

Halogenated hydroxyquinolines

อำนาจ ศรีรัตนบัลล์*

ในแพทยสภาสารฉบับเดือนธันวาคม 2516 มีเรื่องนำรัฐเกี่ยวกับการประกอบวิชาชีพเวชกรรม²¹ ที่ได้จากจดหมายเวียนขององค์การอนามัยโลกแจ้งให้ทราบว่าประเทศสมาชิกบางประเทศได้กำหนดข้อห้ามและข้อแนะนำการใช้ยาประเภท halogenated hydroxyquinolines เพราะมีหลักฐานว่ายาประเภทนี้อาจจะก่อให้เกิดอาการข้างเคียงที่ร้ายแรงได้

เนื่องจากยาประเภท halogenated hydroxyquinolines เป็นยาที่ใช้กันแพร่หลายและมีอยู่ในผลิตภัณฑ์ยาหลายชนิดในประเทศไทย จึงเป็นเรื่องที่น่าสนใจ บทความนี้จะได้ทบทวนคุณและโทษของยาประเภทนี้ไว้เพื่อพิจารณา

Halogenated hydroxyquinolines ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย¹ มีอยู่ 3 ชนิดด้วยกันคือ

1. Iodochlorhydroxyquinoline เป็นตัวยามีอยู่ในผลิตภัณฑ์ดังต่อไปนี้ คือ ASD Powder, Colosan, Dysentrol, Enteromycin, Enterovioform, Entox, Kaoquin Formula, Mebinol, Mebinol Complex, Mexaform, Mexase, Oletrol, Reostop, Unidys Compound

2. Diiodohydroxyquinoline เป็นตัวยามีอยู่ในผลิตภัณฑ์ดังต่อไปนี้ คือ Diiodoquin, Jodentero, Neomobin, Quadrex, Quidocycline

3. Broxyquinoline เป็นตัวยามีอยู่ในผลิตภัณฑ์ดังต่อไปนี้ คือ Diromo, Fenilor Compound, Intestopan

ในบรรดาทั้งสามชนิดนี้ ชนิดที่รู้จักและใช้กันแพร่หลายกว่าชนิดอื่น คือ Iodochlorhydroxyquinoline ซึ่งมีชื่อทาง generic ว่า Clioquinol แต่รู้จักกันแพร่หลายในนามของ Entero-Vioform ในบทความนี้จึงจะกล่าวถึง Iodochlorhydroxyquinoline เป็นส่วนใหญ่

ตามประวัติ² Iodochlorhydroxyquinoline เป็นยาผงใส่แผลเช่นเดียวกับ Iodoform ต่อมาเมื่อมีผู้พบว่า Chiniofon ใช้ได้ผลสำหรับ intestinal amebiasis จึงมีผู้ทดลองใช้ Iodochlorhydroxyquinoline ซึ่งเป็น 8-hydroxyquinoline derivative เช่นเดียวกับ Chiniofon ก็พบว่าใช้ได้ผลดีสำหรับ intestinal amebiasis โดยมีรายงานตั้งแต่ปี 1933 เป็นต้นมา นอกจากนี้ยานชนิดนี้ยังใช้ได้ผลสำหรับรักษาโรคพยาธิ

* หน่วยระบบทางเดินอาหาร แผนกอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เกิดจาก *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Trichophyton* และ *mixed bacteria* และยังใช้รักษาโรคผิวหนังบางชนิดรวมทั้ง *acrodermatitis enteropathica* อย่างไรก็ตามการใช้ *Iodochlorhydroxyquinoline* ที่แพร่หลายที่สุดเป็นการใช้นอกตำรา คือใช้ในการบดองกันและรักษาอาการท้องเดินทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งในโรคที่เรียกว่า *Travellers' diarrhea*² ซึ่งเป็นโรคที่เกิดกับผู้ที่เดินทางไปต่างประเทศหลังจากที่เดินทางไปถึงไม่นานนัก ลักษณะของโรคประกอบด้วยอาการท้องเดิน คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ปวดท้อง และบางครั้งมีไข้ อาการจะเป็นอยู่ 1-2 วันก็หาย สาเหตุของโรคยังไม่ทราบชัด แต่ในปัจจุบันมีหลักฐานบ่งว่าส่วนใหญ่ น่าจะเกิดจาก *enterotoxin-producing Escherichia coli*¹³ นอกจากนี้ยังนิยมใช้สำหรับรักษาอาการท้องเดินที่ไม่ทราบสาเหตุอื่น ๆ อีกด้วยและเข้าใจกันว่าเป็นยาที่ไม่มียันตรายจึงเคยมีวางจำหน่ายเกือบทั่วโลกโดยไม่ต้องมีใบสั่งของแพทย์ก็ซื้อได้

