

โรคทางรูมาติกที่เกิดขึ้นกับผู้สูงอายุอันเนื่องมาจากการรักษา

ชิงชิง ฟุเจอร์ญ

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.

ผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่มีโรคประจำตัวเมื่ออายุเข้าวัยเกษียณ และมีความจำเป็นจะต้องได้รับการรักษาด้วยยาหลายขนาน ยาบางขนานมีผลก่อให้เกิดโรคทางรูมาติกได้ บทความนี้จะกล่าวถึงโรคทางรูมาติกที่เกิดขึ้นกับผู้สูงอายุอันเนื่องมาจากการรักษา

ผู้สูงอายุกับโรคทางรูมาติก

โรคทางรูมาติกบางโรคพบอุบัติการณ์ได้บ่อยในผู้สูงอายุ เช่น โรคข้อเสื่อม โรคเกาต์ โรคเกาต์เทียม โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคโพลีมัลลัลเจีย รูมาติกา (polymyalgia rheumatica) โรคหลอดเลือดแดงเทมโพรลอักเสบ (temporal arteritis) เป็นต้น แต่มีโรครูมาติกบางโรคเกิดขึ้นอันเนื่องมาจากการรักษาโรคอื่น โรครูมาติกที่เกิดขึ้นอันเนื่องมาจากการรักษาและจะกล่าวถึงต่อไปได้แก่

1. ความผิดปกติของกล้ามเนื้อจากยาลดไขมันกลุ่มสแตติน (statin associated myopathy)
2. อาการปวดข้อจากยา (drug induced arthralgia)
3. โรคภูบีสจากยา (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 ยากลุ่มนี้มีหลายตัว ได้แก่ simvastatin atorvastatin fluvastatin pravastatin lovastatin

rosuvastatin และ cerivastatin ยานี้เป็นที่ยอมรับกันดีว่าสามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลัน (cardiovascular event) ได้ อย่างไรก็ตามยานี้ได้รับการพิสูจน์แล้วว่าส่งผลทำให้เกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อได้ 4 กลุ่ม¹ คือ

1. Statin myopathy คือ ภาวะที่ผู้ป่วยบ่นเกี่ยวกับความผิดปกติของกล้ามเนื้อ โดยจะเกิดกับกล้ามเนื้อมัดใดก็ได้และอาการที่เกิดขึ้นสัมพันธ์กับการใช้ยากลุ่ม statin
2. Myalgia คือ อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อโดยที่ไม่พบการเพิ่มสูงขึ้นของเอนไซม์ครีเอตินีนไคเนส (creatinine kinase; CPK) ในเลือด
3. Myositis คือ อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้ออาจจะมีอ่อนแรงของกล้ามเนื้อร่วมด้วย ร่วมกับตรวจพบค่า CPK เพิ่มขึ้นในกระแสเลือด
4. Rhabdomyolysis คือ ภาวะกล้ามเนื้อสลายตัว โดยตรวจพบค่า CPK เพิ่มขึ้นในกระแสเลือดมากกว่า 10 เท่าของค่าปกติและอาจตรวจพบภาวะไตเสื่อมที่เกิดจากการสลายตัวของกล้ามเนื้อ

อุบัติการณ์ของการเกิด myopathy และ myalgia พบได้น้อยกว่าร้อยละ 5 ส่วนอุบัติการณ์ของการเกิด myositis และ rhabdomyolysis นั้นพบได้น้อยมาก^{2,3}

กลไกการเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อจากยากลุ่ม statin นั้นในปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน แต่มีหลักฐานว่าอาจเกิดเนื่องมาจาก^{2, 4-6}

1. ยากกระตุ้นให้เกิด apoptosis ของกล้ามเนื้อ โดยเฉพาะ myoblast ซึ่งกลไกการเกิด apoptosis นั้นยังไม่ทราบแน่ชัดต้องรอการศึกษาต่อไป
2. ยามีผลต่อ chloride channel ที่อยู่ภายในเซลล์ของกล้ามเนื้อ (myocyte) ทำให้กล้ามเนื้อหดตัวและเกิดภาวะ

rhabdomyolysis ตามมา สาเหตุเนื่องมาจากยาที่มีคุณสมบัติละลายได้ดีในไขมันจะสามารถผ่านเยื่อหุ้มเซลล์กล้ามเนื้อและเกิดการปิดกั้นการทำงานของ chloride channel จนส่งผลให้เกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อได้

3. ยามีผลต่อ cholesterol ซึ่งเป็นองค์ประกอบหนึ่งที่อยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ของกล้ามเนื้อเป็นเหตุให้เยื่อหุ้มเซลล์ไม่มั่นคงเกิดการรั่วซึมผ่านของสารที่อยู่ภายในเซลล์ได้

