

ความสัมพันธ์ของยาในกลุ่ม fluoroquinolones กับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด

พิชญ์ภา พงษ์พันธ์, ภ.บ.*, กนกกร เกิดผล, ภ.บ.*

บทคัดย่อ

ยาในกลุ่ม fluoroquinolones เป็นยาต้านจุลชีพที่มีบทบาทมากในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมบวก และชนิดแกรมลบ ยาในกลุ่มนี้ดูดซึมได้ดี มีการกระจายสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี และมีระยะครึ่งชีวิตค่อนข้างนาน ในปี ค.ศ. 2018 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ได้ประกาศเตือนเกี่ยวกับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงแต่พบไม่บ่อย จากการรวบรวมผลงานวิจัยต่างๆ พบว่าทุกงานวิจัยแสดงผลไปในทิศทางเดียวกันคือ พบความเสี่ยงในการเกิดโรคเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ยาในกลุ่ม fluoroquinolones อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระยะเวลาในการเกิดโรค มักเกิดหลังจากได้รับยาภายใน 60 วัน นอกจากนี้ยังพบว่าระยะเวลาในการใช้ยา ยิ่งนานยิ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคมากขึ้นด้วย ดังนั้นควรแนะนำให้ผู้ป่วยทราบถึงอาการแสดงที่บ่งบอกถึงการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดโดยเฉพาะในช่วง 60 วันหลังได้รับยา และในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคดังกล่าวร่วมด้วย เช่น ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ เป็นต้น อีกทั้งควรแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยาทันที และมาพบแพทย์หากผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด

คำสำคัญ: โรคหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด, โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง, aortic aneurysms, aortic dissection, fluoroquinolones,

บทนำ¹⁻⁴

ยาในกลุ่ม fluoroquinolones (FQ) เป็นยาต้านจุลชีพที่มีบทบาทมากในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมบวก (Gram-positive bacteria) และแบคทีเรียชนิดแกรมลบ (Gram-negative bacteria) ยาในกลุ่มนี้ได้รับความนิยมและใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาโรคต่างๆ ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ยาถูกดูดซึมได้ดี มีการกระจายสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี และมีระยะครึ่งชีวิตค่อนข้างนาน ก่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ โดยเป็น

อาการที่ไม่รุนแรงแต่พบบ่อย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ วิงเวียน สับสน เป็นต้น และเป็นอาการที่รุนแรงแต่พบไม่บ่อย เช่น ทำให้เกิด QTs interval ยาวขึ้น เกิดปฏิกิริยาแพ้แสง เอนไซม์ตับสูงขึ้น ข้ออักเสบและเกิดความผิดปกติของกระดูกอ่อนและเส้นเอ็น นอกจากนี้ในปี ค.ศ. 2008 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) ได้มีการประกาศเตือนเกี่ยวกับผลไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม FQ ว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดเอ็นอักเสบ (tendinitis) และเอ็นฉีก (tendon

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

rupture) เกิดภาวะน้ำตาในเลือดดำร้ายแรงและส่งผลต่อภาวะจิตใจ เป็นต้น ล่าสุดในปี ค.ศ. 2018 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ได้มีการประกาศเตือนเพิ่มเติมเกี่ยวกับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง (aortic aneurysms) หรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด (aortic dissection) จากยาในกลุ่ม FQ ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงแต่พบไม่บ่อย บทความนี้จึงเป็นการรวบรวมผลงานวิจัยต่างๆ ที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาในกลุ่ม FQ กับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด รวมทั้ง ให้ความรู้ใหม่ๆ เกี่ยวกับผลไม่พึงประสงค์ของยาดังกล่าว และแนวทางที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้

ยาในกลุ่ม fluoroquinolones⁵

ยาในกลุ่ม FQ เป็นยาต้านจุลชีพที่มีบทบาทมากในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรีย โดยครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมบวก (Gram-positive bacteria) และเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมลบ (Gram-negative bacteria) แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ตามขอบเขตในการฆ่าเชื้อและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา กลุ่มหนึ่งจัดเป็นยารุ่นเก่า และอีกกลุ่มจัดเป็นยารุ่นใหม่ดังนี้

ยาในกลุ่ม FQ รุ่นเก่า ได้แก่ ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin

ยาในกลุ่ม FQ รุ่นใหม่ ได้แก่ levofloxacin, moxifloxacin, delafloxacin, gemifloxacin

ข้อบ่งใช้ของยา⁶

ใช้รักษาโรคติดเชื้อต่างๆ เช่น โรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ โรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง โรคติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน โรคติดเชื้อในกระดูกและข้อ โรคท้องเสียจากการติดเชื้อ ไซโทพอยต์ ต่อมลูกหมากอักเสบ ไชนัสอักเสบ โรคปอดบวม โรคติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์ เป็นต้น

เภสัชพลศาสตร์⁶⁻¹⁰

ยาในกลุ่ม FQ มีกลไกการออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำหน้าที่ของเอนไซม์ DNA gyrase (topoisomerase II) และ topoisomerase IV ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในกระบวนการจำลองสาย DNA (DNA replication) ของแบคทีเรีย ทำให้เซลล์ของแบคทีเรียไม่สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้ ยาออกฤทธิ์หลักที่เอนไซม์ topoisomerase IV ของเชื้อแกรมบวก แต่ออกฤทธิ์หลักที่เอนไซม์ DNA gyrase ของเชื้อแกรมลบ นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มปริมาณเอนไซม์ matrix metalloproteinases (MMPs) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จัดอยู่ในกลุ่ม endopeptidase ทำหน้าที่ย่อยโปรตีนที่เป็นส่วนสำคัญสำหรับสารเคลือบเซลล์ (extracellular matrix) และผนังชั้นกลางของหลอดเลือดได้อีกด้วย

ยาในกลุ่ม FQ มีความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) ชนิด concentration dependent antibacterial activity โดยความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาจะแปรผันตามความเข้มข้นของยาที่สัมผัสกับเชื้อ นอกจากนี้ยานี้ในกลุ่มนี้ยังมีฤทธิ์ post antibiotic effect (PAE) คือ ความสามารถของยาในการยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรียภายหลังจากที่เชื้อแบคทีเรียสัมผัสกับยา ยังคงอยู่แม้ว่าระดับความเข้มข้นของยาจะอยู่ต่ำกว่าระดับความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้ (MIC) แล้วหรือไม่มียาเหลืออยู่เลย

