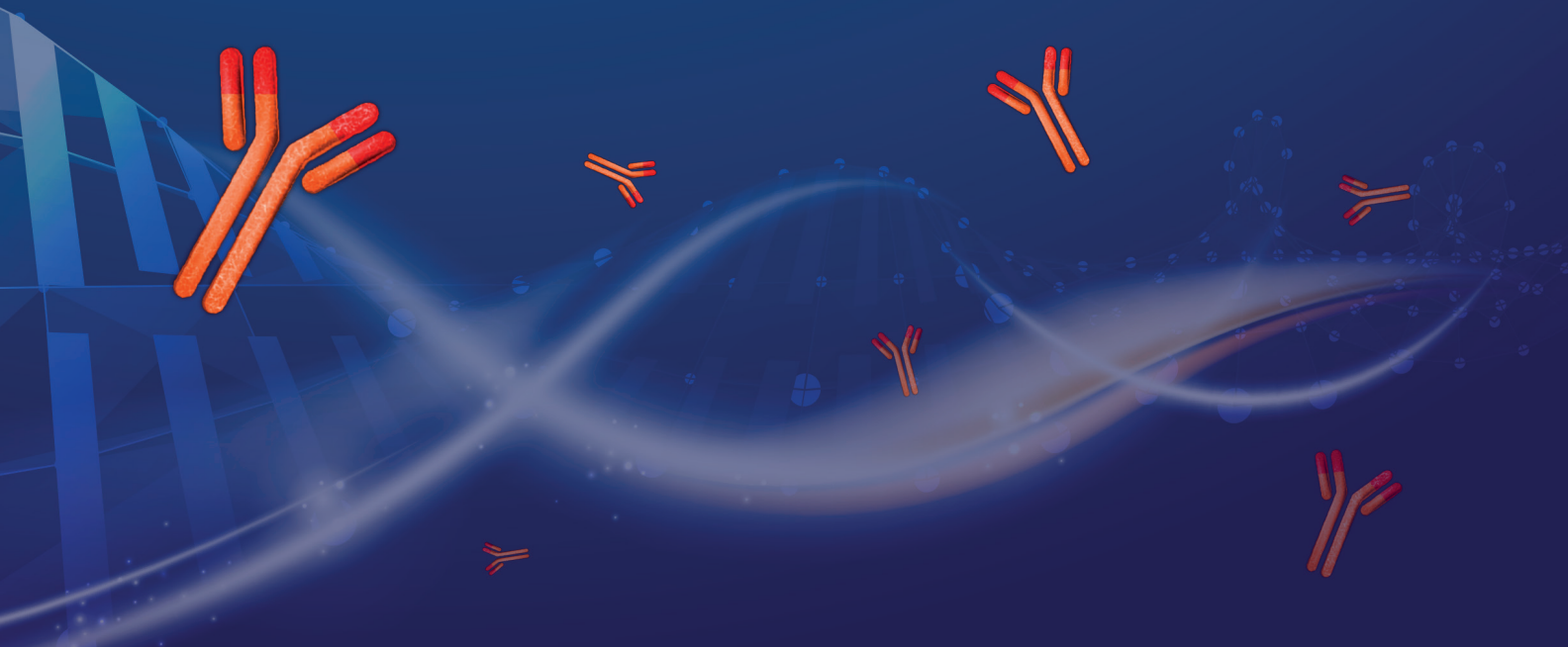




# แนวทางการวินิจฉัยและรักษา โรคเอชเออี

Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and  
Management of Hereditary Angioedema (HAE)



# แนวทางการวินิจฉัยและรักษา โรคเอชเออี

Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and  
Management of Hereditary Angioedema (HAE)

พฤษภาคม 2565

สมาคมโรคภูมิแพ้ โรคหืด และวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย

สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

ชมรมแพทย์ผิวหนังเด็กแห่งประเทศไทย

ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย

## สารบัญ

|                                                            | หน้า |
|------------------------------------------------------------|------|
| บทนำ .....                                                 | 4    |
| ระบาดวิทยา .....                                           | 4    |
| ประเภทของโรค HAE .....                                     | 4    |
| กลไกการเกิดโรค HAE .....                                   | 4    |
| การวินิจฉัยแยกโรค .....                                    | 5    |
| แนวทางการวินิจฉัย .....                                    | 7    |
| แนวทางการรักษาโรค HAE .....                                | 9    |
| แนวทางการรักษาโรค HAE ในประชากรกลุ่มพิเศษ .....            | 16   |
| การตรวจคัดกรองโรค HAE .....                                | 17   |
| เอกสารอ้างอิง .....                                        | 18   |
| ภาคผนวก .....                                              | 23   |
| ภาคผนวกที่ 1 ยาที่ใช้ในการรักษาโรค HAE .....               | 24   |
| ภาคผนวกที่ 2 คุณภาพของหลักฐานและน้ำหนักคำแนะนำ .....       | 27   |
| ภาคผนวกที่ 3 สรุปคำแนะนำในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรค HAE ..... | 28   |
| ดัชนี .....                                                | 29   |

# คณะอนุกรรมการจัดทำคำแนะนำแนวทาง การวินิจฉัยและรักษาโรคเอชเออี

สมาคมโรคภูมิแพ้ โรคหืด และวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย  
สมาคมแพทยผิวหนังแห่งประเทศไทย  
ชมรมแพทยผิวหนังเด็กแห่งประเทศไทย  
ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิกแพทย์แห่งประเทศไทย