4. ยามีผลต่อสารสื่อกลางของกระบวนการเมตาบอลิซึมการยับยั้งเอนไซม์ 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 ส่วนใหญ่จะจับกับโปรตีนที่อยู่ในกระแสเลือดมีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่ยาจะอยู่ในสภาพที่พร้อมจะออกฤทธิ์ ยา fluvastatin atorvastatin และ pravastatin เป็นยาที่มีคุณสมบัติละลายในน้ำ (hydrophilic) ส่วนยา cerivastatin lovastatin และ simvastatin มีคุณสมบัติละลายในไขมัน (ตารางที่ 1) จากหลักฐานที่มีอยู่พบว่า ยาที่มีคุณสมบัติในการละลายในไขมันจะมีโอกาสเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อได้สูง ดังนั้นยา cerivastatin lovastatin และ simvastatin จึงมีโอกาสเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อได้มากกว่ายา fluvastatin atorvastatin และ pravastatin ปัจจุบันยา cerivastatin ได้รับการถอนออกจากตลาดแล้วเนื่องจากมีรายงานโอกาสการเกิด rhabdomyolysis สูง⁷ นอกจากชนิดของยา statin แล้ว ขนาดของยายังมีส่วนเพิ่ม

ความเสี่ยงของการเกิดกล้ามเนื้อผิดปกติได้ โดยเฉพาะยา statin ขนาดสูงจะมีโอกาสเสี่ยงมากกว่าขนาดต่ำ⁸

ยา statin ส่วนใหญ่จะถูกเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ไซโตโครม พี 450 (CYP-P450) โดยเฉพาะชนิด 3A4 ยกเว้นยา fluvastatin ที่ถูกเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP-P450 ชนิด 2C9 และยา pravastatin ที่ถูกเปลี่ยนรูปในตับโดยไม่ผ่านเอนไซม์ CYP-P450 (ตารางที่ 1) ดังนั้นยาอื่นใดก็ตามที่มีเมตาบอลิซึมผ่านทางเอนไซม์ CYP-P450 ชนิด 3A4 ก็จะมีผลต่อการเมตาบอลิซึมของยา statin มีผลให้ยา statin อยู่ในกระแสเลือดนานขึ้นเป็นเหตุให้เพิ่มโอกาสเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อมากขึ้นได้ ยาดังกล่าว ได้แก่ cyclosporine-A ยาลดไขมันกลุ่ม fibrates ยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolide ยาด้านเชื้อรากลุ่ม azole ยายับยั้งเอนไซม์ protease เป็นต้น การใช้ยากลุ่ม fibrates ร่วมกับยา statin มีรายงานว่ามีโอกาสทำให้ค่า CPK สูงขึ้นเทียบกับการใช้ยา statin เพียงตัวเดียวประมาณ 2-3 เท่า⁹ โดยเฉพาะหากได้รับยา statin ร่วมกับยา gemfibrozil และมีรายงานว่าการใช้ยา statin ร่วมกับยา fenofibrate จะมีโอกาสทำให้เกิดกล้ามเนื้ออักเสบน้อยกว่ายา gemfibrozil⁷ จึงมีผู้แนะนำว่าหากมีความจำเป็นต้องจ่ายยาลดไขมันกลุ่ม statin ร่วมกับยากลุ่ม fibrate ให้พิจารณาเลือก statin ร่วมกับยา fenofibrate⁷ ส่วนยา cyclosporin-A นอกจากจะขัดขวางการเมตาบอลิซึมของยา statin ผ่านทางเอนไซม์ CYP-P450 แล้ว ยังมีฤทธิ์ในการยับยั้ง P-Glycoprotein ซึ่งเป็นตัวขนส่งยา statin ผ่านเซลล์เยื่อบุลำไส้เล็ก ทำให้ยา statin ถูกขับออกจากลำไส้เล็กลดลงและอยู่ในกระแสเลือดนานขึ้นจึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อได้มากขึ้น¹⁰ ดังนั้นแพทย์ผู้ดูแลควรให้การติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด หากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้ยาเหล่านี้ร่วมกับยากลุ่ม statin

มีรายงานว่าหากให้ยา statin ร่วมกับยา ezetimibe ซึ่งมีฤทธิ์ลดไขมัน LDL เช่นเดียวกัน จะเพิ่มประสิทธิภาพในการลดไขมัน LDL ได้ดีกว่าการใช้ยา statin เพียงตัวเดียวและจะ

ตารางที่ 1 คุณสมบัติของยากลุ่ม 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.)¹¹

เป็นการลดโอกาสเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติจากการใช้ยา statin ขนาดสูงได้⁷ ยานี้จึงอาจเป็นทางเลือกหนึ่งในการเลือกใช้ยา statin ในขนาดสูงเพื่อลดโอกาสเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ

นอกจากนี้ยังมีภาวะที่อาจเพิ่มโอกาสให้เกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อจากยา statin ได้แก่ อายุมาก รูปร่างผอมบาง ต่อมธัยรอยด์ทำงานต่ำ (hypothyroidism) ภาวะไตเสื่อม โรคเบาหวาน ช่วงระยะที่อยู่ในระหว่างการผ่าตัดหรือภายหลังได้รับอุบัติเหตุ และผู้ที่มีโรคของกล้ามเนื้ออยู่เดิม⁸ ผู้ป่วยที่มีภาวะดังกล่าวควรเพิ่มความระมัดระวังในการใช้ยาในกลุ่ม statin และควรมีการเฝ้าติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

ลักษณะพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อพบว่าไม่มีลักษณะเฉพาะของความผิดปกติของกล้ามเนื้อที่เกิดจากยา แต่จะพบการสะสมของไขมันเพิ่มขึ้นในเซลล์กล้ามเนื้อพบลักษณะเป็น ragged red fibers ขนาดต่างๆ กัน มีการตาย (necrosis) และการอักเสบของกล้ามเนื้อ (inflammation) ซึ่งลักษณะทั้งหมดดังกล่าวเป็นลักษณะเฉพาะของความผิดปกติของการทำงานของไมโทคอนเดรีย (mitochondrial respiratory chain dysfunction)¹²⁻¹³ แต่ไม่ได้เป็นลักษณะเฉพาะที่พบในภาวะกล้ามเนื้ออักเสบจากยา statin

การรักษาโรคทางรูมาติก

แพทย์ผู้ดูแลควรแนะนำถึงผลข้างเคียงของยา statin ให้ผู้ป่วยทราบก่อนเริ่มการรักษา อีกทั้งควรให้ผู้ป่วยอ่านเอกสารกำกับยา เพื่อสร้างความเข้าใจเกี่ยวกับผลข้างเคียงของยา และอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาผู้ป่วยจะได้รับทราบว่ามีอาการข้างเคียงอย่างไรและเมื่อไรควรมาพบแพทย์ แพทย์ผู้ดูแลควรตระหนักถึงอาการที่ผู้ป่วยบอกล่าว โดยเฉพาะอาการปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรงหรือลักษณะปัสสาวะที่มีสีเข้มขึ้นเนื่องจากอาการเหล่านี้อาจเป็นผลจากยาได้ แม้ว่า จะตรวจพบค่าเอนไซม์ CPK อยู่ในเกณฑ์ปกติก็ตาม²

การดูแลผู้ป่วยที่ดีที่สุดคือการป้องกันการเกิดภาวะกล้ามเนื้ออักเสบจากยา statin โดยการเลือกยาในขนาดน้อยที่สุดที่สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดให้อยู่ในระดับที่ต้องการและพึงระวังถึงการใช้อื่นที่อาจเกิดปฏิกิริยากันกับยา statin ซึ่งทำให้มีโอกาสเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้ออักเสบจากยาได้ แต่ยังไม่มีการห้ามในการใช้ยาที่เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อผิดปกติ หากต้องใช้ร่วมกับยา statin²

ในปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ตรวจค่า CPK ในผู้ป่วยที่ยังไม่มีอาการ แต่แนะนำให้ตรวจเมื่อผู้ป่วยมีอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อ โดยทั่วไปจะยังคงให้ผู้ป่วยใช้ยา statin ต่อได้ หากมีอาการปวดกล้ามเนื้อไม่รุนแรง ค่า CPK ไม่สูงมากและ

ผู้ป่วยสามารถทนได้ อาการปวดกล้ามเนื้ออาจดีขึ้นได้หากเปลี่ยนเป็นยา statin ตัวอื่นแทน แต่หากผู้ป่วยมีอาการรุนแรงหรือค่า CPK สูงขึ้น 5-10 เท่าของค่าปกติควรให้ผู้ป่วยหยุดยา และเปลี่ยนเป็นยาลดไขมันเป็นกลุ่มอื่น เช่น niacin, bile sequestering salts, และ ezetimibe เป็นต้น^{2,14} ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ rhabdomyolysis ควรหยุดใช้ยา statin และให้การรักษาด้วยการให้สารน้ำทางหลอดเลือด ให้ยาที่ทำให้ปัสสาวะมีสีภาวะเป็นด่าง เพื่อป้องกันการเกิดไตวายเฉียบพลันจากการอุดตันของไมโอโกลบิน (myoglobin) ที่ไต²