เภสัชจลนศาสตร์^{6, 8-12}

การดูดซึมยา

ยาในกลุ่ม FQ ส่วนใหญ่มีชีวปริมาณการออกฤทธิ์ (bioavailability) สูง ได้แก่ delafloxacin 59%, ciprofloxacin 70%, gemifloxacin 71%, moxifloxacin 86%, ofloxacin และ levofloxacin มากกว่า 95% เป็นต้น (ยกเว้น norfloxacin มีชีวปริมาณการออกฤทธิ์ 30-40%) ยาในกลุ่มนี้มีระดับยาสูงสุดที่เวลา (t_{max})

ประมาณ 1-3 ชั่วโมง การดูดซึมยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อให้ร่วมกับสารที่ประกอบด้วย multivalent cation เช่น อะลูมิเนียม แมกนีเซียม แคลเซียม เหล็ก สังกะสี เป็นต้น ซึ่งมักพบในยาลดกรดหรือผลิตภัณฑ์จากนม โดยยาจะจับกับ multivalent cation เกิดเป็นสารประกอบที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและไม่ถูกดูดซึม ทำให้การดูดซึมและชีวปริมาณการออกฤทธิ์ลดลง

การกระจายยา

ยาที่มีปริมาตรการกระจาย (volume of distribution, Vd) มากกว่า 1.5 L/kg ยาสามารถเข้าสู่เซลล์ได้มาก ทำให้ระดับยาในเซลล์สูงกว่านอกเซลล์หลายเท่า โดยมี Vd ของ ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin ประมาณ 3.4, 6.1, 1.6, 1.5, 3.5 และ 4.18 L/kg ตามลำดับ¹⁰

การเปลี่ยนสภาพยาและการกำจัดยา

ยาในกลุ่ม FQ มีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างยาว ได้แก่ norfloxacin มีค่าครึ่งชีวิต 3 - 4 ชั่วโมง ofloxacin 5 - 7.5 ชั่วโมง ciprofloxacin 3-5 ชั่วโมง levofloxacin 6 - 8 ชั่วโมง delafloxacin 4.2 - 8.5 ชั่วโมง gemifloxacin 4 - 12 ชั่วโมง และ moxifloxacin 10 - 14 ชั่วโมง เป็นต้น จึงสามารถบริหารยาได้ทุก 12 - 24 ชั่วโมง ยาถูกกำจัดผ่านทางไตและตับ ควรปรับขนาดยาในผู้ที่มีภาวะการทำงานของตับหรือไตบกพร่องและสามารถพบยาในรูปแบบที่ยังไม่เปลี่ยนแปลงทั้งในปัสสาวะ น้ำดีและอุจจาระ

ความสัมพันธ์ทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์

จากคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม FQ ข้างต้น สามารถแสดงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (PK/PD parameters) ที่ใช้ประเมินประสิทธิภาพของยา คือ ค่าอัตราส่วนระหว่างความเข้มข้นสูงสุดของยาใน

เลือดต่อค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียจากการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) นั่นคือ ค่า C_{max}/MIC ratio ควรให้มีความมากกว่า 10 เท่าขึ้นไปจะทำให้ประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ดีที่สุด หรือ ค่าอัตราส่วนระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของระดับยาในเลือดต่อค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียจากการศึกษาในหลอดทดลอง นั่นคือ AUC/MIC ratio ซึ่งมีค่าแตกต่างกันขึ้นอยู่กับชนิดของเชื้อแบคทีเรีย เช่น กรณีเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ควรให้มีความ AUC/MIC ratio มากกว่า 30 เท่าขึ้นไปและกรณีเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่ง (Gram-negative bacilli) ควรให้มีความ AUC/MIC ratio มากกว่า 100 เท่า เป็นต้น

อาการไม่พึงประสงค์^{1-5, 11}

อาการไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่ม FQ ที่สามารถพบ ได้แก่

1. ผลต่อระบบทางเดินอาหาร ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้อง ท้องเสีย เป็นต้น
2. ผลต่อระบบประสาท ได้แก่ มีความผิดปกติในการรับรสและกลิ่น ปวดศีรษะ มึนงง นอนไม่หลับ โรคเส้นประสาทส่วนปลาย (peripheral neuropathy) เกิดผลข้างเคียงต่อสุขภาพจิต เช่น ความสับสนลง (disorientation) ภาวะกายใจไม่สงบ (agitation) อาการเพ้อ (delirium) อาการกระวนกระวายใจ (nervousness) และความจำลดลง เป็นต้น
3. ปฏิกิริยาต่อผิวหนัง มีรายงานปฏิกิริยาการแพ้แสง เกิดผื่นคัน
4. ผลต่อกระดูก ข้อ และ กล้ามเนื้อ มีรายงานอาการปวดกระดูกและข้อในเด็ก เอ็นอักเสบ (tendinitis) เอ็นฉีก (tendon rupture) และโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (myasthenia gravis)
5. ผลต่อหัวใจ ทำให้ QTs interval ยาวขึ้น และ

อาจเกิด ventricular tachycardia (torsade de pointes) ตามมา

6. ผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด ทำให้ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำร้ายแรง

ในปี ค.ศ. 2018 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) ได้ประกาศเตือนถึงอาการไม่พึงประสงค์จากยากลุ่ม FQ ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง (aortic aneurysms) หรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด (aortic dissection) อันเป็นผลไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงแต่พบไม่บ่อย⁴

ลักษณะกายวิภาคของหลอดเลือดแดงใหญ่ โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง และโรคหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด¹³⁻¹⁵

ลักษณะกายวิภาคของหลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta) เริ่มต้นจากบริเวณหัวใจ โดยหลอดเลือดแดงใหญ่ทอดตัวขึ้นทางยอดอกด้านบน (ascending aorta) จากนั้นจึงทอดตัวตามขวางไปทางด้านซ้าย (aortic arch) อยู่ส่วนบนของอกตรงกับกระดูกสันหลังระดับอกที่ 4 (T4) แล้วจึงทอดตัวลงด้านล่าง (descending aorta) ผ่านกระบังลมเข้าไปยังช่องท้อง ซึ่งแบ่งได้เป็น 2 ส่วน ส่วนที่อยู่ในช่องอก (thoracic aorta) และส่วนที่อยู่ในช่องท้อง (abdominal aorta) ก่อนจะแยกเป็นแขนงหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงขา 2 ข้างและอวัยวะในอุ้งเชิงกราน

ผนังของหลอดเลือดแดงใหญ่ประกอบด้วย 3 ชั้น ได้แก่ ผนังชั้นใน (tunica intima) ประกอบด้วย endothelial cell ที่บุผนังของหลอดเลือด มีเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) และกล้ามเนื้อเรียบเล็กน้อย ชั้นต่อมาคือผนังชั้นกลาง (tunica media) ประกอบด้วยกล้ามเนื้อเรียบและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิดเนื้อเยื่ออีลาสติน (elastin) เป็นส่วนใหญ่ มีเนื้อเยื่อคอลลาเจน (collagen) ปนบ้าง เป็นชั้นที่ช่วยให้หลอดเลือดหดหรือขยายตัว ยืดหยุ่นได้ ชั้นสุดท้ายคือผนังชั้นนอก

(tunica adventitia) มีเนื้อเยื่อคอลลาเจนเป็นหลัก เป็นชั้นที่เหนียวและให้ความแข็งแรงแก่หลอดเลือด

โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง (aortic aneurysms) เกิดจากการโป่งพองหรือขยายออกของผนังหลอดเลือดแดงใหญ่ แบ่งตามตำแหน่งการเกิดโรคได้เป็น 2 ประเภท คือ โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองในช่องอก (thoracic aortic aneurysms) และโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองในช่องท้อง (abdominal aortic aneurysm)

โรคหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด (aortic dissection) เกิดจากการฉีกขาดของผนังชั้นในของหลอดเลือดแดงใหญ่ ทำให้เลือดไหลไปอยู่ในผนังชั้นกลาง สามารถเกิดผนังแตกออกตามแนวยาวของหลอดเลือด อาจแตกออกไปได้ทั้งฝั่งผนังชั้นในหรือผนังชั้นนอกก็ได้

อุบัติการณ์การเกิดโรค¹⁶

Howard และคณะ ทำการศึกษาวิจัยทางระบาดวิทยาในประชากรของสหราชอาณาจักรจำนวน 92,728 คน เพื่อหาอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด โดยศึกษาย้อนหลังตั้งแต่ปี ค.ศ. 2002 ถึง ค.ศ. 2012 พบอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาดในช่องอกและช่องท้องเท่ากับ 6 ราย ต่อประชากร 100,000 รายต่อปี และอุบัติการณ์เกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองจนฉีกขาดเท่ากับ 11 ราย ต่อประชากร 100,000 รายต่อปี

อาการและอาการแสดง^{15, 17}

โรคหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด

อาการที่พบบ่อยที่สุดของโรคนี้ คือ เจ็บหน้าอก โดยจะเจ็บรุนแรงคล้ายกับโดนมีดแทง (sharp, ripping, tearing, knife-like) ซึ่งมักจะแยกอาการเจ็บหน้าอกลักษณะนี้ออกจากโรคอื่นๆ ได้ยาก

โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองในช่องอก (thoracic aortic aneurysms)

ส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการ แต่ตรวจพบได้โดยบังเอิญจากการทำ X-ray, CT scan หรือ MRI บางครั้งอาจเกิดการกดทับอวัยวะข้างเคียงอื่นๆ เช่น กดทับหลอดลมหรือปอด ส่งผลให้หายใจลำบาก หอบเหนื่อย กดทับหลอดอาหารทำให้กลืนลำบาก กดทับกล่องเสียงทำให้มีเสียงแหบ เป็นต้น บางครั้งอาจมีอาการเจ็บแน่นหน้าอกหรือปวดหลังได้

โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองในช่องท้อง (abdominal aortic aneurysms)

อาจพบอาการปวดท้องหรือปวดหลัง มักตรวจพบจากการทำอัลตราซาวด์ (ultrasound)

ปัจจัยเสี่ยงการเกิดโรค^{13, 15, 17}

โรคหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุด คือ ภาวะความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น ผู้ที่มีประวัติหลอดเลือดแดงใหญ่ตีบ มีลิ้นหัวใจ bicuspid aortic ผิดปกติ มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดแดงใหญ่ มีประวัติผ่าตัดหัวใจ การสูบบุหรี่ การได้รับบาดเจ็บทางทรวงอกอย่างรุนแรง รวมไปถึงการได้รับยาผิดบางชนิดทางหลอดเลือดดำ เช่น cocaine, amphetamines เป็นต้น

โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองในช่องอก

ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ การสูบบุหรี่ ความผิดปกติทางพันธุกรรม เช่น Marfan syndrome, Ehlers - Danlos syndrome (มีความผิดปกติในการสังเคราะห์คอลลาเจน), familial aortic aneurysms ภาวะมีลิ้นหัวใจเอออร์ติคสองลิ้นแต่กำเนิด เป็นต้น รวมไปถึงเกิดจากการติดเชื้อ มักพบจากเชื้อแบคทีเรียเป็นส่วนใหญ่ ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ *Staphylococcus*

aureus, *S. epidermidis*, *Salmonella* และ *Streptococcus* spp. เป็นต้น หรือเกิดจากภาวะอักเสบเฉพาะที่ของหลอดเลือดแดงใหญ่ (aortitis)

โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองในช่องท้อง

ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ อายุที่มากขึ้น เพศชาย ผู้มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ การสูบบุหรี่ และภาวะความดันโลหิตสูง เป็นต้น นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะโรคหลอดเลือดแดงฉีกขาดอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดแดงโป่งพองในช่องท้องได้

จากปัจจัยเสี่ยงข้างต้นยังไม่พบข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างยาในกลุ่ม FQ กับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด แต่ในปี ค.ศ. 2018 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา มีประกาศเตือนถึงอาการไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่ม FQ ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด⁴