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1955 ในประเทศญี่ปุ่น มีผู้ป่วยเป็นโรคที่คิดว่าไม่เคยพบมาก่อน เรียกชื่อว่า *sub-acute myelo-optic neuropathy (S.M.O.N.)* เป็นกลุ่มอาการประกอบด้วย *sensory* และ *motor disturbances* ของ *lower extremities* และมี *visual disturbance* จนอาจถึงขั้น *optic*

atrophy รวมแล้วมีผู้ป่วยด้วยโรคนี้ในญี่ปุ่นประมาณ 10,000 ราย¹⁵ ผู้ป่วยส่วนมากมีประวัติรับประทานยา *Iodochlorhydroxyquinoline* และอาการดีขึ้นเมื่อเลิกรับประทานยา *Iodochlorhydroxyquinoline* แต่ก็มีมารายที่มี ความพิการทางประสาทเหลืออยู่ เนื่องจากมีหลักฐานโดยเฉพาะอย่างยิ่งทางระบาดวิทยา ทำให้เชื่อว่าโรคนี้อาจจะมีสาเหตุมาจากการใช้ยา *Iodochlorhydroxyquinoline* รัฐบาลญี่ปุ่นจึงห้ามการจำหน่ายยาประเภทนี้ ตั้งแต่เดือนตุลาคม ค.ศ. 1970

หลังจากนั้นก็เริ่มมีรายงานผู้ป่วย *S.M.O.N.* จากประเทศอื่น เช่น มีรายงานผู้ป่วย 4 ราย จากออสเตรเลีย เกิดอาการแบบเดียวกับ *S.M.O.N.* ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น และทั้ง 4 ราย เกิดอาการหลังจากใช้ยา *Iodochlorhydroxyquinoline* มาเป็นเวลานาน *Australian Drug Evaluation Committee* เห็นว่าแม้จะยังไม่สามารถบอกได้ชัดแจ้งว่า *Iodochlorhydroxyquinoline* เป็นสาเหตุโดยตรงของโรค *S.M.O.N.* ก็เห็นสมควรแนะนำให้จัดยาประเภทนี้เป็นยาที่จำหน่ายได้ตามใบสั่งของแพทย์เท่านั้น²⁰ ต่อมาก็มียารายงานผู้ป่วยจากออสเตรเลียอีก 6 ราย¹¹ ประเทศอื่น ๆ ก็มียารายงานผู้ป่วยที่ได้รับยา *halogenated hydroxyquinolines* ซึ่งส่วนมากเป็น *Iodochlorhydroxyquinoline* แล้วเกิด *S.M.O.N.* ได้แก่

