

Original Article/นิพนธ์ต้นฉบับ

# Timing of Chloroquine and Hydroxychloroquine Screening

Utumphon Srikua, M.D.

Nipat Aui-aree, M.D.

## Abstract

**Objective:** To study timing of maculopathy from chloroquine and hydroxychloroquine

**Study design:** Retrospective analysis study

**Material and methods:** A retrospective study was carried in patients treated with chloroquine and hydroxychloroquine with ophthalmic examination recorded by ophthalmologists at Songklanagarind hospital from January, 2002 to December, 2006.

**Results:** Three hundred and forty patients were studied. Mean age $\pm$ SD was 42.62 $\pm$ 30.00 years. The duration of treatment was varied from 28 days to 9.18 years. Eight patients (2.35%) had maculopathy. Mean age of patient mean age $\pm$ SD was 60.84 $\pm$ 30.00 years when maculopathy was first diagnosed. The maculopathy was found 2-8.7 y after starting these medications. The cumulative dose of chloroquine and hydroxychloroquine varied from 62.5 to 784.2 g (with mean of 308 g). There were statistical association between age, duration of treatment and maculopathy ( $p < 0.01$  and  $p = 0.01$ , respectively).

**Conclusion:** The incidence of maculopathy from chloroquine and hydroxychloroquine in this study was 2.35%. The earliest case was detected at 2.3 years. Aging and duration of treatment were the significant factors for maculopathy. The young patient who received treatment lesser than 2 years were safety. **Thai J Ophthalmol 2008; January-June 22(1): 61-68.**

**Keywords:** *chloroquine, hydroxychloroquine, maculopathy, screening*

# ระยะเวลาที่เหมาะสมในการตรวจคัดกรองภาวะ จุดรับภาพเสื่อมจากยา Chloroquine และ Hydroxychloroquine



อุทุมพร ศรีเกื้อ, พ.บ.

นิพัทธ์ณี เอื้ออารี, พ.บ.

## บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** ศึกษาเวลาที่เกิดจุดรับภาพเสื่อมจากยา chloroquine และ hydroxychloroquine

**แบบวิจัย:** การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง

**วัสดุและวิธีการ:** เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา chloroquine หรือ hydroxychloroquine และได้รับการตรวจคัดกรองภาวะจุดรับภาพเสื่อม ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2545 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2549 เป็นเวลาทั้งหมด 5 ปี

**ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 340 ราย มีอายุเฉลี่ย  $42.62 \pm 30.00$  ปี ระยะเวลาในการใช้ยาเฉลี่ย 2.9 ปี โดยอยู่ในช่วงตั้งแต่ 28 วัน ถึง 9.18 ปี พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อม 8 ราย (ร้อยละ 2.35) อายุเฉลี่ย  $60.84 \pm 30.00$  ปี โดยร้อยละ 62.50 ของผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ระยะเวลาการใช้ยาเฉลี่ยที่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมคือ 4.84 ปี โดยระยะเวลาการใช้ยาน้อยสุดที่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมคือ 2.3 ปี และระยะเวลาที่มากที่สุดคือ 8.7 ปี ขนาดยาสะสมตลอดการใช้ยาจนกระทั่งเกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมเฉลี่ย 308 กรัม โดยขนาดยาสะสมที่น้อยที่สุด 62.50 กรัม และมากที่สุดคือ 784.20 กรัม พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ อายุของผู้ป่วยและระยะเวลาการใช้ยา ( $p < 0.01$  และ  $p = 0.01$  ตามลำดับ) ส่วนขนาดยาสะสมในกลุ่มที่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดโรค แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

**สรุป:** อุบัติการณ์ของภาวะจุดรับภาพเสื่อมจากยา chloroquine และ hydroxychloroquine ในการศึกษาครั้งนี้คิดเป็นร้อยละ 2.35 โดยพบผู้ป่วยที่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมเร็วสุดที่ระยะเวลา 2.3 ปีหลังเริ่มรับยา ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมคือ ผู้ป่วยสูงอายุ และเมื่อระยะเวลาการใช้ยานานขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยที่มีอายุน้อยที่มีผลการตรวจคัดกรองก่อนเริ่มกินยาเป็นปกติ และมีระยะเวลาการใช้ยาน้อยกว่า 2 ปี น่าจะมีความปลอดภัยจากภาวะจุดรับภาพเสื่อม **จักษุเวชสาร 2551; มกราคม-มิถุนายน 22(1): 61-68.**

ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา

## บทนำ

chloroquine และ hydroxychloroquine เป็นยากลุ่มต้านมาลาเรียที่ถูกนำมาใช้ในการรักษา rheumatoid arthritis systemic lupus erythematosus, โรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และผิวหนังอื่นๆ การใช้ยาทั้ง 2 ชนิดนี้ก็ถือเป็นสาเหตุให้เกิดพิษต่อจอตา (retinopathy) ซึ่งมักจะเกิดบริเวณจุดรับภาพ จึงนิยมเรียกว่า โรคจุดรับภาพเสื่อม (maculopathy)<sup>1</sup>

มีรายงานหลายฉบับที่กล่าวถึงโรคจุดรับภาพเสื่อมจากยากลุ่มต้านมาลาเรีย แม้ในช่วงหลังอุบัติการณ์ของโรคจะลดลง เนื่องจากแพทย์ทางโรคไขข้อ ลดขนาดยาที่ใช้และลดระยะเวลาการใช้ยาให้สั้นลง นอกจากนี้ยังมีการใช้ยา hydroxychloroquine แทน ซึ่งเชื่อว่ามีพิษต่อจอตาน้อยกว่ายา chloroquine<sup>2,3</sup> แต่ก็ยังมีรายงานการเกิดโรคจุดรับภาพเสื่อมจากยาทั้งสองชนิด<sup>4-7</sup> โดยลักษณะการเปลี่ยนแปลงที่พบจากการตรวจจอตาคือ Bull's eye maculopathy ในตาทั้งสองข้าง ร่วมกับมีความผิดปกติของลานสายตาแบบ paracentral scotoma แต่หากตรวจพบขณะที่มีการเปลี่ยนแปลงของจอตาแบบนี้แล้ว โรคจุดรับภาพเสื่อมที่เกิดมักเป็นแบบถาวรและยังมียาสะสมอยู่ในเม็ดสี melanin ทำให้อาการของโรคดำเนินต่อเนื่อง แม้จะหยุดยาแล้วก็ตาม<sup>7</sup>

จากการศึกษาโดยนำผู้ป่วยที่ทานยา chloroquine มาตรวจ พบว่ามีผู้ป่วยบางคนที่มียาลานสายตาผิดปกติแบบ paracentral scotoma<sup>8</sup> โดยตรวจไม่เจอความผิดปกติของจอประสาทตา จึงเชื่อว่าจะสามารถพบความผิดปกติของลานสายตาได้ก่อนการเปลี่ยนแปลงของจอตา ในปี ค.ศ. 1989 มีการศึกษาโดยใช้ Humphrey's perimetry เปรียบเทียบการใช้แสงสีแดงและสีขาวในการตรวจภาวะจอประสาทตาเสื่อมจากยาทั้งสองชนิด พบว่าแสงสีแดงมีความไวร้อยละ 91.3 ในขณะที่แสงสีขาวมีความไวร้อยละ 78 จึงแนะนำให้ใช้เป็นการทดสอบสำหรับการตรวจคัดกรอง ส่วน Amsler's grid ซึ่งเป็นการตรวจระดับ suprathreshold มีความไวต่ำกว่าการตรวจโดยวิธี perimetry<sup>9</sup>

ทั้งยา chloroquine และ hydroxychloroquine ทำให้เกิดความผิดปกติของการเห็นสี โดยจะเสียการเห็นสีน้ำเงิน-เหลือง จึงแนะนำให้ตรวจตาบอดสีในผู้ที่กินยาทั้งสองชนิดนี้ด้วย โดยวิธีทดสอบที่แนะนำคือ desaturated Farnworth panel D-15 test แต่เนื่องจากการตรวจตาบอดสีมีความจำเพาะต่อโรคนี้นี้ต่ำ จึงควรใช้ร่วมกับการตรวจชนิดอื่น<sup>10</sup>