## ที่ปรึกษา:

|                            |                                             |
|----------------------------|---------------------------------------------|
| รศ.พญ.พรรณทิพา ฉัตรชาติรี  | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย         |
| ศ.พญ.กนกวลัย กุลทันทน์     | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล |
| รศ.ดร.นพ.พงศกร ตันติลีปกร  | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล |
| รศ.พญ.สุชีรา ฉัตรเพริตพราย | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย         |
| รศ.พญ.รัตนาวลัย นิตยารมย์  | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล |

## ประธาน:

|                         |                                     |
|-------------------------|-------------------------------------|
| รศ.นพ.อิโรชิ จันทาภากุล | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
|-------------------------|-------------------------------------|

## กรรมการ:

|                             |                                                                    |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| นพ.วสุ กำชัยเสถียร          | โรงพยาบาลเด็กสมิติเวช                                              |
| นพ.กันย์ พงษ์สามารถ         | สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี                                  |
| ผศ.ดร.นพ.สิระ นันทพิศาล     | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์                                |
| พ.อ.นพ.ปณิธาน ประดับพงษา    | โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า                                             |
| ผศ.พญ.นริศรา สุรทนต์นนท์    | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย                                |
| ผศ.พญ.วรรณดา ไล่สวน         | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล                   |
| ผศ.พญ.พรทิพย์ อินทร์พิบูลย์ | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์                             |
| ผศ.พญ.วิชชญา ศรีสุวัจรี     | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล                        |
| นพ.จิรวุฒิ เชื้อวเฉลิมศรี   | ศูนย์การแพทย์ปัญญานันทภิกขุ ชลประทาน<br>มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ |

## กรรมการและเลขานุการ:

|                                |                                                  |
|--------------------------------|--------------------------------------------------|
| ผศ.นพ.ดร.วัชรุทธิ์ กันจกิตติพร | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล |
| ผศ.พญ.ชามาศ วงค์ษา             | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล      |



## บทนำ

โรค Hereditary Angioedema (HAE) หรือ โรคเอชเออี จัดเป็นหนึ่งในโรคหายาก (rare diseases) เกิดจากความผิดปกติของโปรตีนที่ควบคุมการสร้าง bradykinin ทำให้สารน้ำรั่วออกมาจากเส้นเลือดฝอย เกิดการบวมในชั้นหนังแท้ชั้นลึก/ชั้นไขมันใต้ผิวหนังและเยื่ออวัยวะภายใน อาการบวมนี้จะมีอาการรุนแรงแตกต่างกันในแต่ละครั้ง ขึ้นกับอวัยวะที่เกิด หากเกิดที่ผิวหนังอาจไม่อันตรายถึงชีวิตแต่ส่งผลกระทบต่อการทำงานประจำวันหรือการทำงานได้ ในทางกลับกันหากเกิดอาการบวมที่กล่องเสียงจะทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเสียชีวิตสูง<sup>1-3</sup> เนื่องจากความรุนแรงของอาการทำให้เป็นปัญหาสำคัญที่มีผลกระทบต่อสุขภาพ ความเป็นอยู่ เศรษฐกิจของผู้ป่วยและครอบครัว การวินิจฉัยที่ถูกต้องในระยะเวลาที่เหมาะสม จะส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาตามมาตรฐาน ทำให้มีชีวิตรอดความเป็นอยู่ที่มีคุณภาพและปลอดภัย การป้องกันการบวมเฉียบพลันและรุนแรงในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงยังเป็นการรักษาชีวิตที่สำคัญ แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคเอชเออี พุทธศักราช 2565 นี้ได้เขียนขึ้นเพื่อใช้ในเวชปฏิบัติในประเทศไทย มีแนวทางการวินิจฉัยที่จำเพาะและการรักษาที่เหมาะสมกับมาตรฐานทางสาธารณสุข

### ระบาดวิทยา

ความชุกของโรค HAE ในประชากรทั่วโลกคาดว่าอยู่ที่ 1 ใน 50,000 ถึง 1 ใน 100,000 ของประชากร<sup>4</sup> ในประเทศแถบเอเชียมีรายงานความชุกของโรค HAE น้อยกว่าประเทศในแถบยุโรปและสหรัฐอเมริกา<sup>5-7</sup> ในอดีตมีรายงานผู้ป่วยโรคนี้ในประเทศไทยอยู่ในวารสารทางการแพทย์บ้าง<sup>8, 9</sup> อย่างไรก็ตามความชุกที่รายงานนี้น่าจะน้อยกว่าสถานการณ์จริง เนื่องจากในอดีตแพทย์และผู้ป่วยไม่รู้จักโรคนี้ อีกทั้งอาการแสดงของโรคมีความคล้ายคลึงกับโรคอื่น ๆ จึงอาจทำให้วินิจฉัยล่าช้า<sup>10</sup> ผู้เชี่ยวชาญในประเทศที่เกี่ยวข้องคาดว่าประเทศไทยจะมีความชุกของโรคใกล้เคียงกันกับที่องค์การอนามัยโลกได้ประเมินไว้<sup>1, 2, 11</sup>

### ประเภทของโรค HAE

โรค HAE สามารถแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม<sup>2, 12</sup> ได้แก่

1. HAE ชนิดที่ 1 (Type I HAE) มีความผิดปกติทั้งการทำงานของโปรตีน C1 esterase inhibitor (C1-INH) และการสร้าง C1-INH
2. HAE ชนิดที่ 2 (Type II HAE) การทำงานของโปรตีน C1-INH ผิดปกติ แต่มีปริมาณการสร้างปกติ
3. HAE ชนิดที่การทำงานของ C1-INH ปกติ (HAE with normal C1-INH) ที่ทั้งการทำงานและปริมาณของโปรตีน C1-INH อยู่ในเกณฑ์ปกติ

