

โคลชิซินเหนียวทำให้เกิดอาการปลายประสาทอักเสบในผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจ ที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง: รายงานกรณีศึกษา

Colchicine-induced Peripheral Neuropathy in Heart Transplant Patient with Chronic Kidney Disease: A Case Study

รัชดา สุวรรณรัตน์, ภ.บ.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
ผู้พิมพ์หลัก email: ratchada.suw@mahidol.ac.th

Ratchada Suwanarat, B.Sc. (Pharm)
Pharmacy Department, Siriraj Hospital
Corresponding author e-mail: ratchada.suw@mahidol.ac.th

วรรณิดา ใจสมคม, ภ.บ., บธ.ม.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
email: wannida.jai@mahidol.ac.th

Wannida Jaisomkom, Pharm.D., M.B.A.
Pharmacy Department, Siriraj Hospital
email: wannida.jai@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

โคลชิซิน เป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP3A4 จึงต้องระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา และต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไต ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ ท้องเสีย ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน และที่พบน้อยแต่รุนแรง ได้แก่ ภาวะกดไขกระดูก myopathy และ peripheral neuropathy บทความนี้นำเสนอกรณีศึกษา ผู้ป่วยชายไทย อายุ 46 ปี ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจ เป็นโรคเกาต์ และโรคไตเรื้อรัง ได้รับโคลชิซิน 1.2 มิลลิกรัม/วัน 2 วันต่อมามีอาการชาที่เท้าสองข้าง และถ่ายเหลว จึงลดขนาดยาเหลือ 0.6 มิลลิกรัม/วัน แต่ยังมีอาการชาเพิ่มมากขึ้นจนถึงสะโพก แพทย์ได้วินิจฉัย neuropathy จากโคลชิซิน หลังหยุดการใช้โคลชิซิน ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น สามารถวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ โรคไตเรื้อรังและอันตรกิริยาระหว่าง tacrolimus และ โคลชิซิน ทำให้ผู้ป่วยมีระดับโคลชิซินในเลือดสูงเกินไปจนเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากโคลชิซิน ดังนั้น เภสัชกรจึงควรระวังการใช้โคลชิซิน และเสนอปรับขนาดโคลชิซินให้เหมาะสมโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะซึ่งได้รับยากดภูมิคุ้มกัน และมีโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย

Abstract

Colchicine is a drug with narrow therapeutic range. It is metabolized by the CYP3A4 enzyme. Thus, it should be used cautiously to avoid drug interactions and the dose should be adjusted in accordance with renal function. The most commonly side effects are diarrhea, abdominal pain, nausea, and vomiting. The side effects, rarely found but severe, include bone marrow suppression, myopathy, and peripheral neuropathy. This case study presents a 46-year-old Thai male patient with a post-heart transplant, gout, and chronic kidney disease. He received colchicine 1.2 mg/day, and two days later he felt numbness in both feet and had diarrhea. The dose was then reduced to 0.6 mg/day, but numbness was increased all the way to hips. He was diagnosed with neuropathy from colchicine. After stopping the drug, his symptoms were improved. It was analyzed that kidney disease and drug interactions between tacrolimus

รับบทความ: 5 เมษายน 2566

แก้ไข: 25 กันยายน 2566

ตอบรับ: 3 ตุลาคม 2566

and colchicine were the important risk factors that led patient have a too high blood level of colchicine which caused the adverse reactions of colchicine. Therefore, pharmacists should have caution to use colchicine and recommend appropriate dosage adjustments, especially for organ transplant patients receiving immunosuppressive drugs who also have chronic kidney disease.

คำสำคัญ: การปลูกถ่ายหัวใจ; โคลชิซิน; peripheral neuropathy; อันตรกิริยาระหว่าง tacrolimus และ โคลชิซิน; อาการไม่พึงประสงค์จากโคลชิซิน

Keyword: adverse drug reaction of colchicine; colchicine; drug interactions between tacrolimus and colchicine; heart transplant; peripheral neuropathy

การอ้างอิงบทความ:

รัชดา สุวรรณรัตน์, วรณิดา ใจสมคม. โคลชิซินเหนี่ยวนำให้เกิดอาการปลายประสาทอักเสบในผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง: รายงานกรณีศึกษา. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(3):308-19.

Citation:

Suwanarat R, Jaisomkom W. Colchicine-induced peripheral neuropathy in heart transplant patient with chronic kidney disease: a case study. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(3):308-19.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. เภสัชกรมีความเข้าใจในการค้นหาปัญหา ประเมินปัจจัยเสี่ยง ป้องกัน และติดตามปัญหาจากการใช้ colchicine
2. เภสัชกรมีความระมัดระวังการใช้ colchicine โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะโดยคำนึงถึงอันตรกิริยาระหว่างยาและกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง
3. เภสัชกรสามารถให้คำแนะนำการปรับขนาด colchicine ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องได้อย่างเหมาะสม

บทนำ

โคลชิซิน (colchicine) เป็นอนุพันธ์ของสารในกลุ่มอัลคาลอยด์ที่สกัดได้จากพืชในธรรมชาติ ชื่อว่า *Colchicum autumnale*¹ ใช้รักษาอาการปวดเฉียบพลันหรือป้องกันอาการปวดจากโรคเกาต์และ familial Mediterranean fever (FMF) นอกจากนี้ยังมีการนำมาใช้ในการรักษาโรคและภาวะอื่น ๆ เช่น โรค Behcet's disease (BD) ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis) โรค

หลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) และภาวะอื่นที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ

กลไกการออกฤทธิ์และผลทางเภสัชวิทยา

Colchicine ขัดขวางการทำงานของไมโครทิวบูล (microtubule) โดยจับกับทูบูลิน (tubulin) เกิดเป็นสารประกอบ tubulin-colchicine complex แล้วไปจับที่บริเวณส่วนปลายของไมโครทิวบูล ทำให้กระบวนการรวมตัวของทูบูลินถูกยับยั้งจึงไม่สามารถสร้างสายไม-

โครทิวบูลได้ ซึ่งโดยปกติไมโครทิวบูลมีบทบาทสำคัญในกระบวนการแบ่งเซลล์ การส่งสัญญาณระดับเซลล์ การเคลื่อนย้ายเซลล์ การควบคุม ion channel และการหลั่ง cytokine กับ chemokine โดย colchicine ในระดับความเข้มข้นต่ำสามารถทำให้ไมโครทิวบูลหยุดการเจริญเติบโต และที่ระดับความเข้มข้นสูงจะทำให้ไมโครทิวบูลสลายจากกันได้นอกจากนี้ colchicine ยังมีฤทธิ์ด้านการอักเสบโดยไปขัดขวางการทำงานของระดับเซลล์ของ leucocyte, neutrophil และยับยั้งการหลั่ง interleukin บางชนิดได้อีกด้วย

เภสัชจลนศาสตร์

Colchicine ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วที่ลำไส้เล็ก โดยมีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ประมาณร้อยละ 45 (ร้อยละ 24-88) จับตัวกับอัลบูมินในเลือดร้อยละ 40 มีปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution; V_d) สูง คือ 7-10 ลิตร/กิโลกรัม ซึ่งบ่งบอกว่ายากระจายอยู่ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ค่อนข้างมาก ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาจนถึงเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุด (time to peak plasma concentration; T_{max}) 1-2 ชั่วโมง เวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์จนถึงเวลาที่ได้ผลตอบสนองสูงสุด 24-48 ชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิต (half-life; $T_{1/2}$) 20-40 ชั่วโมง การเปลี่ยนแปลงยาร้อยละ 5-20 เกิดขึ้นโดยอาศัยเอนไซม์ CYP3A4 จากลำไส้เล็กและตับ และถูกกำจัดผ่านทางน้ำดีโดยอาศัย P-glycoprotein (P-gp) ในการนำยาออกจากเซลล์แล้วขับออกจากร่างกายทางอุจจาระ สามารถเกิด enterohepatic recirculation ได้หลังจากรับประทานยาไปแล้ว

6 ชั่วโมง และยาถูกขจัดโดยขับออกทางไตร้อยละ 10-25 ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง²

ขนาดการรักษาของ colchicine

ปกติอยู่ที่ 0.015-0.030 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไตตามตารางที่ 1 ผลข้างเคียงของยาส่วนใหญ่สัมพันธ์กับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ โดยพบว่า ขนาดยา 0.5-0.8 มิลลิกรัม/กิโลกรัมสามารถทำให้เกิดพิษจากยาได้ และขนาดยาที่สูงกว่า 0.8 มิลลิกรัม/กิโลกรัมสามารถทำให้เสียชีวิตได้ อย่างไรก็ตาม การใช้ colchicine ร่วมกับยาที่ถูกขจัดผ่าน P-gp และ/หรือ เปลี่ยนสภาพผ่าน CYP3A4 จะมีโอกาสเกิดพิษจาก colchicine ได้มากขึ้นถึงแม้จะใช้ยาในขนาดปกติ เนื่องจากเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาแล้วทำให้ระดับ colchicine ในเลือดสูงขึ้น²

ผลข้างเคียง

ที่พบได้บ่อยของ colchicine ในระยะแรกซึ่งจัดว่าไม่รุนแรงและสามารถดีขึ้นได้เมื่อลดขนาดยาหรือหยุดยาได้แก่ ท้องเสีย ปวดท้อง คลื่นไส้ และอาเจียน ในกรณีเกิดพิษจากการได้รับยาในขนาดสูงอาจทำให้เกิด multi-organ dysfunction, bone marrow depression, liver damage, renal failure, arrhythmias, polyneuropathy, myopathy และ rhabdomyolysis เป็นต้น⁴ ซึ่งอาการเหล่านี้สามารถก่อให้เกิดอันตรายหรือทำให้ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษา ติดตามและประเมินผลการรักษาอย่างใกล้ชิดเป็นระยะเวลานาน⁵ ทั้งนี้อาการข้างต้นมักเกิดขึ้นหลังจากได้รับยา 24-72 ชั่วโมง⁶

ตารางที่ 1 ขนาด colchicine สำหรับป้องกันข้ออักเสบกำเริบซ้ำในผู้ป่วยโรคเกาต์ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง³

ค่า creatinine clearance (มิลลิลิตร/นาที)	ขนาดยา
มากกว่าหรือเท่ากับ 50	0.6 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง
35 - 49	0.6 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
10 - 34	0.6 มิลลิกรัม ทุก 2-3 วัน
น้อยกว่า 10	ไม่ควรใช้ colchicine

ภาวะปลายประสาทอักเสบ (peripheral neuropathy)

ปลายประสาทอักเสบ คือ ภาวะที่เส้นประสาทส่วนปลายถูกทำลายหรือถูกทำให้เสียหาย จากข้อมูลในต่างประเทศพบรายงานความชุกของการเกิดปลายประสาทอักเสบในกลุ่มประชากรทุกช่วงอายุ ร้อยละ 1-12 และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 30 ในผู้สูงอายุ⁷⁻⁹

ภาวะปลายประสาทอักเสบเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น โรคเบาหวาน โรคเมเร็งบางชนิด การติดเชื้อ การดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์มากเกินไป การขาดวิตามินหรือสารอาหาร และการได้รับยา สารเคมี หรือสารพิษ เป็นต้น โดยหากมีสาเหตุเกิดจากยาหรือสารเคมีที่ได้รับจะเรียกว่า drug-induced peripheral neuropathy^{10,11} อย่างไรก็ตามผู้ป่วยร้อยละ 25-46 ไม่ทราบสาเหตุ¹² อาการของภาวะปลายประสาทอักเสบ คือ ความรู้สึกการสัมผัสลดลงหรือผิดเพี้ยนไป มีความรู้สึกคล้ายกับกำลังใส่ถุงมือหรือถุงเท้ายาวอยู่ ขาปลายมือปลายเท้าหรือมือมีอาการปวดรุ่มด้วย และอาจมีความผิดปกติในส่วนของกล้ามเนื้อได้เล็กน้อย^{10,11} ส่วนใหญ่อารมณ์หรือปวดมักจะหายเป็นปกติหลังหยุดยาหรือสารเคมีที่ได้รับ แต่ในบางครั้งผู้ป่วยอาจดีขึ้นเพียงบางส่วนหรือไม่สามารถหายกลับเป็นปกติได้^{11,13} ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของยาหรือสารเคมีที่ได้รับ ระยะเวลาที่แสดงอาการหลังได้รับยาหรือสารที่สงสัยมักเป็นสัปดาห์หรือเดือนแตกต่างกันไปตามชนิดและปริมาณของสารที่ได้รับเข้าสู่ร่างกาย ทั้งนี้เมื่อเกิดขึ้นแล้วอาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้

Drug-induced peripheral neuropathy^{11,13}

ยาเป็นหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้เกิดปลายประสาทอักเสบได้ โดยยาที่มีรายงานว่าทำให้เกิดปลายประสาทอักเสบ ได้แก่

1. ยาระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น amiodarone ยาลดไขมันกลุ่ม statin
2. ยาต้านจุลชีพ ได้แก่
 - ยาด้านวัณโรค เช่น isoniazid, ethambutol
 - ยาด้านแบคทีเรีย เช่น linezolid, metronida-

zole, nitrofurantoin

- ยาด้านเชื้อไวรัสกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) เช่น stavudine, didanosine
- ยาด้านเชื้อรากลุ่ม azoles เช่น voriconazole, itraconazole

3. ยาเคมีบำบัด เช่น vincristine, paclitaxel, carboplatin, bortezomib

4. ยาภูมิคุ้มกัน เช่น adalimumab, infliximab, etanercept, leflunomide, interferon

5. ยาอื่น ๆ เช่น levodopa, chloroquine, hydroxychloroquine, colchicine

กรณีศึกษา

ชายไทยคู่ อายุ 46 ปี มาพบแพทย์ตามนัดที่คลินิกผู้ป่วยหลังเปลี่ยนหัวใจ ในวันที่ 11 มกราคม พ.ศ. 2564

อาการสำคัญ

2 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการชาที่ขาทั้ง 2 ข้าง ขึ้นมาถึงสะโพก ก้น อวัยวะเพศ

ประวัติความเจ็บป่วยในปัจจุบัน

2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการปวดข้อเท้าขวา บวม แดง ร้อน ไม่มีไข้ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ uric acid = 16.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร แพทย์วินิจฉัย acute monoarthritis, likely acute gout arthritis จึงพิจารณาให้ colchicine (0.6) รับประทาน ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง (หากอาการบวมของข้อดีขึ้น ให้ลดขนาดยาเป็น 1 เม็ดวันละ 1 ครั้ง) หลังรับประทาน colchicine ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง ได้ 2 วัน ผู้ป่วยเริ่มมีอาการชาที่เท้า 2 ข้าง ร่วมกับมีอาการถ่ายเหลว ผู้ป่วยรู้สึกผิดปกติ จึงลดขนาดยาลงเป็นรับประทานเพียงวันละ 1 ครั้ง

1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ข้อเท้าขวามลดลง ร่วมกับอาการปวดดีขึ้น (pain score จาก 7 คะแนน เหลือ 2 คะแนน) แต่อาการชาจากเท้าขึ้นไปที่บริเวณหน้าแข้งทั้ง 2 ข้างมีมากขึ้น และรู้สึกทรงตัวหลุดจากเท้าง่ายขึ้น

2 วันก่อนมาโรงพยาบาล ข้อเท้าไม่บวม ไม่ปวด ปัสสาวะได้ปกติ อาการชาที่ขา 2 ข้าง เพิ่มขึ้น ขึ้นมาถึง ต้นขา สะโพก ก้น อวัยวะเพศ แต่ผู้ป่วยสามารถเดินเองได้ ไม่มีกล้ามเนื้ออ่อนแรง แพทย์พิจารณารับผู้ป่วยเข้ารักษาในโรงพยาบาลเพื่อตรวจประเมินเพิ่มเติม

ประวัติความเจ็บป่วยในอดีต

ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเป็น โรคหัวใจล้มเหลว ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายหัวใจเมื่อ 18 สิงหาคม พ.ศ. 2563 มีประวัติ graft rejection และ graft dysfunction with cardiogenic shock with recovery of allograft function วัณโรคเยื่อหุ้มหัวใจ (ได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคตามแผนการรักษาโดยใช้เวลารักษารวมทั้งหมด 10-16 เดือน (2HEZL+10HEL) เริ่มรับประทานตั้งแต่ 14 พฤศจิกายน พ.ศ. 2563) โรคเกาต์ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคไขมันในเลือดสูง โรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 3 และ โรคตับแข็ง (Child-Pugh score class A)

