

## แผลในหลอดอาหารจากยาปฏิชีวนะด็อกซิซัยคลิน : รายงานผู้ป่วย 1 รายและทบทวนวารสาร

สมชาย เหลืองจาร์, พบ.\*

วงศ์ วสุชานน, พบ.\*\*

### บทคัดย่อ

ยาปฏิชีวนะด็อกซิซัยคลิน เป็นหนึ่งในยาที่พบบ่อยว่าทำให้เกิดหลอดอาหารอักเสบหรือแผลในหลอดอาหาร โดยผู้ป่วยจะมาด้วยอาการกลืนเจ็บ, ปวดหลังกระดูกสันอกหรือกลืนลำบาก วัตถุประสงค์ของการรายงานนี้เพื่อนำเสนอผู้ป่วย 1 ราย เป็นหญิงไทยโสด อายุ 22 ปี มาด้วยอาการสำคัญ คือ กลืนแล้วเจ็บหน้าอกมา 5 วันก่อนมาโรงพยาบาล หลังจากได้รับประทานยาปฏิชีวนะด็อกซิซัยคลิน ได้รับการรักษาแล้วไม่ดีขึ้น ตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นปกติ มีเพียงอาการกลืนแล้วเจ็บและอาเจียนตลอด ได้ตรวจสอบกล้องทางเดินอาหารส่วนบน พบว่ามีแผลชนิดเฉียบพลันอยู่ที่บริเวณหลอดอาหารส่วนกลาง ได้ให้การวินิจฉัยว่าเกิดแผลในหลอดอาหารจากยาด็อกซิซัยคลิน

**Abstract :** **Doxycycline Induced Esophageal Ulcer : a Case Report and Literature Review.**

Somchai Luangjaru, MD., Warong Wasuchanon, MD.

Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima, 30000

*Nakhon Rach Med Bull 2003; 27; 185-90.*

Doxycycline is one of the common drugs which can cause esophagitis and ulcer. Common symptoms are odynophagia, retrosternal pain, an or dysphagia. Aim of this paper is to report one case esophageal ulcer presumably induced by doxycycline. The case was young Thai woman with complaint of painful swallowing 5 days and 1 day after doxycycline ingestion. Her painful swallowing and vomiting were not improved with symptomatic treatment. Physical examination and basic laboratory investigations were normal. Upper GI endoscopy revealed acute ulcer at middle part of esophagus. Final diagnosis was Doxycycline-induced esophageal ulcer.

\* แพทย์ประจำกลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม 30000

\*\* แพทย์พี่เลี้ยงกลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม 30000

ปัญหากลืนแล้วเจ็บ (Odynophagia) เป็นปัญหาที่พบได้ในเวชปฏิบัติ เกิดได้จากหลายสาเหตุได้แก่ หลอดอาหารอักเสบ, โรคไหลย้อนจากกระเพาะสู่หลอดอาหาร, มะเร็งของหลอดอาหาร ภาวะหนึ่งซึ่งทำให้เกิดอาการนี้ได้ โดยไม่ควรลืมนึกถึงคือ หลอดอาหารอักเสบหรือแผลที่เกิดจากยา (Medications induced esophageal ulcer)

วัตถุประสงค์ของการรายงานนี้เพื่อนำเสนอผู้ป่วย 1 ราย ที่พบได้ไม่บ่อย แต่ไม่ควรลืมนึกถึงในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการกลืนเจ็บ

#### รายงานผู้ป่วย

หญิงไทยโสด อายุ 22 ปี นักศึกษา นครราชสีมา มาด้วยอาการสำคัญ คือ กลืนแล้วเจ็บหน้าอกมา 5 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล

**อาการปัจจุบัน:** 5 วันก่อนมาโรงพยาบาล หลังตื่นนอนมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนออกมาเป็นน้ำ หลายครั้ง หลังจากนั้นมีอาการเจ็บบริเวณหน้าอกตรงกลางๆ เป็นตลอดเวลา โดยเฉพาะเวลาทานอาหาร ไม่รู้สึกติดอาการไม่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนอิริยาบถ ขับถ่ายปกติ 3 วันก่อนมาโรงพยาบาล ไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลเอกชน วินิจฉัยว่าเป็นโรคกระเพาะอาหาร ได้รับยาแก้ อาเจียน แต่อาการไม่ดีขึ้น จึงมาโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

**ประวัติอดีต:** ปฏิเสธโรคประจำตัวหรือใช้ยาประจำ ก่อนหน้านี้แข็งแรงดีมาตลอด ปฏิเสธประวัติการมีเพศสัมพันธ์

**ประวัติครอบครัว:** ปฏิเสธโรคทางกรรมพันธุ์

**ตรวจร่างกาย :**

An adolescent Thai woman, alert, not pale, no jaundice  
Vital sign: T 37<sup>0</sup> C, BP 120/80 mm. Hg, HR 70 beats/min., RR 14 beats/min.