### กลไกการเกิดโรค HAE

โรค HAE ชนิดที่ 1 และ 2 เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน Serpin Family G Member 1 (SERPING1) ซึ่งจะถ่ายทอดแบบยีนเด่น (autosomal dominant) จากญาติสายตรง หรือเป็นการกลายพันธุ์ใหม่ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยเป็น

ครั้งแรก (de novo mutation) ก็ได้ ยีน *SERPING1* ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างโปรตีน C1-INH ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีผลต่อปริมาณของ bradykinin ผลลัพธ์เมื่อมีการทำงานของ C1-INH บกพร่อง จะส่งผลให้ระดับ bradykinin ในร่างกายสูงขึ้น เมื่อ bradykinin จับกับตัวรับ (receptor) บริเวณเส้นเลือด จะทำให้สารน้ำรั่วออกนอกเส้นเลือด และเกิดอาการบวมขึ้น<sup>12, 13</sup>

ในปัจจุบันกลไกการเกิดอาการบวมในโรค HAE ชนิดที่การทำงานของ C1-INH ปกติ ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด มีหลักฐานพบว่า อาจเกิดจากยีนกลายพันธุ์ชนิดอื่น ๆ เช่น ยีน *FXII* (Factor XII), *ANGPT1* (Angiotensinogen 1), *PLG* (Plasminogen), *KNG1* (Kininogen 1), *MYOF* (Myoferlin) และ *HS3ST6* ยีนในกลุ่มนี้ทำหน้าที่สร้างโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง bradykinin และควบคุมความสามารถในการซึมผ่านของสารน้ำออกจากเส้นเลือดเช่นกัน<sup>13</sup>

## อาการและอาการแสดง

โรค HAE แต่ละชนิดจะมีอาการบวมที่คล้ายกัน ไม่สามารถใช้อาการและอาการแสดงในการแยกชนิดได้ อาการบวมของเนื้อเยื่อต่าง ๆ ทั่วร่างกายเป็นการบวมในชั้นหนังแท้ชั้นลึก/ชั้นไขมันใต้ผิวหนัง และเยื่ออวัยวะภายใน อาจมีอาการปวดร่วมด้วย มีผื่นแดงได้แต่ไม่คัน ไม่มีผื่นลมพิษ ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมีอาการนำก่อนเกิดอาการบวม (prodromal symptoms) เช่น ผื่นแดง (erythema marginatum) อาการตึงของผิวหนัง อ่อนเพลีย ไข้ต่ำ ๆ กระจายน้ำ ปวดเมื่อย หรือ คลื่นไส้ ซึ่งมักเกิดก่อนอาการบวมไม่เกิน 24 ชั่วโมง อาการบวมสามารถเกิดได้ทุกส่วนของร่างกาย บริเวณที่พบบ่อย ได้แก่ มือ เท้า ใบหน้า ปาก ลิ้น คอ หน้าท้อง อวัยวะเพศ หากอาการบวมเกิดขึ้นบริเวณกล่องเสียงหรืออวัยวะภายในช่องท้อง ผู้ป่วยจะเสี่ยงต่อภาวะทางเดินหายใจหรือลำไส้อุดตัน ซึ่งมีความรุนแรงจนถึงแก่ชีวิตได้<sup>2, 12, 14-16</sup> ตัวอย่างปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้มีอาการโรค HAE กำเริบ ได้แก่ การทำหัตถการทางทันตกรรม การกระทบกระแทก การผ่าตัด การดมยาโดยใช้ท่อช่วยหายใจ การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนเพศ ยาคุมกำเนิดที่มีเอสโตรเจน และภาวะหมดประจำเดือน เป็นต้น<sup>12, 16</sup> ผู้ป่วยมักเริ่มแสดงอาการตั้งแต่วัยเด็กหรือวัยรุ่นไปจนถึงอายุประมาณ 30-40 ปี<sup>12</sup>

อาการบวมเป็นอาการที่ไม่จำเพาะ อาจเกิดจากสาเหตุอื่น ๆ ได้ ซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยที่ล่าช้า ลักษณะสำคัญที่บ่งชี้ว่าอาการบวมนี้น่าจะเกิดจากโรค HAE<sup>2, 12, 14-17</sup> ได้แก่

- บวมผิวหนัง เป็น ๆ หาย ๆ แต่ครั้งนานเกิน 24 ชั่วโมง โดยไม่พบผื่นลมพิษ ไม่ตอบสนองต่อยาต้านฮิสตามีน หรือสเตียรอยด์
- มีอาการปวดท้องอย่างรุนแรงโดยไม่ทราบสาเหตุ
- มีประวัติทางเดินหายใจส่วนบนอุดตันจากการบวมของกล่องเสียง
- มีอาการบวมที่อาจได้รับการวินิจฉัยเป็น ภาวะแพ้รุนแรง (anaphylaxis) แต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย epinephrine
- เกิดอาการครั้งแรกในวัยเด็กหรือวัยรุ่น และมีอาการบ่อยขึ้นในช่วงวัยเจริญพันธุ์
- มีสมาชิกในครอบครัวที่มีอาการเดียวกัน

## การวินิจฉัยแยกโรค

การวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะ angioedema สามารถพิจารณาตามกลไกการเกิดอาการบวมร่วมกับข้อมูลที่ได้จากการซักประวัติและการตรวจร่างกาย **ดังตารางที่ 1**