ยาที่ได้รับก่อนเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

1. Tacrolimus immediate release (0.5) และ (1) วันคี่ รับประทาน 0.5 มิลลิกรัม เวลา 7.00 น. และ 1 มิลลิกรัม เวลา 19.00 น.
วันคู่ รับประทาน 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เวลา 7.00 น. และ 19.00 น.
2. Everolimus (0.25) และ (0.5) รับประทาน 0.25 มิลลิกรัม เวลา 7.00 น. และ 0.5 มิลลิกรัม เวลา 19.00 น.
3. Prednisolone (5) รับประทานครั้งละ 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
4. Manidipine (20) รับประทานครั้งละ ½ เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
5. Pravastatin (20) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน
6. Omeprazole (20) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหารเช้าและเย็น
7. Cotrimoxazole (80/400) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
8. Sildenafil (20) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3

ครั้ง หลังอาหารเช้า กลางวัน และเย็น

9. Vitamin D2 (20,000) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด หลังอาหารเช้า สัปดาห์ละ 2 ครั้ง วันจันทร์ และ พฤหัสบดี
10. CaCO_3 (1,000) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
11. Lorazepam (0.5) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอนเวลานอนไม่หลับ
12. Spironolactone (25) รับประทานครั้งละ ½ เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
13. Furosemide (40) รับประทานครั้งละ ¼ เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
14. Allopurinol (100) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
15. Colchicine (0.6) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
16. Pre-mixed insulin 30/70 ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า 20 ยูนิต และ เย็น 10 ยูนิต
17. Isoniazid (100) รับประทานครั้งละ 3 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน
18. Ethambutol (400) รับประทานครั้งละ 3 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน
19. Pyrazinamide (500) รับประทานครั้งละ 3 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน
20. Levofloxacin (500) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน
21. Vitamin B6 (100) รับประทานครั้งละ ½ เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน

ผลการตรวจร่างกาย

วันที่ 11 มกราคม พ.ศ.2564 หลังรับผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

Vital sign: T 36 °C, HR 100 bpm, RR 20/min,

BP 130/74 mmHg, BW 58.1 Kg, Ht. 175 cm

General appearance: alert, not pale, no jaundice

Heart: normal S₁S₂, no murmur

Lungs: clear both lungs, equal breath sound

Abdomen: soft, not tender, no distension,
normoactive bowel sound

Extremities: no edema, no sign of active
inflammation

Skin: no rash/petechiae

Musculoskeletal: no limit ROM at joint,
no signs of arthritis

Nervous system: E₄V₅M₆, motor power grade V
all extremities, impaired pinprick sensation
up to both groins, DTR 2+ all, Babinski's sign
negative

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

วันที่ 11 มกราคม พ.ศ.2564 หลังรับผู้ป่วยเข้ารับ
การรักษาในโรงพยาบาล

Drug level: tacrolimus level 2.3 ไมโครกรัม/ลิตร,
everolimus level 6.2 ไมโครกรัม/ลิตร

Renal function: BUN 48.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร,
Scr 2.29 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

FBS 107 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, HbA1C 7%

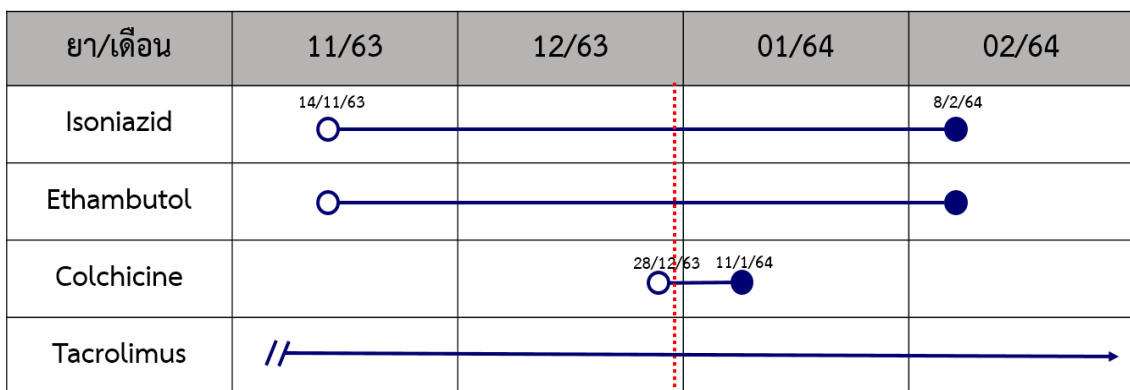
Uric acid 15.1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

Liver function test: AST 37 หน่วย/ลิตร,
ALT 36 หน่วย/ลิตร, ALP 170 หน่วย/ลิตร

Electrolyte และ CBC อยู่ในเกณฑ์ปกติ

การวินิจฉัยและการดูแลผู้ป่วย

จากอาการแสดงของผู้ป่วยที่มากlinikหลังปลูก-
ถ่ายหัวใจ แพทย์ประจำคลินิกสงสัยว่าเป็นอาการเกี่ยวกับ
ระบบประสาท จึงส่งปรึกษาต่อที่แผนกระบบประสาท ซึ่ง
แพทย์ระบบประสาทได้วินิจฉัยว่าเป็น peripheral neu-
ropathy โดยคิดถึงสาเหตุจากยาที่ผู้ป่วยได้รับ หรือ การ
บาดเจ็บที่ไขสันหลัง จึงรับผู้ป่วยเข้ารักษาตัวในโรงพยา-
บาลและสั่งตรวจเลือดเพิ่มเติม ส่งทำ MRI thoracic
spine with whole spine ส่งตรวจคลื่นไฟฟ้ากล้ามเนื้อ
(electromyography; EMG) และ ตรวจความเร็วการนำ
สัญญาณประสาท (nerve conduction velocity; NCV)
พบว่า ผลทางห้องปฏิบัติการ creatinine phosphoki-
nase เท่ากับ 29 หน่วย/ลิตร หมายถึงอยู่ในเกณฑ์ปกติ
ผล MRI ไม่พบความผิดปกติที่ไขสันหลัง และผล EMG/
NCV พบว่ามี mild chronic neurogenic change at
left gastrocnemius และ อาการแสดงเด่นเฉพาะใน
ส่วนของการรับรู้ความรู้สึกโดยไม่มีอาการแสดงหรือความ