ในผู้ป่วยโรคเอดส์ที่ได้รับยายับยั้งเอนไซม์ protease และผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะที่ได้รับยา cyclosporin-A และมีความจำเป็นต้องใช้ยาลดไขมันควรเลือกใช้ยาลดไขมันกลุ่มอื่นแทนยา statin เนื่องจากยาดังกล่าวมีผลให้เกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อจากยา statin ได้สูงขึ้น นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องผ่าตัดซึ่งจะมีผลให้กล้ามเนื้อได้รับบาดเจ็บ ควรจะได้รับการหยุดยา statin ก่อนทำการผ่าตัดเพื่อป้องกันความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้ออักเสบจากยา¹¹

โดยสรุปข้อแนะนำการปฏิบัติในการสั่งจ่ายยา statin ให้ผู้ป่วยคือ³

1. ตรวจการทำงานของไต ตับ และต่อมธัยรอยด์เป็นพื้นฐานก่อนเริ่มให้ยา statin
2. พิจารณาการใช้ยาที่อาจมีปฏิกิริยากับยา statin
3. ประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อจากการใช้ยา statin เช่น อายุมาก โรคไตเสื่อม โรคตับเรื้อรัง โรคเบาหวาน โรคธัยรอยด์ทำงานต่ำ การผ่าตัด อุบัติเหตุต่อกล้ามเนื้อ การดื่มสุราในปริมาณมาก การออกกำลังกายอย่างหนักและผู้ที่ใช้สารเสพติด เป็นต้น
4. ให้ความรู้ ความเข้าใจเรื่องผลข้างเคียงของยาและอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
5. แนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยา statin หากผู้ป่วยมีอาการปวดหนักจนต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล
6. พิจารณาหยุดยา statin ชั่วคราวในระหว่างที่ได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolide
7. ตรวจวัดระดับเอนไซม์ CPK ในผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อ
 - หากค่า CPK เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 5 เท่า ให้ทำการตรวจซ้ำอีก 1 สัปดาห์
 - หากค่า CPK เพิ่มขึ้นมากกว่า 5 เท่า ให้หยุดยา statin และติดตามค่า CPK
8. กรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดให้อยู่ในระดับที่ต้องการด้วยยาเพียงตัวเดียว ให้ปฏิบัติดังนี้
 - หากต้องให้ยา statin ในผู้ที่ได้รับยา statin อยู่เดิม ควรเริ่มยา statin จากขนาดต่ำที่สุดก่อนและค่อยๆ

ปรับขนาดยาให้ได้รับระดับไขมันเท่าที่ต้องการ

- หลีกเลี่ยงการส่งยากกลุ่ม statin ในผู้ป่วยที่มีไตเสื่อม (ค่าซีรุ่ม creatinine มากกว่า 2 มก./ดล.) การทำงานของตับบกพร่อง ผู้ที่ได้รับยา cyclosporine-A หรือยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolide หรือยาด้านเชื้อรากลุ่ม azole ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี และผู้ที่มีโรคหรือความผิดปกติของกล้ามเนื้ออยู่เดิม

อาการปวดข้อจากยา (drug induced arthralgia)

ยาที่มีหลักฐานว่ามีผลข้างเคียงทำให้เกิดอาการปวดข้อได้มีหลายตัว ผู้ป่วยน้อยรายจะพบว่า มีข้อบวม เยื่อข้อหรือเอ็นรอบข้ออักเสบให้เห็นชัดเจน บางรายอาจมีอาการปวดข้อหรือเอ็นรอบข้ออักเสบรุนแรงจนต้องหยุดยา ระยะเวลาที่ดีขึ้นภายหลังจากที่หยุดยาแล้วขึ้นอยู่กับเภสัชจลนศาสตร์ของยา โดยส่วนใหญ่ใช้เวลาหลายวันจนถึงสัปดาห์ภายหลังจากหยุดยา กลไกการทำให้เกิดอาการปวดข้อ ข้ออักเสบ และเอ็นรอบข้ออักเสบนั้นยังไม่ทราบชัดเจน ยาที่ทำให้เกิดอาการปวดข้อ¹¹ ได้แก่

1. ยาปฏิชีวนะ ได้แก่ กลุ่มควิโนโลน (quinolones) แอมโฟเทอริซิน (amphotericin) อะไซโคลเวีย (acyclovir) ไมโนไซคลิน (minocycline) และวัคซินรวมทั้งวัคซินวัณโรค
2. ยากลุ่มที่ใช้รักษาโรคหัวใจ ได้แก่ quinidine, propranolol, acetabulol, nicardipine
3. ยากลุ่มลดไขมัน ได้แก่ ยา statin, fibrate