**ตารางที่ 1** การวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะบวม (angioedema)<sup>12, 15, 17-21</sup>

| ชนิด                                      | อาการ และอาการแสดง                                                                                                                                    | ข้อสังเกต                                                            |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Histamine-mediated</b>                 |                                                                                                                                                       |                                                                      |
| <b>Allergic AE</b>                        | อาการหลายระบบ มีลมพิษ อาจรุนแรงถึง anaphylaxis มีประวัติสัมผัสกับสารก่อภูมิแพ้ นำมา 1-4 ชั่วโมงก่อนที่จะเกิดอาการ                                     | ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา epinephrine, ยาต้านฮิสตามีน และสเตียรอยด์   |
| <b>Bradykinin-mediated</b>                |                                                                                                                                                       |                                                                      |
| <b>Type I, II HAE</b>                     | เริ่มมีอาการตั้งแต่วัยเด็ก มีประวัติครอบครัวร่วมด้วยได้                                                                                               | บวมบริเวณผิวหนัง มือเท้า ลำไส้ และกล่องเสียง                         |
| <b>HAE with normal C1-INH</b>             | เพศหญิง อาการเริ่มหลังวัยเด็ก เนื่องจากสัมพันธ์กับฮอร์โมนเอสโตรเจน อาจมีประวัติครอบครัวร่วมด้วยได้                                                    | บวมบริเวณใบหน้าได้บ่อย                                               |
| <b>Acquired AE with C1-INH deficiency</b> | อาการคล้ายกับ HAE แต่จะเริ่มแสดงอาการ ช้ากว่า (>40 ปี) ไม่มีประวัติครอบครัว                                                                           | ผู้ป่วยมักมีโรคร่วม                                                  |
| <b>Drugs induced AE</b>                   | ยาที่พบบ่อย ได้แก่ angiotensin converting enzyme inhibitor มักเกิดภายในช่วงหนึ่งปีแรก และยาอื่น ๆ พบได้ เช่น Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor เป็นต้น | บวมบริเวณลิ้นและคอได้บ่อยกว่า                                        |
| <b>Others</b>                             |                                                                                                                                                       |                                                                      |
| <b>Leukotriene mediated AE</b>            | สัมพันธ์กับการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่ สเตียรอยด์ (Non-steroid anti-inflammatory drugs; NSAIDs)                                                    | อาจเกิดจากยาแก้ปวดหลาย ๆ ชนิดที่มีกลไกการออกฤทธิ์ คล้ายกัน           |
| <b>AE with urticarial vasculitis</b>      | พบผื่น petechiae หรือ purpura ร่วมด้วยได้                                                                                                             | ผื่นลมพิษนานกว่า 24 ชั่วโมง หายแล้วทิ้งรอย                           |
| <b>Idiopathic AE</b>                      | ไม่พบสาเหตุชัดเจน บางครั้งอาจพบลมพิษ และบวม                                                                                                           | การตอบสนองต่อการรักษาด้วย ยาต้านฮิสตามีน แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย |

AE: angioedema, C1-INH: C1-esterase inhibitor, HAE: Hereditary angioedema

## แนวทางการวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรค HAE อาศัยการซักประวัติและตรวจร่างกาย หากสงสัยโรค HAE ควรตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นลำดับถัดไป เพื่อคัดกรองและยืนยันการวินิจฉัย โดยมีแนวทาง**ดังรูปที่ 1**

### การตรวจเพื่อคัดกรองและแยกประเภท HAE

#### 1. การตรวจวัดระดับ complement C4

ผู้ป่วย HAE ชนิดที่ 1 และ 2 มีระดับ complement C4 ต่ำกว่าปกติ โดยมีความไวของการตรวจ (sensitivity) ร้อยละ 81-96<sup>22, 23</sup> หากตรวจขณะเกิดอาการกำเริบ ผู้ป่วย HAE ชนิดที่ 1 และ 2 เกือบทุกรายจะมีระดับ complement C4 ต่ำ มีเพียงส่วนน้อยมากที่อาจจะมีระดับ C4 ปกติได้<sup>24</sup>

#### 2. การตรวจวัดระดับและการทำงานของ C1-INH

มีวัตถุประสงค์เพื่อแยกประเภทผู้ป่วยว่าเป็น HAE ชนิดที่ 1 ซึ่งมีระดับและการทำงานของ C1-INH ต่ำกว่าร้อยละ 50 ของค่าปกติ หรือ ชนิดที่ 2 ซึ่งมีระดับของ C1-INH ปกติแต่การทำงานของ C1-INH ต่ำกว่าร้อยละ 50 ของค่าปกติ

#### 3. การตรวจวัดระดับโปรตีน complement C1q

เป็นการวัดระดับ C1q มีประโยชน์ในการวินิจฉัยแยกผู้ป่วย acquired angioedema ออกจาก HAE เนื่องจากทั้งสองภาวะจะพบว่าการทำงานของ C1-INH ต่ำลง ระดับ C1q จะปกติใน HAE แต่มักจะต่ำใน acquired angioedema