งานศึกษาวิจัยที่ศึกษาความสัมพันธ์ของการได้รับยา FQ ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด^{8, 18 - 22}

ในปี ค.ศ. 2015 เริ่มมีการศึกษาในคนเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาในกลุ่ม FQ กับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด เริ่มต้นเป็นงานศึกษาวิจัยของ Lee CC และคณะ เป็นงานศึกษาวิจัยทางระบาดวิทยา (epidemiological study) ชนิด case-control analysis พบว่ายาในกลุ่ม FQ เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ต่อมาระหว่างปี ค.ศ. 2015 ถึง ค.ศ. 2018 มีงานศึกษาวิจัยทางระบาดวิทยาจำนวน 3 ฉบับ เกี่ยวกับการใช้ยาในกลุ่ม FQ และการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด ได้แก่ Daneman N และคณะ, Pasternak B และคณะ และ Lee CC และคณะ ซึ่งงานวิจัยทั้ง 3 ฉบับ รายงานว่า ความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง

หรือฉีกขาด เพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ยาในกลุ่ม FQ นอกจากนี้ยังมีงานศึกษาวิจัยที่เป็นงานวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) และงานปริทัศน์แบบทั้งระบบ (systematic review) ของ Sonal S และคณะ และ Noman AT และคณะ ตามลำดับ จากงานวิจัยทั้ง 2 ฉบับ พบว่าความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด เพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ยาในกลุ่ม FQ (ตารางที่ 1)

กลไกการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดจากยาในกลุ่ม FQ

ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดจากยาในกลุ่ม FQ ที่แน่ชัด แต่คาดว่ายาในกลุ่ม FQ ทำให้เกิดความผิดปกติในกระบวนการสร้างคอลลาเจน และการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างคอลลาเจนที่ผนังของหลอดเลือดแดงใหญ่ โดยมีรายงานการศึกษาที่แสดงความสัมพันธ์ดังนี้

1. ความสัมพันธ์ของคอลลาเจนต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด^{14, 23 - 24}

จากงานวิจัยของ de Figueiredo และคณะ ได้นำเซลล์ผนังหลอดเลือดแดงใหญ่บางส่วนของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองจำนวน 10 คน ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาดจำนวน 14 คน และกลุ่มควบคุมจำนวน 9 คน มาศึกษาเกี่ยวกับโครงสร้างของคอลลาเจน พบว่าสาเหตุหนึ่งของการเกิดหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด คือ ความผิดปกติในกระบวนการสร้างคอลลาเจนและการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างคอลลาเจนของผนังของหลอดเลือดแดงใหญ่ โดยคอลลาเจนเป็นองค์ประกอบสำคัญของ extracellular matrix ที่ผนังของหลอดเลือดแดงใหญ่ ซึ่งมีส่วนสำคัญในการค้ำจุนโครงสร้างของเซลล์ด้วยเหตุนี้กระบวนการสร้างคอลลาเจนของหลอดเลือด

แดงใหญ่ที่ลดลง จึงส่งผลทำให้ผนังหลอดเลือดแดงใหญ่อ่อนแอและไม่แข็งแรงได้ คอลลาเจนที่พบในหลอดเลือดแดงใหญ่จะเป็น collagen type I และ type III โดยมีปริมาณร้อยละ 80-90 ของคอลลาเจนทั้งหมดในหลอดเลือดแดงใหญ่

จากงานวิจัยของ Ruddy และคณะ ซึ่งได้รวบรวมข้อมูลลักษณะของเส้นใยคอลลาเจนและเนื้อเยื่อบางส่วนของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด พบว่าปริมาณและคุณภาพของเส้นใยคอลลาเจน (collagen fibrils) ที่ลดลง ส่งผลให้ส่วนประกอบในคอลลาเจน ความเข้มข้นของคอลลาเจนและโครงสร้างของคอลลาเจนเกิดการเปลี่ยนแปลง นำไปสู่การเกิดโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดแดงใหญ่ เช่น โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดได้ โดยก่อให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เกิดภาวะหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นเพราะว่าตำแหน่งในการเกิดโรคแตกต่างกัน โดยภาวะหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาดเกิดความผิดปกติที่ผนังหลอดเลือดแดงบางชั้น (false aneurysm) มักเกิดบริเวณผนังชั้นกลางส่วนนอก (external portion of the media) ซึ่งมีเนื้อเยื่อคอลลาเจน (collagen tissue) อยู่เป็นหลัก ในขณะที่ภาวะหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง อาจเป็นการโป่งพองของผนังหลอดเลือดแดงทุกชั้น (true aneurysm) ประกอบด้วยกล้ามเนื้อหลายชนิดหรือเป็นการโป่งพองของผนังหลอดเลือดแดงบางชั้น (false aneurysm) ก็ได้

จากงานวิจัยทั้ง 2 งานข้างต้นได้แสดงถึงความสัมพันธ์ของคอลลาเจน ทั้งด้านปริมาณของคอลลาเจน คุณภาพของเส้นใยคอลลาเจน ส่วนประกอบในคอลลาเจน ความเข้มข้นของคอลลาเจนหรือโครงสร้างของคอลลาเจน หากมีการเปลี่ยนแปลง อาจส่งผลต่อการเกิดโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดแดงใหญ่ได้ เช่น โรคหลอดเลือด

แดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด

2. ความสัมพันธ์ของยาในกลุ่ม FQ ต่อการเกิดความผิดปกติในกระบวนการสร้างคอลลาเจน และการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างคอลลาเจนของผนังของหลอดเลือดแดงใหญ่^{8, 14, 25-27}

ยาในกลุ่ม FQ มีผลต่อการเกิดความผิดปกติในกระบวนการสร้างคอลลาเจน และการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างคอลลาเจนของผนังของหลอดเลือดแดงใหญ่ ทั้งด้านเภสัชจลนศาสตร์และด้านเภสัชพลศาสตร์ ดังนี้

