

Chloroquine- and hydroxychloroquine-induced retinopathy: Review and case report

ภัทราภา ขุนศักดิ์โยธม, ภ.บ. (บริบาลเภสัชกรรม)*

บทคัดย่อ

Chloroquine และ hydroxychloroquine เป็นยาที่ใช้อย่างแพร่หลายในโรคมาลาเรียและโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน ในระยะหลังพบอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ในระบบต่างๆ เพิ่มขึ้น รวมทั้งความผิดปกติเกี่ยวกับตา ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่มีความสำคัญทางคลินิก โดยเฉพาะโรคจอประสาทตาผิดปกติ (retinopathy) และโรคจุดภาพชัดเสื่อม (maculopathy) หากมีการดำเนินโรคไปสู่ระยะที่รุนแรง เรียกว่า bull's eye maculopathy ผู้ป่วยจะสูญเสียการมองเห็นอย่างถาวรโดยที่ไม่สามารถฟื้นคืนเป็นปกติได้ ดังนั้นในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา chloroquine หรือ hydroxychloroquine จึงควรได้รับการตรวจคัดกรองทางจักษุเพื่อเฝ้าระวังพิษต่อตาและประเมินปัจจัยเสี่ยงต่างๆ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ ใช้อย่างเป็นเวลานานกว่า 5 ปี ใช้ขนาดยาที่สูง ไตบกพร่อง ได้ยา tamoxifen ร่วม และมีโรคจุดภาพชัดเสื่อมอยู่เดิม ซึ่งมีความสำคัญต่อการป้องกันหรือบรรเทาความรุนแรงของอาการไม่ให้เข้าสู่ความผิดปกติในการมองเห็นอย่างถาวร

คำสำคัญ: chloroquine, hydroxychloroquine, retinopathy, maculopathy

บทนำ

Chloroquine และ hydroxychloroquine เป็นยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines ซึ่งระยะแรกมีข้อบ่งใช้ในการรักษาและป้องกันโรคมาลาเรีย แต่ในปัจจุบันยากลุ่มนี้มีการใช้มากขึ้นในโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรค lupus erythematosus, Sjogren's syndrome และโรคอื่นๆ¹ ซึ่งเป็นกลุ่มโรคที่ต้องใช้ยารักษาเป็นระยะเวลานาน จึงทำให้พบอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์มากขึ้น โดยเฉพาะความผิดปกติต่อตาซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่โดดเด่นอาการหนึ่งของยากลุ่มนี้ โดยสามารถพบรายงานผลข้างเคียงต่อเนื่องเยื่อส่วนต่างๆ ในดวงตาได้ตั้งแต่ตำแหน่ง cornea, จอประสาทตา (retina), ciliary body, กล้ามเนื้อลูกตา

และเลนส์ตา² สำหรับโรคจอประสาทตาผิดปกติ (retinopathy) และโรคจุดภาพชัดเสื่อม (maculopathy) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความสำคัญทางคลินิกอย่างมาก โดยระยะเริ่มต้นผู้ป่วยอาจมีความผิดปกติต่อการมองเห็น เช่น ตาบอดตอนกลางคืน มีดวงมิดกลางลานเห็นตามัว เป็นต้น ซึ่งมักสามารถฟื้นคืนเป็นปกติได้หากหยุดยาที่สงสัย แต่หากมีการดำเนินโรคที่แย่งลงจนถึงขั้นรุนแรง จะมีการทำลายของเยื่อบุที่มีสารรงควัตถุของจอประสาทตา (retinal pigment epithelium; RPE) ส่งผลให้ผู้ป่วยสูญเสียการมองเห็นอย่างถาวร ไม่สามารถฟื้นคืนเป็นปกติได้ เรียกว่า bull's eye maculopathy³⁻⁵

ข้อมูลทางระบาดวิทยาของโรคจอประสาทตาผิดปกติที่พบในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม 4-aminoquinolines

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

โดยรวมสามารถพบอุบัติการณ์ (incidence) ได้ตั้งแต่ร้อยละ 3-71⁶⁻⁸ สำหรับรายงานในยา hydroxychloroquine จากการศึกษาศึกษาของ Melles และคณะ พบความชุกโดยรวม (overall prevalence) ของโรคจอประสาทตาผิดปกติร้อยละ 7.59 และยังมีการศึกษาระบาดวิทยาในเชื้อชาติต่างๆ เช่น ในผู้ป่วยเชื้อชาติกรีกพบความชุกของโรคจอประสาทตาผิดปกติประมาณร้อยละ 0.5 หลังจากใช้ยาเป็นเวลา 6 ปี¹⁰ ในผู้ป่วยเชื้อชาติอเมริกันพบความชุกร้อยละ 0.48 ในผู้ป่วยที่ได้รับยามากกว่า 6.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน¹¹ ส่วนการศึกษาในประเทศไทย พบอุบัติการณ์ได้ร้อยละ 3.28¹² นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า bull's eye maculopathy ซึ่งสัมพันธ์กับยา hydroxychloroquine พบรายงานในคนเชื้อชาติเอเชียมากถึงร้อยละ 50 ในขณะที่เชื้อชาติคอเคเซียนพบเพียงร้อยละ 2¹³

Chloroquine เป็นยาที่มีโครงสร้างทางโมเลกุลคล้ายคลึงกับ hydroxychloroquine มาก จึงมีกลไกการออกฤทธิ์ที่เหมือนกันและเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อตาที่คล้ายกับ hydroxychloroquine อย่างไรก็ตามในทางคลินิกมีการใช้ยา chloroquine ค่อนข้างน้อย เนื่องจาก chloroquine พบความชุกของโรคจอประสาทตาผิดปกติสูงกว่า hydroxychloroquine ค่อนข้างมาก โดย Finbloom และคณะ พบผู้ป่วยที่ได้รับยา chloroquine เกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติร้อยละ 19 ในขณะที่ผู้ที่ได้รับ hydroxychloroquine กลับไม่พบผู้ป่วยรายใดที่เกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ¹⁴ และยังมีรายงานของโรคจอประสาทตาผิดปกติสำหรับยา chloroquine ในการศึกษาอื่นๆ ซึ่งพบความชุกได้ตั้งแต่ร้อยละ 7.3-26.6¹⁵⁻¹⁸ สำหรับประเทศไทยพบรายงานอุบัติการณ์ร้อยละ 8.09¹² ส่วนรายงานการเกิด bull's eye maculopathy ในผู้ป่วยที่ได้รับยา chloroquine ทำการศึกษาโดย Neubauer และคณะ พบอุบัติการณ์ร้อยละ 3.9 (พบในผู้ป่วย 3 รายจากผู้ป่วยที่ได้รับยา chloro-

quine ทั้งสิ้น 77 ราย)¹⁹

การศึกษาหลายฉบับได้ชี้ให้เห็นว่ามีปัจจัยเสี่ยงหลายอย่างที่มีสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อจอประสาทตา ในยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines เช่น ขนาคยา ระยะเวลาที่ได้รับยา ภาวะไตบกพร่อง และยาที่ใช้ร่วม เป็นต้น⁴ ดังนั้นการตรวจคัดกรองอย่างเหมาะสมจึงมีความสำคัญอย่างมาก เพราะการตรวจจับความผิดปกติให้ได้อย่างรวดเร็วในขณะที่ผู้ป่วยยังมีการไม่รุนแรง จะสามารถป้องกันหรือลดความเสี่ยงต่อการเกิด bull's eye maculopathy ได้ บทความนี้จะนำเสนอการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับอัตราการเกิดโรค ปัจจัยเสี่ยง และคำแนะนำในการตรวจคัดกรอง พร้อมกรณีศึกษาในผู้ป่วยที่เกิด bull's eye maculopathy จากยา chloroquine และยา hydroxychloroquine