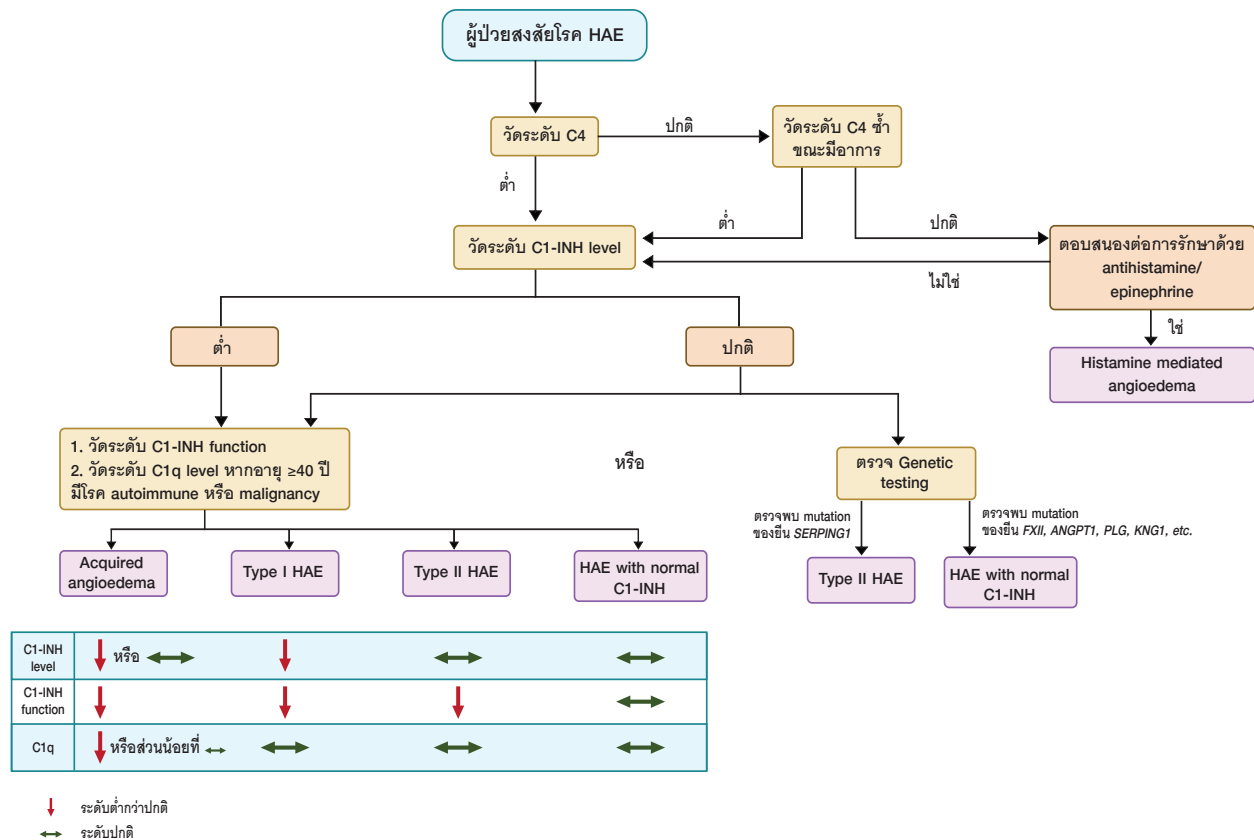
### การตรวจทางพันธุกรรม

การตรวจทางพันธุกรรมเพื่อหาความผิดปกติของลำดับพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเกิด HAE สามารถส่งตรวจได้แบบเจาะจงยีนที่สงสัย เช่น การตรวจ polymerase chain reaction (PCR) หรือ Sanger sequencing ของยีน *SERPING1* และการตรวจหลายยีนพร้อมกันด้วยวิธี whole exome sequencing (WES) ซึ่งวิธีนี้จะมีประโยชน์ในกรณีที่ผู้ป่วยที่สงสัย HAE ชนิดที่การทำงานของ C1-INH ปกติ

อย่างไรก็ตาม การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการขึ้นอยู่กับสถานที่และความพร้อมของที่รับตรวจตัวอย่าง

**ดังรูปที่ 1**

## แนวทางการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยโรค HAE



รูปที่ 1 แนวทางการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยโรค HAE

# แนวทางการรักษาโรค HAE

## การรักษาทั่วไปในภาวะโรค HAE กำเริบเฉียบพลัน (General management in acute attack HAE)

หลักการสำคัญในการรักษาภาวะนี้ แบ่งเป็น 4 หัวข้อ<sup>1, 25</sup>

1. ผู้ป่วยทุกรายควรเข้าถึงการรักษาภาวะ HAE เฉียบพลันเมื่อมีอาการ
2. ให้การรักษาอาการกำเริบเฉียบพลันโดยเร็วที่สุด
3. ให้การรักษาเมื่อเกิดอาการกำเริบเฉียบพลันโดยไม่คำนึงถึงตำแหน่งที่เริ่มบวม
4. พิจารณาให้ยาป้องกันการกำเริบเฉียบพลันโดยตัดสินใจร่วมกับผู้ป่วย

แพทย์ผู้ดูแลควรมีการวางแผนการรักษาให้แก่ผู้ป่วยเพื่อจะได้ใช้ยารักษาได้อย่างทันทั่วทั้งที่เมื่อเกิดอาการกำเริบเฉียบพลัน นอกจากนี้ควรให้ความรู้แก่ผู้ป่วย ให้สังเกตอาการของตนเอง หากเริ่มมีอาการบวมเกิดขึ้น ให้ทำตามแผนการรักษาที่ได้วางไว้ล่วงหน้าทันที หากผู้ป่วยสามารถใช้ยาที่ฉีดได้ด้วยตนเองจะเป็นวิธีที่ดีและเร็วที่สุดในการรักษาอาการกำเริบเฉียบพลัน ทั้งนี้ต้องขึ้นกับการประเมินของแพทย์ร่วมกับความเห็นของผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป<sup>1, 26</sup> หลักการรักษาทั่วไปอื่น ๆ ในภาวะ HAE กำเริบเฉียบพลันมีดังนี้<sup>26-28</sup>