ประเทศเยอรมันนี สวิตเซอร์แลนด์ อังกฤษ เนเธอร์แลนด์ ออสเตรีย สหรัฐ⁸ และสวีเดน¹⁸

สำหรับประเทศสวีเดนมี halogenated hydroxyquinolines จำหน่ายโดยไม่ต้องมีใบสั่งของแพทย์มาเป็นเวลาประมาณ 20 ปี ส่วนมากใช้สำหรับ unspecific gastroenterocolitis ทั้งในด้านป้องกันและรักษา เมื่อปี ค.ศ. 1968 มีรายงานจาก controlled investigation ของการใช้ halogenated hydroxyquinoline สำหรับป้องกันโรคท้องเดินในกลุ่มผู้ที่เดินทางไปยุโรป ภาคใต้พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา halogenated hydroxyquinoline เกิด salmonellosis ร้อยละ 28 ซึ่งสูงกว่ากลุ่ม controlled ซึ่งเกิด salmonellosis เพียงร้อยละ 17 เข้าใจว่ายา halogenated hydroxyquinoline ทำลาย normal intestinal flora ทำให้ pathogenic bacteria ขยายตัวได้ง่าย นอกจากนี้หลังจากที่มีรายงานเรื่อง S.M.O.N. จากประเทศญี่ปุ่นแล้วก็มีผู้รายงานผู้ป่วยในสวีเดน 2-3 ราย และเมื่อพิจารณาว่า Department of Drug ของสวีเดนเคยศึกษาการใช้ยาประเภท halogenated hydroxyquinolines แล้วไม่พบว่ามีการศึกษาที่รัดกุมพอเชื่อถือได้ที่จะสนับสนุนว่ายาประเภทนี้มีประโยชน์ในการรักษาอาการท้องเดินเฉียบพลันที่ไม่ทราบสาเหตุ ทั้งยังอาจจะทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่มีอันตราย Board of Drugs ของสวีเดน จึงได้จำกัดข้อบ่ง

ใช้ของ halogenated hydroxyquinoline ไว้เฉพาะโรค acrodermatitis enteropathica โดยไม่ต้องมีใบสั่งของแพทย์ด้วย¹⁸

ทาง Department of Health ของประเทศนิวซีแลนด์¹⁹ ได้ให้คำแนะนำ เช่นเดียวกับทางอังกฤษว่า การใช้ halogenated hydroxyquinoline รับประทานเพื่อการป้องกันในผู้ใหญ่ การให้ยาในช่วงเวลาหนึ่งไม่ควรเกิน 7 กรัม เช่นวันละ 0.5 กรัม ไม่เกิน 2 สัปดาห์ ในรายท้องเดินเฉียบพลันอาจใช้ขนาดสูงขึ้น แต่ไม่ควรให้เกิน 3 วัน กระทรวงสาธารณสุขของประเทศเนเธอร์แลนด์ก็ได้จัดให้ halogenated hydroxyquinolines เป็นยาที่จำหน่ายได้เฉพาะเมื่อมีใบสั่งของแพทย์¹⁷

Halogenated hydroxyquinolines จะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด S.M.O.N. หรือไม่ว่ามีทั้งผู้แสดงหลักฐานสนับสนุน และคัดค้านดังนี้

จากการศึกษาผู้ป่วย S.M.O.N. 171 รายในญี่ปุ่น¹⁵ พบว่า 166 ราย (96%) ด้รับยา Iodochlorhydroxyquinoline ก่อนที่จะเกิดอาการ จากการศึกษาผู้ป่วยที่กำลังรับยา Iodochlorhydroxyquinoline เพื่อรักษาอาการทางระบบทางเดินอาหารจำนวน 263 ราย พบว่า 44 ราย (16.7%) มีอาการและการตรวจพบทางระบบประสาทมีลักษณะเข้าได้กับ S.M.O.N. แต่ในกลุ่มผู้ป่วยอีก 766 ราย ซึ่งไม่ได้รับยา Iodo-