HEENT: no oral ulcer or erosion, no oral thrust or oral

hairy leucoplakia

Heart and Lungs: within normal limit

Abdomen: soft, not tenderness, no mass, no hepatomegaly, normoactive bowel sound

Extremities: normal

#### LAB & Investigations :

CBC : Hb 13.9 g/dL Hct 38.0 vol% WBC 5,200 cells/mm<sup>3</sup> (PMN 72% L17% Eo 1%) Platelet 199,000 /mm<sup>3</sup>. normochromic normocytic RBC BUN 10.7 mg/dL Cr 0.9 mg/dL Urinalysis: Sp. gr. 1.030 pH 6.5 Alb neg Sugar neg No cell Electrolytes Na 130 mmol/L K 3.8 mmol/L HCO<sub>3</sub> 25.0 mmol/L Cl 110 mmol/L LFT: Chol 176 mg/dL Alb 4.0 mg/dL Glob 3.3 mg/dL TB 0.8 mg/dL DB 0.3 mg/dL SGOT 30 U/L SGPT 18 U/L ALP 63 U/L

#### การดำเนินโรค

หลังพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยยังคงกลืนแล้วเจ็บและอาเจียนตลอด จึงได้ตรวจเพิ่มเติมด้วยการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบน พบว่ามีแผลชนิดเฉียบพลันอยู่ที่บริเวณหลอดอาหารส่วนกลาง จึงได้ซักประวัติเพิ่มเติมพบว่า ก่อนหน้านี้ผู้ป่วยได้มีอาการตกขาวที่ช่องคลอด จึงไปพบแพทย์ที่คลินิก ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเชื้อราโพรงมดลูกอักเสบ ให้การรักษาโดยให้ยาปฏิชีวนะแคปซูลเม็คซิซิเียว มารับประทานโดยเริ่มรับประทานยาตอนช่วงค่ำ หลังจากรับประทานได้ไม่นานก็นอน และตื่นมาด้วยอาการดังกล่าวได้ตรวจสอบพบว่ายาดังกล่าวคือ doxycycline (100 mg) จึงได้ให้การวินิจฉัยผู้ป่วยรายนี้เป็น Doxycycline induced esophageal ulcer ได้ให้การรักษาด้วยยา sucralfate 4 กรัมต่อวัน อาการดีขึ้นเรื่อยๆ จนหายใน 5 วัน

จากตัวอย่างผู้ป่วยดังกล่าว เป็นผู้ป่วยที่มาด้วยอาการกลืนเจ็บ ในระยะแรกได้วินิจฉัยว่าเป็น แผลใน

กระเพาะอาหารหรือกระเพาะอาหารอักเสบ ต่อมาได้ส่งตรวจเพิ่มเติมพบเป็นแผลในหลอดอาหาร ในบทความนี้จะเป็นการรวบรวมความรู้เรื่องยาที่มีผลให้เกิดแผลในหลอดอาหาร (Medication induced esophageal ulcer)

### Medications Induced Esophageal Ulcer

ยาที่เราใช้กันอยู่โดยทั่วไปนั้น สามารถทำให้เกิดแผลในหลอดอาหารได้ทั้งทางตรงและทางอ้อม โดยพบรายงานครั้งแรก ในปี ค.ศ.1970 โดย Pemberton หลังจากนั้นก็มีรายงานเพิ่มขึ้นอยู่เรื่อย ๆ<sup>(1,2)</sup>

### อุบัติการณ์

จากการศึกษาของ Kikendall และคณะ ในสวีเดน พบอุบัติการณ์ประมาณ 3.9/100,000 คนต่อปี Henderson และคณะ ได้ศึกษาผู้ป่วยที่กินยา doxycycline 160 ราย พบว่ามี 2 ราย ที่มีแผลในหลอดอาหาร<sup>(1,2)</sup>