นิยามศัพท์²⁰

จอประสาทตา (retina) : ชั้นของเนื้อเยื่อด้านในที่สุดสุดของตาอันประกอบด้วยเซลล์ที่มีความไวต่อแสง

จุดภาพชัด (macula) : เนื้อเยื่อส่วนหนึ่งของจอประสาทตาที่มีลักษณะเป็นจุดสีเหลืองอยู่ส่วนหลังของลูกตา พบตำแหน่งอยู่ใกล้กับจุดกึ่งกลางของจอประสาทตา ซึ่งล้อมรอบด้วยเนื้อเยื่อ cone จำนวนมาก

โรคจอประสาทตาผิดปกติ (retinopathy) : ความผิดปกติใดๆ ก็ตามที่เกิดขึ้นที่จอประสาทตาซึ่งทำให้การมองเห็นบกพร่องไป

โรคจุดภาพชัดเสื่อม (maculopathy) : ความผิดปกติใดๆ ก็ตามที่เกิดพยาธิสภาพขึ้นในบริเวณจุดภาพชัด

ในบทความนี้จะมีการกล่าวถึง โรคจอประสาทตาผิดปกติ และโรคจุดภาพชัดเสื่อม เพื่อป้องกันความสับสนของ 2 คำนี้ จึงขออธิบายดังนี้

โรคจอประสาทตาผิดปกติ หมายถึง ความผิดปกติที่ชั้นเนื้อเยื่อจอประสาทตา ซึ่งเนื้อเยื่อชั้นนี้จะประกอบด้วยส่วนต่างๆ เช่น จุดภาพชัด, fovea และ optic disc

เป็นต้น ดังนั้น เมื่อกล่าวถึงโรคจุดภาพชัดเสื่อม จึงหมายถึง เป็นการเน้นว่าเกิดความผิดปกติที่จุดภาพชัดซึ่งถือเป็นเนื้อเยื่อส่วนหนึ่งของจอประสาทตานั่นเอง

ระดับสายตา (visual acuity) : ระดับความชัดเจนของการมองเห็นที่คนหนึ่งจะสามารถแยกแยะรายละเอียดในการมองเห็นได้ โดยความชัดเจนของระยะการมองเห็นมักแสดงในรูปแบบของ Snellen score ซึ่งวัดจาก Snellen chart ที่มีลักษณะเป็นบรรทัดของตัวอักษรที่ใหญ่อยู่ด้านบนสุดและเล็กลงมาเป็นลำดับในบรรทัดต่อมาจนถึงตัวเล็กสุด คนทั่วไปที่มีระดับสายตาปกติจะสามารถอ่านตัวอักษรที่ระยะความไกล 36, 24, 18, 12, 9, 6 และ 5 เมตรตามลำดับ สำหรับการแปลผล ในสายตาคปกติจะสามารถอ่านเห็นได้ชัดเจนที่ระยะ 6 เมตร แปลเป็น visual acuity 6/6 ในขณะที่ผู้ที่มีระดับสายตาผิดปกติ เช่น visual acuity 6/12 จะหมายถึง ผู้ถูกวัดระดับสายตาสสามารถมองวัตถุได้ชัดเจนในระยะ 6 เมตร แต่คนปกติสามารถมองเห็นได้ชัดเจนในระยะ 12 เมตร เป็นต้น

ลานสายตา (visual fields) : ขอบเขตของการมองเห็นภาพด้านข้างเมื่อมองตรงออกไปโดยไม่ขยับลูก

ตา

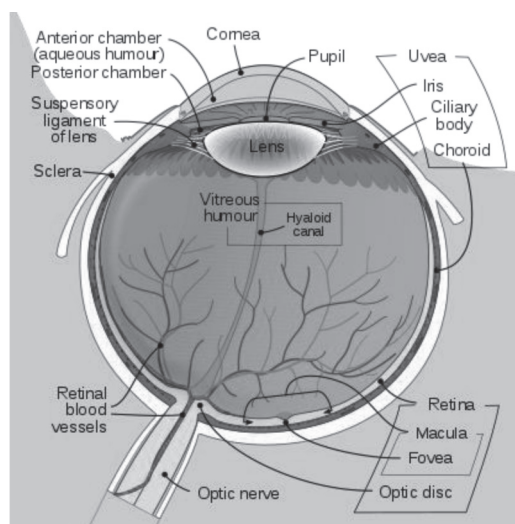
Amsler grid test : มีลักษณะเป็นตารางสี่เหลี่ยมสีดำหลายช่องบนพื้นสีขาว ใช้ตรวจหาความผิดปกติของจอประสาทตา เช่น ในผู้ป่วยที่มีโรคเกี่ยวกับจุดภาพชัด ในระยะเริ่มแรกเมื่อมองตารางสี่เหลี่ยมจะเห็นภาพบิดเบี้ยวไป

Fovea : ส่วนตรงกลางจุดภาพชัด เป็นจุดเล็กที่เป็นลักษณะหลุมยุบตื้นๆ ที่จอประสาทตาในตำแหน่งส่วนหลังของลูกตา (แสดงดังรูปที่ 1 กายวิภาคของลูกตา)

ระบาดวิทยาของโรคจอประสาทตาผิดปกติจากยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines

Chloroquine และ hydroxychloroquine เป็นยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines ซึ่งมีรายงานระบาดวิทยาของโรคจอประสาทตาผิดปกติจากหลายการศึกษา ดังต่อไปนี้

รายงานโรคจอประสาทตาผิดปกติโดยรวมในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 3-71⁶⁻⁸ อย่างไรก็ตาม ร้อยละ 40-86 ของผู้ป่วยโรคจอประสาทตาผิดปกติมักจะไม่แสดงอาการ