chlorhydroxyquinoline ไม่พบอาการและการตรวจพบทางระบบประสาทที่ผิดปกติเลย นอกจากนี้เมื่อพิจารณาระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาก็พบความแตกต่างที่น่าสนใจ กล่าวคือ ในผู้ป่วย 110 รายที่ได้ใช้ยา Iodochlorhydroxyquinoline นานตั้งแต่ 14 วันขึ้นไป พบความผิดปกติทางระบบประสาทถึง 40 คน (35.4%) ในขณะที่อีก 153 ราย ซึ่งได้รับยาไม่เกิน 13 วัน พบความผิดปกติเพียง 4 ราย (2.6%) หลักฐานอีกประการหนึ่งก็คือ หลังจากที่มีการห้ามจำหน่าย Iodochlorhydroxyquinoline แล้ว อัตราการเกิดโรค S.M.O.N. ในประเทศญี่ปุ่นก็ลดลงอย่างชัดเจน¹⁵ แต่ก็มีผู้แย้งว่าอัตราการเกิดโรคได้ลดลงอย่างชัดเจนแล้ว ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม 1969 ซึ่งเป็นเวลาก่อนหน้าที่จะมีการห้ามจำหน่ายยาถึงหนึ่งปี¹² และต่อมาก็มีผู้รายงานว่าสามารถแยก virus ได้จากอุจจาระและน้ำไขสันหลังของผู้ป่วย S.M.O.N.⁷ และ virus นี้เมื่อฉีดเข้าไปในสมองของหนูก็ทำให้เกิดโรคคล้าย S.M.O.N. ในหนูได้⁶ แต่ในขณะเดียวกันก็มีรายงานว่า Iodochlorhydroxyquinoline ทำให้เกิด myelo-optic neuropathy ในสัตว์ทดลองได้¹⁴ ฉะนั้นในขณะนี้จึงยังหาข้อยุติในเรื่องนี้ให้แน่ชัดไม่ได้

อย่างไรก็ตามเมื่อ halogenated hydroxyquinoline อาจทำให้เกิดโทษได้ ก็ควรจะได้พิจารณาในแง่ประโยชน์ของยาประเภทนี้บ้าง

มีรายงานที่น่าเชื่อถือและชี้ให้เห็น ประโยชน์ของ Iodochlorhydroxyquinoline อย่างเด่นชัดเพียงชิ้นเดียว คือการใช้ Iodochlorhydroxyquinoline ในการป้องกันและรักษา amebiasis และ shigellosis³ ซึ่งใช้ได้ผลดีเป็นเวลาหลายปีในเด็กประมาณ 4,000 คนในสถานเลี้ยงเด็กบุญญาอ่อน รายงานนี้ช่วยยืนยันประโยชน์ในโรค intestinal amebiasis และชี้ให้เห็นประโยชน์ในโรค shigellosis เพิ่มขึ้น

สำหรับการป้องกัน Travellers' diarrhea ซึ่งนิยมใช้แพร่หลายทั้งในยุโรป และอเมริกานั้น มีรายงานเพียงชิ้นเดียวว่าได้ผลดี แต่ก็เป็นการศึกษาของ บริษัท CIBA ผู้ผลิต Entero Vioform¹⁰ และเป็นรายงานที่มีผู้วิจารณ์ว่า วิธีการศึกษาไม่ดีพอ²⁰ การศึกษาของผู้อื่น เช่น Kean et al.⁹ พบว่า Entero Vioform ได้ผลไม่ดีกว่า placebo

ในด้านการป้องกันและรักษาอาการท้องเดินที่ไม่ทราบสาเหตุโดยทั่วไป ได้กล่าวแล้วว่า Department of Drug ของสวีเดนได้ทบทวนรายงานแล้วไม่พบว่ามีรายงานที่ได้ทำการศึกษารักคุมพอที่จะเชื่อถือได้ ที่สนับสนุนประโยชน์ของ halogenated hydroxyquinolines¹⁸ อย่างไรก็ตามมีรายงานที่เป็น controlled study จาก Honduras¹⁶ ว่าเมื่อให้ Iodohydroxyquinoline

ในรูปของ Mexaform (ประกอบด้วย Iodo-hydroxyquinoline 200 mg + phanquone 20 mg + oxypenonium 2 mg กับเด็กอายุ 6 เดือน ถึง 6 ปี สามารถลดอัตราการเกิดอาการท้องเดิน ได้ดีกว่า metronidazole และดีกว่า placebo แต่เมื่อพิจารณาครุรายงานแล้วมีข้อน่าสังเกตว่า ยาที่ใช้มี oxypenonium ซึ่งเป็น anticholinergic อยู่ด้วย อาจจะเป็นตัวที่ทำให้อาการท้องเดินดีขึ้น อีกประการหนึ่ง แม้ว่า Mexaform จะลดอาการท้องเดินได้ดีกว่า placebo (5.8% เทียบกับ 2.1%) แต่เมื่อเทียบกับการที่ล้าพัง placebo ก็ลดอัตราการเกิดอาการท้องเดินจากร้อยละ 19 เหลือร้อยละ 5.8 แล้วไม่มากนัก ประการสุดท้าย การศึกษานี้เป็นแบบ "single blind" คือผู้ให้ยาและผู้ประเมินผลเป็นคนเดียวกันและรู้ว่าผู้ป่วยกำลังได้รับยาอะไร อาจจะมีอคติได้ง่าย