4. ยากลุ่มฮอร์โมน ได้แก่ ยา raloxifene, tamoxifen, letrozole

5. ยาบำรุง 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

โรคภูมิแพ้จากยาพบได้ทั้งเพศชายและหญิงและพบได้บ่อยในคนสูงอายุเนื่องจากยาที่ทำให้เกิดอาการคล้ายโรคภูมิแพ้ส่วนใหญ่มักเป็นยาที่ใช้ในผู้สูงอายุในประเทศไทยยังไม่มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดโรคภูมิแพ้จากยาแน่ชัด แต่ในสหรัฐอเมริกา มีรายงานการเกิดโรคภูมิแพ้จากยา 30,000 รายต่อปี ยาที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคภูมิแพ้แบ่งออกได้เป็น 3 ประเภท คือ ยาที่มีหลักฐานว่าเป็นสาเหตุแน่ชัด (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.)¹¹

กลไกการเกิดโรคภูมิจากยา มีหลายกลไกที่มีผู้พยายามจะอธิบายการเกิดโรค¹⁵ ได้แก่

1. ปฏิกริยาระหว่างยาและดีเอ็นเอ (drug-DNA interaction) เชื่อว่ายาที่ได้รับจะไปจับกับดีเอ็นเอหรือฮิสโตน (histone) ในนิวเคลียสของเซลล์ ทำให้กลายเป็นสารแปลกปลอมที่ร่างกายไม่รู้จักหรืออาจเปลี่ยนรูปทำให้มีการกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีต่อองค์ประกอบดังกล่าว

2. การตอบสนองของภูมิคุ้มกันผิดปกติไปภายหลังจากได้รับยา (abnormal immune regulation) โดยอาจเกิดจาก

- ยาสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายให้สร้างแอนติบอดีได้โดยตรง
- ยาทำให้มีการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของนิวเคลียสโปรตีนก่อนแล้วจึงกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายให้สร้างแอนติบอดี
- ยาที่มีคุณสมบัติเป็นแฮปเทน (hapten) มีผลกระตุ้นการทำงานของทีลิมโฟซัยต์ (T-lymphocyte) และกระตุ้นให้เกิดการสร้างแอนติบอดี
- ยาที่มีผลยับยั้งการเพิกเฉยของทีลิมโฟซัยต์ต่อเซลล์ตัวเอง (T-cell tolerance) ทำให้เกิดทีเซลล์ที่สร้างภูมิต้านทานต่อร่างกายขึ้น และกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีตามมา

3. ดีเอ็นเอสร้างเมธิลเลชั่นลดลง (DNA hypomethylation) ตามปกติร่างกายจะสร้างดีเอ็นเอเมธิลเลชั่น (DNA methylation) เพื่อควบคุมการแสดงออกของยีน (gene expression) และการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ (cellular differentiation) ยาที่มีผลให้ hypomethylation ของดีเอ็นเอใน CD4⁺ T-lymphocyte ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของดีเอ็นเอซึ่งหน้าตาแปลกแตกต่างจากที่ร่างกายเคยรู้จักส่งผลให้มีการกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีขึ้น

4. ปฏิกริยากันระหว่างยากับระบบคอมพลีเมนต์ ยา hydralazine D-penicillamine และ isoniazid จะมีผลยับยั้งการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ส่วน classical pathway โดยยับยั้งการทำงานของ C4 และ C2 ทำให้ร่างกายไม่สามารถกำจัดสารประกอบเชิงซ้อน (immune complex) ที่เกิดขึ้นได้

5. ปัจจัยทางด้านภูมิคุ้มกันและพันธุกรรม (immunogenetic factor) ผู้ที่มีพันธุกรรมในการกำจัดยาช้า (slow acetylator) จะทำให้ยาอยู่ในกระแสเลือดนานขึ้นส่งผลให้มีโอกาสกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้นานขึ้น

ลักษณะทางคลินิกของโรคภูมิจากยา

ผู้ป่วยจะมีอาการและอาการแสดงเช่นเดียวกับที่พบได้ในโรคภูมิต้านทานที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic systemic lupus erythematosus) ตามเกณฑ์การวินิจฉัย โดย ACR ปี ค.ศ. 1982 แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการและอาการแสดงไม่ครบตามเกณฑ์การวินิจฉัย 4 จาก 11 ข้อ อาการและอาการแสดงอาจเกิดภายในระยะเวลาเป็นเดือนหรือเป็นปีภายหลังจากที่

ได้รับยาที่เป็นสาเหตุดังกล่าวและอาการที่เกิดขึ้นจะหายไปอย่างรวดเร็วภายใน 2-3 วันหรือภายในสัปดาห์หลังจากหยุดยา¹⁶ อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยมีปัจจัยหรือแนวโน้มในการเกิดโรคภูมิตั้งอยู่แล้วและได้รับยาที่ทำให้เกิดโรคภูมิตั้งแล้ว แม้จะหยุดยาไปแล้วอาการและอาการแสดงก็ไม่อาจหายไปได้ เรียกภาวะดังกล่าวนี้ว่า lupus diathesis¹⁵

