

คำแนะนำการคัดกรองทางจักษุผู้ป่วยที่ใช้ยา Chloroquine (CQ) และ Hydroxychloroquine (HCQ)



เพ็ญพรรณ หิรัญโชติ, พ.บ.

เป็นที่ทราบกันดีว่า chloroquine และ hydroxychloroquine เป็นยาที่มีประโยชน์ใช้ในการรักษาโรคทางอายุรกรรมมากมายเช่น SLE, โรคข้อรูมาติซึม (rheumatoid arthritis) เป็นต้น และเป็นยาที่มีภาวะแทรกซ้อนต่อร่างกายน้อย แต่ยาในกลุ่มนี้มีพิษต่อจอประสาทตา โดยจะทำลายเซลล์รับแสงก่อน ต่อมาทำลายเม็ดสี จนทำให้จอประสาทตางานผิดปกติ ผลต่อการมองเห็นทั้งในเวลากลางวัน และกลางคืน ในผู้ป่วยบางกลุ่มอาจเกิดการบวมของบริเวณจุดรับภาพ (cystoid macular edema) นอกจากนี้ยาในกลุ่มนี้โดยเฉพาะ chloroquine ก็ยังมีผลต่อกระจกตา ทำให้เกิดการความผิดปกติของผิวชั้นนอกของกระจกตา (verticillata) ได้อีกด้วย ในปัจจุบันยังไม่สามารถหาวิธี รักษาภาวะผิดปกติที่จอประสาทตาให้กลับมาเป็นปกติได้ แม้แต่การหยุดยาก็ยังไม่สามารถหยุดปัญหาของยาในกลุ่มนี้ได้ทันที ดังนั้นการคัดกรองหากกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษจากยาในกลุ่ม chloroquine และ hydroxychloroquine ตั้งแต่ระยะแรก จึงมีความสำคัญ เพื่อช่วยป้องกันภาวะการเสียการมองเห็นที่รุนแรงในผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่มนี้

ความชุกของผู้ป่วยที่เกิดปัญหาที่จอประสาทตาจากยา hydroxychloroquine โดยดูจากการเปลี่ยนแปลงของ

ลานสายตาชนิด 10-2 และ spectral domain OCT พบว่ามีถึงร้อยละ 7.5 ในเวลา 5 ปี โดยมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดจอประสาทตาเป็นพิษ ดังนี้ (ตารางที่ 1)

1. ขนาดของยาเทียบกับน้ำหนักจริงของผู้ป่วย
2. ระยะเวลาในการใช้ยา

โดยพบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยา HCQ ≤ 5 mg/kg มีความเสี่ยงในการเกิดปัญหาที่จอภาพน้อยกว่าร้อยละ 1 ใน 5 ปีแรก และเพิ่มเป็นน้อยกว่าร้อยละ 2 เมื่อใช้ยามา 10 ปี ซึ่งความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 20 หากใช้ยามานานถึง 20 ปี ดังนั้นขนาดยาที่แนะนำว่าปลอดภัยสำหรับจอประสาทตาคือ HCQ < 5 mg/kg ต่อวัน และ CQ < 2.3 mg/kg ซึ่งยาที่มีใช้ในท้องตลาดของ HCQ คือ 200 mg ต่อเม็ด ส่วน CQ คือ 250 mg ต่อเม็ด ดังนั้นถ้าผู้ป่วยใช้ยา CQ 1 เม็ดวันละครั้งก็ยิ่งมากกว่าขนาดที่ปลอดภัยของยาตัวนี้ จึงมีความจำเป็นต้องส่งตรวจตา และควรนัดตามดูอาการอย่างใกล้ชิด

3. ผู้ป่วยที่มีโรคไต เนื่องจากยาในกลุ่มนี้ขับออกทางไต ทำให้ในผู้ป่วยโรคไตปริมาณของยาในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นเป็นการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดปัญหาต่อจอประสาทตาได้

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด toxic retinopathy

Daily dosage	
HCQ	> 5.0 mg/ kg real weight
CQ	> 2.3 mg/ kg real weight
Duration of use	> 5 yrs, assuming no other risk factors
Renal disease	Subnormal glomerular filtration rate
Concomitant drug	Tamoxifen
Macular disease	May affect screening and susceptibility to HCQ/CQ

CQ = chloroquin; HCQ = hydroxychloroquin.

