mild visual impairment (%)	9 (34.62)	0
Moderate visual impairment (%)	17 (65.38)	2 (14.28)
Severe visual impairment (%)	0	6 (42.86)
Blindness (%)	0	6 (42.86)

ผลจากการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกเอกนาม พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดจุดรับภาพเสื่อมจากยาคลอโรควิน คือ อายุมากกว่า 60 ปี ขนาดยาต่อน้ำหนักตัวจริงต่อวัน >4.6 มก./กก./วัน ปริมาณยาสะสมมากกว่า 460 กรัม ระยะเวลาที่ได้รับยานานกว่า 10 ปี ระยะเวลาการเข้ารับการตรวจตาครั้งแรก และอัตราการกรองของไตที่น้อยกว่า 90 มล./นาที

เมื่อทำการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกพหุนาม แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดจุดรับภาพเสื่อมจากยาคลอโรควิน พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มโอกาสการเกิดจุดรับภาพเสื่อมจากยาคลอโรควิน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ขนาดยาต่อน้ำหนักตัวจริงต่อวันที่มากกว่า 4.6 มก./กก./วัน (OR 2.39; CI 1.04-5.46) และระยะเวลาการใช้อยานานกว่า 10 ปี วัน (OR 4.61; CI 1.18-17.98) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกเอกนามและพหุนามแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดจุดรับภาพเสื่อมจากยาคลอโรควิน

ปัจจัย	CQ maculopathy (n=40)	No CQ maculopathy (n=145)	Univariate analysis		Multivariable analysis	
			Crude OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95%CI)	p-value
อายุ(ปี) > 60 ปี (%)	20(50.00)	42(28.97)	2.45(1.20,5.02)	0.014	1.76(0.76,4.07)	0.184
ขนาดยาต่อน้ำหนัก ตัวจริงต่อวัน >4.6 มก./กก./วัน(%)	25(62.50)	60(41.38)	2.36(1.15,4.85)	0.019	2.39(1.04,5.46)	0.039

*ระยะเวลาการเข้ารับการตรวจตาครั้งแรกนำเข้าโมเดลเป็นค่าต่อเนื่อง ค่า OR จะมีการเปลี่ยนแปลงทุก 30 วัน

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกเอกอนามและพหุนามแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดจุดรับภาพเสื่อมจากยาคลอโรควิน (ต่อ)

ปัจจัย	CQ maculopathy (n=40)	No CQ maculopathy (n=145)	Univariate analysis		Multivariable analysis	
			Crude OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95%CI)	p-value
ปริมาณยาสะสม > 460 กรัม(%)	23(57.50)	41(28.28)	3.43(1.66,7.08)	0.001	-	-
ระยะเวลาที่ได้ยา (วัน,%)						
< 5 ปี	18(45.00)	102(70.34)	1		1	
5-10 ปี	10(25.00)	31(21.38)	1.83(0.76,4.37)	0.175	1.22(0.45,3.34)	0.693
> 10 ปี	12(30.00)	12(8.28)	5.67(2.20,14.57)	<0.001	4.61(1.18,17.98)	0.028
ระยะเวลาการเข้า รับการตรวจตา ครั้งแรก (วัน) – Median (IQR)*	1184 (550,2156)	710(281,1544)	1.01(1.004,1.02)	0.004	1.01(0.99,1.02)	0.277
อัตราการกรอง ของไตน้อยกว่า 90 มล./นาที (%)	26(65.00)	65(44.83)	2.29(1.10,4.73)	0.026	2.03(0.88,4.68)	0.098

*ระยะเวลาการเข้ารับการตรวจตาครั้งแรกนำเข้าโมเดลเป็นค่าต่อเนื่อง ค่า OR จะมีการเปลี่ยนแปลงทุก 30 วัน

วิจารณ์

จากการศึกษานี้พบว่าความชุกของการเกิดจุดรับภาพเสื่อมจากยาคลอโรควิน คือ 21.62% ในระยะเวลา 20 ปี ของการศึกษา ซึ่งความชุกของโรงพยาบาลอ่างทองสอดคล้องกับการการศึกษาในอดีตที่สามารถพบภาวะนี้ได้ 2.4-55.4¹¹⁻¹⁹ ซึ่งผลมีความแตกต่างขึ้นกับประชากรและวิธีการศึกษานั้น ๆ ในการศึกษาเมื่อทำการวิเคราะห์แบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มีจุดรับภาพเสื่อมจากยาคลอโรควินจะพบว่าเป็นกลุ่ม Possible หรือกลุ่มที่มีความผิดปกติในระยะแรกมากถึง 65% (26ราย/40ราย) ซึ่งสอดคล้องไปกับแนวทางคำแนะนำของ AAO¹⁰ ที่ต้องการให้ตรวจพบความผิดปกติได้ตั้งแต่วัยแรก โดยเป็นผลจากการใช้การตรวจวิเคราะห์จากเครื่องมือต่าง ๆ ร่วมกับการตรวจร่างกาย เช่น การตรวจลานสายตา (Humphrey visual fields) การตรวจวิเคราะห์จอประสาทตาโดย Spectral domain optical coherence tomography คลื่นไฟฟ้าจอตา Multifocal electroretinogram (mfERG) และการถ่ายภาพจอประสาทตา (Fundus autofluorescence) ซึ่งการตรวจดังกล่าวจะช่วยให้ตรวจพบความผิดปกติได้ตั้งแต่วัยแรกทำให้สามารถหยุดยาได้อย่างรวดเร็ว ลดการเกิดความพิการทางสายตาได้

