

## Rheumatic Syndrome in Elderly Due to Treatment

### โรคทางรูมาติกที่เกิดขึ้นกับผู้สูงอายุอันเนื่องมาจากการรักษา

Chingching Foocharoen (ชิงชิง ฟูเจริญ) 1

### โรคทางรูมาติกที่เกิดขึ้นกับผู้สูงอายุอันเนื่องมาจากการรักษา

ชิงชิง ฟูเจริญ

หน่วยโรคข้อและภูมิแพ้ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

### Rheumatic Syndrome in Elderly Due to Treatment

Chingching Foocharoen

Division of Allergy-Immunology-Rheumatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002 Thailand.

#### บทนำ

ผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่มีโรคประจำตัวเมื่ออายุย่างเข้าวัยเกษียณ และมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาหลายขนาน ยาบางขนานมีผลก่อให้เกิดโรคทางรูมาติกได้ บทความนี้จะได้กล่าวถึงโรคทางรูมาติกที่เกิดขึ้นกับผู้สูงอายุอันเนื่องมาจากการรักษา

### โรคทางรูมาติกที่เกิดขึ้นกับผู้สูงอายุอันเนื่องมาจากการรักษา

ชิงชิง ฟูเจริญ

หน่วยโรคข้อและภูมิแพ้ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

### Rheumatic Syndrome in Elderly Due to Treatment

Chingching Foocharoen

Division of Allergy-Immunology-Rheumatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002 Thailand.

#### บทนำ

ผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่มีโรคประจำตัวเมื่ออายุย่างเข้าวัยเกษียณ และมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาหลายขนาน ยาบางขนานมีผลก่อให้เกิดโรคทางรูมาติกได้ บทความนี้จะได้กล่าวถึงโรคทางรูมาติกที่เกิดขึ้นกับผู้สูงอายุอันเนื่องมาจากการรักษา

#### ผู้สูงอายุกับโรคทางรูมาติก

โรคทางรูมาติกบางโรคพบอุบัติการณ์ได้บ่อยในผู้สูงอายุ เช่น โรคข้อเสื่อม โรคเกาต์ โรคเกาต์เทียม โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคโพลีมัลอัลเจีย รูมาติกกา (polymyalgia rheumatica) โรคหลอดเลือดแดงเทมโปรัลอักเสบ (temporal arteritis) เป็นต้น แต่มีโรครูมาติกบางโรคเกิดขึ้นอันเนื่องมาจากการรักษาโรคอื่น โรครูมาติกที่เกิดขึ้นอันเนื่องมาจากการรักษาและจะกล่าวต่อไปได้แก่


1. ความผิดปกติของกล้ามเนื้อจากยาลดไขมันกลุ่มสแตติน (statin associated myopathy)
2. อาการปวดข้อจากยา (drug induced arthralgia)
3. โรคคลูปัสจากยา (drug induced lupus)
4. โรคเกาต์จากยา (drug induced gout)
5. โรคหลอดเลือดอักเสบจากยา (drug induced vasculitis)
6. โรคหนังแข็งจากยา (drug induced scleroderma)

#### ความผิดปกติของกล้ามเนื้อจากยาลดไขมันกลุ่มสแตติน (statin induced myopathy)

ยากลุ่ม statin เป็นยาที่รู้จักกันดีในการนำมารักษาภาวะไขมันชนิดคอเลสเตอรอล (cholesterol) ในเลือดสูง ยามีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์หนึ่งที่อยู่ในกระบวนการสร้าง cholesterol ยากลุ่มนี้มีหลายตัวได้แก่ simvastatin atorvastatin fluvastatin pravastatin lovastatin rosuvastatin และ cerivastatin ยานี้เป็นที่ยอมรับกันดีว่าสามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจจุดตันเฉียบพลัน (cardiovascular event) ได้ อย่างไรก็ตามยานี้ได้รับการพิสูจน์แล้วว่าส่งผลทำให้เกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อได้ 4 กลุ่ม<sup>1</sup> คือ

1. Statin myopathy คือ ภาวะที่ผู้ป่วยบ่นเกี่ยวกับความผิดปกติของกล้ามเนื้อ โดยจะเกิดกับกล้ามเนื้อมัดใดก็ได้ และอาการที่เกิดขึ้นสัมพันธ์กับการใช้ยากลุ่ม statin
2. Myalgia คือ อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อโดยที่ไม่พบการเพิ่มสูงขึ้นของเอนไซม์ครีเอตินีนไคเนส (creatinine kinase ; CPK) ในเลือด
3. Myositis คือ อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้ออาจจะมีอ่อนแรงของกล้ามเนื้อร่วมด้วย ร่วมกับตรวจพบค่า CPK เพิ่มขึ้นในกระแสเลือด

Article Option

-  Abstract
-  Fulltext
-  PDF File

Another articles  
in this topic collection

⌘ Clinical and laboratory manifestation of SLE in children (ลักษณะทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในเด็กโรคลูปัส)

⌘ Microplate Technique for Rh (D) antigen by using diluted anti - D in normal saline medium (การใช้เทคนิคไมโครเพลทตรวจหาแอนติเจนอาร์เอชดีโดยใช้แอนติ-ดีเจือจางทำปฏิกิริยาในน้ำเกลือปกติ)

⌘ Anti-Sm and Anti-RNP Detection by Passive Hemagglutination and Counter Immunoelectrophoresis (การตรวจหาแอนติ-เอสเอ็มและแอนติ-อาร์เอ็นพี ด้วยวิธีการเกาะกลุ่มเม็ดเลือดแดง กับวิธีเคาน์เตอร์อิมมูโนอิเล็กโตรเฟอริซิส)

⌘ Changes in Serum Immunoglobulin Levels Among Cynomolgus Monkeys with Long Term Morphine Treatment (การเปลี่ยนแปลงของระดับอิมมูโนโกลบูลินในซีรัมของลิงเสนที่รับประทานมอร์ฟีนเป็นระยะเวลานาน)

[<More>](#)

This article is under  
this collection.