รูปที่ 1 กายวิภาคของลูกตา²¹

โดยขึ้นอยู่กับระยะของโรค²²⁻²³

รายงานโรคจอประสาทตาผิดปกติในยา chloroquine พบการศึกษาอุบัติการณ์ของโรคจอประสาทตาผิดปกติในประเทศไทย ทำการศึกษาโดย Tangtavorn และคณะ รายงานอุบัติการณ์ร้อยละ 8.09 โดยผู้ป่วยที่ถูกคัดเข้าสู่การศึกษามีอายุระหว่าง 27-65 ปี ระยะเวลาที่ได้รับยาจนกระทั่งเกิดอาการผิดปกติระหว่าง 139-2,033 วัน มีขนาดยาสะสม 14.3-325.1 กรัม และขนาดยา 0.8-18.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน¹² สำหรับรายงานความชุกพบร้อยละ 7.3-26.6¹⁵⁻¹⁸

รายงานโรคจอประสาทตาผิดปกติจากยา hydroxychloroquine จากการศึกษาโดย Tangtavorn และคณะ พบอุบัติการณ์ของโรคจอประสาทตาผิดปกติจากยา hydroxychloroquine ร้อยละ 3.28 โดยผู้ป่วยที่ถูกคัดเข้าสู่การศึกษามีอายุระหว่าง 36-39 ปี ระยะเวลาที่ได้รับยาจนกระทั่งเกิดอาการผิดปกติระหว่าง 660-828 วัน มีขนาดยาสะสม 80-130 กรัม และขนาดยา 1.9-4.4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน¹² นอกจากนั้นยังมีการศึกษาของ Melles และคณะ พบความชุกโดยรวมร้อยละ 7.5 ซึ่งเป็นข้อมูลที่ได้จากการศึกษาขนาดใหญ่โดยรวบรวมผู้ป่วยที่ใช้ยา hydroxychloroquine อย่างน้อย 5 ปี จำนวน 2,361 ราย และได้รับการประเมิน 10-2 visual fields หรือ spectral-domain optical coherence tomography⁹

อาการ อาการแสดง และการดำเนินโรคจอประสาทตาผิดปกติ

อาการและอาการแสดงในระยะเริ่มต้น ในระยะแรกอาจไม่แสดงอาการ ระดับสายตาจะยังคงเป็นปกติไปจนกว่าโรคจะดำเนินถึงขั้นรุนแรงแล้ว แต่เมื่อตรวจลานสายตา optical coherence tomography (OCT) และ multifocal electroretinogram (mfERG) จะพบความผิดปกติได้ และสามารถพบอาการต่าง ๆ เช่น

อ่านหนังสือไม่ชัด (trouble reading) รบกวนการมองเห็น (visual disturbances) มีการล้าของตา (eyes tiredness) ตาบอดตอนกลางคืน (nyctalopia) มีดวงมิดกลางลานเห็นเมื่อมองจอโทรทัศน์ (scotomata on a TV screen)³ ตามัว (dimness) เห็นแสงสีเหลืองวูบวาบ (flashing lights of yellow) เห็นรัศมีสีเขียวหรือแดง (green or red haloes) กล้ามเนื้อตาหย่อน (cycloplegia) เสียความสามารถในการมองเห็น (amblyopia) เห็นภาพซ้อน (diplopia) ตาบอด (blindness) ตาสู้แสงไม่ได้ (photophobia) ตาค้าง (oculogyric crisis)^{3,5}

อาการและอาการแสดงในระยะที่อาการรุนแรง หากโรคจอประสาทตาผิดปกติเข้าสู่ระยะรุนแรงจนเกิดภาวะที่เรียกว่า “bull’s eye maculopathy” ซึ่งมักตรวจพบในผู้ป่วยชาวเอเชีย¹³ เมื่อตรวจลานสายตาจะพบดวงมิดในลานเห็นด้านข้าง เนื่องจากมีการสูญเสียการทำงานของ RPE มากขึ้น มักตรวจพบการฝ่อ (atrophy) ของ RPE รอบจุดภาพชัด ผู้ป่วยจะมีระดับสายตาตกลง สูญเสียการมองเห็นด้านข้างและการมองเห็นตอนกลางคืนจะแย่ลง เมื่อเกิด bull’s eye maculopathy จะไม่สามารถหายกลับคืนเป็นปกติได้ (irreversible)⁴

การดำเนินโรคจอประสาทตาผิดปกติแบ่งเป็น 3 ระยะ โดยระยะ premaculopathy และระยะ early maculopathy ผู้ป่วยทั้ง 2 ระยะนี้ยังสามารถฟื้นคืนเป็นปกติได้ ในขณะที่ผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติในระยะ advanced maculopathy จะไม่สามารถฟื้นคืนเป็นปกติได้ ซึ่งลักษณะที่แตกต่างกันในด้านต่างๆ แสดงดังตารางที่ 1

พยาธิสรีรวิทยา

กลไกการเกิดพิษจากยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines ยังไม่ทราบแน่ชัด สันนิษฐานว่าทั้งยา chloroquine และยา hydroxychloroquine มีความสามารถ

ตารางที่ 1 ลักษณะที่พบในโรคจอประสาทตาผิดปกติจากยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines แต่ละระยะ³

ลักษณะ	Premaculopathy	Early maculopathy	Advanced maculopathy
ลานสายตา (visual fields)	ดวงมิดในลานเห็น (scotoma) ในวัตถุที่มีสีแดงเท่านั้น	ดวงมิดในลานเห็นในวัตถุที่มีสีแดงหรือสีขาว	ดวงมิดในลานเห็นอย่างสมบูรณ์ ต่อวัตถุที่มีสีขาว
ความถี่ที่พบรายงาน (frequency)	พบได้น้อย	พบบางครั้ง	พบได้บ่อย
ระดับสายตา (visual acuity)	ไม่มีผล	มีผลน้อย	มักมีผลต่อการมองเห็น แต่บางรายก็สามารถมองเห็นเป็นปกติได้เช่นกัน
ความเปลี่ยนแปลงต่อจุดภาพชัด (macula change)	มีรงควัตถุ (pigment) เป็นจุด หรือสูญเสีย foveal reflex ¹ หากเกิดในชั้นรุนแรงที่สุด แต่ส่วนใหญ่มักเป็นปกติ	มีรงควัตถุเป็นจุด หรือสูญเสีย foveal reflex ¹	Bull's eye lesion
ความสามารถในการหายเป็นปกติ (reversibility)	มักหายเป็นปกติได้	หายได้บางครั้ง	ไม่สามารถหายได้
มีการดำเนินโรคที่แย่ลงหลังจากหยุดยาแล้ว (progression after cessation of drug)	พบได้น้อย	พบได้ไม่บ่อย	พบได้บ่อย

หมายเหตุ ¹ foveal reflex คือ การเห็นแสงสะท้อนเป็นจุด พบได้จากเครื่องตรวจ ophthalmoscopy