ผู้ป่วยมีอาการ
ชาเท้า 2 ข้าง

หมายเหตุ ○ หมายถึง เริ่มใช้ยา, ● หมายถึง หยุดใช้ยา, → หมายถึง ใช้ยาต่อเนื่อง, // หมายถึง มีการใช้ยามาก่อนหน้านี้

รูปที่ 1 ลำดับการได้รับยาและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของกรณีศึกษา

ผิดปกติของกล้ามเนื้อ แพทย์จึงสรุปว่าอาการที่เกิดขึ้นมีสาเหตุจากยาของผู้ป่วย ซึ่งขณะนั้นผู้ป่วยได้รับยาหลายตัวที่มีรายงานการเกิด peripheral neuropathy ได้ แต่เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างช่วงเวลาที่ได้รับยากับอาการที่เกิดขึ้นพบว่า colchicine เป็นยาที่น่าสงสัยมากที่สุด (รูปที่ 1) เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการทันทีหลังจากรับประทาน colchicine ได้เพียง 2 วัน ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงคือ มีโรคประจำตัวเป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ซึ่งการทำงานของไตที่ลดลงทำให้ colchicine ถูกขับออกจากร่างกายได้น้อยลงอาจทำให้ผู้ป่วยมีระดับ colchicine ในเลือดสูงเกินไปจนทำให้เกิดพิษจากยาได้ ดังนั้นแพทย์ระบบประสาทจึงแนะนำให้หยุด colchicine และหลีกเลี่ยงการใช้น้ำอีก แต่หากมีความจำเป็นต้องใช้น้ำนี้ สามารถใช้ได้เนื่องจากอาการของ peripheral neuropathy เป็นอาการชา และให้การรักษาอาการชาด้วย gabapentin 100 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า

อภิปรายกรณีศึกษา

จากการทบทวนประวัติการรักษาและลำดับการได้รับยาของผู้ป่วยอีกครั้ง พบว่าผู้ป่วยรายนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปลายประสาทอักเสบ ได้แก่ เป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 และได้รับยาที่มีรายงาน drug-induced peripheral neuropathy สรุปประเด็นสำคัญได้ดังนี้

1. ผลข้างเคียงของยา

ยาที่ผู้ป่วยได้รับ ซึ่งมีผลข้างเคียงหรือสามารถทำให้เกิดอาการ peripheral neuropathy ได้ ได้แก่

1.1 Isoniazid

จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกหลายฉบับพบว่า isoniazid สามารถทำให้เกิดอาการ peripheral neuropathy ได้ และสามารถหายได้เมื่อหยุดยา¹¹ อาการ peripheral neuropathy จาก isoniazid สามารถป้องกันและรักษาได้ด้วยการให้ pyridoxine (vitamin B6)¹⁴ ซึ่งแนะนำให้ใช้ในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด peripheral neuropathy ได้บ่อย เช่น ผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ป่วยเอชไอวี ผู้ป่วยพิษสุราเรื้อรัง ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และผู้ที่มี

ภาวะทุพโภชนาการหรือหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร โดยขนาดที่แนะนำคือ 10-100 มิลลิกรัม/วัน¹⁵ ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ได้รับ isoniazid เพื่อรักษาวัณโรคเยื่อหุ้มหัวใจ เมื่อพิจารณาขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับคือ 300 มิลลิกรัม/วัน พบว่ามีความเหมาะสมเนื่องจากเป็นขนาดปกติของการรักษาและไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง อีกทั้งได้รับร่วมกับ vitamin B6 วันละ 50 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นขนาดที่เพียงพอสำหรับผู้ป่วยรายนี้ในการป้องกันการเกิด peripheral neuropathy จาก isoniazid¹⁴ ดังนั้น isoniazid จึงอาจไม่ใช่สาเหตุหลักที่ทำให้เกิด peripheral neuropathy ในผู้ป่วยรายนี้ อย่างไรก็ตามยังคงต้องติดตามการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

1.2 Tacrolimus

Tacrolimus เป็น immunosuppressive agent ในกลุ่ม calcineurin inhibitors (CNIs) ผลข้างเคียงที่พบได้ถึงร้อยละ 50 ของผู้ที่ได้รับยา ได้แก่ อาการสั่น ปวดหัว อ่อนเพลีย โดยอาการเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่รุนแรงและมักสัมพันธ์กับระดับของยาในเลือดที่สูงเกินไป สามารถแก้ไขได้ด้วยการลดขนาดยาหรือพิจารณาเปลี่ยนยา อาการข้างเคียงที่พบการรายงานน้อยแต่รุนแรงของยากลุ่ม CNIs ได้แก่ seizure, polyneuropathy, encephalopathy, visual disturbances และ coma¹⁶ หากพิจารณาระดับยาในเลือดของผู้ป่วยรายนี้พบว่าระดับ tacrolimus ในเลือด ณ วันที่มาพบแพทย์ที่คลินิกอยู่ในระดับปกติ ดังนั้นจึงทำให้คิดถึงยาดังกล่าวน้อยในการเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิด peripheral neuropathy ในผู้ป่วยรายนี้

1.3 Colchicine

เป็นยารักษาโรคเกาต์ ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการเกิดอาการอักเสบ เป็นยาที่ให้ผลลัพธ์ในการรักษาค่อนข้างดีและปลอดภัยเมื่อใช้อย่างเหมาะสม สำหรับผู้ป่วยรายนี้ได้รับ colchicine เพื่อรักษา acute gouty attacks เมื่อพิจารณาขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับประกอบกับค่าการทำงานของไตหรือ creatinine clearance (CrCl) ดังแสดงในตารางที่ 2 พบว่าขนาดยาที่ผู้ป่วยใช้สูงเกินกว่าขนาดยาที่แนะนำ 2-3 เท่า และเมื่อพิจารณาร่วมกับระดับ