⌘ Immunology

⌘ Rheumatic Disease

⌘ Medicine

- Rhabdomyolysis คือ ภาวะกล้ามเนื้อสลายตัวโดยตรวจพบค่า CPK เพิ่มขึ้นในกระแสเลือดมากกว่า 10 เท่าของค่าปกติและอาจตรวจพบภาวะไตเสื่อมที่เกิดจากการสลายตัวของกล้ามเนื้อ

อุบัติการณ์ของการเกิด myopathy และ myalgia พบได้น้อยกว่าร้อยละ 5 ส่วนอุบัติการณ์ของการเกิด myositis และ rhabdomyolysis นั้นพบได้น้อยมาก<sup>2,3</sup>

กลไกการเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อจากยากลุ่ม statin นั้นในปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน แต่มีหลักฐานว่าอาจเกิดเนื่องมาจาก<sup>2,4-6</sup>

- ยากระตุ้นให้เกิด apoptosis ของกล้ามเนื้อ โดยเฉพาะ myoblast ซึ่งกลไกการเกิด apoptosis นั้นยังไม่ทราบแน่ชัดต้องรอการศึกษาต่อไป
- ยามีผลต่อ chloride channel ที่อยู่ภายในเซลล์ของกล้ามเนื้อ (myocyte) ทำให้กล้ามเนื้อหดตัว และเกิดภาวะ rhabdomyolysis ตามมา สาเหตุเนื่องมาจากยาที่มีคุณสมบัติละลายได้ดีในไขมันจะสามารถผ่านเยื่อหุ้มเซลล์กล้ามเนื้อและเกิดการปิดกั้นการทำงานของ chloride channel จนส่งผลให้เกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อได้
- ยามีผลต่อ cholesterol ซึ่งเป็นองค์ประกอบหนึ่งที่อยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ของกล้ามเนื้อเป็นเหตุให้เยื่อหุ้มเซลล์ไม่มั่นคงเกิดการรั่วซึมผ่านของสารที่อยู่ภายในเซลล์ได้
- ยามีผลต่อสารสื่อกลางของขบวนการเมตาบอลิซึม การยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ของยา statin จะส่งผลให้ระดับ coenzyme Q10 ลดลง ตามปกติแล้ว coenzyme Q10 เป็นสารที่มีส่วนช่วยในการ oxidation ของสารอาหารภายในเซลล์เพื่อสร้าง adenosine triphosphate (ATP) ซึ่งมีความสำคัญสำหรับการทำงานของกล้ามเนื้อ ดังนั้นการขาด coenzyme Q10 จึงเกิดการเมตาบอลิซึมที่ไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic metabolism) นอกจากนี้ยังอาจมีความผิดปกติในการทำงานของ mitochondrial ร่วมด้วยส่งผลให้เกิด myopathy ได้

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อสามารถเกิดได้กับยา statin ทุกตัว ยาแต่ละตัวอาจมีความเสี่ยงหรือโอกาสการเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อแตกต่างกันออกไปขึ้นอยู่กับคุณสมบัติทางเคมีของยาและการเมตาบอลิซึมของยา ยากลุ่ม statin ส่วนใหญ่จะจับกับโปรตีนที่อยู่ในกระแสเลือด มีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่ยาจะอยู่ในสภาพที่พร้อมจะออกฤทธิ์ ยา fluvastatin atorvastatin และ pravastatin เป็นยาที่มีคุณสมบัติละลายในน้ำ (hydrophilic) ส่วนยา cerivastatin lovastatin และ simvastatin มีคุณสมบัติละลายในไขมัน (ตารางที่ 1) จากหลักฐานที่มีอยู่พบว่ายาที่มีคุณสมบัติในการละลายในไขมันจะมีโอกาสเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อได้สูง ดังนั้นยา cerivastatin lovastatin และ simvastatin จึงมีโอกาสเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อได้มากกว่ายา fluvastatin atorvastatin และ pravastatin ปัจจุบันยา cerivastatin ได้รับการถอนออกจากตลาดแล้วเนื่องจากมีรายงานโอกาสการเกิด rhabdomyolysis สูง<sup>7</sup> นอกจากนี้ชนิดของยา statin แล้ว ขนาดของยายังมีส่วนเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดกล้ามเนื้อผิดปกติได้ โดยเฉพาะยา statin ขนาดสูงจะมีโอกาสเสี่ยงมากกว่าขนาดต่ำ<sup>8</sup>

ยา statin ส่วนใหญ่จะถูกเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ไซโตโครม พี 450 (CYP-P450) โดยเฉพาะชนิด 3A4 ยกเว้นยา fluvastatin ที่ถูกเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP-P450 ชนิด 2C9 และยา pravastatin ที่ถูกเปลี่ยนรูปในตัวโดยไม่ผ่านเอนไซม์ CYP-P450 (ตารางที่ 1) ดังนั้นยา อื่นใดก็ตามที่มีเมตาบอลิซึมผ่านทางเอนไซม์ CYP-P450 ชนิด 3A4 ก็จะมีผลต่อการเมตาบอลิซึมของยา statin มีผลให้ยา statin อยู่ในกระแสเลือดนานขึ้นเป็นเหตุให้เพิ่มโอกาสเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อมากขึ้นได้ ยาดังกล่าวได้แก่ cyclosporine-A ยาลดไขมันกลุ่ม fibrates ยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolide ยาด้านเชื้อรากลุ่ม azole ยายับยั้งเอนไซม์ protease เป็นต้น การใช้ยากลุ่ม fibrates ร่วมกับยา statin มีรายงานว่ามีโอกาสทำให้ค่า CPK สูงขึ้นเทียบกับการใช้ยา statin เพียงตัวเดียวประมาณ 2-3 เท่า<sup>9</sup> โดยเฉพาะหากได้รับยา statin ร่วมกับยา gemfibrozil และมีรายงานว่าการใช้ยา statin ร่วมกับยา fenofibrate จะมีโอกาสทำให้กล้ามเนื้ออักเสบน้อยกว่ายา gemfibrozil<sup>7</sup> จึงมีผู้แนะนำว่าหากมีความจำเป็นต้องจ่ายยาลดไขมันกลุ่ม statin ร่วมกับยากลุ่ม fibrate ให้พิจารณาเลือก statin ร่วมกับยา fenofibrate<sup>7</sup> ส่วนยา cyclosporin-A นอกจากจะขัดขวางการเมตาบอลิซึมของยา statin ผ่านทางเอนไซม์ CYP-P450 แล้วยังมีฤทธิ์ในการยับยั้ง P-Glycoprotein ซึ่งเป็นตัวขนส่งยา statin ผ่านเซลล์เยื่อลำไส้เล็ก ทำให้ยา statin ถูกขับออกจากลำไส้เล็กลดลงและอยู่ในกระแสเลือดนานขึ้นจึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อได้มากขึ้น<sup>10</sup> ดังนั้นแพทย์ผู้ดูแลควรให้การติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด หากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้ยาเหล่านี้ร่วมกับยา statin