ในการจับเมลาโนอินที่อยู่ใน RPE และทำให้มีความเข้มข้นของยาสูง จึงเกิด oxidative stress ซึ่งมีผลทำให้เกิดการสร้างอนุมูลอิสระจำนวนมาก นำไปสู่การทำลาย RPE²⁴ มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายา chloroquine สามารถทำลายเนื้อเยื่อส่วนในและส่วนนอกของจอประสาทตาได้ แต่ปัจจุบันได้มีการศึกษาในมนุษย์พบว่าผู้ป่วยที่เกิดพิษจากยา hydroxychloroquine นั้นเกิดการทำลายเนื้อเยื่อส่วนนอกของจอประสาทตามากกว่า²⁵⁻²⁶ ซึ่งในทางคลินิกการทำลายของ photoreceptor และการเสื่อมของเนื้อเยื่อส่วนนอก (outer nuclear layer) จะเป็นผลให้เกิดการทำลายของ RPE ต่อมา²⁷ ยาและเมแทบอลิต์ของยาสามารถสะสมในโครงสร้างที่มีรงควัตถุในลูกตาได้สูงกว่าเนื้อเยื่ออื่นและกำจัดออกได้ช้าจึงสามารถเกิดความผิดปกติต่อจอประสาทตาได้แม้หยุดยามาเป็นเวลานานแล้วก็ตาม²⁸ Rubin และคณะ

ได้ทำการศึกษาในยา chloroquine พบว่าหลังจากหยุดยาไปแล้วเป็นระยะเวลานานตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป ยังสามารถตรวจพบปริมาณของยา chloroquine ในพลาสมา เม็ดเลือดแดง และปัสสาวะได้²⁹

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษจากยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines

มีหลายการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษของยาในยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines ซึ่งมีข้อมูลดังต่อไปนี้

ขนาดยา ตามคำแนะนำของ American Academy of Ophthalmology ปี ค.ศ.2016 ระบุว่าความเสี่ยงต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติสัมพันธ์กับขนาดยา และแนะนำให้ใช้ยา hydroxychloroquine ≥ 5.0 มิลลิกรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักจริง และยา chlo-

roquine ≥ 2.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักจริง⁴

ระยะเวลาในการใช้ยา หากให้ยาตามขนาดยาที่แนะนำพบความเสี่ยงต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติในผู้ป่วยที่ได้ยามากกว่า 5 ปี⁴

โรคร่วม

- โรคไต : ยากลุ่ม 4-aminoquinolines มีการขับออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีโรคไตจะมีระดับยาในกระแสเลือดสูง ซึ่งมีข้อมูลว่าผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตที่ estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 50 mL/min/1.73 m² จะเพิ่มความเสี่ยงต่อพิษจากยากลุ่มนี้ได้³⁰ ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการปรับขนาดยาและมีการคัดกรองปัญหาทางตาให้บ่อยมากกว่า 1 ครั้งต่อปี⁴

- โรคเกี่ยวกับจอประสาทตาและจุดภาพชัด : ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับจอประสาทตาอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษมากขึ้น แม้ว่าจะไม่มีข้อมูลสนับสนุนที่ชัดเจนต่อข้อสันนิษฐานนี้ แต่คาดว่ายาที่เกิดพิษต่อจอประสาทตาอาจไปทำให้เกิดจอประสาทตาฝ่อและเกิดการเสื่อมสภาพอย่างมีนัยสำคัญ⁴

ยาที่ใช้ร่วม การใช้ยา tamoxifen ร่วมกับ hydroxychloroquine ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคมะเร็งเต้านมในระยะยาวเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติได้สูงถึง 5 เท่า แม้ไม่ทราบกลไกการเกิดความผิดปกติที่ชัดเจน แต่คาดว่าตัวยาน tamoxifen ที่มีพิษต่อจอประสาทตาอยู่แล้วสามารถเสริมฤทธิ์ของ 4-aminoquinolines ให้มากขึ้น^{4,9}

นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่ได้มีการศึกษาว่ามีผลต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ ได้แก่ อายุมาก โรคตับ และปัจจัยด้านกรรมพันธุ์ แต่ไม่พบความสัมพันธ์กันอย่างชัดเจนกับโรคจอประสาทตาผิดปกติ⁴

การตรวจคัดกรองโรคจอประสาทตาผิดปกติ⁴

การตรวจคัดกรองทางตาเป็นการตรวจจับการ

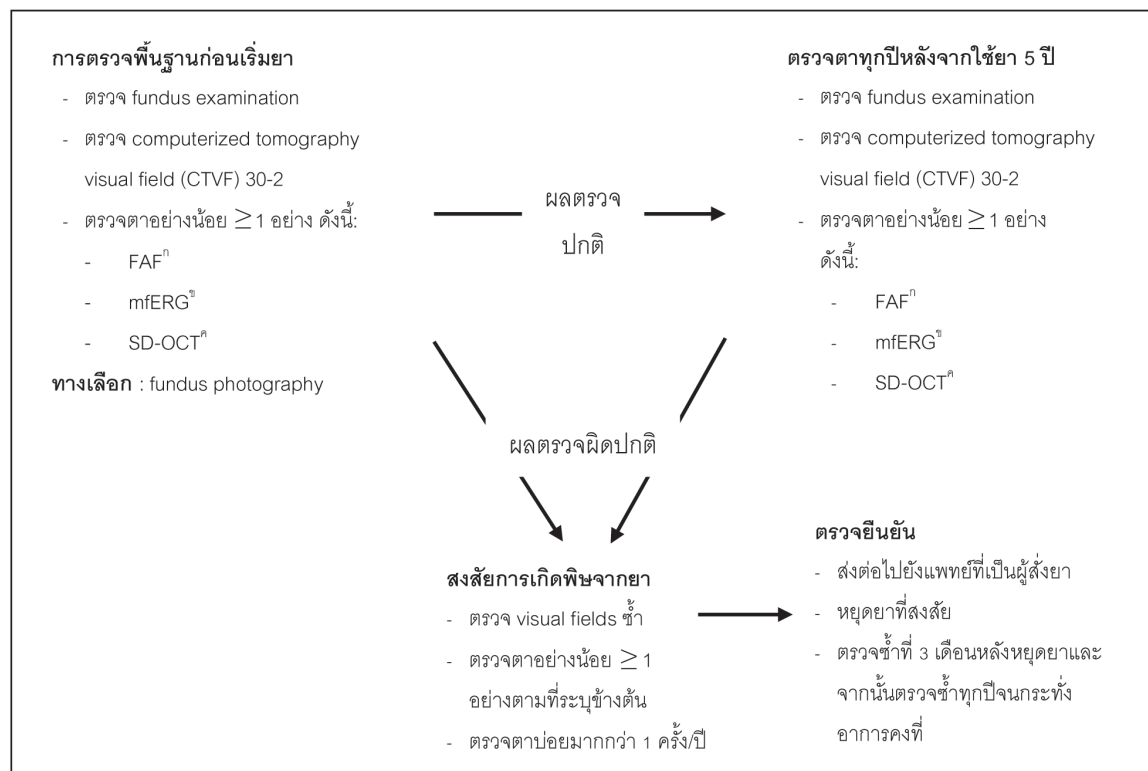
เกิดพิษจากยาก่อนที่จะมีผลต่อการมองเห็นอย่างมีนัยสำคัญ โดยก่อนเริ่มยาควรตรวจ fundus examination (หมายถึง การตรวจจอร์ับภาพซึ่งเป็นส่วนหลังสุดของลูกตาที่เห็นได้ด้วยการใช้กล้องส่อง) พื้นฐานของผู้ป่วยเพื่อประเมินว่ามีประวัติโรคจุดภาพชัดผิดปกติมาก่อนหรือไม่ และควรตรวจคัดกรองทุกปีเมื่อผู้ป่วยได้รับยาตั้งแต่ 5 ปีเป็นต้นไปในผู้ป่วยที่ได้ยาในขนาดปกติและไม่มีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ส่วนผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญควรมีการคัดกรองทางตาบ่อยกว่า 1 ครั้งต่อปี นอกจากนั้นสิ่งที่สำคัญในการคัดกรองผู้ป่วย คือ การตรวจสอบขนาดยาตามน้ำหนักทุกครั้งที่มีผู้ป่วยมาพบแพทย์ และสอบถามเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของสภาพร่างกาย เช่น การมีน้ำหนักลดลงอย่างมาก การมีโรคไต หรือการใช้ยา tamoxifen เป็นต้น