ได้มีความพยายามศึกษาการดำเนินโรคและปัจจัยเสี่ยง

ของการเกิดโรคจุดรับภาพเสื่อม เพื่อวางแผนทางการตรวจคัดกรองที่เหมาะสมโดยคำนึงถึงต้นทุนในการตรวจและความเสี่ยงในการเกิดโรคของผู้ป่วย ในปี ค.ศ. 2002 American Academy of Ophthalmology<sup>11</sup> ได้วางแผนทางการตรวจคัดกรองผู้ป่วย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่ำ (ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยา hydroxychloroquine น้อยกว่า 6.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน หรือยา chloroquine น้อยกว่า 3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มกินยาน้อยกว่า 5 ปี ไขมันในเลือดสะสมน้อย ไม่มี ความผิดปกติของตับและไต ไม่มีโรคของจอตาอื่นๆ ร่วม อายุ น้อยกว่า 60 ปี) มีโอกาสเกิดความผิดปกติในช่วง 5 ปีแรก น้อย จึงแนะนำให้ตรวจครั้งแรกตอนเริ่มกินยา โดยตรวจ 1) best corrected visual acuity 2) จอตาหลังขยายรูม่านตา 3) ลานสายตาด้วยวิธี perimetry 10-2 program 4) การตรวจตาบอดสี เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการตรวจติดตามผล หลังจากนั้นให้พิจารณาตามอายุ

อายุน้อยกว่า 30 ปี ให้ตรวจอย่างน้อย 1 ครั้ง ในช่วง 5 ปีแรก

อายุ 30-40 ปี ให้ตรวจอย่างน้อย 2 ครั้ง ในช่วง 5 ปีแรก

อายุ 40-64 ปี ให้ตรวจทุก 2-4 ปี

อายุ 65 ปีขึ้นไป ให้ตรวจทุก 1-2 ปี

แต่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงมาก แนะนำให้ตรวจปีละครั้ง เป็นอย่างน้อย

การวิจัยนี้ทำขึ้น เพื่อศึกษาระยะเวลาของการเกิดภาวะจอตาเสื่อม และปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคในคนไทย เพื่อนำข้อมูลไปวางแผนทางการตรวจคัดกรองที่เหมาะสมต่อไป

การศึกษานี้ได้รับการเห็นชอบจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคนจากเวชระเบียน และสิ่งส่งตรวจจากร่างกายมนุษย์ของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

## วัสดุและวิธีการ

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังโดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา chloroquine หรือ hydroxychloroquine และได้รับการตรวจคัดกรองภาวะจุดรับภาพเสื่อม ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2545 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2549 รวมทั้งหมด

5 ปี โดยตัดผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของจอตาอยู่ก่อน และไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยแยกจากภาวะจุดรับภาพเสื่อมจากยา chloroquine และ hydroxychloroquine โดยการตรวจเพิ่มเติมที่เหมาะสม และผู้ป่วยที่มีการบันทึกข้อมูลในเวชระเบียนไม่สมบูรณ์ ออกจากการศึกษา โดยข้อมูลที่เก็บรวบรวมได้แก่

4.1 ข้อมูลทั่วไป เพศ โรคประจำตัว

4.2 อายุ น้ำหนักในแต่ละครั้งที่มาตรวจ

4.3 ขนาดยาในแต่ละครั้งที่มาตรวจ

4.4 ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มทานยา ขนาดยาสะสม ครั้งสุดท้ายที่สิ้นสุดการเก็บข้อมูล

4.5 ผลการตรวจ liver function test, blood urea nitrogen, creatinine ก่อนเริ่มทานยา

4.6 จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยได้รับการตรวจ ตลอดระยะเวลาที่เก็บข้อมูล

4.7 โรคตาอื่นๆ ที่เกิดขึ้นในระหว่างการศึกษา และมีผลต่อ visual acuity, ลานสายตา (visual field), จอตา (fundus examination) ของผู้ป่วย

4.8 ลานสายตา Humphrey program 10-2 full threshold test โดยใช้ตัวกระตุ้นขนาด 3, แสงสีแดง ความเร็วปกติ