- ประเมินทางเดินหายใจว่ามีกล่องเสียงบวม (laryngeal edema) หรือไม่ หากบวมจนมีภาวะทางเดินหายใจส่วนบนอุดตัน ให้พิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากกล่องเสียงอาจบวมมากจนทำให้เกิดการผิดปกติ ผู้ป่วยลักษณะนี้จัดเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการใส่ท่อช่วยหายใจยาก ดังนั้นควรพิจารณาใช้ video-assisted laryngoscope ประเมินแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ได้แก่ วิศวญญแพทย์ แพทย์โสตศอนาสิก หรือศัลยแพทย์ เพื่อเตรียมการทำ tracheostomy และดูแลผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤต<sup>1</sup>
- ควรวัดออกซิเจน ด้วยการใช้เครื่อง pulse oximetry เพื่อประเมินว่ามีภาวะขาดออกซิเจนในเลือดหรือไม่
- ควรให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยทางเส้นเลือด (hydration) ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถกินอาหารได้
- หากมีอาการปวดบิดท้อง พิจารณาให้ยาลดการบีบตัวของลำไส้ (antispasmodic)
- หากมีอาการปวดได้ขึ้นผิวหนัง พิจารณาให้ยาลดอาการปวด (analgesics) หลีกเลี่ยง opioids เพื่อป้องกันภาวะติดยา
- หลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors



## การรักษาอาการกำเริบเฉียบพลันโดยการใช้ยา

**1. ยาหลัก** ควรเลือกใช้ใช้เป็นลำดับแรกเสมอ เนื่องจากมีหลักฐานแสดงประสิทธิภาพ และความปลอดภัยอย่างชัดเจน

**1.1 Plasma derived nanofiltered C1-INH (pdC1-INH)** มีสองชนิด ได้แก่ ชนิดที่ต้องคำนวณขนาดยาตามน้ำหนัก (Berinert®) และชนิดที่ขนาดยาคงที่ (Cinryze®) ยาทั้งสองชนิดมีประสิทธิภาพลดอาการกำเริบเฉียบพลันได้ภายใน 30 นาที และ 2 ชั่วโมงตามลำดับ ซึ่งแตกต่างจากผู้ที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ<sup>29, 30</sup> ผู้ป่วยสามารถบริหารยาได้ด้วยตนเองทางการฉีดเข้าเส้นเลือดเมื่อได้รับการประเมินจากบุคลากรทางการแพทย์ว่าสามารถทำได้อย่างถูกต้อง

### ขนาดยาที่แนะนำ

#### Berinert®

- เด็กและผู้ใหญ่ 20 ยูนิต/กก. ทางเส้นเลือด

#### Cinryze®

- เด็กอายุตั้งแต่ 2 ปี และน้ำหนักมากกว่า 25 กก. ให้ 1,000 ยูนิต ควรลดขนาดยา 500 ยูนิต ในเด็กอายุ 2-11 ปี ที่มีน้ำหนัก 10-25 กก. ทางเส้นเลือด
- ผู้ใหญ่ 1,000 ยูนิต ทางเส้นเลือด หากไม่ดีขึ้น สามารถให้ซ้ำได้ภายใน 1 ชั่วโมง

**1.2 Recombinant human C1-INH (rhC1-INH)** เป็น highly purified human C1-INH ซึ่งผลิตจากน้ำนมของกระต่ายที่ดัดแปลงพันธุกรรม เพื่อลดโอกาสเกิดการติดเชื้อผ่านผลิตภัณฑ์ของเลือดและลดอุบัติการณ์การเกิดลิ่มเลือด ยานี้มีประสิทธิภาพลดอาการกำเริบเฉียบพลันได้ภายใน 90 นาที<sup>31</sup>

### ขนาดยาที่แนะนำ

#### Ruconest®

- เด็กอายุตั้งแต่ 2 ปี และผู้ใหญ่ที่น้ำหนักน้อยกว่า 84 กก. ให้ยาในขนาด 50 ยูนิต/กก. ทางเส้นเลือด
- น้ำหนักตั้งแต่ 84 กก. ให้ยาขนาด 4,200 ยูนิต ทางเส้นเลือด

**1.3 ยายับยั้ง Kallikrein** ได้แก่ ยา Ecallantide (Kalbitor®) สามารถลดอาการกำเริบเฉียบพลันได้ร้อยละ 50 หลังจากได้รับยาแล้วเป็นเวลา 4 ชั่วโมง ระยะเวลาเฉลี่ยที่เห็นอาการดีขึ้นอย่างชัดเจน คือ 165 นาที<sup>32</sup>

### ขนาดยาที่แนะนำ

30 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

### ข้อควรระวัง

เนื่องจากมีรายงานการเกิดภาวะ anaphylaxis จึงแนะนำให้ฉีดยา Ecallantide โดยบุคลากรทางการแพทย์ในโรงพยาบาลเท่านั้น<sup>33</sup>

**1.4 ยายับยั้งการทำงานของ bradykinin** ได้แก่ ยา Icatibant (Firazyr®) ผ่านการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศไทยเมื่อ พ.ศ. 2564 ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ bradykinin โดยการแย่งจับกับ B2 receptor<sup>34</sup> ยับยั้งการขยายตัวของหลอดเลือด จึงสามารถลดอาการบวมได้<sup>35</sup> ยานี้สามารถลดอาการกำเริบเฉียบพลันได้ภายในระยะเวลา 2.5 ชั่วโมง<sup>36</sup> ผู้ป่วยสามารถบริหารยาได้ด้วยตนเองทางการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

