

Diarrhea and Proximal Muscle Weakness

ศก.อุว.สมศักดิ์ เกียมเก่า

สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้ป่วยหญิงอายุ 70 ปี ที่อยู่ จังหวัดขอนแก่น

อาการสำคัญ : แขนขาอ่อนแรงมาประมาณ 1 สัปดาห์

อาการเจ็บป่วยปัจจุบัน: 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการปวดข้อเข้าซ้ายมากกว่าขวา ไม่มีอาการบวม แดง ร้อน ไปพบแพทย์ที่คลินิก แพทย์ส่งตรวจเลือดพบระดับกรดยูริกสูง 8 มก/ดล. ไตทำงานลดลง Cr เท่ากับ 2.0 mg/dl และมีภาวะไขมันในเลือดสูง total cholesterol 280 mg/dl จึงให้การวินิจฉัยเป็นโรคเกาต์ ให้ยา colchicine ทาน 1 เม็ด 3 เวลาหลังอาหาร และยา simvastatin 20 มก/วัน หลังทานยาได้ 2 วันมีอาการถ่ายเหลวเป็นน้ำ ไม่มีมูกเลือด ไม่มีไข้ ไม่มีอาเจียน ได้ไปพบแพทย์อีกครั้ง ได้รับยา norfloxacin มาทาน แต่อาการไม่ดีขึ้น ญาติจึงพามาพบแพทย์ที่คลินิกอีกครั้ง และได้รับการตรวจเลือดซ้ำ

ประวัติอดีต: ไม่มีโรคประจำตัวใดๆ ไม่มีประวัติแพ้ยา

Physical examination:

Vital sign: BP 130/80 mmHg, BT 37 C, RR 18/min, PR 80/min

HEENT: not pale, no icteric sclera, thyroid gland not enlarge, no cervical enlargement

Heart and lung: normal

Abdomen: no organomegaly, no sign of chronic liver disease

Extremities: crepitus of both knees, no abnormal skin lesion

Neurological examination

Conscious: fully of consciousness

Speech: normal

Gait: difficult to walk due to proximal muscle weakness

Cranial nerve: within normal limit all CN

Motor: normal muscle tone, proximal muscle weakness grade III/V

Sensory: normal sensation

DTR: 1+ all

BBK and clonus: normal respond

จากยา colchicine และ simvastatin induced myopathy และ neuropathy

สรุปปัญหาผู้ป่วย

- 1. Proximal muscle weakness
- 2. History of colchicine and simvastatin used
- 3. History of renal insufficiency, watery diarrhea

ผู้ป่วยหญิงเริ่มมีอาการปวดข้อเข่าและถูกวินิจฉัยเป็นโรคเกาต์เพราะตรวจพบกรดยูริกสูง ทั้งๆที่ไม่มีลักษณะทางคลินิกของโรคเกาต์ หลังจากรับยา colchicine มีอาการท้องเสีย ซึ่งน่าจะเกิดจากฤทธิ์ยา colchicine ซึ่งอาจเกิดภาวะ hypokalemia, และ renal impairment มากขึ้นจากการเกิด diarrhea เมื่อเกิดภาวะ hypokalemia ร่วมกับภาวะ colchicine induced myopathy ร่วมกับ neuropathy ก็ทำให้เกิดอาการอ่อนแรงแบบ proximal muscle weakness และตรวจร่างกายจะพบการลดลงของ deep tendon reflex ได้ นอกจากนี้อาจเกิดจากการได้ยา simvastatin ซึ่งอาจก่อให้เกิด myopathy ได้

ผลการตรวจระดับ CK พบว่ามีค่าสูงขึ้น 1250 U/L และ K เท่ากับ 3.0 mEq/L การรักษาจึงได้แนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยา colchicine และ simvastatin แก้ไขภาวะ hypokalemia อาการผู้ป่วยค่อยๆ ดีขึ้นใน 2 สัปดาห์ จึงสรุปได้ว่าสาเหตุของอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงในผู้ป่วยรายนี้เกิด