ถึงแม้ว่าในการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าสามารถตรวจคัดกรองพบความผิดปกติในกลุ่ม Possible หรือ กลุ่มที่เริ่มมีความผิดปกติได้มากกว่า แต่ยังมีผู้ป่วยที่เกิดจากรับภาพชัดเสื่อม จากยาคลอโรควิน ในระยะท้ายหรือกลุ่ม Probable มากถึง 35% (14 ราย/ 40 ราย) ซึ่งนับว่ามีจำนวนมากเมื่อเทียบอัตราการเกิดจากการศึกษาในอดีตของ Puavilai S¹¹ ที่รายงานพบ 14.2% หรือ Leecharoen S¹⁴ ที่พบได้ 26.6% และเมื่อนำกลุ่มนี้มาวิเคราะห์จะพบว่าในระยะนี้ผู้ป่วยมีความบกพร่องทางการมองเห็นในระดับตาบอด 42.86% ดังนั้นการที่ผู้ป่วยได้รับการตรวจตาเพื่อคัดกรองความผิดปกติ มีความสำคัญมากที่จะทำให้ผู้ป่วยสามารถใช้งานได้โดยไม่เกิดผลข้างเคียงทางตาที่ไม่สามารถแก้ไขได้ ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยมีความรู้ฐานของการได้รับตรวจตาครั้งแรก คือ 1,184(550, 2,156) วันหรือ 3.24 ปี ซึ่งถือว่าช้ากว่าคำแนะนำที่ใช้เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน ถ้าเปรียบเทียบกับคำแนะนำของ AAO¹⁰ ในการคัดกรองจะระบุว่าควรตรวจตาครั้งแรกใน 1 ปีแรกของการใช้ยา เพื่อตรวจหาความผิดปกติของจอประสาทตาและระดับการมองเห็น เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐาน และประเมินปัจจัยเสี่ยงเพื่อใช้เป็นเกณฑ์ในการระบุระยะเวลาการตรวจครั้งถัดไป ถ้าในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำสามารถตรวจที่ระยะเวลา 5 ปี หลังจากการตรวจครั้งแรก แต่กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ขนาดยาคลอโรควินมากกว่า 2.3 มก./กก./น้ำหนักร่างกายจริง/วัน ระยะเวลาใช้นานมากกว่า 5 ปี มีโรคไต มีการใช้ยา Tamoxifen ร่วมด้วย หรือมีโรคของจอตารับภาพอยู่เดิม กลุ่มนี้นับว่าเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงสูง จำเป็นจะต้องเข้ารับการตรวจตาทุกปี ซึ่งกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้ นับว่าเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง เนื่องจากได้รับยาในขนาดที่มากกว่า 2.3 มก./กก./วัน (99.5%) และถึงแม้ว่า AAO¹⁰ จะแนะนำให้ตรวจครั้งแรกภายใน 1 ปี จากข้อมูลของการศึกษานี้พบว่าความผิดปกติที่จอประสาทตาสามารถเกิดได้ตั้งแต่ 8.6 เดือน หลังจากการใช้ยาครั้งแรก ซึ่งเกิดขึ้นได้เร็วกว่าคำแนะนำ AAO¹⁰ ในการส่งผู้ป่วยเข้ารับการตรวจคัดกรอง โดยผลการศึกษานี้สอดคล้องใกล้เคียงกับการศึกษาของ Chiowchanwisawakit P¹² ที่รายงานว่าเกิดความผิดปกติที่ 8.5 เดือน แต่รายงานนี้พบได้เร็วกว่าการศึกษาของ Puavilai S¹¹ ที่รายงานว่าเกิดจอตารับภาพเสื่อมเร็วที่สุดที่ 9 เดือน หรือการศึกษาของ Srikua U¹³ ที่รายงานว่าเกิดจอตารับภาพเสื่อมเร็วที่สุดที่ 27 เดือน ดังนั้นการส่งตรวจเพื่อการคัดกรองของกลุ่มตัวอย่างนี้ ควรจะต้องเร็วขึ้น หรือไม่ช้ากว่า 258 วัน หลังจากการใช้ยาครั้งแรก เพื่อลดการเกิดผลแทรกซ้อนจากยาคลอโรควิน