ผลการตรวจถือว่าผิดปกติ ใช้ตามเกณฑ์ของ 30-2 ที่ใช้ในการตรวจคัดกรองต้อหิน เนื่องจากยังไม่มีเกณฑ์เฉพาะของโรคจุดรับภาพเสื่อมจากยา chloroquine และ hydroxychloroquine โดยเกณฑ์วินิจฉัยประกอบด้วย

- มีการสูญเสียตั้งแต่ 5 decibel จำนวน 3 จุดที่ติดกัน หรือมีการสูญเสียตั้งแต่ 10 decibel จำนวน 2 จุดที่ติดกัน

- ค่า false positive และ false negative ไม่เกิน 33% และ fixation loss ไม่เกิน 20

4.9 การตรวจจอตา ตรวจโดยใช้เลนส์ 78 หลังขยายรูม่านตาด้วย tropicamide 1% โดยวินิจฉัยว่ามีความผิดปกติเมื่อตรวจพบลักษณะ perifoveal hypopigmentation หรือ bull's eye maculopathy ที่เกิดใหม่หลังจากกินยา

การวินิจฉัยว่ามีภาวะจุดรับภาพเสื่อมเมื่อมีความผิดปกติของผลการตรวจลานสายตา โดยจะมีความผิดปกติของผลการตรวจจอตาพร้อมด้วยหรือไม่ก็ได้

การวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ Fisher's exact test, Wilcoxon rank sum test และ logistic regression โดยถือว่ามีความสำคัญทางสถิติเมื่อค่า  $p < 0.05$

## ผลการศึกษา

ข้อมูลผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 420 ราย เมื่อตัดเวชระเบียนที่ลงข้อมูลไม่สมบูรณ์ออก 80 ฉบับ เหลือจำนวนผู้ป่วย 340 ราย เป็นผู้ชาย 48 ราย (ร้อยละ 13.9) และผู้หญิง 292 ราย (ร้อยละ 86.1) อายุเฉลี่ย 42.62 ปี ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 30 ปี มีจำนวน 71 ราย (ร้อยละ 21.1) ผู้ป่วยที่มีอายุในช่วง 30-64 ปี มีจำนวน 241 ราย (ร้อยละ 71.1) และผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 64 ปี มีจำนวน 28 ราย (ร้อยละ 7.8)

จากผู้ป่วยทั้งหมด 340 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นโรครุมตอยด์จำนวน 222 ราย (ร้อยละ 66.9) ผู้ป่วยที่เป็น systemic lupus erythematosus จำนวน 110 ราย (ร้อยละ 33.1) และพบผู้ป่วยที่มีผลการตรวจการทำงานของตับและไตผิดปกติจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 1.2) ได้รับยา chloroquine 268 ราย hydroxychloroquine 25 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับ chloroquine ก่อนแล้วเปลี่ยนเป็น hydroxychloroquine ภายหลัง 47 ราย

จากการศึกษาพบผู้ป่วยที่มีภาวะจุดรับภาพเสื่อมจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 2.35) เป็นผู้หญิง 6 ราย (ร้อยละ 75) และผู้ชาย 2 ราย (ร้อยละ 25) อายุเฉลี่ย 60.84 ปี ผู้ป่วยที่มีอายุในช่วง 30-64 ปี มีจำนวน 3 ราย ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 64 ปี มีจำนวน 5 ราย โดยไม่พบผู้ป่วยรายใดที่มีอายุน้อยกว่า 30 ปี ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมตลอดการศึกษานั้น พบว่ามีอายุเฉลี่ย 42.30 ปี เมื่อคำนวณทางสถิติ โดยใช้ Fisher's exact test พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.01$ ) โดยกลุ่มที่มีภาวะจุดรับภาพเสื่อมมีอายุมากกว่า (ตารางที่ 1) เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย chloroquine 6 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับ chloroquine ก่อนแล้วเปลี่ยนเป็น hydroxychloroquine ภายหลัง 2 ราย ระยะเวลาในการเกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมภายหลังเริ่มใช้ยาเฉลี่ย 4.84 ปี โดยผู้ป่วยที่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมเร็วที่สุดเกิดที่ 2.3 ปี และเมื่อระยะเวลาการใช้ยานานขึ้นจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมก็มีมากขึ้น โดยผู้ป่วยที่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมช้าสุดเกิดที่ 8.7 ปี ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมนั้นระยะเวลาการใช้ยาเฉลี่ย 2.86 ปี โดยระยะเวลาการใช้ยาสั้นสุดคือ 28 วัน และนานสุด 9.18 ปี เมื่อคำนวณทางสถิติโดยใช้ Wilcoxon rank sum test พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p =$