วิจารณ์

ภาวะ colchicine และ simvastatin induced myopathy และ neuropathy เป็นภาวะ iatrogenic condition ที่เกิดขึ้นโดยไม่ได้ตั้งใจ เพราะเกิดจากการที่แพทย์ได้ให้ยาดังกล่าวเพื่อรักษาอาการผดผกติ แต่ยานั้นส่งผลให้ผู้ผู้ป่วยมีความผดผกติเกิดขึ้น ถึงแม้จะพบได้ไม่บ่อยก็ตาม แต่ก็ เป็นภาวะที่ไม่ควรที่จะเกิดถ้าเรามีความระมัดระวังในการรักษาหรือการใช้ยาดังกล่าวให้มากขึ้น

ภาวะ colchicine induced myopathy และ neuropathy นั้น พบกรณีที่ผู้ป่วยเพิ่งได้รับยา colchicine ขนาดสูงในการรักษา acute gouty attack เช่น 1 เม็ด 3 เวลา หรือ 1 เม็ดทุก 6 ชั่วโมง จนส่งผลให้ผู้ผู้ป่วยมีภาวะ acute watery diarrhea และเกิดภาวะ myopathy ตามมา ซึ่งผู้ป่วยอาจมีอาการปวดหรือไม่ปวดกล้ามเนื้อเนื้อก็ได้ และอาจพบร่วมกับ neuropathy ร่วมด้วย โดยจะพบว่า การตรวจ deep tendon reflex ลดลงหรือไม่มี การตอบสนอง (absent reflex) ภาวะที่อาจส่งเสริมให้เกิดภาวะ colchicine induced myopathy ได้แก่ ผู้สูงอายุ ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ภาวะ hypokalemia การได้รับยา simvastatin หรือกลุ่มยาลดไขมัน HMG-CoA reductase inhibitor ร่วมด้วย

ในทางปฏิบัตินั้น ผมมีความเห็นว่าเราต้องพิจารณาถึงข้อบ่งชี้ของการใช้ยา colchicine ก่อนเสมอ เพราะปัญหาที่พบบ่อยๆ คือ การเริ่มให้ยา colchicine โดยที่ไม่เป็นไปตามข้อบ่งชี้ เช่น ผู้ป่วยมีอาการปวดข้อเข่า 2 ข้าง ตรวจพบ crepitation ที่เข่าทั้ง 2 ข้าง ลักษณะเข้าได้กับภาวะข้อเข่าเสื่อมมากที่สุด เพียงแต่ตรวจพบภาวะ hyperuricemia ร่วมด้วย แพทย์ก็มักจะให้ยา colchicine เพราะเข้าใจว่าผู้ป่วยมีอาการของ acute gouty attack กรณีต่อมาผู้ป่วยเป็นโรคเกาต์จริง แต่การเริ่มยา colchicine นั้นแพทย์ไม่ได้แนะนำว่าเมื่อทานยาแล้วจะมีภาวะท้องเสียเกิดขึ้นได้ ผู้ป่วยก็ทานยา colchicine อย่างต่อเนื่องถึงแม้จะมี acute diarrhea ก็ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะ hypokalemia และอาจเกิดภาวะ pre-renal azotemia ได้ ส่งเสริมให้เกิดภาวะ colchicine induced myopathy ได้ง่ายขึ้น

กรณีที่ผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับยา colchicine และ simvastatin ร่วมกันนั้นเป็นสิ่งที่ต้องมีความระมัดระวังและเฝ้าติดตามผลแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้น เพราะยาทั้ง 2 มีการ metabolized ผ่าน cytochrome P450 CYP3A4 ทำให้มีการสะสมของระดับยาทั้ง 2 ชนิดสูงขึ้น จึงเกิดผลแทรกซ้อนได้ง่ายขึ้น ต้องมีการติดตามอาการผิดปกติ ตรวจเลือดเพื่อประเมินความผิดปกติ และที่สำคัญต้องแนะนำผลเสียหรืออาการผิดปกติที่อาจพบได้หลังจากทานยาดังกล่าว เพื่อให้ผู้ป่วยจะได้ทราบว่าอาการผิดปกติแบบใดบ้างที่อาจเกิดขึ้น และอาการผิดปกติแบบใดที่ควรหยุด