ตารางที่ 2 ความถี่ในการตรวจคัดกรอง

Baseline Screening
Fundus examination within first year of use
Add visual field and SD OCT if maculopathy is present
Annual screening
Begin 5 yrs after use
Sooner in the present of major risk factors

SD OCT = spectral-domain optical coherence tomography

ซึ่งปัญหาโรคไตก็เป็นปัญหาที่พบได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาชนิดนี้ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องสอบถามสภาวะโรคไตในผู้ป่วยเพื่อประเมินความเสี่ยงของยาในกลุ่มนี้ต่อผู้ป่วย

4. การใช้ยา Tamoxifen (ยารักษา มะเร็งเต้านม) ร่วมกับ HCQ หรือ CQ จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดปัญหาต่อจอประสาทตาของยาในกลุ่มนี้ถึง 5 เท่า โดยยังไม่พบกลไกที่สามารถอธิบายความเชื่อมโยงของยาสองกลุ่มนี้ได้อย่างชัดเจน

5. ผู้ป่วยที่มีปัญหาที่จอประสาทตาและจุดรับภาพอยู่แล้ว การใช้ยาอาจเป็นการเพิ่มปัญหาให้กับผู้ป่วย นอกจากนี้การที่ผู้ป่วยมีปัญหาคือตาอยู่แล้ว จะทำให้การแปลผลการตรวจคัดกรองทำได้ยากขึ้น

ปัจจัยอื่นๆ เช่น อายุ โรคตับและพันธุกรรม ยังไม่มีการพิสูจน์ที่ชัดเจน

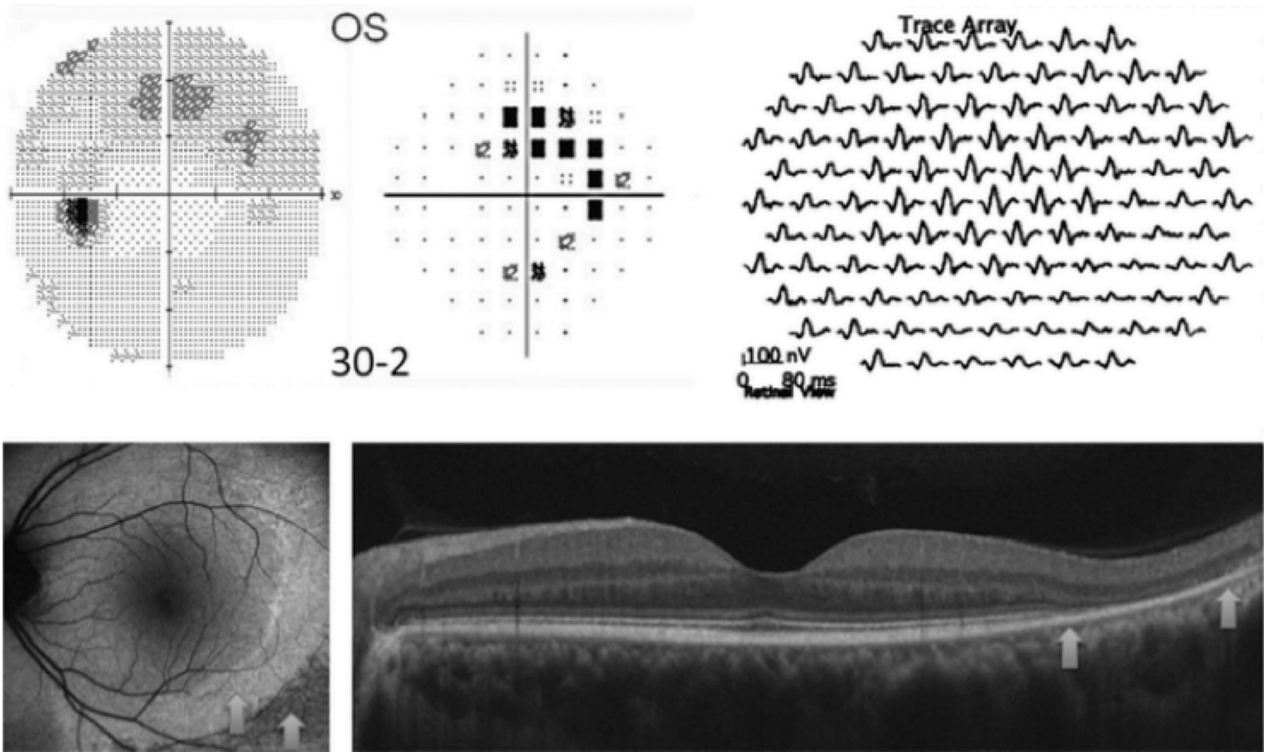
จากการศึกษาที่เพิ่มขึ้นมากมายในปัจจุบัน แม้ว่าเราจะยังไม่ทราบกลไกการเป็นพิษของยาในกลุ่มนี้ต่อจอประสาทตา แต่เราได้เรียนรู้วิธีที่จะคัดกรองผู้ป่วยในระยะเริ่มต้นได้ดีขึ้น