2.1 ด้านเภสัชจลนศาสตร์ พบว่าในกระบวนการดูดซึมยา ยาในกลุ่ม FQ มีความสามารถในการจับกับสารที่ประกอบด้วย multivalent cation หลายชนิด เช่น เหล็ก แคลเซียม แมกนีเซียม อะลูมิเนียม เป็นต้น⁶ จากงานวิจัยของ Badal S และคณะ พบว่ายา norfloxacin, ciprofloxacin และ enrofloxacin มีความสามารถในการจับกับ Fe^{2+} หรือ Fe^{3+} ได้ดีเมื่อเทียบกับยา deferoxamine โดยยาในกลุ่ม FQ ทั้ง 3 ชนิดจะมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ α -dependent dioxygenases (DOXG) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ต้องใช้ Fe^{2+} หรือ Fe^{3+} เป็น cofactor ในการทำงาน โดย DOXG เป็นเอนไซม์ที่สำคัญในการสังเคราะห์คอลลาเจนในขั้นตอน proline hydroxylation ดังนั้นการที่ยามีความสามารถในการจับกับ Fe^{2+} หรือ Fe^{3+} ได้ดี จึงส่งผลให้กระบวนการสังเคราะห์คอลลาเจนลดลงได้ โดยเฉพาะผลต่อการสร้าง collagen type I

2.2 ด้านเภสัชพลศาสตร์ พบว่า ยาในกลุ่ม FQ สามารถเพิ่มปริมาณเอนไซม์ matrix metalloproteinases (MMPs) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จัดอยู่ในกลุ่ม endopeptidase ทำหน้าที่ย่อยโปรตีนที่เป็นส่วนสำคัญสำหรับ extracellular matrix และผนังชั้นกลางของหลอดเลือดแดงใหญ่ได้ หนึ่งในนั้นก็คือ collagen type I ซึ่งเป็นคอลลาเจนที่เป็นส่วนประกอบหลักในผนังหลอดเลือดแดงใหญ่ ปกติในร่างกายจะมี tissue inhibitor

of metalloproteinases (TIMPs) ทำหน้าที่ยับยั้งเอนไซม์ MMPs ทำให้อยู่ในสภาวะที่สมดุล แต่การเพิ่มขึ้นของปริมาณ MMPs ก่อให้เกิดการจับกันแบบไม่สมดุลระหว่าง MMPs และ TIMPs ส่งผลลดกระบวนการสร้างคอลลาเจนได้ ซึ่งจากงานวิจัยของ Tsai WC และคณะ ได้ศึกษาผลของยา ciprofloxacin ต่อการเกิดภาวะเอ็นอักเสบ (tendinitis) และเอ็นฉีก (tendon rupture) โดยศึกษาผลของยาต่อเอนไซม์ MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 และ collagen type I ในเซลล์เนื้อเยื่อเอ็นของหนูทดลอง จากการศึกษาพบว่ายา ciprofloxacin ซึ่งเป็นยาตัวหนึ่งในกลุ่ม FQ มีผลเพิ่มปริมาณ MMP-2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ปริมาณ MMP-9, TIMP-1 และ TIMP-2 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าปริมาณ collagen type I ในเซลล์เอ็นของหนูทดลองลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่ง collagen type I ไม่ได้พบเฉพาะในกระดูกอ่อนบริเวณข้อต่อหรือเอ็นเท่านั้น แต่ยังพบในผนังหลอดเลือดแดงใหญ่อีกด้วย สำหรับในม้านั้น MMPs โดยเฉพาะ MMP-2 และ MMP-9 ที่มีปริมาณมากจะทำให้กระดูกอ่อนบริเวณข้อต่อเสียหายและทำให้เกิดภาวะข้ออักเสบตามมา

จากความสัมพันธ์ข้างต้นจึงอาจเป็นเหตุผลที่แสดงให้เห็นว่ายาในกลุ่ม FQ สามารถทำให้เกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดได้ แต่งานศึกษาวิจัยเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคข้างต้นล้วนแล้วแต่เป็นงานวิจัยในหลอดทดลอง (in vitro experiment) ทั้งสิ้น

อัตราอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดจากยาในกลุ่ม FQ^{8, 16, 20-21, 28}

ในปี ค.ศ. 2015 มีรายงานข้อมูลจาก FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database พบว่ามีการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดขณะได้รับหรือเคยได้รับยาในกลุ่ม FQ ในผู้ป่วย

15 ราย อย่างไรก็ตามผู้ป่วยดังกล่าวมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น สูบบุหรี่ เป็นเพศชาย เป็นผู้สูงอายุ มีระดับความดันโลหิตสูง หรือเป็นโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจอยู่ด้วย และจากงานวิจัยของ Daneman N และคณะ ในปี ค.ศ. 2015 พบอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองในประชากรของประเทศแคนาดาที่อายุมากกว่า 65 ปีและได้รับยาในกลุ่ม FQ อย่างน้อย 1 ครั้งเป็น 0.13/100 คนต่อปี

จากงานวิจัยของ Sonal S และคณะ ในปี ค.ศ. 2017 ได้แสดงค่า number needed to treat to harm = 618 (95%CI 518-749) โดยใช้ค่าอุบัติการณ์การเกิดโรคในประชากรอายุมากกว่า 65 ปี ที่ได้รับยาในกลุ่ม FQ เป็น 0.13/100 คนต่อปี มาคิดคำนวณ ซึ่งหมายความว่า ในประชากรอายุมากกว่า 65 ปีที่มีการใช้ยาในกลุ่ม FQ จำนวน 618 คน จะมีโอกาสพบประชากรที่เป็นหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดได้ 1 คน

จากงานวิจัยของ Lee CC และคณะ ในปี ค.ศ. 2018 ได้แสดงค่า number needed to harm = 9,747 (95%CI 3,052 – 119,047) โดยใช้ค่าอุบัติการณ์การเกิดโรคในประชากรของสหราชอาณาจักรเท่ากับ 6 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี และค่า OR = 2.71 (95%CI 1.14 – 6.46) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม FQ มากกว่า 3 วัน มาคำนวณ ซึ่งหมายความว่าในประชากร 9,747 คนที่ได้รับยาในกลุ่ม FQ มากกว่า 3 วัน จะพบคนที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดได้ 1 คน