มีรายงานว่าหากให้ยา statin ร่วมกับยา ezetimibe ซึ่งมีฤทธิ์ลดไขมัน LDL เช่นเดียวกัน จะเพิ่มประสิทธิภาพในการลดไขมัน LDL ได้ดีกว่าการใช้ยา statin เพียงตัวเดียวและจะเป็นการลดโอกาสเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติจากการใช้ยา statin ขนาดสูงได้<sup>7</sup> ยานี้จึงอาจเป็นทางเลือกหนึ่งในการเสี่ยงการใช้ยา statin ในขนาดสูงเพื่อลดโอกาสเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ

**ตารางที่ 1** คุณสมบัติของยา statin

ยา	การเมตาบอลิซึมผ่านทาง	คุณสมบัติของยา
Fluvastatin	P450 CYP 2C9	Hydrophilic
Rosuvastatin	P450 CYP 2C9	Hydrophilic
Atorvastatin	P450 CYP 3A4	Hydrophilic
Lovastatin	P450 CYP 3A4	Lipophilic
Simvastatin	P450 CYP 3A4	Lipophilic
Cerivastatin	P450 CYP 3A4, CYP 2C8	Lipophilic
Pravastatin	Liver cytosol	Hydrophilic

(ดัดแปลงจาก Quiceno GA. Rheum Dis Clin N Am 2007; 33: 123-34.)<sup>11</sup>

นอกจากนี้ยังมีภาวะที่อาจเพิ่มโอกาสให้เกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อจากยา statin ได้แก่ อายุมาก รูปร่างผอมบาง ต่อมธัยรอยด์ทำงานต่ำ (hypothyroidism) ภาวะไตเสื่อม โรคเบาหวาน ช่วงระยะที่อยู่ในระหว่างการผ่าตัดหรือภายหลังได้รับอุบัติเหตุ และผู้ที่มีโรคของกล้ามเนื้ออยู่เดิม<sup>8</sup> ผู้ป่วยที่

มีภาวะดังกล่าวควรเพิ่มความระมัดระวังในการใช้ยากลุ่ม statin และควรมีการเฝ้าติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

ลักษณะพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อพบว่าไม่มีลักษณะเฉพาะของความผิดปกติของกล้ามเนื้อที่เกิดจากยา แต่จะพบการสะสมของไขมันเพิ่มขึ้นในเซลล์กล้ามเนื้อ พบลักษณะเป็น ragged red fibers ขนาดต่างๆกัน มีการตาย (necrosis) และการอักเสบของกล้ามเนื้อ (inflammation) ซึ่งลักษณะทั้งหมดดังกล่าวเป็นลักษณะเฉพาะของความผิดปกติของการทำงานของไมโทคอนเดรีย (mitochondrial respiratory chain dysfunction)<sup>12,13</sup> แต่ไม่ได้เป็นลักษณะเฉพาะที่พบในภาวะกล้ามเนื้ออักเสบจากยา statin

### การรักษาโรคทางรูมาติก

แพทย์ผู้ดูแลควรแนะนำถึงผลข้างเคียงของยา statin ให้ผู้ป่วยทราบก่อนเริ่มการรักษา อีกทั้งควรให้ผู้ป่วยอ่านเอกสารกำกับยาเพื่อสร้างความเข้าใจเกี่ยวกับผลข้างเคียงของยา และอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ผู้ป่วยจะได้รับทราบว่ามีอาการข้างเคียงอย่างไรและเมื่อไรควรมาพบแพทย์ แพทย์ผู้ดูแลควรตระหนักถึงอาการที่ผู้ป่วยบอกล่าว่า โดยเฉพาะอาการปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรงหรือลักษณะบัสสาวะที่มีสีเข้มขึ้น เนื่องจากอาการเหล่านี้อาจเป็นผลจากยาได้แม้ว่าจะตรวจพบค่าเอนไซม์ CPK อยู่ในเกณฑ์ปกติก็ตาม<sup>2</sup>

การดูแลผู้ป่วยที่ดีที่สุดคือการป้องกันการเกิดภาวะกล้ามเนื้ออักเสบจากยากลุ่ม statin โดยการเลือกใช้ยาในขนาดน้อยที่สุดที่สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดให้อยู่ในระดับที่ต้องการและพึงระวังถึงการใช้อินที่อาจเกิดปฏิกิริยากันกับยากลุ่ม statin ซึ่งทำให้มีโอกาสเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้ออักเสบจากยาได้ แต่ยังไม่มีการห้ามในการใช้ยาที่เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อผิดปกติหากต้องใช้ร่วมกับยากลุ่ม statin<sup>2</sup>

ในปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ตรวจค่า CPK ในผู้ป่วยที่ยังไม่มีอาการ แต่แนะนำให้ตรวจเมื่อผู้ป่วยมีอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อ โดยทั่วไปจะยังคงให้ผู้ป่วยใช้ยากลุ่ม statin ต่อได้หากมีอาการปวดกล้ามเนื้อไม่รุนแรง ค่า CPK ไม่สูงมากและผู้ป่วยสามารถทนได้ อาการปวดกล้ามเนื้ออาจดีขึ้นได้หากเปลี่ยนเป็นยา statin ตัวอื่นแทน แต่หากผู้ป่วยมีอาการรุนแรงหรือค่า CPK สูงขึ้น 5-10 เท่าของค่าปกติ ควรให้ผู้ป่วยหยุดยาและเปลี่ยนเป็นยาลดไขมันเป็นกลุ่มอื่น เช่น niacin, bile sequestering salts, และ ezetimibe เป็นต้น<sup>2,14</sup> ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ rhabdomyolysis ควรหยุดใช้ยา statin และให้การรักษาด้วยการให้สารน้ำทางหลอดเลือด ให้ยาที่ทำให้บัสสาวะมีสีเข้มขึ้นเป็นต้นเพื่อป้องกันการเกิดไตวายเฉียบพลันจากการอุดตันของไมโอโกลบิน (myoglobin) ที่ไต<sup>2</sup>

ในผู้ป่วยโรคเอดส์ที่ได้รับยาต้านเอนไซม์ protease และผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะที่ได้รับยา cyclosporin-A และมีความจำเป็นต่อการใช้ยาลดไขมันควรเลือกใช้ยากลุ่มอื่นแทนยากลุ่ม statin เนื่องจากยาดังกล่าวมีผลให้เกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อจากยา statin ได้สูงขึ้น นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีความจำเป็นจะต้องผ่าตัดซึ่งจะมีผลให้กล้ามเนื้อได้รับบาดเจ็บควรจะได้รับยาหยุดยา statin ก่อนทำการผ่าตัดเพื่อป้องกันการเกิดโรคกล้ามเนื้ออักเสบจาก ยา<sup>11</sup>

โดยสรุปขอแนะนำการปฏิบัติในการส่งจ่ายยากลุ่ม statin ให้ผู้ป่วยคือ<sup>3</sup>

1. ตรวจการทำงานของไต ดับ และต่อมธัยรอยด์เป็นพื้นฐานก่อนเริ่มให้ยา statin
2. พึงระวังการใช้ยาที่อาจมีปฏิกิริยากันกับยา statin
3. ประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อจากการใช้ยากลุ่ม statin เช่น อายุมาก โรคไตเสื่อม โรคตับเรื้อรัง โรคเบาหวาน โรคธัยรอยด์ทำงานต่ำ การผ่าตัด อุบัติเหตุต่อกล้ามเนื้อ การดื่มสุราในปริมาณมาก การออกกำลังกายอย่างหนัก และผู้ที่ติดสารเสพติด เป็นต้น
4. ให้ความรู้ ความเข้าใจเรื่องผลข้างเคียงของยา และอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
5. แนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยา statin หากผู้ป่วยมีอาการปวดหนึบจนต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล

6. พิจารณาหยุดยา statin ชั่วคราวในระหว่างที่ได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolide
7. ตรวจวัดระดับเอนไซม์ CPK ในผู้ป่วยที่มีอาการความผิดปกติของกล้ามเนื้อ
  - หากค่า CPK เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 5 เท่า ให้ทำการตรวจซ้ำอีก 1 สัปดาห์
  - หากค่า CPK เพิ่มขึ้นมากกว่า 5 เท่า ให้หยุดยา statin และติดตามค่า CPK
8. กรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดให้อยู่ในระดับที่ต้องการด้วยยาเพียงตัวเดียว ให้ปฏิบัติดังนี้
  - หากต้องให้ยา statin ในผู้ที่ได้รับยากลุ่ม fibrate อยู่เดิม ควรเริ่มยา statin จากขนาดต่ำที่สุดก่อนและค่อยๆปรับขนาดยาให้ได้ระดับไขมันเท่าที่ต้องการ
  - หลีกเลี่ยงการส่งยากลุ่ม statin ในผู้ป่วยที่มีไตเสื่อม (ค่าซีรัม creatinine มากกว่า 2 มก./ดล.) การทำงานของตับบกพร่อง ผู้ที่ได้รับยา cyclosporine-A หรือยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolide หรือยาด้านเชื้อรากลุ่ม azole ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี และผู้ที่มีโรคหรือความผิดปกติของกล้ามเนื้ออยู่เดิม

### อาการปวดข้อจากยา (drug induced arthralgia)

ยาที่มีหลักฐานว่ามีผลข้างเคียงทำให้เกิดอาการปวดข้อได้มีหลายตัว ผู้ป่วยน้อยรายจะพบว่ามีข้อบวม เยื่อข้อ หรือเอ็นรอบข้ออักเสบให้เห็นชัดเจน บางรายอาจมีอาการปวดข้อหรือเอ็นรอบข้ออักเสบรุนแรงจนต้องหยุดยา ระยะเวลาที่ดีขึ้นภายหลังจากที่หยุดยาแล้วขึ้นอยู่กับเภสัชจลศาสตร์ของยา โดยส่วนใหญ่ใช้เวลาหลายวันจนถึงสัปดาห์ภายหลังจากหยุดยา กลไกการทำให้เกิดอาการปวดข้อข้ออักเสบ และเอ็นรอบข้ออักเสบนั้นยังไม่ทราบชัดเจน ยาที่ทำให้เกิดอาการปวดข้อ<sup>11</sup> ได้แก่