## ขนาดยาที่แนะนำ

- เด็กอายุตั้งแต่ 2 ปี
  - น้ำหนัก 12-25 กก. ให้ขนาด 10 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง
  - น้ำหนัก 26-40 กก. ให้ขนาด 15 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง
  - น้ำหนัก 41-50 กก. ให้ขนาด 20 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง
  - น้ำหนัก 51-65 กก. ให้ขนาด 25 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง
  - น้ำหนัก มากกว่า 65 กก. ให้ขนาด 30 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง
- ผู้ใหญ่ 30 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ฉีดซ้ำได้ที่ 6 ชั่วโมง และไม่เกิน 3 เข็มใน 24 ชั่วโมง

**2. ยาทางเลือก** ไม่ควรใช้ยาในกลุ่มนี้เป็นลำดับแรก เนื่องจากไม่มีการศึกษาที่รัดกุมเพื่อแสดงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัย อาจพิจารณาใช้ได้เมื่อไม่สามารถเข้าถึงยาหลักได้ แพทย์ควรแจ้งความเสี่ยงที่อาจเกิดจากการใช้ยาในกลุ่มดังกล่าวแก่ผู้ป่วยก่อนให้ยาทุกครั้ง

**2.1 Fresh frozen plasma (FFP)** มีส่วนประกอบของ C1-INH โดยให้ในขนาด 2 ยูนิต หรือ 10 มล./กก. ได้ทุก 4-6 ชั่วโมงจนกว่าอาการจะดีขึ้น การให้ FFP จะทำให้อาการผู้ป่วยดีขึ้นได้ช้ากว่ายาหลัก อาจใช้เวลานานถึง 12 ชั่วโมง<sup>37</sup> ข้อควรระวังสำหรับการรักษาด้วย FFP คือ อาจทำให้การกำเริบแย่ลง เนื่องจาก FFP มี kininogen ซึ่งทำให้ระดับของ bradykinin เพิ่มขึ้นได้<sup>38</sup> ส่วนยาฮอริโมนแอนโดรเจน และ antifibrinolytic drugs ไม่แนะนำให้ใช้รักษาอาการกำเริบเฉียบพลันเนื่องจากยาออกฤทธิ์ซ้ำ<sup>38</sup>

## การป้องกันระยะสั้นเพื่อลดอาการกำเริบ (Short-term prophylaxis; STP)

ในกรณีที่ผู้ป่วยโรค HAE จำเป็นต้องเผชิญกับปัจจัยกระตุ้นดังที่ได้กล่าวมาแล้ว อาจทำให้เกิดอาการบวมกำเริบได้ ดังนั้น แพทย์ควรพิจารณาให้ยาป้องกันในระยะสั้นก่อนทำหัตถการเพื่อลดอาการกำเริบ

### หลักการวางแผนเพื่อป้องกันการกำเริบในระยะสั้น<sup>1, 2, 39</sup>

1. ทำหัตถการด้วยความระมัดระวังเพื่อให้เกิดความบาดเจ็บต่อเนื้อเยื่อน้อยที่สุด
2. หากสามารถเลือกได้ แนะนำให้ใช้การผ่าตัดโดยยาชาเฉพาะที่มากกว่าการดมยาสลบ
3. หัตถการทางการแพทย์ โดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับช่องปากและทางเดินอาหารส่วนบน (upper aerodigestive tract) ควรได้รับยาป้องกันระยะสั้น เช่น ทันตกรรม การส่องกล้องหลอดลม การใส่ท่อช่วยหายใจ การทำ esophagoduodenoscopy
4. ควรมียาที่ใช้รักษาอาการกำเริบเฉียบพลันพร้อมใช้ทันทีอย่างน้อย 2 โดส
5. อาการกำเริบมักเกิดภายในช่วงเวลา 48-72 ชั่วโมงหลังทำหัตถการ ดังนั้นจึงควรสังเกตอาการและให้การรักษาทันทีที่เกิดอาการบวมกำเริบขึ้น ทั้งนี้อาจสังเกตอาการด้วยตนเองหรือนอนโรงพยาบาลเพื่อสังเกตอาการขึ้นกับชนิดการทำหัตถการ



## การใช้ยาป้องกันระยะสั้น<sup>1, 2, 39</sup>

### 1. ยาหลัก ควรเลือกใช้เป็นลำดับแรกเสมอ

**1.1 Plasma derived nanofiltered C1-INH (pdC1-INH)** เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตและระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่เหมาะสม

#### ขนาดยาที่แนะนำ

**Berinert®**

ขนาด 20 ยูนิต/กก. ทางเส้นเลือด ให้ 1-6 ชั่วโมง ก่อนทำหัตถการ

**Cinryze®**

ขนาด 1,000 ยูนิต ทางเส้นเลือด ให้ 1-6 ชั่วโมง ก่อนทำหัตถการ

### 2. ยาทางเลือก

#### 2.1 สอโรโมนแอนโดรเจน (Attenuated androgen)

##### ขนาดยาที่แนะนำ

**Danazol**

200 มก. วันละ 3 ครั้ง หรือ 2.5-10 มก./กก./วัน โดยเริ่มให้ 5 วันก่อนทำหัตถการต่าง ๆ และอาจพิจารณาให้ต่อเนื่องหลังสิ้นสุดกระบวนการอีก 2-3 วัน