การทดสอบเพื่อคัดกรองเริ่มแรกควรมีการตรวจ automated visual fields plus spectral-domain optical coherence tomography ซึ่งสามารถดูตรงกลางของจุดภาพชัดในคนเอเชียได้

ส่วน multifocal electroretinogram สามารถตรวจลานสายตาและ fundus autofluorescence เพื่อประเมินการทำลายของเนื้อเยื่อตาได้ อย่างไรก็ตามเมื่อพบผลตรวจที่ไม่ชัดเจนควรทำการตรวจซ้ำเพื่อป้องกันการหยุดยาโดยไม่จำเป็น แนวทางการเฝ้าระวังโรคจอประสาทตาผิดปกติในยากลุ่ม 4-aminoquinolines แสดงดังรูปที่ 2

การจัดการ⁴

ไม่มีอาหารหรือยาใดที่ได้รับการรับรองว่าใช้รักษาหรือป้องกัน หรือลดความเสี่ยงต่อโรคจอประสาทตาผิดปกติจากยา กลุ่ม 4-aminoquinolines ได้ แนะนำให้หยุดยาเท่านั้น อย่างไรก็ตามหลังหยุดยาก็ไม่สามารถดำเนินการดำเนินโรคของโรคจอประสาทตาผิดปกติได้ในกรณีที่มีผู้ป่วยเข้าสู่ระยะการดำเนินโรคขั้นรุนแรง



หมายเหตุ

ⁿ fundus autofluorescence (FAF) : การถ่ายภาพโดยใช้ความสามารถในการเรืองแสงของสารฟลูออโรฟอร์ที่เกิดในร่างกายตามธรรมชาติ (natural fluorophore) ภายใต้การกระตุ้นจากแสงที่มีความยาวคลื่นจำเพาะ, ^o multifocal electroretinogram (mfERG) : การตรวจการทำงานของจอประสาทตาแต่ละส่วนด้วยคลื่นไฟฟ้าโดยใช้แสงไฟกระตุ้น, ⁿ spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) : การถ่ายภาพตัดขวางจอประสาทตาด้วยเทคนิคที่มีคุณภาพสูงแสดงเป็นภาพสามมิติ

รูปที่ 2 การตรวจคัดกรองโรคจอประสาทตาผิดปกติในยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines

(ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4 และ 31)

การให้คำปรึกษาด้านยา^a

ผู้ป่วยและแพทย์ผู้สั่งยาควรได้รับทราบข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิดพิษจากยา ขนาดยาที่เหมาะสม และความสำคัญในการตรวจคัดกรองเป็นประจำทุกปี

รายงานกรณีศึกษา bull's eye maculopathy

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 60 ปี อาชีพแม่บ้าน ภูมิลำเนาอยู่ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร เมื่อ 32 ปีก่อน ใน พ.ศ. 2531 ขณะนั้นผู้ป่วยมีอายุ 29 ปี ได้รับการวินิจฉัยด้วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นครั้งแรก เริ่มรับการรักษาด้วย

ยา chloroquine phosphate ขนาด 250 มิลลิกรัม/เม็ด (คิดเป็น chloroquine base 155 มิลลิกรัม) 2.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน methotrexate 7.5 มิลลิกรัม/สัปดาห์ folic acid 5 มิลลิกรัม/วัน prednisolone 2.5 มิลลิกรัม/วัน diclofenac 75 มิลลิกรัม/วัน โดยผลตรวจตาพื้นฐานไม่พบความผิดปกติใดๆ ก่อนที่จะเริ่มยา และไม่เคยมีประวัติอาการตามัวหรือมีความผิดปกติทางด้านการมองเห็นมาก่อน หลังจากใช้ยาเป็นเวลา 8 ปี ใน พ.ศ.2539 ได้มีการหยุดยานี้ไปเนื่องจากได้รับการวินิจฉัยด้วยโรคจุดภาพชัดเสื่อมที่ตาทั้งสองข้าง อาการแสดงที่พบคือตามัว แต่ยังไม่พบอาการผิดปกติทางการ

มองเห็นอื่นๆ โดยขนาดยา chloroquine ที่ผู้ป่วยได้รับ อยู่ระหว่าง 1.8 -2.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

หลังจากหยุดยา chloroquine ในปี พ.ศ.2539 อาการตามัวเท่าเดิมโดยตลอด แต่ไม่ได้รับการติดตาม ผลตรวจทางตาอีก จนกระทั่งในปี พ.ศ. 2544 โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีอาการรุนแรงมากขึ้น จึงได้มีการเริ่มยา chloroquine อีกเป็นครั้งที่ 2 ซึ่งครั้งนี้ได้รับยา 1.8 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยไม่มีการตรวจตาพื้นฐานก่อน เริ่มยา แต่หลังจากนั้น 3 เดือนจึงมีการตรวจ fundus examination พบว่า RPE ปกติดี แต่พบ mild hyperpigmented fovea ส่วนผลตรวจระดับสายตา ตาข้างขวาเป็น 6/12 ตาข้างซ้าย 6/18 อาการตามัวยังเท่าเดิม แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นโรคจุดภาพชัดเสื่อมอีกครั้ง จึงให้หยุดยา chloroquine ไป