1. ยาปฏิชีวนะ ได้แก่ กลุ่มควิโนโลน (quinolones) แอมโฟเทอริซิน (amphotericin) อะไซโคลเวีย (acyclovir) ไมโนไซคลิน (minocycline) และวัคซิมรวมทั้งวัคซิมวันโรด
2. ยากลุ่มที่ใช้รักษาโรคหัวใจ ได้แก่ quinidine, propranolol, acetabulol, nifedipine
3. ยากลุ่มลดไขมัน ได้แก่ ยา statin, fibrate
4. ยากลุ่มฮอร์โมน ได้แก่ ยา raloxifene, tamoxifen, letrozole
5. ยาบารุง เช่น วิตามินเอในขนาดสูง สารฟลูออไรด์
6. สารต้านชีวภาพ (biological agents) ได้แก่ interferons, interleukin-2, interleukin-6,

immunotoxins, tacrolimus, growth factor

## โรคภูมิแพ้จากยา (drug induced lupus)

โรคภูมิแพ้จากยา มีคำจำกัดความดังนี้

1. มีอาการที่พบได้ในโรคภูมิแพ้ตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคภูมิแพ้ โดย American College of Rheumatology (ACR) ปีค.ศ.1982
2. ตรวจพบแอนตินิวเคลียร์แอนติบอดี (antinuclear antibody; ANA)
3. อาการดีขึ้นเองเมื่อหยุดยาที่เป็นต้นเหตุ

โรคภูมิแพ้จากยาพบได้ทั้งเพศชายและหญิงและพบได้บ่อยในคนสูงอายุเนื่องจากยาที่ทำให้เกิดอาการคล้ายโรคภูมิแพ้ส่วนใหญ่นิยมใช้ในผู้สูงอายุ ในประเทศไทยยังไม่มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดโรคภูมิแพ้จากยาแน่ชัด แต่ในสหรัฐอเมริกามีการเกิดโรคภูมิแพ้จากยา 30,000 รายต่อปี ยาที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคภูมิแพ้แบ่งออกได้เป็น 3 ประเภท คือยาที่มีหลักฐานว่าเป็นสาเหตุแน่ชัด (definitely) ยาที่น่าจะเป็นสาเหตุ (probably) และยาที่อาจจะเป็นสาเหตุ (possibly) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ยาที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคภูมิแพ้จากยา

Definite	Probable	Possible
Procainamide	Phenytoin	Estrogens
Hydralazine	Methimazole	Penicillin
Methyldopa	Propylthiouracil	Gold salts
Quinidine	Penicillamine	Tetracycline
Chlorpromazine	Lithium	Reserpine
	Sulfasalazine	Griseofluvin
	Beta-blockers	Para-aminosalicylic acid
	Carbamazepine	Atorvastatin
	Minocycline	Simvastatin
	Isoniacid	Amiodarone
	Infliximab	Ticlopidine
	Etanercept	Terbinafine
	Adalimumab	Interferons

(ดัดแปลงจาก Quiceno GA, et al. Rheum Dis Clin N Am 2007; 33: 123-34.)<sup>11</sup>

**กลไกการเกิดโรคภูมิแพ้จากยา** มีหลายกลไกที่มีผู้พยายามจะอธิบายการเกิดโรค<sup>15</sup> ได้แก่

1. ปฏิกริยาระหว่างยาและดีเอ็นเอ (drug-DNA interaction) เชื่อว่ายาที่ได้รับจะไปจับกับดีเอ็นเอหรือฮิสโตน (histone) ในนิวเคลียสของเซลล์ ทำให้กลายเป็นสารแปลกปลอมที่ร่างกายไม่รู้จักหรืออาจเปลี่ยนรูป ทำให้มีการกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีต่อองค์ประกอบดังกล่าว
2. การตอบสนองของภูมิคุ้มกันผิดปกติไปภายหลังจากได้รับยา (abnormal immune regulation) โดยอาจเกิดจาก
  - ยาสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายให้สร้างแอนติบอดีได้โดยตรง
  - ยาทำให้มีการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของนิวเคลียร์โปรตีนก่อนแล้วจึงกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายให้สร้างแอนติบอดี
  - ยามีคุณสมบัติเป็นแฮปเทน (hapten) มีผลกระตุ้นการทำงานของทีลิมโฟไซต์ (T-lymphocyte) และกระตุ้นให้เกิดการสร้างแอนติบอดี
  - ยามีผลยับยั้งการเพิกเฉยของทีลิมโฟไซต์ต่อเซลล์ตัวเอง (T-cell tolerance) ทำให้เกิดทีเซลล์ที่สร้างภูมิคุ้มกันต่อร่างกายขึ้น และกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีตามมา
3. ดีเอ็นเอสร้างเมทิลเลชัน (DNA methylation) เพื่อควบคุมการแสดงออกของยีน (gene expression) และการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ (cellular differentiation) ยามีผลให้มี hypomethylation ของดีเอ็นเอใน CD4<sup>+</sup> T-lymphocyte ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของดีเอ็นเอซึ่งหน้าตาแปลกแตกต่างจากที่ร่างกายเคยรู้จัก ส่งผลให้มีการกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีขึ้น
4. ปฏิกริยากันระหว่างยากับระบบคอมพลีเมนต์ ยา hydralazine D-penicillamine และ isoniacid จะมีผลยับยั้งการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ส่วน classical pathway โดยยับยั้งการทำงานของ C4 และ C2 ทำให้ร่างกายไม่สามารถกำจัดสารประกอบเชิงซ้อน (immune complex) ที่เกิดขึ้นได้
5. ปัจจัยทางด้านภูมิคุ้มกันและพันธุกรรม (immunogenetic factor) ผู้ที่มีพันธุกรรมในการกำจัดยาช้า (slow acetylator) จะทำให้ยาอยู่ในกระแสเลือดนานขึ้น ส่งผลให้มีโอกาสกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้มากขึ้น