ในด้านของปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคจากการศึกษานี้พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีผลทำให้เกิดจอตารับภาพเสื่อม คือ ขนาดยาต่อน้ำหนักตัวจริงต่อวันที่มากกว่า 4.6 มก./กก./วัน (OR 2.39; CI 1.04-5.46) และระยะเวลาการใช้ยานานกว่า 10 ปี (OR 4.61; CI 1.18-17.98) ซึ่งสอดคล้องไปกับการศึกษาของ Marmor MF¹⁰ และหลาย ๆ การศึกษา¹⁰⁻¹⁹

ขนาดยาต่อวันต่อน้ำหนักตัวจริงของผู้ป่วย (dose mg/realBW/day) นับเป็นอีกปัจจัยที่มีความสำคัญต่อการเกิดจอประสาทตาเสื่อม ขนาดยาที่สูงขึ้นย่อมส่งผลให้มีผลกระทบต่อเซลล์ของจอประสาทตาได้มากขึ้น โดยในการศึกษานี้พบว่าขนาดยาที่มากกว่า 4.6 มก./กก./วัน เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดจอตารับภาพเสื่อมอย่างมีนัยสำคัญ (OR 2.39; CI 1.04-5.46) พบว่าผลการศึกษานี้สอดคล้องไปกับคำแนะนำของ AAO¹⁰ ที่ระบุว่า

ขนาดยาที่มากกว่า 2.3 มก./กก./วันเป็นปัจจัยทำให้เกิดความผิดปกติ แต่ที่ผลการศึกษาขนาดยาในการศึกษานี้สูงกว่าคำแนะนำของ AAO นั้นอาจมีสาเหตุจากผู้ป่วย 99.5% ได้รับยามากกว่า 2.3 มก./กก./วัน ผู้ป่วยได้รับขนาดยาคลอโรควินโดยเฉลี่ย 4.56 ± 0.98 มก./กก./วัน ทำให้ผลการศึกษาของขนาดยาสูงกว่าคำแนะนำปัจจุบัน และสาเหตุของขนาดยาที่สูงอาจเกิดจากการที่ยาคลอโรควินเป็นยาเม็ดที่มีขนาดเดียวคือ 250 มก. ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาในขนาด 250 มก. เท่ากันซึ่งเมื่อคิดขนาดยาเทียบกับน้ำหนักตัวเฉลี่ยของผู้ป่วยในการศึกษานี้จึงได้ผลเป็นขนาดยาที่สูงกว่าขนาดที่แนะนำมาก

ปัจจัยเรื่องระยะเวลาการใช้ยา (Duration) พบว่าผู้ที่ใช้ยาเป็นระยะเวลานานมากกว่า 10 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิดจตุรรับภาพเสื่อมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 4.61; CI 1.18-17.98) สอดคล้องไปกับกลไกการเกิดความผิดปกติที่กลุ่มยาคลอโรควินจะเข้าไปสะสมในเมลานินที่อยู่ในชั้น Retinal pigment epithelium (RPE) ของจอประสาทตา⁶ ระยะเวลาที่ได้รับยานานมากขึ้นส่งผลให้มีปริมาณยาสะสมที่จอประสาทตามากขึ้น จึงทำให้เกิดความผิดปกติต่อจอประสาทตาได้มากขึ้น ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้องไปกับคำแนะนำของ AAO¹⁰ และการศึกษาอื่น^{10,12,13,18,20} แต่บางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาการใช้ยาและการเกิดจตุรรับภาพเสื่อม^{11,14,15}

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกของโรงพยาบาลอ่างทองในเรื่องความชุกการเกิดจตุรรับภาพชัดเสื่อมจากยาคลอโรควิน ทำให้ทราบถึงความชุกและปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ในการเกิดโรค รวมถึงข้อมูลที่เป็นประโยชน์ในการนำไปปรับปรุงแนวทางการรักษาและระบบการคัดกรองผู้ป่วยในโรงพยาบาลอ่างทองต่อไป แต่ในการศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังซึ่งถือข้อจำกัดของการศึกษานี้ ทำให้ไม่สามารถศึกษาข้อมูลในเชิงคุณภาพ เช่น อาการ อาการแสดงของผู้ป่วย ความรู้ความเข้าใจในการใช้ยาของผู้ป่วย หรือความสม่ำเสมอของการใช้ยา ซึ่งข้อมูลดังกล่าวเป็นส่วนหนึ่งของการพัฒนาระบบการดูแลผู้ป่วยให้ดียิ่งขึ้น และการศึกษานี้มีขนาดตัวอย่างน้อยอาจส่งผลต่อความน่าเชื่อถือของผลการศึกษา ควรมีการศึกษาที่มีประชากรที่มากขึ้น