หลังหยุดยา chloroquine ไปแล้วในปี พ.ศ. 2544 อาการตามัวยังคงเดิมโดยตลอด ไม่ได้มีความรุนแรงมากขึ้นจนกระทั่งปี พ.ศ. 2547 (ปีที่ 3 หลังจากหยุดยา) มีอาการปวดข้อมากขึ้น แพทย์เพิ่มยา sulfasalazine 500-1,000 มิลลิกรัม/วัน และยังได้รับยาเดิมเป็น prednisolone, methotrexate, folic acid และ diclofenac อาการตามัวกลับเป็นมากขึ้นที่ข้างขวามากกว่าข้างซ้าย และเห็นแสงคล้ายแฟลชบางครั้ง ผู้ป่วยจึงมาตรวจ fundus examination ซ้ำพบว่า RPE ยังปกติดี พบ mild hyperpigmented fovea เช่นเดิม ผลตรวจระดับสายตาที่ตาข้างขวาแย่งเป็น 6/18 ตาข้างซ้ายเท่าเดิมที่ 6/18 และครั้งนี้ได้รับการตรวจ Amsler grid test พบความผิดปกติที่ตาขวาของผู้ป่วย โดยเห็นเส้นตรงเป็นเส้นหยัก ส่วนตาซ้ายปกติดี

ในปี พ.ศ.2552 ผู้ป่วยได้รับยา chloroquine เป็นครั้งที่ 3 เนื่องจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์กำเริบขึ้น จึงได้รับยาขนาด 1.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็นเวลา 6 เดือน จากนั้นลดขนาดเป็น 1.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน รับประทาน 3 ครั้ง/สัปดาห์ หลังจากนั้น 2 เดือนต่อมา พบ

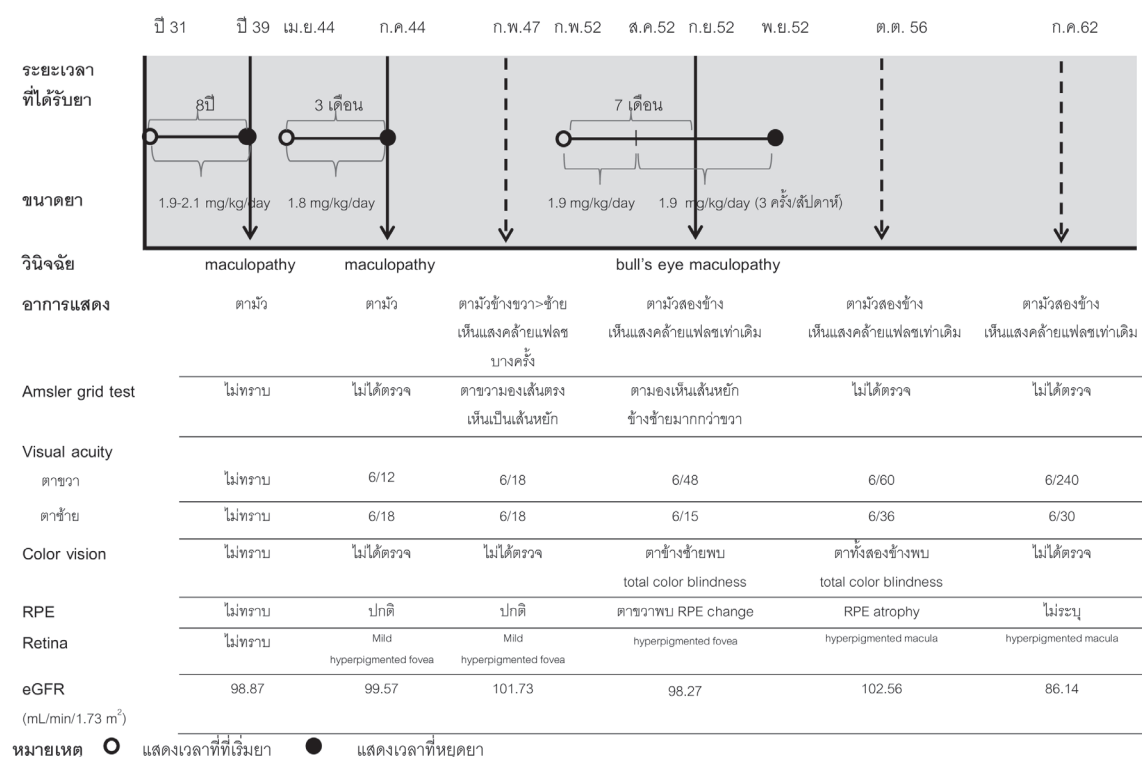
ตามัวมากขึ้น ตรวจ Amsler grid test พบเส้นหยักที่ตาข้างซ้ายมากกว่าข้างขวา ตาข้างขวาพบการเปลี่ยนแปลงของ RPE แต่ยังไม่พบ scotoma ส่วนตาข้างซ้ายพบภาวะตาบอดสีอย่างสมบูรณ์ (total color blindness) ผลตรวจด้านระดับสายตา ตาข้างขวาเป็น 6/48 ตาข้างซ้ายเป็น 6/15 ผลตรวจจอประสาทตาพบ hyperpigmented fovea ที่ตาทั้งสองข้าง แพทย์ได้ให้การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะ bull's eye maculopathy ที่ตาทั้ง 2 ข้าง และได้รับการหยุดยาในเวลาต่อมา

ผลการติดตามอาการทางตาในปี พ.ศ.2556 ตาทั้ง 2 ข้างยังคงมัวเท่าเดิมและพบภาวะตาบอดสีอย่างสมบูรณ์อยู่ มีภาวะ RPE atrophy และภาวะ hyperpigmented macula รวมทั้งยังมีระดับสายตาแย่งลงกว่าเดิม โดยตาข้างขวาเป็น 6/60 ตาข้างซ้ายเป็น 6/36

ในปี พ.ศ.2562 มีการติดตามครั้งล่าสุด ตายังคงมัวทั้ง 2 ข้างเท่าเดิม ระดับสายตาแย่งลงอย่างมาก โดยตาข้างขวาเป็น 6/240 ตาข้างซ้ายเป็น 6/30 ยังคงพบ hyperpigmented macula เช่นเดิม แต่ไม่ได้ตรวจ color vision และ RPE ช่วงเวลาและผลตรวจที่แสดงการดำเนินโรค bull's eye maculopathy แสดงดังรูปที่ 3

วิจารณ์กรณีศึกษา

สำหรับกรณีศึกษาผู้ป่วยที่เกิด bull's eye maculopathy จากยา chloroquine รายนี้ มีช่วงใช้ยาและหยุดยาทั้งสิ้น 3 ช่วง โดยการรับยาครั้งแรกใช้ยานาน 8 ปีจึงหยุดยาไป เนื่องจากตรวจพบ maculopathy เป็นครั้งแรก จากนั้น 5 ปีต่อมาจึงเริ่มใช้ยา chloroquine อีกครั้ง หลังใช้ยาเป็นเวลา 3 เดือนต้องหยุดยาไปเป็นครั้งที่ 2 เนื่องจากตรวจพบจุดภาพชัดเสื่อมอีกครั้ง ในครั้งนี้เริ่มพบ mild hyperpigmented fovea มีระดับสายตาแย่งเล็กน้อย โดยทั้ง 2 ครั้งผู้ป่วยอยู่ในระยะโรค