### ลักษณะทางคลินิกของโรคภูมิแพ้จากยา

ผู้ป่วยจะมีอาการและอาการแสดงเช่นเดียวกับที่พบได้ในโรคภูมิแพ้ชนิดที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic systemic lupus erythematosus) ตามเกณฑ์การวินิจฉัย โดย ACR ปีค.ศ.1982 แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการและอาการแสดงไม่ครบตามเกณฑ์การวินิจฉัย 4 จาก 11 ข้อ อาการและอาการแสดงอาจเกิดภายในระยะเวลาเป็นเดือนหรือเป็นปีภายหลังจากที่ได้รับยาที่เป็นสาเหตุดังกล่าว และอาการที่เกิดขึ้นจะหายไปอย่างรวดเร็วภายใน 2-3 วันหรือภายในสัปดาห์หลังจากหยุดยา<sup>16</sup> อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยมีปัจจัยหรือแนวโน้มในการเกิดโรคภูมิแพ้แล้วและได้รับยาที่ทำให้เกิดโรคภูมิแพ้ แม้จะหยุดยาไปแล้วอาการและอาการแสดงก็ไม่อาจหายไปได้ เรียกว่าภาวะดังกล่าวนี้ว่า lupus diathesis<sup>15</sup>

อาการทางระบบกล้ามเนื้อและข้อพบได้บ่อยที่สุด โดยสามารถพบได้ถึงร้อยละ 80 โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยา hydralazine ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการปวดตามกล้ามเนื้อและข้อ แต่มักจะไม่มีข้ออักเสบ บางคนอาจมีอาการไข้ต่ำๆ ครั่นเนื้อครั่นตัว น้ำหนักลด ในผู้ที่ได้รับยา procainamide มักมี

อาการของเยื่อหุ้มปอดอักเสบ (pleuritis) เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis) และปอดอักเสบ (pneumonitis)<sup>16</sup> ส่วนอาการแสดงทางผิวหนัง ระบบประสาท และไตอักเสบนั้นพบได้น้อยมาก แต่บางคนอาจมีหลอดเลือดผิวหนังอักเสบ (cutaneous vasculitis) เส้นเลือดแดงในปอดอุดตัน (pulmonary thromboembolism) น้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจปริมาณมากจนมีการอุดกั้นระบบไหลเวียน (pericardial tamponade) เยื่อหุ้มหัวใจบีบรัด (constrictive pericarditis) เยื่อบุตาขาวอักเสบ (scleritis) และตรวจพบเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดแกรนูโลไซต์ต่ำ (granulocytopenia) ได้<sup>17-20</sup>

โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องและโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่เกิดขึ้นเอง (idiopathic systemic lupus erythematosus) นั้นมีทั้งลักษณะทางคลินิกที่คล้ายกันและแตกต่างกัน ความแตกต่างของอาการและอาการแสดงในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องและโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่เกิดขึ้นเอง (ตารางที่ 3)

**ตารางที่ 3** เปรียบเทียบอาการและอาการแสดงของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องและโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่เกิดขึ้นเอง

อาการและอาการแสดง	โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (ร้อยละ)	โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่เกิดขึ้นเอง (ร้อยละ)
ปวดข้อหรือข้ออักเสบ	>75	>75
ปวดกล้ามเนื้อ	50-75	>75
ไข้	25-50	>75
ผื่น	<25 (quinidine 25-50)	>75
แผลในปาก	พบน้อยมาก (hydralazine<25)	25-50
เยื่อปอดอักเสบ	<25 (procainamide 50-75)	50-75
เยื่อหัวใจอักเสบ	5-15	15
ไตอักเสบ	พบน้อยมาก (hydralazine <25)	50-75
สมองอักเสบ	พบน้อยมาก	25-50
ปอดอักเสบ	<25 (procainamide <25)	25-50
ตับ ม้ามโต	<25	25-50
ต่อมน้ำเหลืองโต	<25	25-50

(ดัดแปลงจาก Yung RI, et al. Rheum Dis Clin North Am 1994; 20: 61-86. และวัชรินและคณะ. ใน: สมชาย เอี่ยมอ่อง, อุทิศ ดีสมโชค. SLE. กรุงเทพมหานคร: Text and journal publication Co., Ltd, 2544: 311-22.)<sup>15,27</sup>

#### การวินิจฉัยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง

ผู้ป่วยที่จะวินิจฉัยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องจะต้องมีลักษณะทางคลินิกของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องร่วมกับการตรวจพบ ANA ให้ผลบวกและมีประวัติได้รับยาที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง

โดยส่วนใหญ่ผลตรวจ ANA ของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องจะให้ลักษณะติดสีแบบ speckle หรือ homogenous<sup>11</sup> แอนติบอดีต่อฮิสโตน (anti-histone) พบได้บ่อยในผู้ที่ได้รับยา (ตารางที่ 2) และแอนติบอดีต่อฮิสโตนจึงมีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องมักตรวจไม่พบแอนติบอดีต่อดีเอ็นเอ (anti-DNA) และระดับคอมพลีเมนต์จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ อาจตรวจพบเม็ดเลือดแดงแตก ปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำและ Coomb's test ให้ผลบวกได้ บางคนตรวจพบมีแอนติบอดีต่อฟอสโฟลิพิด (antiphospholipid) แต่ก็ไม่一定有หลอดเลือดอุดตัน<sup>21</sup> ความแตกต่างของแอนติบอดีและผลเลือดอื่นระหว่างผู้ป่วยที่เป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องและโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่เกิดขึ้นเอง (ตารางที่ 4)

**ตารางที่ 4** เปรียบเทียบผลการตรวจพบแอนติบอดี และความผิดปกติของเม็ดเลือดระหว่างผู้ป่วยที่เป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องและโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่เกิดขึ้นเอง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง	โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่เกิดขึ้นเอง
Antinuclear antibody (ANA)	>95	>95
Antihistone	>75	
Procainamide	H2A-H2B	
Hydralazine	H3, H4	
Anti double strand DNA (anti dsDNA)	<25	25-50
Anti smith antibody (anti sm)	พบน้อยมาก	25
Anemia	<25	50-75
Leucopenia	<25	25-50
Thrombocytopenia	<25 (quinidine 25-50)	25-50
Low complement level	พบน้อยมาก (quinidine 50-75)	50-75