การวินิจฉัยในอดีต ที่รอดูลักษณะ bull's-eye maculopathy ปัจจุบันถือเป็นการตรวจพบที่ช้าเกินไป จึงได้มีคำแนะนำในการคัดกรองดังนี้

1. ความถี่ในการคัดกรอง (ดังตารางที่ 2)

1.1 ควรตรวจคัดกรองครั้งแรกภายในปีแรกของการเริ่มรักษา เพื่อใช้เป็นพื้นฐานในการดูความเปลี่ยนแปลงในครั้งต่อไป โดยสิ่งสำคัญที่สุดคือการตรวจจอประสาทตา ถ้าพบความผิดปกติจึงส่งตรวจ ลานสายตา และ Spectral domain OCT หากผู้ป่วยมีความผิดปกติของจอประสาทตาอยู่แล้ว ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้

1.2 ในกรณีที่ใช้น้ำขนาดที่ปลอดภัย สามารถรอจนผู้ป่วยใช้ยาต่อเนื่องครบ 5 ปีจึงเริ่มตรวจตาทุกปีได้ แต่ในกรณีในใช้น้ำขนาดมากกว่าที่แนะนำ หรือมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ดังในตารางที่ 1 ควร มีการตรวจคัดกรองปีละครั้งตั้งแต่เริ่มมีการใช้น้ำ โดย การคัดกรองทุกครั้งควรจะมีการบันทึกขนาดยาเทียบกับน้ำหนัก ตัวของผู้ป่วย, ปัญหาโรคไต และการใช้ยา tamoxifen เสมอ และตรวจคัดกรองเร็วขึ้นเมื่อพบว่า มีปัจจัยเสี่ยง ตามตารางที่ 1



รูปที่ 1 แสดงความผิดปกติของจอประสาทตาในคนจีน อายุ 42 ปีที่ได้รับ HCQ 8 mg/kg 8 ปี และต่อมาลดลงเหลือ 4 mg/kg ลานสายตาพบการเสียการมองเห็นทางด้านบนบริเวณใกล้จุดรับภาพ parafoveal, mfERG พบสัญญาณลดลง บริเวณด้านล่างด้านนอก (inferotemporal) ส่วนภาพด้านซ้ายล่างเป็นการแสดงให้เห็น Autofluorescence บริเวณใกล้ของเส้นเลือด และการลดความเรืองแสงบริเวณขอบนอก ส่วน spectral domain OCT แสดงให้เห็นชั้นเซลล์รับแสงบางลง