นอกจากนี้จากรายงานข้อมูลระหว่างปี ค.ศ. 2015 ถึง ค.ศ. 2018 ของ FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database พบว่ามีผู้ป่วย 56 รายเกิดภาวะหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง หรือฉีกขาด ขณะได้รับหรือเคยได้รับยาในกลุ่ม FQ แต่ผู้ป่วยเหล่านั้นมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคอย่างน้อย 1 อย่างร่วมด้วย

ช่วงเวลาในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดหลังจากได้รับยาในกลุ่ม FQ^{18, 20}

จากงานวิจัยของ Lee CC และคณะ ในปี ค.ศ. 2015 (ตารางที่ 1) ได้ศึกษาระยะเวลาการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดในผู้ป่วย 3 กลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม FQ ได้แก่ กลุ่ม current use คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม FQ ภายใน 60 วันก่อนเกิดโรค กลุ่ม past use คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม FQ ภายใน 60 - 365 วันก่อนเกิดโรค และกลุ่ม any prior-year use คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม FQ มากกว่า 1 ปีก่อนเกิดโรค พบว่ากลุ่ม current use มีความเสี่ยงในการเกิดโรคสูงสุดคือมากกว่ากลุ่มควบคุมถึง 2.43 เท่า ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับงานวิจัยของ Lee CC และคณะ ในปี ค.ศ. 2018 ในช่วงการศึกษาที่เป็น case time control analysis พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม FQ ภายใน 60 วันก่อนเกิดโรคมีความเสี่ยงในการเกิดโรคมากขึ้น 2.70 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม FQ ภายใน 120 วัน และ 180 วัน พบว่าความเสี่ยงในการเกิดโรคมากขึ้น 1.25 และ 1.28 เท่า ตามลำดับ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

แสดงให้เห็นว่าระยะเวลาในการโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดจากยาในกลุ่ม FQ มักเกิดภายหลังจากได้รับยาภายใน 60 วัน ในช่วงระยะเวลานี้จึงควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคอื่นๆ ร่วมด้วย

ระยะเวลาในการได้รับยาในกลุ่ม FQ ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด²⁰

จากงานวิจัย case-crossover design ของ Lee CC และคณะ ในปี ค.ศ. 2018 พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม FQ ระยะเวลาตั้งแต่ 3-14 วัน มีความเสี่ยงในการ

เกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดเพิ่มขึ้นเป็น 2.41 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา FQ น้อยกว่า 3 วัน นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับยา FQ ระยะเวลามากกว่า 14 วันมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดเพิ่มขึ้นเป็น 2.83 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา FQ น้อยกว่า 3 วัน ซึ่งแสดงให้เห็นว่าหากได้รับยา FQ เป็นระยะเวลานานมากขึ้นมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดมากขึ้นด้วยเช่นกัน

สรุป

โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด จากยา FQ เป็น อาการไม่พึงประสงค์ type A ที่ถึงแม้จะเกิดน้อยแต่จัดเป็นชนิดรุนแรง ดังนั้นควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวอย่างใกล้ชิดภายใน 60 วันหลังจากได้รับยา โดยเฉพาะกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อ

การเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด เช่น ผู้สูงอายุ ผู้ที่เคยมีประวัติเกิดการอุดตันของหลอดเลือดแดงใหญ่หรือหลอดเลือดอื่นๆ ผู้ที่มีความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ ผู้ที่มีภาวะหลอดเลือดแข็ง ผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมบางชนิดที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของผนังหลอดเลือดแดง เช่น Marfan syndrome และ Ehlers-Danlos syndrome เป็นต้น หากกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมีความจำเป็นต้องใช้ยา FQ ควรแนะนำให้ผู้ป่วยทราบถึงอาการแสดงที่บ่งบอกถึงการเกิดหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด รวมทั้งควรแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยาทันทีหากผู้ป่วยมีอาการที่อาจสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด ดังนั้นควรมีการใช้ยา FQ อย่างสมเหตุสมผลมากขึ้น ควรคำนึงถึงข้อบ่งใช้ของยา ขนาดยา และระยะเวลาที่ใช้ยาเพราะยิ่งใช้นานมากขึ้นยิ่งมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดมากขึ้นด้วยเช่นกัน

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาผลของยาในกลุ่ม fluoroquinolones (FQ) ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง (aortic aneurysms) หรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด (aortic dissection)

ผู้วิจัย	ปีที่ศึกษา (ค.ศ.)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	ระยะเวลาการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ผลการศึกษา
Chien-Chang Lee และคณะ ¹⁸	2015	Nested case-control analysis เก็บข้อมูล ตั้งแต่ มกราคม ค.ศ. 2000 ถึง ธันวาคม ค.ศ. 2011	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด 1,477 คน และ กลุ่มควบคุม 147,700 คน (1:100)	ศึกษาย้อนหลังตั้งแต่ 1 วัน ถึงมากกว่า 1 ปี ก่อนเกิดโรค	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดอายุ 70 ปีขึ้นไป จำนวน 1,477 คนแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้ 1. กลุ่มที่เคยได้รับยา FQ ภายใน 60 วัน ก่อนเกิดโรค 2. กลุ่มที่เคยได้รับยา FQ ระหว่าง 61-365 วันก่อนเกิดโรค 3. กลุ่มที่เคยได้รับยา FQ มากกว่า 1 ปี ก่อนเกิดโรค	ประชากรที่มีลักษณะใกล้เคียงกับกลุ่มทดลองทั้งในเรื่องของเพศ อายุ โรครวม อัตราการเข้ารับการรักษา ในโรงพยาบาล ยาที่ใช้	ในแต่ละกลุ่มมีผลการศึกษาดังนี้ ความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด เพิ่มขึ้น 2.43 เท่าซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [RR = 2.43; 95%CI 1.83 - 3.22] ความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด เพิ่มขึ้น 1.48 เท่าซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [RR = 1.48; 95%CI 1.18 - 1.86] ความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดเพิ่มขึ้น 1.74 เท่าซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [RR = 1.74; 95%CI 1.44 - 1.79]
Nick Daneman และคณะ ⁹	2015	Longitudinal cohort study เก็บข้อมูลตั้งแต่ 1 เมษายน ค.ศ.1997 ถึง 31 มีนาคม ค.ศ. 2012	1,744,360 คน	30 วัน หลังได้รับยา FQ	ประชากรอายุ 65 ปีที่เคยได้รับ ยา FQ อย่างน้อย 1 ครั้ง โดยแบ่งเป็น • ciprofloxacin 50% • norfloxacin 18% • moxifloxacin 16%	ประชากรที่มีลักษณะใกล้เคียงกับกลุ่มทดลอง ที่ไม่เคยได้รับยา FQ 1,086,410 คน	• กลุ่มที่เคยได้รับยา FQ เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเส้นเอ็นฉีกขาด (tendon rupture) มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา 2.40 เท่า ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [HR = 2.40; 95%CI 2.24 - 2.57]