ในด้านการศึกษาโรคท้องเดินที่ไม่ทราบสาเหตุมี controlled trial จาก Panama⁵ ในผู้ป่วย 112 ราย ที่แบ่งผู้ป่วยโดยไม่เลือกเป็น 3 กลุ่ม รักษาด้วย Lactose placebo, Iodochlorhydroxyquinoline และ Neomycin + Kaolin + Pectin พบว่าผู้ป่วยอาการดีขึ้น ร้อยละ 92, 85 และ 93 ตามลำดับ ซึ่งไม่มีมีความแตกต่างกัน โดยนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อได้พิจารณาถึงประโยชน์และอันตรายที่ อาจเกิดจากการใช้ยาประเภท halogenated hydroxyquinoline แล้วผู้วิจัยคาดว่าน่าจะ สามารถใช้ยาประเภทนี้ได้ถูกต้องยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Chay SH (Editor) : Thailand index of medical specialties. Singapore, Scientific Publications. Vol. 2: November 1974
2. Editorials: Diarrhea of travelers. JAMA 180:402, 62
3. Gholz LM, Arons WL : Prophylaxis and therapy of amebiasis and shigellosis with iodochlorhydroxyquin. Am J Trop Med Hyg 13:396-401, 64
4. Goodman LS, Gilman A : The pharmacological basis of therapeutics. London, The Macmillan Company, 1970 p 1137
5. Hoekenga MT : Observations on treatment of infant diarrhea in Panama. Am J Trop Med Hyg 8:148-50, 59
6. Inoue YK : The etiology of S.M.O.N. Lancet 2:868-9, 71
7. Inoue YK, Nishibe Y, Nakamura Y : Virus associated with S.M.O.N. in Japan. Lancet 1:853-4, 71
8. Kean BH : Subacute myelo-optic neuropathy. A probable case in the United States. JAMA 220:243-4, 72
9. Kean BH, Waters SR : The diarrhea of travelers. III. Drug prophylaxis in Mexico. N Engl J Med 261 : 71-4, 59
10. Richards DA : A controlled trial in travellers' diarrhoea. Practitioner 204:822-4, 70
11. Selby G : Subacute myelo-optic neuropathy in Australia. Lancet 1:123-5, 72
12. Shimada Y, Tsuji T : Halogenated oxyquinoline derivatives and neurological syndromes. Lancet 2:41-2, 71

13. Shore EG, Dean AG, Holik KJ, et al : Enterotoxin-producing *Escherichia coli* and diarrheal disease in adult travelers : a prospective study. *J Infect Dis* 129:577-82, 74
14. Tateishi J, Kuroda S, Saito A, et al : Myeloptic neuropathy induced by clioquinol in animals. *Lancet* 2:1263-4, 71
15. Tsubaki T, Honma Y, Hoshi M : Neurological syndrome associated with clioquinol. *Lancet* 1:696-7, 71
16. Villarejos VM, Rodriguez-Aragones A, Nickle M, et al : Chemoprophylaxis of diarrhea. *Am J Trop Med Hyg* 20:602-7, 71
17. W.H.O. : Drug information. No. 104:24 July 1972
18. W.H.O. : Drug information. No. 105:11 August 1972
19. W.H.O. : Drug information. No. 107:5 September 1972
20. Wolfe MS, Mishtowt GI : Entero-Vioform in travelers' diarrhea. *JAMA* 220:275-6, 72
21. กรุงไกร เจนพาณิชย์ : เรื่องน่ารู้เกี่ยวกับการประกอบวิชาชีพเวชกรรม แพทยสภาสาร 2:909-12, 73