ข้อมูล	วันที่	28/12/2563	30/12/2563	01/01/2564	02/01/2564	03/01/2564	04/01/2564	09/01/2564	11/01/2564
Scr (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)		1.67					2.56		2.29
CrCl (มิลลิลิตร/นาที)		47.22					29.07		33.12
ขนาดยาที่แนะนำ		0.6 มิลลิกรัม					0.6 มิลลิกรัม		0.6 มิลลิกรัม
ตามการทำงานของแต่ละไต ³		วันละ 1 ครั้ง					ทุก 2-3 วัน		ทุก 2-3 วัน
ขนาด colchicine		0.6 มิลลิกรัม	0.6 มิลลิกรัม	0.6 มิลลิกรัม	0.6 มิลลิกรัม	ลดยาเหลือ	0.6 มิลลิกรัม	0.6 มิลลิกรัม	0.6 มิลลิกรัม
ที่ผู้ป่วยรับประทาน		วันละ 2 ครั้ง	วันละ 2 ครั้ง	วันละ 2 ครั้ง	วันละ 2 ครั้ง	วันละ 0.6 มิลลิกรัม	วันละ 1 ครั้ง	วันละ 1 ครั้ง	วันละ 1 ครั้ง
อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น			ชาที่เท้า 2 ข้าง	ท้องเสีย	ท้องเสีย		ชาเท้ามากขึ้น และขึ้นมาถึงหน้าแข้ง	ชาที่ขา 2 ข้าง เพิ่มขึ้น มาถึงต้นขา สะโพก ก้น อวัยวะเพศ	

ระยะเวลาการแสดงอาการไม่พึงประสงค์จึงทำให้คิดถึง colchicine ในการเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเกิด peripheral neuropathy มากที่สุด

2. อันตรกิริยาระหว่างยา

เมื่อตรวจสอบอันตรกิริยาระหว่างยาที่ผู้ป่วยได้รับพบว่าคู่ยาที่ทำให้เกิดปัญหา peripheral neuropathy คือ การเกิดอันตรกิริยาระหว่าง colchicine กับ tacrolimus โดยการรับประทานยาทั้งสองชนิดร่วมกันทำให้ระดับ colchicine ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น เนื่องจาก tacrolimus สามารถยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และ P-gp ทำให้เมแทบอลิซึมของ colchicine ลดลง ส่งผลให้ระดับของ colchicine ในเลือดสูงขึ้นจนทำให้เกิดพิษจากยาได้⁵ และโดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ร่วมกันในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ดังนั้นควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังเป็นอย่างมาก

จากรายงานการศึกษาของ Amanova และคณะ ในปี พ.ศ. 2557⁵ ทำการศึกษาวัดระดับ colchicine ในเลือดของผู้ป่วย 21 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย colchicine (เป็นผู้ป่วย familial Mediterranean fever (FMF) 20 ราย และผู้ป่วยโรคเกาต์ 1 ราย) แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ (เป็นกลุ่มควบคุม) ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-4 ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด และ ผู้ป่วยเปลี่ยนไตที่ได้รับ tacrolimus ผลการศึกษาพบว่า ระดับ colchicine ในเลือดของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-4 และ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดรวมทั้งผู้ป่วยเปลี่ยนไตที่ได้รับ tacrolimus มีระดับสูงกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติถึง 1.5, 6 และ 3 เท่าตามลำดับ ดังนั้นการศึกษานี้จึงแนะนำให้ลดขนาด colchicine หรือลดความถี่ของการรับประทานยาจากปกติอย่างน้อยร้อยละ 50 ในกลุ่มผู้ป่วยเปลี่ยนไตที่ได้รับ tacrolimus และจำเป็นต้องใช้ colchicine ร่วมด้วย

3. รายงานอาการไม่พึงประสงค์ของ colchicine เกี่ยวกับระบบกล้ามเนื้อและประสาท

สำหรับ colchicine มีรายงานกรณีศึกษาการเกิด myopathy, neuropathy และ myoneuropathy จาก

การทบทวนอย่างเป็นระบบ (systematic review) ของ McEwan และคณะ พ.ศ. 2566¹⁷ ที่ได้รวบรวมกรณีศึกษาที่เกิดอาการดังกล่าว ซึ่งมีผลการประเมิน Naranjo algorithm อยู่ในระดับ ใช้น้ำมัน หรือ อาจจะใช่ มีการรายงานทั้งหมด 143 กรณีศึกษา จาก 99 บทความ พบว่าร้อยละ 51 เกิดทั้ง neuropathy และ myopathy แต่มีอาการเกี่ยวกับกล้ามเนื้อชัดเจนกว่า โดยขนาด colchicine เฉลี่ยที่ใช้คือวันละ 1.23 ± 0.6 มิลลิกรัม ผู้ป่วยร้อยละ 48 ได้รับ colchicine มานานมากกว่า 12 เดือน จากรายงานทั้งหมดมีร้อยละ 82 ที่มีความเจ็บป่วยร่วม และมีอันตรกิริยาระหว่างยา ได้แก่ โรคไต เช่น โรคไตเรื้อรัง การเปลี่ยนไต โรคตับ เช่น ไวรัสตับอักเสบ รวมถึงการปลูกถ่ายอวัยวะอื่น ๆ ด้วย เนื่องจากผู้ป่วยดังกล่าวจำเป็นต้องใช้ยาหลายรายการร่วมกัน จึงมีโอกาที่จะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้มากขึ้นโดยเฉพาะยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และ P-gp¹⁷ นอกจากนี้มีรายงาน myoneuropathy จาก colchicine ในผู้ป่วยโรคไต อาการที่พบส่วนใหญ่คือ กล้ามเนื้ออ่อนแรงและอาการชา^{18,19} เช่นเดียวกับกรณีศึกษานี้ โดยกลไกการเกิดยังไม่แน่นอนแต่คาดว่าสัมพันธ์กับกลไกการออกฤทธิ์ของ colchicine ที่จับกับทูบูลิน ยับยั้งการสร้างไมโครทิวบูล ทำให้การขนส่งระดับเซลล์เปลี่ยนแปลงไป และทำให้ vacuole ในเซลล์กล้ามเนื้อเกิดความผิดปกติ¹⁸ สำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจที่ใช้ colchicine ในโรคเกาต์มีรายงานการเกิด myoneuropathy⁴ โดยมีปัจจัยส่งเสริมคือการทำงานของไตที่บกพร่อง การใช้ยาขับปัสสาวะ และโรคความดันโลหิตสูง²⁰ ซึ่งปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวตรงกันกับผู้ป่วยรายนี้