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาผลของยาในกลุ่ม fluoroquinolones (FQ) ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง (aortic aneurysms) หรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด (aortic dissection) (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ศึกษา (ค.ศ.)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	ระยะเวลาการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ผลการศึกษา
Björn Pasternak และคณะ ¹⁹	2018	Retrospective cohort study เก็บข้อมูลตั้งแต่กรกฎาคม ค.ศ. 2006 ถึง ธันวาคม ค.ศ. 2013	720,176 คน (1:1)	60 วัน หลังได้รับยา FQ	ประชากรอายุ 50 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยา FQ (78% ที่ได้รับยา amoxicillin ciprofloxacin) จำนวน 360,088 คน	ประชากรอายุ 50 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยา amoxicillin จำนวน 360,088 คน	มาคิดคำนวณ หมายถึง ในประชากรอายุมากกว่า 65 ปีที่มีการใช้ยา FQ จำนวน 618 คน จะมีโอกาสพบประชากรที่เป็นหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด ได้ 1 คน • กลุ่มที่ได้รับยา FQ เพิ่มโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา amoxicillin 1.66 เท่า ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [HR = 1.66; 95%CI 1.12 - 2.46] • ส่วนใหญ่จะพบโรคหลอดเลือดแดงโป่งพองในช่องท้อง (abdominal aneurysms) มากกว่าที่หลอดเลือดแดงโป่งพองในช่องอก (thoracic aneurysms)
Anas T. Noman และคณะ ²²	2018	Systematic review and meta-analysis	3 งานวิจัย 941,639 คน งานวิจัยที่ 1 ของ Chien- Chang Lee และคณะ ถึงมากกว่า 1 ปีก่อนเกิดโรค	ศึกษาย้อนหลังตั้งแต่ 1 วัน ถึงมากกว่า 1 ปีก่อนเกิดโรค	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด ที่ได้รับยา FQ	ประชากรที่มีลักษณะใกล้เคียงกับกลุ่มทดลองที่ไม่ได้รับยา FQ	กลุ่มที่ได้รับยา FQ มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด มากกว่ากลุ่มควบคุม 2.04 เท่า ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR = 2.04; 95% CI 1.67 - 2.48]

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาผลของยาในกลุ่ม fluoroquinolones (FQ) ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง (aortic aneurysms) หรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด (aortic dissection) (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ศึกษา (ค.ศ.)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	ระยะเวลาการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ผลการศึกษา
			งานวิจัยที่ 2 ของ Nick Daneman และคณะ	30 วัน หลังได้รับยา FQ	ประชากรที่ได้รับยา FQ อย่างน้อย 1 ครั้ง	ประชากรที่ไม่ได้รับยา FQ	
			งานวิจัยที่ 3 ของ Björn Pasternak และคณะ	60 วัน หลังได้รับยา FQ	ประชากรที่ได้รับยา FQ (78% ciprofloxacin)	ประชากรที่ได้รับ amoxycillin	
Chien-Chang Lee และคณะ ²⁰	2018	Case-control analysis	โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง หรือ ฉีกขาด 1,213 คน	ศึกษาย้อนหลัง 1 – 240 วันก่อนเกิดโรค	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด อายุเฉลี่ย 71 ปี โดยศึกษาประวัติการได้รับยา FQ ในช่วงระยะเวลาที่ตรงกับช่วง referent period คือ ระยะเวลาก่อนช่วง hazard period 180 วัน	ผู้ป่วยกลุ่มเดียวกับกลุ่มทดลอง โดยศึกษาประวัติการได้รับยาในกลุ่ม FQ ในช่วง referent period	- ช่วงได้รับยา FQ (hazard period) มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดมากกว่ากลุ่มควบคุม 2.71 เท่า ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR = 2.71; 95%CI 1.14 - 6.46] - เปรียบเทียบในเรื่องของระยะเวลาในการใช้ยา FQ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา FQ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา FQ ระยะเวลาดังแต่ 3-14 วัน มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง หรือ หลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด เพิ่มขึ้นเป็น 2.41 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา FQ น้อยกว่า 3 วัน ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR = 2.41; 95%CI 1.25 - 4.65] - และ ผู้ป่วยที่ได้รับยา FQ ระยะเวลามากกว่า 14 วัน มีความเสี่ยงในการเกิดโรค เพิ่มขึ้นเป็น 2.83 เท่า

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาผลของยากกลุ่ม fluoroquinolones (FQ) ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง (aortic aneurysms) หรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด (aortic dissection) (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ศึกษา (ค.ศ.)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	ระยะเวลาการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ผลการศึกษา
เมื่อเทียบกับ กลุ่มที่ได้รับยากกลุ่ม FQ น้อยกว่า 3 วัน ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR = 2.83; 95% CI 1.06 – 7.57] - เมื่อวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis) โดยปรับตามการติดเชื้อ และการรักษาโรคร่วมที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่าผู้ที่ได้รับยากกลุ่ม FQ ภายใน 60 วันก่อนเกิดโรค จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรค 2.05 เท่าเมื่อเทียบ กับกลุ่มควบคุม ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR = 2.05; 95% CI 1.13 - 3.71] - Number needed to harm = 9,747; 95%CI (3,052 – 119,047) โดยใช้ค่าอุบัติการณ์การเกิดโรคในประชากรเป็น 6/100,000 คนต่อปี¹⁶ และนำค่า OR = 2.71; 95%CI 1.14 – 6.46 มาคิดคำนวณ							
Case time control analysis		2,426 คน	ศึกษาย้อนหลัง 1 - 240 วันก่อนเกิดโรค	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดง ใหญ่ โป่งพองหรือฉีกขาด จำนวน 1,213 คน เรียก ว่ากลุ่ม case-crossover	ประชากร 1,213 คนที่มี ความเสี่ยงในการเกิดโรค และลักษณะพื้นฐาน ใกล้เคียงกับกลุ่มทดลอง	ผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม FQ ภายใน 60 วัน ก่อนเกิดโรค จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรค 2.70 เท่าเมื่อเทียบ กับกลุ่มควบคุม ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัย	