### ยาที่มีรายงานว่าทำให้เกิดแผลในหลอดอาหาร

ยาปฏิชีวนะ ที่มีรายงานได้แก่ doxycycline<sup>(3-6)</sup>, tetracycline, minocycline, clindamycin เป็นต้น โดยยาที่พบบ่อย คือ doxycycline และ tetracycline

Aspirin และ Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDS)<sup>(7,8)</sup> เช่น indomethacin, naproxen, sulindac เป็นต้น

Anti-Asthmatic drugs เช่น sustained release action theophylline, cromolyn sodium

วิตามินและเกลือแร่ เช่น ferrous sulfate<sup>(9)</sup>, ferrous succinate, ascorbic acid

ยาอื่น เช่น quinidine, cimetidine, warfarin, phenobarbitone, dipotassium clorazepate, kayexalate<sup>(10)</sup> เป็นต้น

### กลไกการเกิดแผลในหลอดอาหาร

ยังไม่เป็นที่ทราบกันดีนัก<sup>(11)</sup> ยาซึ่งมีสถานะเป็นกรด เช่น doxycycline, tetracycline, minocycline ทำให้

หลอดอาหารเป็นแผลจากความเป็กรดทำลายเยื่อหลอดอาหาร หรือยาที่เป็นด่าง เช่น clorazepate ทำให้เกิดแผลจากความเป็กรดทำลายเยื่อหลอดอาหาร นอกจากนี้ยา doxycycline สามารถแทรกเข้าไปในชั้น basal layer ของ squamous epithelium ซึ่งอาจทำให้การสร้างโปรตีนของเยื่อหลอดอาหารเสียไป นอกจากนี้ยาบางตัวเช่น KCl, ferrous sulfate ทำให้เกิดภาวะ hyperosmotic ซึ่งทำให้เยื่อหลอดอาหารแห้งฝ่อ ทำให้เกิดการทำลายเยื่อหลอดอาหารได้

### พยาธิสภาพของแผลที่เกิดจากยา

ไม่มีลักษณะที่จำเพาะ ลักษณะที่พบคือเป็นแผลอักเสบเฉียบพลัน อาจพบแผล และมีอาการบวมของเยื่อหลอดอาหาร ตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุดคืออยู่บริเวณกลางของหลอดอาหาร โดยมักจะพบมากกว่าหนึ่งแผล

### ลักษณะทางคลินิก

สามารถพบได้เกือบทุกอายุ โดยพบผู้ที่อายุน้อยกว่า 40 ปี มักเกิดปัญหาจากยาปฏิชีวนะ เช่น doxycycline, tetracycline ส่วนผู้ที่อายุมากกว่า 40 ปี มักเกิดจากยา quinidine, KCl, indomethacin ความแตกต่างดังกล่าวน่าจะเป็นผลจากการใช้ยาในช่วงอายุต่าง ๆ แตกต่างกัน คือ อายุน้อยมักมีปัญหากจากการอักเสบติดเชื้อมากกว่า เช่น การใช้ doxycycline หรือ tetracycline ในการใช้รักษาสิว หรือ ภาวะติดเชื้อในช่องเชิงกราน

พบในเพศหญิงเป็นบ่อยกว่าชาย อาจเนื่องจากปัจจัยหลายอย่าง เช่น เพศหญิงใช้ doxycycline ในการรักษาสิวบ่อยกว่าเพศชาย, หญิงอายุยืนกว่าชาย จึงมีโอกาสใช้ยารักษาการอักเสบของข้อจึงมากกว่า เป็นต้น ระยะเวลาของการรับประทานยาก่อนเกิดแผลในหลอดอาหาร เนื่องจากกลไกการเกิดแผล มักเป็นผลเฉพาะที่ไม่ขึ้นกับระยะเวลาการกินยาเพื่อรักษา

อาการที่นำมาผู้ป่วยมาพบแพทย์

อาการกลืนเจ็บ (Odynophagia) เป็นอาการสำคัญ และพบบ่อยที่สุด<sup>(1,2)</sup> แต่ความรุนแรงจะแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย เนื่องจากหลายปัจจัย เช่น ระยะเวลาที่ยาค้างอยู่ในหลอดอาหาร, ระยะเวลาที่ยาแตกตัวเร็วหรือช้าไม่เท่ากัน ซึ่งมีผลต่อการทำลายเยื่อหลอดอาหารแตกต่างกัน