อาการทางระบบกล้ามเนื้อและข้อพบได้บ่อยที่สุด โดยสามารถพบได้ถึงร้อยละ 80 โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยา hydralazine ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการปวดตามกล้ามเนื้อและข้อ แต่มักจะไม่มีข้ออักเสบ บางคนอาจมีอาการไข้ต่ำๆ ครั่นเนื้อครั่นตัว น้ำหนักลด ในผู้ที่ได้รับยา procainamide มักมีอาการของเยื่อหุ้มปอดอักเสบ (pleuritis) เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis) และปอดอักเสบ (pneumonitis)¹⁶ ส่วนอาการแสดงทางผิวหนัง ระบบประสาท และไตอักเสบนั้นพบได้น้อยมาก แต่บางคนอาจมีหลอดเลือดผิวหนังอักเสบ (cutaneous vasculitis) เส้นเลือดแดงในปอดอุดตัน (pulmonary thromboembolism) น้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจปริมาณมากจนมีการอุดกั้นระบบไหลเวียน (pericardial tamponade) เยื่อหุ้มหัวใจบีบรัด (constrictive pericarditis) เยื่อบุตาขาวอักเสบ (scleritis) และตรวจพบเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดแกรนูโลไซต์ต่ำ (granulocytopenia) ได้¹⁷⁻²⁰

โรคภูมิจากยาและโรคภูมิตั้งเอง (idiopathic systemic lupus erythematosus) นั้นมีทั้งลักษณะทางคลินิกที่คล้ายกันและแตกต่างกัน ความแตกต่างของอาการและอาการแสดงในผู้ป่วยโรคภูมิจากยาและโรคภูมิตั้งเอง (ตารางที่ 3)

การวินิจฉัยโรคภูมิจากยา

ผู้ป่วยที่จะวินิจฉัยโรคภูมิจากยาจะต้องมีลักษณะทางคลินิกของโรคภูมิตั้งเองร่วมกับการตรวจพบ ANA ให้ผลบวกและมีประวัติได้รับยาที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคภูมิจากยา

โดยส่วนใหญ่ผลตรวจ ANA ของโรคภูมิจากยาจะให้ลักษณะติดสีแบบ speckle หรือ homogenous¹¹ แอนติบอดีต่อฮิสโตน (anti-histone) พบได้บ่อยในผู้ที่ได้รับยา (ตารางที่ 2) และแอนติบอดีต่อฮิสโตนจึงมีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคภูมิจากยา ผู้ป่วยโรคภูมิจากยามักตรวจไม่พบแอนติบอดีต่อดีเอ็นเอ (anti-DNA) และระดับคอมพลีเมนต์จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ อาจตรวจพบเม็ดเลือดแดงแตก ปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำ และ Coomb's test ให้ผลบวกได้ บางคนตรวจพบมีแอนติบอดีต่อฟอสโฟไลปิด (antiphospholipid) แต่มักไม่มีหลอดเลือดอุดตัน²¹ ความแตกต่างของแอนติบอดีและผลเลือดอื่นๆ ระหว่างผู้ป่วยที่เป็นโรคภูมิจากยาและโรคภูมิตั้งเอง (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบอาการและการแสดงของโรคข้ออักเสบจากยาและโรคข้ออักเสบที่เกิดขึ้นเอง

อาการและการแสดง	โรคข้ออักเสบจากยา (ร้อยละ)	โรคข้ออักเสบที่เกิดขึ้นเอง (ร้อยละ)
ปวดข้อหรือข้ออักเสบ	>75	>75
ปวดกล้ามเนื้อ	50-75	>75
ไข้	25-50	>75
ผื่น	<25 (quinidine 25-50)	>75
แผลในปากพบน้อยมาก	(hydralazine<25)	25-50
เยื่อข้ออักเสบ	<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. และ วัชรวิทย์และคณะ. ใน: สมชาย เอี่ยมอ่อง, อุทิศ ดีสมโชค. SLE. กรุงเทพมหานคร: Text and journal publication Co., Ltd, 2544: 311-22.)^{15,27}

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบผลการตรวจพบแอนติบอดี และความผิดปกติของเม็ดเลือดระหว่างผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบจากยาและโรคข้ออักเสบที่เกิดขึ้นเอง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	โรคข้ออักเสบจากยา	โรคข้ออักเสบที่เกิดขึ้นเอง
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)	พบได้น้อยมาก	25
Anemia	<25	50-75
Leucopenia	<25	25-50
Thrombocytopenia	<25	25-50
Low complement level	(quinidine 25-50) พบได้น้อยมาก (quinidine 50-75)	50-75