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาผลของยาในกลุ่ม fluoroquinolones (FQ) ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง (aortic aneurysms) หรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด (aortic dissection) (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ศึกษา (ค.ศ.)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	ระยะเวลาการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ผลการศึกษา
โดยคัดเลือกจากผู้ป่วย จำนวน 998, 787 คน เรียกว่ากลุ่ม control-crossover							สำคัญทางสถิติ [OR = 2.70; 95%CI 1.87 - 21.40] ผู้ป่วยที่ได้รับยา FQ ภายใน 120 วัน ก่อนเกิดโรคจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรค 1.25 เท่าเมื่อเทียบกับการเกิดโรคในกลุ่มควบคุม [OR = 1.25; 95%CI 0.70 - 2.25] และผู้ป่วยที่ได้รับยา FQ ภายใน 180 วันก่อนเกิดโรคจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรค 1.28 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม [OR = 1.28; 95%CI 0.70 - 2.11] ซึ่งสองกลุ่มนี้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. อโนชา อุทัยพัฒน์, นงลักษณ์ สุขวาณิชศิลป์. เกสซ์วิทยา เล่ม 2. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: นิวไทยมิตรการพิมพ์; 2551.
2. Tanne JH. FDA adds “black box” warning label to fluoroquinolone antibiotics. *BMJ*. 2008;337(7662): 135.
3. U.S. Food and Drug Administration. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. FDA Drug Safety Communication. 7-10-2018.
4. U.S. Food and Drug Administration. Warning increased risk of ruptures or tears in the aorta blood vessel with fluoroquinolone antibiotics in certain patients. FDA Drug Safety Communication. 12-20-2018.
5. Brian JW. Fluoroquinolones [Internet]. MSD manual professional edition. [cited 2019 Jun 27]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/bacteria-and-antibacterial-drugs/fluoroquinolones>
6. Hooper DC, Calderwood SB, Bond S. Fluoroquinolone 2019 [internet]. [cited 2019 Oct 7]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/fluoroquinolones/print?search=norfloxacin%20absorption&source=search_result&selectedTitle=2~28&usage_type=default&display_rank=1
7. Hooper DC. Mode of action of fluoroquinolones. *Drugs*. 1999;58(2):6-10.
8. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open* 2015;5:e010077. doi:10.1136/bmjopen-2015-010077.
9. ทวีวงศ์ ตันตราชีวร. ยาใหม่ในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน. *เวชเวชสาร*. 2545;46 (1):67-77.
10. Brian W. Clinical implications of pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*. 2005;41:S127-35.
11. Catherine MO. Quinolones: a comprehensive review. *Am Fam Physician*. 2002;65(3):455-65.
12. Hooper DC. Quinolones. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious disease*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000;404-23.
13. บังอร ฉางทรัพย์. กายวิภาคศาสตร์ 1. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย, 2552: 534-6.
14. Ruddy JM, Jones JA, Ikonomidis JS. Pathophysiology of thoracic aortic aneurysm (TAA): is it not one uniform aorta? Role of embryologic origin. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;56(1):68-73.
15. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. *Eur Heart J* 2014;35:2873-926
16. Howard DP, Di Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and pre-morbid risk-factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. *Circulation*. 2013; 127(20): 2031-7.
17. รวรงค์ ศลิษฐ์อรุณกร. โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง (Aortic Aneurysm). ความรู้สู่ประชาชน. [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 7 ตุลาคม 2562]. สืบค้นจาก: <https://www.si.mahidol.ac.th/sidoctor/e-pl/articledetail.asp?id=845>
18. Lee CC, Lee MG, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen Sc, et al. Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone. *JAMA Intern Med*. 2015;175(11):1839-47.
19. Pasternak B, Inghammar M, Svanstrom H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ*. 2018; 360:k678.
20. Lee CC, Lee MG, Hsieh R, Porta L, Lee WC, Lee SH, et al. Oral fluoroquinolone and the risk of aortic dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2018 ;72(12):1369-78.
21. Sonal S, Amit N. Aortic dissection and aortic aneurysms associated with fluoroquinolones: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2017;130(12):1449 -57.
22. Noman AT, Qazi AH, Alqasrawi M, Ayinde H, Tleyjeh IM, Lindower P, et al. Fluoroquinolones and the risk of aortopathy. A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;274(2019):299-302.
23. de Figueiredo BL, Jaldin RG, Dias RR, Stolf NA, Michel JB, Gutierrez PS. Collagen is reduced and disrupted in human aneurysms and dissections of ascending aorta. *Hum Pathol*. 2008;39:437- 43.
24. Berillis P. The role of collagen in the aorta’s structure. *The Open Circulation and Vascular Journal* 2013;6:1 – 8.

25. Badal S, Her YF, Maher LJ. Nonantibiotic Effects of fluoroquinolones in mammalian cells. *J Biol Chem* 2015;290(36):22287-97.
26. Tsai WC, Hsu CC, Chen CP, Chang HN, Wong AM, Lin MS, et al. Ciprofloxacin upregulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen. *J Orthop Res*. 2011;29:67-73.
27. Asawakarn S, Asawakarn T. Role of matrix metalloproteinases in animals. *Thai J Vet Med*. 2012; 42(2):137-42.
28. U.S. Food and Drug Administration. FDA warns about increased risk of ruptures or tears in the aorta blood vessel with fluoroquinolones antibiotics in certain patients. USFDA 2017.[internet]. [cited 2019 Feb 3]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics>.