(ดัดแปลงจาก Yung RI, et al. Rheum Dis Clin North Am 1994; 20: 61-86. และ วัชรินและคณะ. ใน: สมชาย เอี่ยมอ่อง, อุทิศ ดีสมโชค. SLE. กรุงเทพมหานคร: Text and journal publication Co., Ltd, 2544: 311-22.)<sup>15,27</sup>

ผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยาที่เป็นสาเหตุให้เกิดโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง แม้จะตรวจพบ ANA ก็ไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยดังกล่าวจะได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง เนื่องจากร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา hydralazine ขนาดสูงสามารถตรวจพบ ANA ให้ผลบวกได้ แต่มีเพียงร้อยละ 10 ของผู้ป่วยเท่านั้นที่แสดงอาการของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง<sup>11</sup> และไม่มีผลจำเป็นที่ต้องหยุดยาในผู้ที่ตรวจพบ ANA ให้ผลบวกแต่ไม่แสดงอาการ

#### การรักษาโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง

โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องเป็นโรคที่หายได้เอง อาการและอาการแสดงที่เกิดขึ้นจะหายไปอย่างรวดเร็วภายในระยะเวลาไม่กี่สัปดาห์ภายหลังจากหยุดยา แต่ ANA อาจให้ผลบวกนานถึง 1 ปี การรักษาในระยะแรกจะเน้นที่การรักษาตามอาการ เช่น ให้อาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory agents) ในผู้ที่มีอาการปวดข้อหรือปวดกล้ามเนื้อ จะพิจารณาให้ยาสเตียรอยด์ก็ต่อเมื่อมีปริมาณเม็ดเลือดต่ำมากหรือมีอาการของปอด เนื่องจากอาการเหล่านี้อาจใช้เวลาหลายเดือนจึงจะดีขึ้น



### โรคเกาต์จากยา (drug induced gout)

อุบัติการณ์ของโรคเกาต์พบเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับอายุที่เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะเพศชาย ส่วนในเพศหญิงพบได้เพิ่มขึ้นหลังจากหมดประจำเดือน และโรคเกาต์มักพบร่วมกับภาวะบางอย่างเช่น ภาวะอ้วน ไขมันในเลือดสูง เบาหวาน ความดันโลหิตสูง และโรคหลอดเลือด atherosclerosis อย่างไรก็ตามโรคเกาต์เองก็สามารถเกิดได้ภายใต้การรักษาด้วยยาบางชนิด ซึ่งยาดังกล่าวจะมีบทบาททำให้เพิ่มระดับกรดยูริกในกระแสเลือดซึ่งเป็นต้นเหตุให้เกิดโรคเกาต์ โดยยาอาจมีผลต่อการเพิ่มการสร้างกรดยูริก หรือมีผลลดการขับกรดยูริกออกที่ไต (ตารางที่ 5)

#### ตารางที่ 5 ยาที่เพิ่มระดับกรดยูริกในกระแสเลือด

ยาที่เพิ่มการสร้างกรดยูริก	ยาที่ลดการขับกรดยูริกออกที่ไต
Ethanol	Ethanol
Cytotoxic drugs	Diuretics (loop diuretic, thiazide)
Warfarin	Low dose aspirin
	Cyclosporine
	Ethambutol
	Pyrazinamide
	Levodopa
	Nicotinic acid

(ดัดแปลงจาก Quiceno GA, et al. Rheum Dis Clin N Am 2007; 33: 123-34.)<sup>11</sup>

ในผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องได้รับยาดังกล่าว (ตารางที่ 5) ควรได้รับการติดตามระดับกรดยูริกในเลือดและประเมินความเสี่ยงต่อโอกาสเกิดโรคเกาต์รวมทั้งนิวไตจากกรดยูริก

### โรคหลอดเลือดอักเสบจากยา (drug induced vasculitis)

ยาที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดอักเสบนั้น (ตารางที่ 6) พบได้ไม่บ่อย อาการและอาการแสดงก็มักไม่รุนแรงเท่าโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกิดขึ้นเอง กลไกการเกิดหลอดเลือดอักเสบนั้นยังไม่ทราบชัดเจน แต่มีรายงานว่าอาจเกิดได้จากยาที่มีผลกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immune-mediated disorder)<sup>22-23</sup>

#### ตารางที่ 6 ยาที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดอักเสบ

ยาที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดอักเสบ
Allopurinol
Amphetamine
Cocaine
Hydrochlorothiazide
Pencillamine
Propylthiouracil
Trimethoprim-sulfamethoxazole
Montelukast
Cytarabine
Minocycline
Hepatitis B vaccine
TNF inhibitor (infliximab, etanercept, adalimumab)

(ดัดแปลงจาก Quiceno GA, et al. Rheum Dis Clin N Am 2007; 33: 123-34.)<sup>11</sup>

หลอดเลือดอักเสบจากยาอาจเกิดได้ตั้งแต่ภายหลังจากได้รับยาจนถึงหลายปีและอาจเกิดที่ขนาดของยาเท่าใดก็ได้ มีรายงานว่ามีการเกิดหลอดเลือดอักเสบภายหลังจากได้รับยา propylthiouracil มาแล้ว 8 ปี<sup>24</sup> ผู้ป่วยที่มีอาการหลอดเลือดอักเสบจากยาจะตรวจพบ antineutrophilic cytoplasmic antibody ให้ผลบวก โดยมีการติดสีแบบล้อมรอบนิวเคลียส (perinuclear) อาการส่วนใหญ่มักหายไปได้เองภายหลังจากหยุดยา แต่ในผู้ป่วยบางรายที่มีอาการรุนแรงโดยเฉพาะผู้ป่วยที่เกิดภาวะหลอดเลือดอักเสบจากยา propylthiouracil อาจต้องได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกันไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide)