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

ผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยาที่เป็นสาเหตุให้เกิดโรคข้ออักเสบ แม้จะตรวจพบ ANA ก็ไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยดังกล่าวจะได้รับ การวินิจฉัยเป็นโรคข้ออักเสบจากยา เนื่องจากร้อยละ 50 ของผู้ป่วย ที่ได้รับยา hydralazine ขนาดสูงสามารถตรวจพบ ANA ให้ ผลบวกได้ แต่มีเพียงร้อยละ 10 ของผู้ป่วยเท่านั้นที่แสดง อาการของโรคข้ออักเสบ¹¹ และไม่มี ความจำเป็นที่ต้องหยุดยาใน ผู้ที่ตรวจพบ ANA ให้ผลบวกแต่ไม่แสดงอาการ

การรักษาโรคข้ออักเสบจากยา

โรคข้ออักเสบจากยาเป็นโรคที่หายได้เอง อาการและอาการ แสดงที่เกิดขึ้นจะหายไปอย่างรวดเร็วภายในระยะเวลาไม่กี่ สัปดาห์ภายหลังจากหยุดยา แต่ ANA อาจให้ผลบวกนานถึง 1 ปี การรักษาในระยะแรกจะเน้นที่การรักษาตามอาการ เช่น ให้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory agents) ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดข้อหรือปวดกล้ามเนื้อ จะพิจารณาให้ยาสเตียรอยด์ก็ต่อเมื่อมีปริมาณเม็ดเลือดต่ำ

มากหรือมีอาการของปอด เนื่องจากอาการเหล่านี้อาจใช้เวลา หลายเดือนจึงจะดีขึ้น

โรคเกาต์จากยา (drug induced gout)

อุบัติการณ์ของโรคเกาต์พบเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับอายุที่ เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะเพศชาย ส่วนในเพศหญิงพบได้เพิ่มขึ้น หลังจากหมดประจำเดือนและโรคเกาต์ มักพบร่วมกับภาวะ บางอย่างเช่น ภาวะอ้วน ไชมันในเลือดสูง เบาหวาน ความดันโลหิตสูงและโรคหลอดเลือด atherosclerosis อย่างไรก็ตามโรคเกาต์เองก็สามารถเกิดได้ภายใต้การรักษาด้วยยา บางชนิด ซึ่งยาดังกล่าวจะมีบทบาททำให้เพิ่มระดับกรดยูริก ในกระแสเลือดซึ่งเป็นต้นเหตุให้เกิดโรคเกาต์ โดยยาอาจมีผล ต่อการเพิ่มการสร้างกรดยูริกหรือมีผลลดการขับกรดยูริก ออกที่ไต (ตารางที่ 5)

ในผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องได้รับยาดังกล่าว (ตารางที่ 5) ควรได้รับการติดตามระดับกรดยูริกในเลือดและประเมินความ เสี่ยงต่อโอกาสเกิดโรคเกาต์รวมทั้งนิวโรจากกรดยูริก

ตารางที่ 5 ยาที่เพิ่มระดับกรดยูริกในกระแสเลือด

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

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

โรคหลอดเลือดอักเสบจากยา (drug induced vasculitis)

ยาที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดอักเสบนั้น (ตารางที่ 6) พบได้ ไม่บ่อยอาการและอาการแสดงก็มักไม่รุนแรงเท่าโรคหลอดเลือด ออักเสบที่เกิดขึ้นเอง กลไกการเกิดหลอดเลือดอักเสบนั้นยังไม่ ทราบชัดเจนแต่มีรายงานว่าอาจเกิดได้จากยา มีผลกระตุ้น ภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immune-mediated disorder)²²⁻²³

หลอดเลือดอักเสบจากยาอาจเกิดได้ตั้งแต่ภายหลังได้ รับยาจนถึงหลายปีและอาจเกิดที่ขนาดของยาเท่าใดก็ได้ มี รายงานว่ามีการเกิดหลอดเลือดอักเสบภายหลังจากการได้รับยา propylthiouracil มาแล้ว 8 ปี²⁴ ผู้ป่วยที่มีอาการหลอดเลือด ออักเสบจากยาจะตรวจพบ antineutrophilic cytoplasmic

antibody ให้ผลบวก โดยมีการติดสีแบบล้อมรอบนิวเคลียส (perinuclear) อาการส่วนใหญ่มักหายไปเองภายหลังจาก หยุดยา แต่ในผู้ป่วยบางรายที่มีอาการรุนแรงโดยเฉพาะ ผู้ป่วยที่เกิดภาวะหลอดเลือดอักเสบจากยา propylthiouracil อาจต้องได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกัน ไสโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide)