รูปที่ 3 ช่วงเวลาและการดำเนินโรค bull's eye maculopathy ของผู้ป่วย

early maculopathy ซึ่งในระยะนี้ตามรายงานพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่อาการสามารถฟื้นคืนเป็นปกติได้หลังหยุดยา อย่างไรก็ตามใน 3 ปีต่อมา แม้ไม่ได้รับยา chloroquine แล้วแต่ผู้ป่วยยังมีการดำเนินโรคที่แย่ลง ทั้งในด้านอาการตามัว ระดับสายตาที่แย่ลง พบความผิดปกติจาก Amsler grid test และพบ mild hyperpigmented fovea ในขณะที่ RPE ยังปกติอยู่ จากนั้นในปีที่ 8 ปีหลังหยุดยา chloroquine ครั้งที่ 2 ได้เริ่มรับยาอีกเป็นครั้งที่ 3 ซึ่งได้รับยาเป็นเวลา 7 เดือน หลังตรวจตาพบว่ามีการดำเนินโรครุนแรงมากขึ้นเข้าสู่ระยะ advanced maculopathy ตรวจพบ bull's eye maculopathy ในที่สุด ซึ่งพบตามัวมากขึ้น ระดับสายตาที่แย่ลงอย่างมาก พบความผิดปกติจาก Amsler grid test และพบ hyperpigmented fovea แต่พบ RPE เปลี่ยนแปลงและภายหลังการติดตามใน 4 ปีและ 9 ปีหลังหยุดยา พบว่าการดำเนินโรคยังคงแย่ลงอย่างต่อเนื่อง ทั้ง

ด้านระดับสายตา ตามัว ตาบอดสี และยังพบ RPE atrophy ร่วมด้วย

American Academy of Ophthalmology ได้ระบุปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติจากยา chloroquine ได้แก่ ขนาดยา chloroquine ที่สูงเกินกว่า 2.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน การใช้ยาเป็นระยะเวลานานกว่า 5 ปี อัตราการกรองของไตต่ำกว่าปกติ การใช้ยาร่วมกับ tamoxifen และการที่ผู้ป่วยมีโรคเกี่ยวกับความผิดปกติของจุดภาพชัดมาก่อน⁴ สำหรับปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิด bull's eye maculopathy ในผู้ป่วยรายนี้ ได้แก่ การใช้ยาเป็นระยะเวลานานกว่า 5 ปี แม้ผู้ป่วยจะมีการใช้และหยุดยาหลายครั้ง และครั้งล่าสุดพบผลตรวจ bull's eye maculopathy ในขณะที่ยังใช้ยาในครั้งที่ 3 ก็ตาม แต่คาดว่า การดำเนินโรคที่นำไปสู่ภาวะ bull's eye maculopathy น่าจะสัมพันธ์กับการใช้ยาเป็นเวลานาน 8 ปีตอนที่ผู้ป่วย

ได้รับยาในครั้งแรกมากกว่า เนื่องจากพบแนวโน้มของอาการแสดงของโรคที่รุนแรงมากขึ้นนำมาก่อนจะตรวจพบภาวะ bull's eye maculopathy ในครั้งที่ 3 ที่เริ่มยาใหม่ นอกจากนั้นใน 9 ปีต่อมาหลังจากหยุดยาก็ยังมีการดำเนินโรคที่แย่ลงอย่างต่อเนื่องจากทั้งการมองเห็นและตรวจวัดโดยเครื่องมือทางจักษุ ข้อมูลสนับสนุนจากหลายรายงานต่างก็พบผู้ป่วยที่เกิดอาการหลังจากใช้ยาเป็นเวลานานเกิน 5 ปีโดยที่อาจจะเกิดอาการขณะใช้ยาหรือหยุดยาไปแล้วนานหลายปีก็ได้

รายงานผู้ป่วยที่เกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติขณะที่ยังใช้ยา เช่น การศึกษาของ Mavrikakis และคณะ พบผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับยา แล้วเกิดโรคจุดภาพชัดเสื่อมที่สัมพันธ์กับยา hydroxychloroquine หลังจากใช้ยานาน 8 ปี และ 6 ปีตามลำดับ และเมื่อมีการติดตามผลที่ระยะ 7 ปีและ 9 ปีหลังหยุดยาแล้ว ผู้ป่วยยังมีอาการทางตาตางที่¹⁰ Lai และคณะพบว่าหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา chloroquine นาน 10 ปีจึงตรวจพบภาวะ bull's eye maculopathy และทำให้ต้องหยุดยาไป³² ในขณะที่รายงานภาวะ bull's eye maculopathy ที่เกิดอาการหลังจากหยุดยาแล้วนานหลายปี พบได้จากการศึกษาของ Jain และคณะ โดยพบผู้ป่วยหญิงที่มีโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ หลังจากรักษาด้วยยา chloroquine เป็นระยะเวลา 5 ปีก็ต้องหยุดยาเนื่องจากพบโรคจุดภาพชัดเสื่อมและกระจกตาผิดปกติ (corneal keratopathy) แต่หลังจากนั้นยังมีการดำเนินโรคจุดภาพชัดเสื่อมที่รุนแรงขึ้น โดยในปีที่ 12 หลังจากหยุดยาได้ตรวจพบภาวะ bull's eye maculopathy ในที่สุด³³ Shinjo และคณะพบว่า ผู้ป่วยที่เกิด bull's eye maculopathy จำนวน 8 ราย ได้รับยาเป็นเวลาเฉลี่ย $\text{mean} \pm \text{SD}$ 10.4 ± 6.7 ปี และเกิด bull's eye maculopathy หลังจากหยุดยาแล้วเป็นเวลาเฉลี่ย $\text{mean} \pm \text{SD}$ 5.7 ± 2.7 ปี³⁴

ข้อสันนิษฐานเกี่ยวกับการเกิดพิษต่อจอประสาท

ตาที่สามารถเกิดได้แม้จะหยุดยาไปแล้วหลายปี พบได้จากการศึกษาของ Rubin และคณะระบุว่ายา chloroquine สามารถตรวจพบได้ในพลาสมา เม็ดเลือดแดง และปัสสาวะของมนุษย์ แม้จะหยุดยามานานมากกว่า 5 ปี ซึ่งอาจจะเกิดจากระดับยาในเนื้อเยื่อที่สูงและการเกิดการสะสมของยาเป็นเวลานาน ดังนั้นถึงแม้หยุดยาแล้วแต่การดำเนินโรคก็ยังแย่ลงได้²⁹ ส่วน Mavrikakis และคณะระบุว่ายาและเมแทบอลิต์ของยาสามารถสะสมในโครงสร้างที่มีรงควัตถุในลูกตาได้สูงกว่าเนื้อเยื่ออื่นและกำจัดออกได้ช้าจึงสามารถเกิดความผิดปกติต่อจอประสาทตาได้แม้หยุดยาแล้วก็ตาม²⁸