### โรคน้ำแข็งจากยา (drug induced scleroderma)

เช่นเดียวกับโรคหลอดเลือดอักเสบจากยา คือ กลไกการเกิดโรคน้ำแข็งจากยานั้นยังไม่ทราบชัดเจน ยาที่ทำให้เกิดโรคน้ำแข็ง (ตารางที่ 7)

#### ตารางที่ 7 ยาที่ทำให้เกิดโรคน้ำแข็ง

ยาที่ทำให้เกิดโรคน้ำแข็ง
Bleomycin
Docetaxel
Pentazocine
Carbidopa
L-tryptophan
Organic solvent exposure
Rapseed oil
Vinyl chloride

(ดัดแปลงจาก Quiceno GA, et al. Rheum Dis Clin N Am 2007; 33: 123-34.)<sup>11</sup>

ผู้ป่วยที่ได้รับยาดังกล่าวจะมีผิวหนังแข็ง โดยเฉพาะที่นิ้ว บางรายมีอาการปลายนิ้วซีดเขียวร่วมด้วยเวลาอากาศเย็น ผู้ป่วยน้อยรายที่จะมีอาการของอวัยวะภายในร่วมด้วย ส่วนใหญ่อาการดีขึ้นและหายได้เองภายหลังหยุดยาที่เป็นต้นเหตุ<sup>25</sup> ส่วนใหญ่ตรวจพบ ANA ให้ผลบวก บางรายตรวจพบ anti-topoisomerase หรือ anti-SCL 70 ให้ผลบวกด้วย<sup>26</sup>

### สรุป

ผู้สูงอายุเป็นวัยที่มีความเสี่ยงที่ต้องได้รับยา เนื่องจากผู้สูงอายุมีโรคประจำตัวที่ต้องใช้ยาชนิดต่างๆและบางคนต้องได้รับการรักษาด้วยยาหลายชนิด ซึ่งยาอาจมีผลต่อระบบต่างๆของร่างกายไม่เพียงแต่ระบบกล้ามเนื้อและข้อเท่านั้น ดังนั้นการพิจารณาเลือกใช้ในผู้สูงอายุควรพิจารณาถึงความจำเป็นในการใช้ และควรใช้ในขนาดที่น้อยที่สุดที่จะสามารถควบคุมโรคได้ อีกทั้งภายหลังจ่ายยาให้ผู้สูงอายุควรมีการติดตามเฝ้าดูอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากยาที่รักษา

### เอกสารอ้างอิง

- Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JJ, Lenfant C, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2000; 40: 567-72.
- Thompson OD, Clarkson P, Kara RH. Statin associated myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681-9.
- Ballantyne CM, Corsine A, Davidson MH. Risk of myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 553-64.
- Jamal SM, Eisenberg MJ, Chrsitopoulos S. Rhabdomyolysis associated with hydroxymethyl-glutaryl-coenzyme : A reductase inhibitors. *Am Heart J* 2004; 147: 956-65.
- Williams D, Feeley J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 343-70.
- Matzno S, Tazuya-Murayama K, Tanaka H, Yasuda S, Mishima M, Uchida T, et al. Evaluation of the synergistic adverse effects of concomitant therapy with statins and fibrates on rhabdomyolysis. *J Pharm Pharmacol* 2003; 55: 795-802.
- Bays H. Statin safety: An overview and assessment of the data-2005. *Am J Cardiol* 2006; 97 suppl: 6C-26C.
- McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006; 97: 89C-94C.
- Rosenson RS. Cholesterol lowering in diabetes: new evidence supports aggressive LDL-C targets. *Postgrad Med* 2005; 117:17-20.
- Daugird AJ, Crowell K. Do statins cause myopathy?. *J Fam Pract* 2003; 52: 973-6.
- Quiceno GA, Cush JJ. Iatrogenic rheumatic syndromes in the elderly. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33: 123-34.
- Phillips PS, Hass RH, Bannykhs S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, et al. Statin-associated myopathy with normal creatinine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 581-5.
- Farne JA. Statin and myotoxicity. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 96-100.
- Evans M, Rees A. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscle: Are all the statins the same?. *Drug Saf* 2002; 25: 649-63.
- Yung RI, Richardson BC. Drug-induced lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 61-86.
- Buyon JP. Drug-related Lupus. Primer on the rheumatic diseases. 12<sup>th</sup> ed. The Arthritis Foundation Atlanta (GA) 2001: 345.
- Maxwell D, Silver R. Laryngeal manifestations of drug induced lupus. *J Rheumatol* 1987; 14: 375-7.
- Turgeon PW, Slamovits TL. Scleritis as the presenting manifestation of procainamide-induced lupus. *Ophthalmology* 1989; 96: 68-71.
- Asherson RA, Zulman J, Huges GR. Pulmonary thromboembolism associated with procainamide induced lupus syndrome and anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 232-5.
- Wing SS, Fantus IG. Adverse immunological effects of antithyroid drugs. *CMAJ* 1987; 136: 12-7.
- Cush JJ, Kavanaugh AF. Drug-induced lupus. In: Cush JJ, Kavanaugh AF, eds. *Rheumat diagnosis and therapeutics*. Philadelphia: Williams & Wilkins Baltimore (MD), 1999: 193-7.
- ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 130-47.
- Doyle MK, Cuellar ML. Drug-induced vasculitis. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2: 401-9.
- Helfgott SM, Smith RN. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 21-2002. A 21-year-old man with arthritis during treatment for hyperthyroidism. *N Eng J Med* 2002; 347: 122-30.
- Haustein UF, Haupt B. Drug-induced scleroderma and sclerodermiform conditions. *Clin Dermatol* 1998; 16: 353-66.
- Bith L, Brogan MD, Olsen NJ. Drug-induced rheumatic syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 76-80.
- วัชร ลิ้มปนลีสัททกุล, อรณี ตั้งเผ่า. ใน: สมชาย เข็มมอ่อง, อุทิศ ดีสมโชค, บรรณาธิการ. SLE.

Srinagarind Medical Journal, Faculty of Medicine, Khon Kaen University. Copy Right © All Rights Reserved.