ยาและรีบมาพบแพทย์ จริงแล้วถ้ามีความจำเป็นต้องใช้ยาลดไขมันในผู้ป่วยที่มีภาวะ renal insufficiency และ gout ร่วมด้วยนั้น ยาลดไขมันที่ปลอดภัยกว่าคือ fluvastatin เพราะไม่ได้มีการ metabolized ผ่าน cytochrome P450 เหมือน simvastatin

ภาวะ colchicine induced myopathy นั้นอาจรุนแรงจนเกิดภาวะ rhabdomyolysis ได้ ดังนั้นการใช้ยา colchicine ตามคำแนะนำกรณี acute gouty attack นั้น เริ่มต้นให้ยา colchicine 1-2 เม็ด และให้อีก 1 เม็ดทุกชั่วโมงจนกระทั่งอาการดีขึ้น หรือมีภาวะแทรกซ้อนคือท้องเสีย ก็ควรหยุดและให้ยาต่อเพียงวันละ 1 เม็ด เพื่อควบคุมอาการของ acute gouty attack และต้องทราบว่ายา colchicine นั้นต้องมีการปรับขนาดของยากรณีผู้ป่วยมีภาวะตับทำงานบกพร่อง และกรณีเป็น renal impairment นั้นต้องมีการปรับยาตาม GFR คือ ผู้ป่วยที่มีค่า GFR 30- 59 ml/min ให้ยา colchicine ขนาด 0.5-0.6 mg, ถ้า GFR น้อยกว่า 30 ml/min ให้ยา colchicine 0.5-0.6 mg ทุกๆ 2-3 วัน และถ้า GFR ต่ำกว่า 15 ml/min ไม่ควรให้ยา colchicine

สรุป

ภาวะ colchicine induced myopathy นั้นเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย เป็นภาวะที่สามารถป้องกันไม่ให้เกิดขึ้นได้ถ้าแพทย์มีความระมัดระวังในการให้ยา colchicine อย่างมีเหตุผลและใช้ยาดังกล่าวอย่างเหมาะสม มีข้อควรระวังในผู้ป่วยที่

มีภาวะไตทำงานบกพร่อง และได้รับยาลดไขมัน simvastatin ร่วมด้วย

บรรณานุกรม

1. Altman A, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Colchicine-induced rhabdomyolysis. *Clin Rheumatol* 2007 ;26:2197-9.
2. Cocco G, Chu DC, Pandolfi S. Colchicine in clinical medicine. A guide for internists. *Eur J Intern Med* 2010; 21:503-8.
3. Hsu WC, Chen WH, Chang MT, et al. Colchicine-induced acute myopathy in a patient with concomitant use of simvastatin. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25:266-8.
4. Justiniano M, Dold S, Espinoza LR. Rapid onset of muscle weakness (rhabdomyolysis) associated with the combined use of simvastatin and colchicine. *J Clin Rheumatol* 2007;13:266-8.
5. Lo YC, Lin KP, Lin CY, et al. Fatigue as the only clinical manifestation of colchicine induced myopathy. *Acta Neurol Taiwan* 2010;19:184-8.
6. Quiceno GA, Cush JJ. Iatrogenic rheumatic syndromes in the elderly. *Rheum Dis Clin North Am* 2007 ;33:123-34.
7. Torgovnick J, Sethi N, Arsur E. Colchicine and HMG Co-A reductase inhibitors induced myopathy-a case report. *Neurotoxicology* 2006 ;27:1126-7.