โรคหนังแข็งจากยา (drug induced scleroderma)

เช่นเดียวกับโรคหลอดเลือดอักเสบจากยา คือ กลไก การเกิดโรคหนังแข็งจากยานั้นยังไม่ทราบชัดเจน ยาที่ทำให้ เกิดโรคหนังแข็งแสดงดังตารางที่ 7

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.)¹¹

ตารางที่ 7 ยาที่ทำให้เกิดโรคหนังแข็ง

ยาที่ทำให้เกิดโรคหนังแข็ง
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.)¹¹

ผู้ป่วยที่ได้รับยาดังกล่าวจะมีผิวหนังตึงแข็ง โดยเฉพาะที่นิ้ว บางรายมีอาการปลายนิ้วซีดเขียวร่วมด้วยเวลาอากาศเย็น ผู้ป่วยน้อยรายที่จะมีอาการของอวัยวะภายในร่วมด้วย ส่วนใหญ่อาการดีขึ้นและหายได้เองภายหลังหยุดยาที่เป็นต้นเหตุ²⁵ ส่วนใหญ่ตรวจพบ ANA ให้ผลบวก บางรายตรวจพบ anti-topoisomerase หรือ anti-SCL 70 ให้ผลบวกด้วย²⁶

สรุป

ผู้สูงอายุเป็นวัยที่มีความเสี่ยงที่ต้องได้รับยา เนื่องจากผู้สูงอายุมักมีโรคประจำตัวที่ต้องใช้ยาชนิดต่างๆ และบางคนต้องได้รับการรักษาด้วยยาหลายชนิดซึ่งยาอาจมีผลต่อระบบต่างๆ ของร่างกายไม่เพียงแต่ระบบกล้ามเนื้อและข้อเท่านั้น ดังนั้น การพิจารณาเลือกให้ยาในผู้สูงอายุควรพิจารณาถึงความจำเป็นในการใช้และควรใช้ในขนาดที่น้อยที่สุดที่จะสามารถควบคุมโรคได้ อีกทั้งภายหลังจ่ายยาให้ผู้ป่วยสูงอายุควรมีการติดตามเฝ้าดูอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากยาที่รักษา

เอกสารอ้างอิง

- Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, 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.

9. Rosenson RS. Cholesterol lowering in diabetes: new evidence supports aggressive LDL-C targets. *Postgrad Med* 2005; 117: 17-20.
10. Daugird AJ, Crowell K. Do statins cause myopathy?. *J Fam Pract* 2003; 52: 973-6.
11. Quiceno GA, Cush JJ. Iatrogenic rheumatic syndromes in the elderly. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33: 123-34.
12. 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.
13. Farne JA. Statin and myotoxicity. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 96-100.
14. 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.
15. Yung RI, Richardson BC. Drug-induced lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 61-86.
16. Buyon JP. Drug-related Lupus. *Primer on the rheumatic diseases*. 12th ed. The Arthritis Foundation Atlanta (GA) 2001: 345.
17. Maxwell D, Silver R. Laryngeal manifestations of drug induced lupus. *J Rheumatol* 1987; 14: 375-7.
18. Turgeon PW, Slamovits TL. Scleritis as the presenting manifestation of procainamide-induced lupus. *Ophthalmology* 1989; 96: 68-71.
19. Asherson RA, Zulman J, Huges GR. Pulmonary thromboembolism associated with procainamide induced lupus syndrome and anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 232-5.
20. Wing SS, Fantus IG. Adverse immunological effects of antithyroid drugs. *CMAJ* 1987; 136: 12-7.
21. Cush JJ, Kavanaugh AF. Drug-induced lupus. In: Cush JJ, Kavanaugh AF, eds. *Rheumatology diagnosis and therapeutics*. Philadelphia: Williams & Wilkins Baltimore (MD), 1999: 193-7.
22. ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 130-47.
23. Doyle MK, Cuellar ML. Drug-induced vasculitis. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2: 401-9.
24. 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.
25. Hausteine UF, Haupt B. Drug-induced scleroderma and sclerodermiform conditions. *Clin Dermatol* 1998; 16: 353-66.
26. Bith L, Brogan MD, Olsen NJ. Drug-induced rheumatic syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 76-80.
27. วัชรวิไล ลิ้มปณสิทธิกุล, อรณี ตั้งเฝ้า. ใน: สมชาย เขี่ยมอ่อง, อุทิศ ดีสมโชค, บรรณานิการ. SLE. กรุงเทพมหานคร: Text and journal publication Co., Ltd, 2544: 311-22.