สรุป

จากการศึกษานี้พบว่าความชุกของภาวะจตุรรับภาพเสื่อมจากยาคลอโรควินในการศึกษานี้คิดเป็น 21.62% โดยปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดคือ ขนาดยาต่อน้ำหนักตัวจริงต่อวันที่มากกว่า 4.6 มก./กก./วัน และระยะเวลาการใช้ยานานกว่า 10 ปี การคัดกรองภาวะจตุรรับภาพเสื่อมตั้งแต่ระยะแรกมีความสำคัญอย่างมากเพื่อป้องกันการเกิดความพิการทางสายตาวางยาวที่อาจเกิดขึ้น และควรทำการคัดกรองผู้ป่วยที่ใช้ยาคลอโรควินครั้งแรกภายใน 1 ปีโดยไม่ช้ากว่า 8 เดือน เพื่อประเมินปัจจัยเสี่ยงเบื้องต้น และทำการคัดกรองจอประสาทตาทุกปี

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการจัดทำแนวทางสำหรับการคัดกรองผู้ป่วยเพื่อนำไปปรับปรุงแนวทางการรักษาและระบบการคัดกรองผู้ป่วยในโรงพยาบาลอ่างทอง ในการศึกษาครั้งต่อไปควรออกแบบงานวิจัยเป็นแบบ Prospective เพื่อการศึกษาข้อมูลเชิงคุณภาพ และเพิ่มกลุ่มตัวอย่างเพื่อเพิ่มความน่าเชื่อถือของผลการศึกษา

เอกสารอ้างอิง

1. Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol*. 1997; 36:799–805.
2. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giaratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Cri Care*. 2020.
3. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72-73.
4. Devaux C, Rolain J, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105938.
5. Mavrikakis M, Papazoglou S, Sfrikakis PP, Vaiopoulos G, Rougas K. Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment. *Ann Rheum Dis*. 1996; 55(3):187-9.
6. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2002; 109:1377–82.
7. Marmor MF, Hu J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132:1105–12.
8. Kellner S, Weinitz S, Farmand G, Kellner U. Cystoid macular oedema and epiretinal membrane formation during progression of chloroquine retinopathy after drug cessation. *Br J Ophthalmol* 2014; 98:200–6.
9. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2011; 118:415–22.
10. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-94.

11. Puavilai S, Kunavisarut S, Vatanasuk M, Timpatanapong P, Sriwong ST, Janwitayanujit S, et al. Ocular toxicity of chloroquine among Thai patients. *Int J Dermatol*. 1999; 38:934–7.
12. Chiowchanwisawakit P, Nilganuwong S, Srinonprasert V, Boonprasert R, Chandranipapongse W, Chatsiricharoenkul S, et al. Prevalence and risk factors for chloroquine maculopathy and role of plasma chloroquine and desethylchloroquine concentrations in predicting chloroquine maculopathy. *Int J Rheum Dis*. 2013; 16:47–55.
13. Srikua U, Aui-Aree N. Timing of chloroquine and hydroxychloroquine screening. *Thai J Ophthalmol*. 2008; 22:61–8.
14. 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; 90:52–8.
15. Thongsit S. Chloroquine maculopathy in Chiang Rai Regional Hospital. *Lampang Med J*. 2010; 31:98–103.
16. Suansilpong A, Uaratanawong S. Accuracy of Amsler grid in screening for chloroquine retinopathy. *J Med Assoc Thai*. 2010; 93:462–6.
17. Samsen P, Ruangvoravate N, Chiemchaisri Y, Parivisutti L. Chloroquine keratopathy. *Thai J Ophthalmol*. 1995;9:167–73.
18. Rujiwetpongstorn J. Incidence and Factors Associated with Chloroquine Maculopathy in Patients Treated at Lamphun Hospital. *Lanna Public Health Journal* 2015;11:39-45.
19. Tangtavorn N, Yospaiboon Y, Ratanapakorn T, Sinawat S, Sanguansak T, Bhoomibunchoo C et al. Incidence of and risk factors for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy in Thai rheumatologic patients. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:2179-85.
20. Elman A, Gullberg R, Nisson E, Rendahl I, wachtmeister L. Chloroquine retinopathy in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1976;5(3):161-6.
21. Kunavisarut P, Chavengsaksongkram P, Rothova A, Pathanapitoo K. Screening for chloroquine maculopathy in populations with uncertain reliability in outcomes of automatic visual field testing. *Indian J Ophthalmol*. 2016; 64(10):710-4.
22. Melles R.B., Marmor M.F.: The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132:1453-60.