**Table 1** Patient's demographic data

| Risk factor         | Maculopathy     | No maculopathy  | p-value* |
|---------------------|-----------------|-----------------|----------|
| Age (year)          |                 |                 |          |
| Mean ± S.D.         | 60.84 ± 15.60   | 42.30 ± 14.79   | <0.01    |
| Sex                 |                 |                 |          |
| Female              | 6               | 286             | 0.31     |
| Male                | 2               | 46              |          |
| Underlying disease  |                 |                 |          |
| SLE                 | 1               | 110             | 0.28     |
| RA                  | 7               | 222             |          |
| Cumulative dose (g) |                 |                 |          |
| Mean ± S.D.         | 308.00 ± 267.59 | 185.90 ± 157.06 | 0.18     |
| Duration (year)     |                 |                 |          |
| Mean ± S.D.         | 4.84 ± 2.27     | 2.86 ± 1.86     | 0.01     |
| LFT (n)             |                 |                 | 1        |
| Normal              | 8               | 328             |          |
| Abnormal            | 0               | 4               |          |
| BUN/Cr              |                 |                 | 1        |
| Normal              | 8               | 328             |          |
| Abnormal            | 0               | 4               |          |

SLE = systemic lupus erythematosus, RA = rheumatoid arthritis, LFT = liver function test, BUN = blood urea nitrogen, Cr = creatinine, g = gram, n = number

\* Fisher's exact test

0.01) โดยกลุ่มที่มีภาวะจุดรับภาพเสื่อมมีระยะเวลาการใช้ยานานกว่า เมื่อนำตัวแปรอายุและระยะเวลาการใช้ยามาคำนวณทางสถิติโดยใช้ logistic regression พบว่าตัวแปรทั้งสองมีความเป็นอิสระต่อกัน (ตารางที่ 3)

เมื่อพิจารณาแยกกลุ่มตามชนิดของยาที่ได้รับ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับเฉพาะ chloroquine ผู้ป่วยที่ได้รับเฉพาะ hydroxychloroquine และผู้ป่วยที่ได้รับทั้ง chloroquine และ hydroxychloroquine มีระยะเวลาการใช้ยาเฉลี่ย 2.80, 2.40, 3.82 ปีตามลำดับ (ตารางที่ 2)

ในด้านปริมาณยาสะสมพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อม มีปริมาณยาสะสมทั้ง chloroquine และ hydroxychloroquine ตลอดการรักษาเฉลี่ย 308 กรัม โดยปริมาณการใช้ยาน้อยที่สุดคือ 98.5 กรัม และมากที่สุดคือ 784.2 กรัม ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อม มีปริมาณยารวมทั้ง chloroquine และ hydroxychloroquine เฉลี่ย 176.5 กรัม โดยปริมาณการใช้ยาน้อยที่สุดคือ 1.37

กรัม และมากที่สุดคือ 887.8 กรัม เมื่อดำเนินการทางสถิติโดยใช้ Wilcoxon rank sum test พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.52$ ) เมื่อดำเนินการปริมาณยาต่อน้ำหนักที่ได้รับในแต่ละวันของผู้ป่วยที่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อม พบว่ามีผู้ป่วย 2 ราย ที่ได้รับยา chloroquine เกินปริมาณที่ American Academy of Ophthalmology กำหนดคือ 3.58 และ 4.29 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักหนึ่งกิโลกรัม (ตารางที่ 4)

จากการศึกษาพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมทั้ง 8 ราย ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีผลการทำงานของตับและไตผิดปกติ ขณะที่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อม 332 ราย พบผู้ป่วยที่มีผลการทำงานของตับและไตผิดปกติ 4 ราย (ร้อยละ 1.2) เมื่อดำเนินการทางสถิติโดยใช้ Fisher's exact test พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 1$ )

**Table 2** Duration of treatment

| Drug     | Total n | Maculopathy n | Mean (yr) | Min (yr) | Max (yr) |
|----------|---------|---------------|-----------|----------|----------|
| CQ       | 268     | 6             | 2.80      | 28 days  | 9.00     |
| HCQ      | 25      | 0             | 2.40      | 69 days  | 7.13     |
| CQ + HCQ | 45      | 2             | 3.82      | 105 days | 9.18     |

CQ = chloroquine, HCQ = hydroxychloroquine, n = number, yr = year, Min = minimum, Max = maximum

**Table 3** Relationship between age, duration of drug used and maculopathy

| Risk factor | odds ratio | 95% CI        | p-value |
|-------------|------------|---------------|---------|
| age         | 1.077      | (1.026-1.130) | 0.003   |
| duration    | 1.001      | (1.000-1.002) | 0.011   |

logistic regression

**Table 4** Daily dose and duration of drug used of maculopathy patients

|   | Age (year) | BW (kg) | Drug | Dose (mg/kg/day) | Duration (year) |
|---|------------|---------|------|------------------|-----------------|
| 1 | 84         | 49      | CQ   | 1.53             | 7.06            |
| 2 | 75         | 54      | CQ   | 2.11             | 3.86            |
| 3 | 37         | 44      | CQ   | 2.26             | 2.30            |
| 4 | 70         | 54      | CQ   | 2.36             | 4.52            |
| 5 | 78         | 50      | CQ   | 3.58             | 3.62            |
| 6 | 72         | 56      | CQ   | 4.29             | 6.16            |
| 7 | 50         | 50      | CQ   | 1.38             | 3.86            |
|   |            |         |      |                  | 4.85            |
|   |            |         | HCQ  | 5.42             | 0.99            |
| 8 | 48         | 47      | CQ   | 2.66             | 0.25            |
|   |            |         |      |                  | 4.60            |
|   |            |         | HCQ  | 4.34             | 4.36            |

CQ = chloroquine, HCQ = hydroxychloroquine, BW = body weight, kg = kilogram, mg = milligram

Wilcoxon rank sum test

## วิจารณ์

จากการศึกษาผู้ป่วยรวม 340 ราย พบผู้ป่วยที่มีภาวะจุดรับภาพเสื่อม 8 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 2.35 ซึ่งต่ำกว่า การศึกษาอื่นๆ ที่มีผู้ป่วยที่ได้รับเฉพาะยา chloroquine เช่น การศึกษาของ Leecharoen S. และคณะ<sup>12</sup> ที่พบว่าผู้ป่วยจำนวน 139 ราย ได้รับยานานเฉลี่ย 39.3 เดือน มีอุบัติการณ์ของภาวะจุดรับภาพเสื่อมร้อยละ 26.6 การศึกษาของ Puavilai S. และคณะ<sup>13</sup> พบว่าผู้ป่วยจำนวน 155 ราย ได้รับยานานเฉลี่ย 33 เดือน มีอุบัติการณ์ของภาวะจุดรับภาพเสื่อมร้อยละ 14.2 และการศึกษาของ Shinjo SK.<sup>14</sup> พบว่าผู้ป่วยจำนวน 607 ราย ได้รับยานานเฉลี่ย 96 เดือน มีอุบัติการณ์ของภาวะจุดรับภาพเสื่อมร้อยละ 4.45 แต่เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่มีเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยา hydroxychloroquine<sup>15-16</sup> พบว่าอุบัติการณ์ต่ำกว่าในการศึกษานี้ คือ มีอุบัติการณ์ร้อยละ 0.5 และ 0.4 ตามลำดับ โดยเกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมหลังจากใช้ยานาน 6.5 ปี จากการศึกษาเมื่อพิจารณาอุบัติการณ์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเฉพาะยา chloroquine จำนวน 268 ราย มีผู้ป่วยเกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อม 6 ราย คิดอุบัติการณ์เป็น 2.24 และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเฉพาะยา hydroxychloroquine 25 ราย พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อม คิดอุบัติการณ์เป็น 0 อาจเป็นได้ว่าอุบัติการณ์ที่แตกต่างในแต่ละการศึกษา เนื่องจากเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะจุดรับภาพเสื่อมที่ต่างกัน โดยการศึกษาของ Leecharoen S. และ Puavilai S. ที่เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านผิวหนัง ซึ่งอาจมีจากเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะจุดรับภาพเสื่อมที่ต่างกับการศึกษานี้และอาจเป็นเพราะระยะเวลาในการใช้ยาที่ต่ำกว่า โดยพบว่าการศึกษานี้มีผู้ป่วย 113 ราย (ร้อยละ 33) ที่มีระยะเวลาในการใช้ยาต่ำกว่า 2 ปี และระยะเวลาการใช้ยาเฉลี่ยต่ำกว่าการศึกษาอื่นๆ คือ 33 เดือนในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ chloroquine และ 28.8 เดือนในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ hydroxychloroquine