2. เทคนิคในการตรวจ

2.1 การตรวจลานสายตา ในคนเอเชียแนะนำให้ทำลานสายตา HVF 24-2 หรือ 30-2 แสงทดสอบสีขาว เนื่องจากพบว่า คนเอเชียมักจะเกิดปัญหาบริเวณที่ไกลไปจากจุดรับภาพ (parafoveal หรือ vessel arcade) ดังรูปที่ 1 ส่วนในคนเชื้อชาติอื่นๆ ยังแนะนำให้ใช้ลานสายตา HVF 10-2 แสงทดสอบสีขาว ส่วนแสงทดสอบสีแดงนั้นไม่เป็นที่นิยมเพราะว่าทำยาก ผลไม่ค่อยน่าเชื่อถือ และที่สำคัญขาดแผนภูมิการเปรียบเทียบที่สำคัญในการแปลผล (patern deviation plots) การแปลผลจะถือความผิดปกติบริเวณใกล้จุดรับภาพและบริเวณที่ห่างออกไปเป็นสำคัญโดยบริเวณที่พบความผิดปกติได้บ่อยมักจะเป็นด้านจมูกบนของลานสายตา (superonasal field defect)

2.2 พบว่ามีอาการบางลงของชั้นของเซลล์รับแสง (photoreceptor cell) ใกล้ๆ จุดรับภาพชัด (parafovea) ในกลุ่มคน non-Asia และพบใกล้บริเวณหลอดเลือด (arcade)

ในกลุ่มคนเอเชีย

ดังนั้นกลุ่มคนเอเชียที่ได้รับยาจึงควรตรวจ OCT ในมุมที่กว้าง

2.3 การตรวจอื่นๆ ที่อาจมีประโยชน์ เช่น mfERG (จะพบความผิดปกติบริเวณใกล้จุดรับภาพหรือไกลออกไปเล็กน้อย (parafoveal or extramacular), fundus autofluorescence จะพบแสงสว่างมากกว่าปกติในจุดที่มีการเสียเซลล์รับแสง

2.4 การตรวจใหม่ๆ ที่อาจเป็นประโยชน์แต่ยังอยู่ในการศึกษา เช่น microperimetry, การถ่ายภาพ adaptive optics ของจอประสาทตา

3. เทคนิคการตรวจที่ไม่เป็นที่แนะนำอีกต่อไป เนื่องจากมักจะพบความผิดปกติซ้ำเกินไปได้แก่

- 3.1 Fundus examination and photography
- 3.2 Fluorescein Angiography
- 3.3 Full-field Electroretinogram

3.4 Amsler-grid

3.5 Time-Domain OCT มีความละเอียดไม่เพียงพอ

3.6 Color vision

3.7 Electro-oculogram ไม่ได้รับการยอมรับในการตรวจคัดกรอง

กล่าวโดยสรุปในปัจจุบันมีการเปลี่ยนแปลงคำแนะนำในการคัดกรองผู้ป่วยที่ใช้ยา chloroquine และ hydroxychloroquine โดยจุดประสงค์หลักในการคัดกรองคือ การค้นหาผู้ป่วยที่มีปัญหาจากยากลุ่มนี้ในระยะแรก ตลอดจนให้ความมั่นใจแก่แพทย์และผู้ป่วยในการใช้ยากลุ่มนี้ต่อไป

กรณีที่ยังไม่มีปัญหา การตรวจคัดกรองจะประเมินจากขนาดยา ระยะเวลาที่ผู้ป่วยใช้ โรคประจำตัวที่มี ตลอดจนยาที่ผู้ป่วยใช้ โดยในผู้ป่วยที่มีปัญหาจอประสาทตาอยู่แล้ว ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้ และวิธีในการคัดกรองปัจจุบันจะเน้นที่การตรวจลานสายตา และ spectral domain OCT

เอกสารอ้างอิง

1. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB and Mieler WF. for American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). Ophthalmology 2016;123(6):1386-94.