อาการปวดบริเวณหลังกระดูกสันอก (Retrosternal pain) คือ มีอาการเจ็บบริเวณหลังกระดูกสันอก (sternum) กลาง ๆ ตลอดเวลา เป็นมากเวลากินอาหารและน้ำ บางครั้งอาการอาจคล้ายอาการเจ็บจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด

อาการกลืนลำบาก (Dysphagia) เกิดได้จากหลอดอาหารตีบ ในกรณีที่เป็นแผลรุนแรง แต่บางรายอาจมีอาการได้โดยไม่ต้องมีการตีบของหลอดอาหารเลย เช่น ยา KCl, Emepronium bromide, Quinidine เป็นต้น

อาการอื่น ๆ สามารถเจอได้ประปราย เช่น อาเจียนเป็นเลือด, ปวดท้อง, กลืนปาก และอื่น ๆ

#### ตรวจร่างกาย

มักไม่พบความผิดปกติ นอกจากโรคที่เป็นสาเหตุที่ทำให้ต้องให้ยาดังกล่าว

#### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบน พบความผิดปกติได้มาก โดยตำแหน่งของพยาธิสภาพมักอยู่บริเวณกลางของหลอดอาหาร ประมาณ 25-30 เซนติเมตรจากฟันหน้า โดยจำนวนแผลมักมีหลายแห่ง

การทำเอกซเรย์ Barium swallow มีความไวในการตรวจพบความผิดปกติต่ำกว่า การส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบน การใช้ double contrast technique สามารถเพิ่มความไวในการตรวจให้มากขึ้นได้

#### การวินิจฉัยแยกโรค

1. โรคไหลย้อนจากกระเพาะสู่หลอดอาหาร (Gastroesophageal reflux disease) สามารถทำให้เกิด

แผลในหลอดอาหารได้ โดยควรมีอาการของการไหลย้อน (reflux) ร่วมด้วยคือ แสบยอดอก (heart burn), เรอเปรี้ยว ก่อนที่จะเกิดแผลในหลอดอาหาร

2. มะเร็งของหลอดอาหาร ทำให้เกิดแผลได้ การวินิจฉัยแยกจากประวัติ เช่น อาการกลืนลำบากขึ้นเรื่อยๆ น้ำหนักตัวลดลงและจากการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ รวมทั้งการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา

3. หลอดอาหารอักเสบ (Esophagitis) อาจเกิดจากการติดเชื้อ เช่น จากไวรัส Herpes simplex, Cytomegalovirus ซึ่งพบได้ไม่บ่อย และมักพบในคนที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง ยังสามารถเกิดจากการฉายรังสี (radiation induced esophagitis) ได้ ซึ่งต้องมีประวัติการฉายแสงบริเวณนี้มาก่อน

#### ภาวะแทรกซ้อนของแผลในหลอดอาหาร

แผลในหลอดอาหารสามารถหายเองโดยธรรมชาติ โดยใช้เวลาไม่นาน ส่วนใหญ่มักไม่เกิน 7 วัน ดังนั้นภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยามักไม่ค่อยพบ แต่อาจพบได้กรณีที่มีการใช้ยานั้นต่อเนื่องยาวนาน โดยภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ เช่น

1. การตีบของหลอดอาหาร (esophageal stenosis) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุด ยาที่มีรายงาน เช่น KCl, quinidine, tetracycline, aspirin, vitamin C, phenytoin เป็นต้น โดยยา KCl และ quinidine เป็นยาที่พบว่าทำให้ตีบได้บ่อย

2. การตกเลือดในทางเดินอาหารส่วนบน (upper GI bleeding) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้รองลงมา ยาที่มีรายงาน เช่น aspirin, indomethacin, phenylbutazone

3. การทะลุของหลอดอาหาร (esophageal perforation) พบได้น้อย แผลอาจทะลุเข้าไปใน mediastinum หรือ เป็น fistula จากหลอดอาหารเข้าไปในเออเทรียมข้างซ้ายหรือเอออร์ดำ ยาที่ทำให้เกิดได้ เช่น KCl และ doxycycline นอกจากนี้ emepronium ก็ทำให้เกิด

mediastinitis และ pericarditis ได้

4. เสียชีวิต ซึ่งเกิดได้น้อย ยาที่มีรายงาน เช่น ยา KCl และ indomethacin

### การรักษา

การวินิจฉัยให้ได้เร็วที่สุดและหยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุให้เกิด เป็นสิ่งสำคัญที่สุด เนื่องจากถ้ายังมีการ ใช้น้ำยาลูกอมอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ร้ายแรงดังได้กล่าวมา ในกรณีที่ต้องจำเป็นต้องใช้น้ำยาต่อแนะนำให้เปลี่ยน ใช้น้ำยาในรูปน้ำ ถ้าทำได้หรือให้รับประทานยาในท่อน้ำ แล้วดื่มน้ำตามมาก ๆ