ดังนั้น ในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา chloroquine หรือ hydroxychloroquine จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องได้รับการตรวจทางตาเพื่อเฝ้าระวังพิษต่อตา โดยคำแนะนำของ American Academy of Ophthalmology แนะนำให้มีการตรวจ fundus examination และ automated visual fields with white 30-2 protocol ร่วมกับตรวจตาอย่างน้อย 1 อย่าง ได้แก่ FAF mfERG SD-OCT ทั้งก่อนเริ่มยาและหลังได้รับยาเป็นเวลา 5 ปีขึ้นไป ทั้งในรายที่ยังใช้ยาอยู่หรือหยุดยาไปแล้วก็ตาม หากมีความผิดปกติควรมีการติดตามตรวจตาให้บ่อยมากกว่า 1 ครั้ง/ปี⁴ และควรหยุดยาเมื่อผู้ป่วยมีการตรวจยืนยันว่าเกิดความผิดปกติทางตาอย่างชัดเจน ซึ่งในผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคที่ไม่รุนแรง เช่น ในระยะ premaculopathy หากหยุดยาได้เร็ว พบว่ากว่าร้อยละ 92.2 ความผิดปกติทางตาสามารถหายได้หลังหยุดยา³ นอกจากนั้นบุคลากรทางการแพทย์ยังควรให้คำแนะนำเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการสูญเสียการมองเห็นซึ่งขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคจอประสาทตาเสื่อมเพื่อให้ผู้ป่วยสังเกตตนเองขณะได้รับยา ซึ่งจะช่วยให้สามารถตรวจจับความผิดปกติได้อย่างรวดเร็วและลดความรุนแรงของความผิดปกติทางตาได้

สรุป

โรคจอประสาทตาผิดปกติจากยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines หากพบในระยะที่โรครุนแรงแล้วไม่มีวิธีการรักษา และมักไม่สามารถหายกลับเป็นปกติแม้หยุดยาแล้วแต่สามารถเกิดการดำเนินโรคที่แย่ลงอย่างต่อเนื่องได้นานหลายปี จึงควรติดตามการตรวจทางตาเป็นประจำทุกปีแม้หยุดยานานมากกว่า 5 ปีแล้วก็ตาม บทบาทของเภสัชกรจึงมีความสำคัญต่อการป้องกันและเฝ้าระวังการ

เกิดโรคโดยการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับพิษจากยารวมถึงสำคัญในการตรวจคัดกรองโรคอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ ไข้ยาเป็นเวลานานกว่า 5 ปี ขนาดยาที่สูง ไตบกพร่อง ได้ยา tamoxifen และมีโรคของ maculopathy อยู่เดิม เพื่อหยุดยั้งการดำเนินโรคไม่ให้เข้าสู่ระยะรุนแรงที่เรียกว่า bull's eye maculopathy อันเกิดจากการเสื่อมของ RPE และนำไปสู่ความผิดปกติในการมองเห็นอย่างถาวรได้

เอกสารอ้างอิง

1. Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol.* 1997; 36:799-805.
2. Yam JC, Kwok AK. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J.* 2006;12:294-304.
3. Browning DJ. Natural history of hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy. In: *Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy.* New York: Springer, 2014:107-31.
4. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology.* 2016;123:1386-94.
5. Roque MR, Roque BL. Chloroquine and hydroxychloroquine toxicity [Internet]. [cited 2019 July 19]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1229016-overview>.
6. Henkind P, Rothfield NF. Ocular abnormalities in patients treated with synthetic antimalarial drugs. *N Engl J Med.* 1963;269:434-9.
7. Bray VJ, Enzenauer RJ, Enzenauer RW, West SG. Antimalarial toxicity in rheumatic disease. *J Clin Rheumatol.* 1998;4:168-9.
8. Mititelu M, Wong BJ, Brenner M, Bryar PJ, Jampol LM, Fawzi AA. Progression of hydroxychloroquine toxic effects after drug therapy cessation: new evidence from multimodal imaging. *Arch Ophthalmol.* 2013;131:1187-97.
9. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:1453-60.
10. 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: a reappraisal. *Ophthalmology.* 2003;110:1321-6.
11. 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.* 1997;40:1482-6.
12. 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.
13. Melles RB, Marmor MF. Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology.* 2015;122:110-6.
14. 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.
15. Chiowchanwisawakit P, Nilganuwong S, Srinonprasert V, Boonprasert R, Chandranipapongse W, Chatsiri-charoenkul 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.
16. 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;38:934-37.
17. 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.
18. Elman A, Gullberg R, Nilsson E, Rendahl I, Wachtmeister L. Chloroquine retinopathy in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1976; 5:161-6.
 19. Neubauer AS, Samari-Kermani K, Schaller U, Welge-Lüssen U, Rudolph G, Berninger T. Detecting chloroquine retinopathy: electro-oculogram versus colour vision. *Br J Ophthalmol* 2003;87:902-8.
 20. Martin E, editor. Concise medical dictionary. 9th ed. Oxford: Oxford university press, 2015.
 21. Wikipedia. Schematic diagram of the human eye [Internet]. [cited 2019 July 9]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/File:Schematic_diagram_of_the_human_eye_en.svg.
 22. Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG. Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:30-9.
 23. Easterbrook M. Long-term course of antimalarial maculopathy after cessation of treatment. *Can J Ophthalmol.* 1992;27:237-9.
 24. Dayhaw-Barker P. Retinal pigment epithelium melanin and ocular toxicity. *Int J Toxicol.* 2002; 21:451-4.
 25. Lee MG, Kim SJ, Ham DI, Kang SW, Kee C, Lee J, et al. Macular retinal ganglion cell inner plexiform layer thickness in patients on hydroxychloroquine therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;56:396-402.
 26. de Sisternes L, Hu J, Rubin DL, Marmor MF. Localization of damage in progressive hydroxychloroquine retinopathy on and off the drug: inner versus outer retina, parafovea versus peripheral fovea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:3415-26.
 27. Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:461-9.
 28. Mavrikakis I, Mavrikakis E. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine. *Ophthalmology.* 2003; 110:1321-26.
 29. Rubin M, Bernstein HN, Zvaifler NJ. Studies on the pharmacology of chloroquine: recommendations for the treatment of chloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1963;70:474-81.
 30. Lotery AJ, Yusuf IH. Requirement for retinal screening in patients taking hydroxychloroquine and chloroquine. *Br J Gen Pract.* 2018;68:120. doi: 10.3399/bjgp18X694985.
 31. Hansen MS, Schuman SG. Hydroxychloroquine-Induced Retinal Toxicity.[Internet]. [cited 2019 July 9]. Available from: <https://www.aao.org/eyenet/article/hydroxychloroquine-induced-retinal-toxicity>.
 32. Lai WW, Lam DS. Chloroquine-induced bull's eye maculopathy. *Hong Kong Med J.* 2005;11:55-7.
 33. Jain S, Jain NG. Delayed progression of bull's eye maculopathy. *BMJ Case Rep.* 2017;357:9-13.
 34. Shinjo SK, Maia 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.