จากข้อมูลข้างต้นสามารถสรุปสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการ peripheral neuropathy ได้แก่ การได้รับ colchicine เกินขนาด การมีปัจจัยเสี่ยงคือ การใช้ยาขับปัสสาวะ โรคไตเรื้อรัง ซึ่งการใช้ colchicine จะต้องปรับลดขนาดยาลงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และการมีอันตรกิริยาระหว่าง tacrolimus กับ colchicine ที่ทำให้ระดับ colchicine ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นกว่าปกติได้ แม้ว่าอาการ neuropathy จะเป็นอาการข้างเคียง

ตารางที่ 3 แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo algorithm)

ยาที่สงสัย : colchicine

อาการไม่พึงประสงค์ : neuropathy ขาที่ขาทั้งสองข้าง

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนน
1 เคยมีการสรุปหรือรายงานปฏิกิริยานี้กับยาชนิดนี้มาแล้วหรือไม่	+1	0	0	+1
2 อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นหลังจากได้รับยาที่คิดว่าเป็นสาเหตุหรือไม่	+2	-1	0	+2
3 อาการไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าว หรือเมื่อให้ยาต้านที่เฉพาะเจาะจงหรือไม่	+1	0	0	+1
4 อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีกเมื่อเริ่มให้ยาใหม่หรือไม่	+2	-1	0	0
5 ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือจากยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่	-1	+2	0	-1
6 ปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อให้ยาหลอกหรือไม่	-1	+1	0	0
7 สามารถตรวจวัดปริมาณยาได้ในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่	+1	0	0	0
8 ปฏิกิริยารุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรงลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	+1	0	0	0
9 ผู้ป่วยเคยมีปฏิกิริยาเหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อนในการได้รับยารั้งก่อน ๆ หรือไม่	+1	0	0	0
10 อาการไม่พึงประสงค์นี้ ได้รับการยืนยันโดยมีผลปฏิบัติการหรือผลการตรวจสอบอื่น ๆ ยืนยัน (objective evidence)	+1	0	0	1
รวมคะแนน				4

การประเมินความเป็นไปได้สรุปได้ดังนี้

คะแนน มากกว่าหรือเท่ากับ 9	Definite	ใช่แน่
คะแนน เท่ากับ 5-8	Probable	ใช่
คะแนน เท่ากับ 1-4	Possible	อาจจะใช่
คะแนน น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0	Doubtful	น่าสงสัย

ของ colchicine ที่พบได้น้อย แต่ยังมีการรายงานกรณีศึกษาอย่างยาวนานเมื่อทำแบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา(Naranjo algorithm)แสดงตาม **ตารางที่ 3** รวมคะแนนได้เท่ากับ 4 หมายถึง อาจจะใช่ นั่นคือ colchicine อาจจะเป็นสาเหตุของอาการไม่พึง-

ประสงค์ในครั้งนี้

ดังนั้นการจัดการสำหรับกรณีศึกษาครั้งนี้คือหยุด colchicine เนื่องจากทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง และเป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจจำเป็นต้องใช้ tacrolimus อย่างต่อเนื่องเพื่อป้องกันการปฏิเสธอวัยวะ จึงไม่สามารถหลีกเลี่ยง

เลียงอันตรกิริยาระหว่าง tacrolimus กับ colchicine ได้
สำหรับโรคเกาต์ แพทย์โรคข้อให้รักษาต่อด้วย al-
lopurinol 100 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ
1 ครั้ง และ prednisolone 5 มิลลิกรัม รับประทานครั้ง
ละ 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง แต่หากมี acute gout attack ใน
ระหว่างที่อยู่ในโรงพยาบาลให้เปลี่ยนจาก prednisolone
เป็น dexamethasone 2 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือด
ดำ ทุก 12 ชั่วโมง และ dexamethasone tablet 0.5
มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 4 เม็ด วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกัน
3 วัน เวลามีอาการปวดข้อเมื่อกลับบ้าน เนื่องจาก
dexamethasone ไม่มีฤทธิ์ mineralocorticoids จึงไม่
ทำให้เกิดการคั่งของน้ำและโซเดียม ซึ่งมีความเหมาะสม
สำหรับผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายหัวใจ

หลังจากออกจากโรงพยาบาล 1 สัปดาห์ ผู้ป่วยมาติด-
ตามอาการที่คลินิกปลูกถ่ายหัวใจ โดย 1 วันก่อนมาพบ
แพทย์มีอาการปวดบวมข้อเท้า 2 ข้าง ผู้ป่วยจึงรับประ-
ทาน dexamethasone 0.5 มิลลิกรัม รับประทานครั้ง