การให้ยาเพื่อลดอาการ โดยเฉพาะอาการกลืนเจ็บ หรือเจ็บหลังกระดุกสันอก คือ antacid H<sub>2</sub> antagonist, proton pump inhibitors หรือ sucralfate แต่ไม่มีข้อมูลชัดเจนว่ามีประโยชน์หรือไม่ และยาใดให้ผลดี กว่ากัน

การรักษาภาวะแทรกซ้อนที่พบ โดยขึ้นกับปัญหาที่พบ

### การป้องกัน

แนะนำให้รับประทานยาให้ถูกต้องคือ รับประทาน ยาแล้ว ห้ามนอนทันที ให้อยู่ในท่อน้ำอย่างน้อย 90 นาทีและดื่มน้ำตามมาก ๆ อย่างน้อย 100 ซีซี โดยเฉพาะ ในการใช้น้ำยาที่มีรายงานการเกิดแผลในหลอดอาหาร ผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่หลอดอาหารอยู่ ถ้าสามารถทำได้ ควรใช้น้ำยาในรูปยาน้ำ และให้ความรู้ผู้ป่วยเสมอถึง อาการของแผลในหลอดอาหาร และให้มาพบแพทย์ หากมีอาการดังกล่าว

### สรุป

ในผู้ป่วยที่มาด้วยปัญหากลืนเจ็บ ร่วมกับมีประวัติการใช้น้ำยามาก่อน ไม่ควรลืมนึกถึงว่าอาจเกิดจาก ยา (Medication induced esophageal ulcer) เนื่องจากด้วย

การวินิจฉัยให้ได้เร็วที่สุด และหยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุให้เกิด เป็นสิ่งสำคัญที่สุด และในรายต้องใช้น้ำยาที่มีรายงาน การเกิดแผลในหลอดอาหารควรแนะนำ การรับประทานยาให้ถูกต้อง

### เอกสารอ้างอิง

1. Castell DO, Katz PD. Approach to patient with dysphagia and odynophagia. In: Yamada T, Apers DH, Laine L, et al, editors. Textbook of Gastroenterology. 2nd ed. Philadelphia: Lippinett-William & Wilkins 1999; p 683-9.
2. Richter JE. Dysphagia, odynophagia, heartburn, and other esophageal symptoms. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease, Pathophysiology/ Diagnosis/Management 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders company 1998; p 198-219.
3. Al-Mofarreh MA, Al Mofleh IA. Esophageal ulceration complicating doxycycline therapy. World J Gastroenterol 2003; 9: 609-11.
4. Ullah R, Golchin K, Hampton S, Primrose WJ. Oesophageal ulceration caused by doxycycline: an unusual complication. J Laryngol Otol 2000; 114: 467-8.
5. Tankurt IE, Akbaylar H, Yenicerioglu Y, Simsek I, Gonen O. Severe, long-lasting symptoms from doxycycline-induced esophageal injury. Endoscopy 1995; 27: 626.
6. Markin RS, al-Turk M, Zetterman RK. Esophageal ulceration following doxycycline ingestion. Postgrad Med 1992; 91: 179-80.
7. Kahn LH, Chen M, Eaton R. Over-the-counter naproxen sodium and esophageal injury. Ann Intern Med 1997; 126:1006.
8. Sugawa C, Takekuma Y, Lucas CE, Amamoto H. Bleeding esophageal ulcers caused by NSAIDs. Surg Endosc 1997; 11:143-6.
9. Abraham SC, Yardley JH, Wu TT. Erosive injury to the upper gastrointestinal tract in patients receiving iron

medication: an underrecognized entity. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1241-7.

10. Abraham SC, Bhagavan BS, Lee LA, Rashid A, Wu TT. Upper gastrointestinal tract injury in patients receiving kayexalate (sodium polystyrene sulfonate) in sorbitol:

clinical, endoscopic, and histopathologic findings. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25: 637-44.

11. Jaspersen D. Drug-induced oesophageal disorders: pathogenesis, incidence, prevention and management. *Drug Safety* 2000; 22: 237-49.