ในด้านปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค ในการศึกษานี้พบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสำคัญทางสถิติคืออายุของผู้ป่วยและระยะเวลาการใช้ยา ซึ่งเหมือนกับหลายการศึกษา<sup>17-18</sup> ที่พบว่าระยะเวลาการใช้ยาและขนาดยารวมมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อม นั่นคือเมื่อระยะเวลาการใช้ยานานขึ้นและปริมาณยารวมมากขึ้น จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมมากขึ้น สำหรับการศึกษานี้แม้ขนาดยาสะสมของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม จะไม่มีความแตกต่างกันอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็พบว่าในกลุ่มที่เกิดโรคมีขนาดยารวมที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดโรค คือ 224.1 และ 185.9 กรัม ตามลำดับ จากการศึกษาของ Araiza และคณะ<sup>19</sup> พบว่าปริมาณยาต่อน้ำหนักที่ได้รับในแต่ละวันมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อม โดยพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมได้รับปริมาณยาต่อน้ำหนักสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดโรคอย่างมีนัยสำคัญ แต่ในการศึกษานี้ไม่ได้คำนวณหาปริมาณยาต่อน้ำหนักในกลุ่มที่ไม่เกิดโรค จึงไม่ได้นำมาเปรียบเทียบกัน

ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมมีอายุมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่น<sup>17</sup> ที่พบว่าผู้ป่วยมีโอกาสเกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมมากขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น

มีการศึกษาพบว่า การทำงานผิดปกติของไตเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อม โดยพบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมมีค่า creatinine clearance ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อม แต่ในการศึกษานี้พบว่าไม่มีผู้ป่วยที่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมรายใดจาก 8 ราย ที่มีค่า creatinine ผิดปกติ และพบว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมทั้งหมด 332 ราย มี 4 ราย (ร้อยละ 1.2) ที่มีค่า creatinine ผิดปกติ อาจเนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมมีจำนวนน้อยทำให้มีโอกาสพบความผิดปกติได้น้อยกว่า และเมื่อพิจารณาปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ของผู้ป่วยทั้ง 4 ราย พบว่ามีระยะเวลาการใช้ยาสั้นโดยใช้ยานาน 4 เดือน 2 ราย 10 เดือน 1 ราย และ 18 เดือน 1 ราย ซึ่งโอกาสเกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมน้อย

จากการศึกษาที่ผ่านมา<sup>12-14</sup> พบว่าระยะเวลาที่เกิดโรคค่อนข้างแตกต่างกัน มีตั้งแต่เฉลี่ย 2.75 ปี จนถึง 8 ปี ในการศึกษาพบวาระยะเวลาการเกิดโรคเฉลี่ย 4.83 ปี เกิดเร็วที่สุดที่ 2.3 ปี (ผู้ป่วยรายที่ 3 ในตารางที่ 4) โดยผู้ป่วยรายนี้เป็นผู้ที่มียปัจจัยเสี่ยงต่ำตามเกณฑ์ของ American Academy of Ophthalmology<sup>11</sup> แต่ก็สามารถเกิดโรคได้ที่ระยะเวลา 2.3 ปี ดังนั้นหากจะใช้แนวทางการตรวจคัดกรองผู้ป่วยนี้ ก็ควรจะเริ่มตรวจคัดกรองครั้งแรกตอนเริ่มกินยา และหลังจากนั้นภายใน 2 ปีแม้จะเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ

## สรุป

อุบัติการณ์ของภาวะจุดรับภาพเสื่อมจากยา chloroquine และ hydroxychloroquine ในการศึกษานี้คิดเป็น

ร้อยละ 2.35 โดยพบผู้ป่วยที่เกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมเร็วสุดที่ระยะเวลา 2.3 ปี โดยผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะจุดรับภาพเสื่อมคือ ผู้ป่วยที่มีอายุมากและระยะเวลาการใช้ยานานขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี ที่มีผลการตรวจคัดกรองก่อนเริ่มกินยาเป็นปกติ และมีระยะเวลาการใช้ยาน้อยกว่า 2 ปี น่าจะมีความปลอดภัยจากภาวะจุดรับภาพเสื่อม

### เอกสารอ้างอิง

- Easterbrook M. Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agents. *Int Ophthalmol Clin*. 1999 Spring; 39:49-57.
- Ioannis M, Petras PS, Emmanuil M, Kostanios R, Anthanios N, Charalambos K, et al. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine. *American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology* 2003 July; 110: 1321-3.
- Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol* 1985;12:692-4.
- Beck M, Mills PV, Power BJ. Assessment of the retinal toxicity of hydroxychloroquine. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1981;101:109-13.
- Weiner A, Sandberg MA, Gaudio AR, Kini MM, Berson EL. Hydroxychloroquine retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991 Nov 15;112:528-34.
- David B. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: screening for drug toxicity. *Am J Ophthalmol* 2002;133: 649-56.
- Lai WW, LAM DS. Chloroquine-induced bull's eye maculopathy. *Hong Kong Med J*. 2005 Feb; 11:55-7.
- Hart WM Jr, Burde RM, Johnson GP, Drew RC. Static perimetry in chloroquine retinopathy. Perifoveal pattern of visual field depression. *Ach Ophthalmol* 1984 Mar; 102:377-80.
- Easterbrook M, Trope G. Value of Humphrey perimetry in the detection of early chloroquine retinopathy. *Lens Eye Toxic Res* 1989;6:255-68.
- Linda BL, Easterbrook M, Hevis JK. Detection of color vision defects in chloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 1999 Sep; 106:1799-804.
- Michael FM, Ronald EL, Michael E, Ayad AF, William FM. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology* 2002 July; 109:1377-81.
- Leecharoen S, Wangkeaw 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.
- Puavilai S, Kunavisarut S, Vatanasuk M, Timpatanapong P, Sriwong ST, Janwitayanujit S, et al. Ocular toxicity of chloroquine among Thai patients. *In J Dermatol* 1999;38:934-7.
- Shinjo SK, Maia Junior OO, Tizziani VA, Morita C, Kochen JA, Takahashi WY, et al. Chloroquine-induced bull's eye maculopathy in rheumatoid arthritis: related to disease duration?. *Clin Rheumatol* 2007;26:1248-53.
- Mavrikakis I, Sfrikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos C, et al. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine. *Ophthalmology* 2003;110:1321-5.
- Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum* 1977;40:1482-6.
- Cox NH, Peterson WD. Ocular toxicity of antimalarials in dermatology. *Br J Dermatol* 1994;131:878-82.
- Fishman GA. Retinal toxicity with the use of chloroquine or hydroxychloroquine. In: Heckenlively JR, Arden GB, eds. *Principle and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*, 1<sup>st</sup> edn. St. Luise: Mosby, 1991:594-9.
- Araiza-Casillas R, Cardenas F, Cardiel MH, Morales Y. Factors associated with chloroquine-induced retinopathy in rheumatic diseases. *Lupus*. 2004;13:119-2.