ละ 4 เม็ด วันละ 2 ครั้ง แล้วอาการดีขึ้น

สรุป

Colchicine เป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ ใช้เพื่อ
บรรเทาอาการปวดในผู้ป่วยโรคเกาต์ ต้องปรับขนาดยา
ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่อง ยาถูกขจัด
ผ่านทางเอนไซม์ CYP3A4 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย
คือถ่ายเหลว สำหรับอาการปลายประสาทอักเสบ เป็น
อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้น้อยแต่ยังคงมีรายงานอุบัติ-
การณ์เป็นกรณีศึกษา โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือ ผู้ป่วย
โรคไต เปลี่ยนนอวียะ และอันตรกิริยาระหว่างยา เช่น
กรณีศึกษานี้เป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจใช้ tacrolimus มี
การใช้ยาขับปัสสาวะ furosemide และมีการทำงานของ
ไตบกพร่อง จึงเพิ่มโอกาสที่จะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา
และพิษจาก colchicine ได้ ดังนั้นเภสัชกรจึงควรประ-
เมินความเหมาะสมของขนาด colchicine ในกลุ่มผู้ป่วย
ดังกล่าวเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา

เอกสารอ้างอิง

1. Ferron GM, Rochdi M, Jusko WJ, Scherrmann JM. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *J Clin Pharmacol*. 1996;36(10):874-83. doi: 10.1002/j.1552-4604.1996.tb04753.x.
2. Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, Vrettou AR, Zacharoulis A, Kolokathis F, et al. Colchicine pharmacokinetics and mechanism of action. *Curr Pharm Des*. 2018;24(6):659-63. doi: 10.2174/1381612824666180123110042.
3. สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคเกาต์ (Guideline for management of gout) [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย; 2555 [สืบค้นเมื่อ 15 พ.ย. 2564]. สืบค้นจาก: https://thairheumatology.org/phocadownload/70/Guideline_004_2.pdf
4. Eleftheriou G, Bacis G, Fiocchi R, Sebastiano R. Colchicine-induced toxicity in a heart transplant patient with chronic renal failure. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008;46(9):827-30. doi: 10.1080/15563650701779703.
5. Amanova A, Kendi Celebi Z, Bakar F, Caglayan MG, Keven K. Colchicine levels in chronic kidney diseases and kidney transplant recipients using tacrolimus. *Clin Transplant*. 2014;28(10):1177-83. doi: 10.1111/ctr.12448.
6. Link LH, Bindels A, Brasse BP, Intven FA, Grouls R, Roos A. Severe colchicine intoxication; always lethal? *Neth J Crit Care [Internet]*. 2014 [cited 2021 Nov 15];18:20-3. Available from: https://www.researchgate.net/publication/264464326_Severe_colchicine_intoxication_always_lethal
7. Visser NA, Notermans NC, Linssen RSN, van den Berg LH, Vrancken AF. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. *Neurology*. 2015;84(3):259-64. doi: 10.1212/WNL.0000000000001160.

8. Hanewinkel R, Drenthen J, van Oijen M, Hofman A, van Doorn PA, Ikram MA. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology*. 2016;87(18):1892-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000003293.
9. Hanewinkel R, van Oijen M, Ikram MA, van Doorn PA. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(1):5-20. doi: 10.1007/s10654-015-0094-6.
10. Hughes RA. Peripheral neuropathy. *BMJ*. 2002;324(7335):466-9. doi: 10.1136/bmj.324.7335.466.
11. Jones MR, Urits I, Wolf J, Corrigan D, Colburn L, Peterson E, et al. Drug-induced peripheral neuropathy: a narrative review. *Curr Clin Pharmacol*. 2020;15(1):38-48. doi: 10.2174/1574884714666190121154813.
12. Castelli G, Desai KM, Cantone RE. Peripheral neuropathy: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2020;102(12):732-9. PMID: 33320513.
13. Vilholm OJ, Christensen AA, Zedan AH, Itani M. Drug-induced peripheral neuropathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115(2):185-92. doi: 10.1111/bcpt.12261.
14. Mandel W. Pyridoxine and the isoniazid-induced neuropathy. *Dis Chest*. 1959;36:293-6. doi: 10.1378/chest.36.3.293.
15. กรมควบคุมโรค. กองพันโรค. คำแนะนำเรื่องการวินิจฉัยและรักษาการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กองพันโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2562 [สืบค้นเมื่อ 15 พ.ย.2564]. สืบค้นจาก: <https://www.tb-thailand.org/download/Manual/คำแนะนำเรื่องการวินิจฉัยและรักษาการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง.pdf>
16. Shoskes A, Wilson R. Neurologic complications of kidney transplantation. *Transl Androl Urol*. 2019;8(2):164-72. doi: 10.21037/tau.2018.08.11.
17. McEwan T, Bhambra J, Liew DF, Robinson PC. Systematic review of colchicine neuromyopathy: risk factors, duration and resolution. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;58:152150. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152150.
18. Lai IC, Cheng CY, Chen HH, Chen WY, Chen PY. Colchicine myoneuropathy in chronic renal failure patients with gout. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11(2):147-50. doi: 10.1111/j.1440-1797.2006.00542.x.
19. Dupont P, Hunt I, Goldberg L, Warrens A. Colchicine myoneuropathy in a renal transplant patient. *Transpl Int*. 2002;15(7):374-6. doi: 10.1007/s00147-002-0426-9.
20. Wluka AE, Ryan PF, Miller AM, Richardson M, Bergin PJ, Page JL, et al. Post-cardiac transplantation gout: incidence of therapeutic complications. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(10):951-6. doi: 10.1016/s1053-2498(00)00175-3.