#### 2.2 Fresh frozen plasma

##### ขนาดยาที่แนะนำ

2 ยูนิต หรือ 10 มล./กก. ก่อนการผ่าตัดหรือหัตถการ 1-2 ชั่วโมง

## การป้องกันระยะยาวเพื่อลดอาการกำเริบ (Long-term prophylaxis; LTP)

การป้องกันระยะยาวเป็นการวางแผนร่วมกันของคนไข้ ครอบครัวและแพทย์ผู้ดูแลคนไข้ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้คนไข้มีคุณภาพชีวิตที่ดี มีความถี่และความรุนแรงของอาการกำเริบลดลง

### หลักการวางแผนเพื่อป้องกันการกำเริบในระยะยาว

1. ผู้ป่วยที่ควรได้รับยาป้องกันระยะยาว อาจพิจารณากรณีที่มีอาการบวมที่รุนแรงหรืออวัยวะสำคัญมีความเสี่ยงที่จะเสียชีวิต มีอาการกำเริบบ่อยครั้ง (มากกว่า 2 ครั้งใน 1 เดือน หรือมากกว่า 4 ครั้งใน 2 เดือน) หรืออาการกำเริบส่งผลกระทบต่อการทำงานประจำวัน การเรียน หรือการทำงาน<sup>40-44</sup>

2. ควรมีการติดตามประเมินผู้ป่วยทุก 3-6 เดือน และอาจพิจารณาลดยาในกรณีที่ไม่มีอาการกำเริบเฉียบพลัน เป็นระยะเวลา 6 เดือนติดต่อกัน

3. แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาป้องกันระยะยาวแล้ว ก็ยังมีโอกาสจะเกิดอาการกำเริบเฉียบพลันได้ ดังนั้นผู้ป่วยควรได้รับยาเพื่อรักษาอาการกำเริบเฉียบพลันควบคู่ไปด้วยเสมอ

4. หลีกเลี่ยงการใช้ยาบางชนิดที่กระตุ้นให้โรค HAE กำเริบได้ เช่น ยา angiotensin converting enzyme inhibitor ยาคุมกำเนิดที่มีฮอร์โมนเอสโตรเจน หญิงวัยเจริญพันธุ์ควรคุมกำเนิดด้วยวิธีการอื่น ๆ เช่น ถุงยางอนามัย หรือใช้ยาคุมกำเนิดที่มีแต่โปรเจสเตอโรนเป็นองค์ประกอบ (progesterone only pills)

## การใช้ยาป้องกันในระยะยาว

### 1. ยาหลัก ควรเลือกใช้เป็นลำดับแรกเสมอ

#### 1.1 Plasma derived nanofiltered C1-INH (pdC1-INH)

ยาที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา มีสองชนิด ได้แก่ Cinryze® และ Haegarda® กลไกการออกฤทธิ์ของยา คือ เพิ่มระดับและการทำงานของ C1-INH ยาทั้งสองชนิดสามารถลดการกำเริบได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>29, 43</sup> ตามทฤษฎีแล้วอาจมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากการได้รับผลิตภัณฑ์ของเลือด ได้แก่ anaphylaxis และการติดเชื้อ

#### ขนาดยาที่แนะนำ<sup>1, 25</sup>

##### Cinryze®

- เด็กอายุ 6-11 ปี 500 ยูนิต ทางเส้นเลือดทุก 3-4 วัน
- ผู้ใหญ่ 1,000 ยูนิต ทางเส้นเลือดทุก 3-4 วัน (เพิ่มขนาดยาได้ถึง 2,500 ยูนิต ขึ้นกับอาการ)

##### Haegarda®

- เด็กอายุตั้งแต่ 12 ปีและผู้ใหญ่ 60 ยูนิต/กก. ทางชั้นใต้ผิวหนังทุก 1 สัปดาห์

#### 1.2 ยายับยั้ง kallikrein

Kallikrein เป็นสารตั้งต้นของ bradykinin หากถูกยับยั้งจะส่งผลให้ระดับ bradykinin โดยรวมลดลง ยาที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกามีสองชนิด ได้แก่ Lanadelumab (Takhzyro®)<sup>44</sup> เป็น human monoclonal antibody ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ kallikrein เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี มีผลข้างเคียงน้อย และ Berotralstat (Orladeyo®)<sup>45</sup> สามารถลดความถี่ของการกำเริบได้อย่างมีนัยสำคัญ ผลข้างเคียงที่พบ คือ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย<sup>46, 47</sup> นอกจากนี้ยังมียา antisense ที่ลดการสร้าง prekallikrein ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ kallikrein ได้แก่ ยา Donidalorsen เป็นยาฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ สามารถลดอาการกำเริบได้ดี แต่ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาดังคลินิก<sup>48</sup>

#### ขนาดยาที่แนะนำ<sup>45, 49</sup>

##### Lanadelumab (Takhzyro®)

- เด็กอายุตั้งแต่ 12 ปีและผู้ใหญ่ 300 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ผู้ป่วยอาจจะเลือกฉีดด้วยตัวเอง ทุก 2 สัปดาห์ สามารถลดเป็น 300 มก. ทุก 4 สัปดาห์ได้หากอาการสงบหรือไม่มีการกำเริบ 6 เดือนติดต่อกัน

### Berotrastat (Orladeyo®)

- เด็กอายุตั้งแต่ 12 ปีและผู้ใหญ่ 150 มก./วัน กินพร้อมอาหาร
- ควรปรับขนาดยาเป็น 110 มก./วัน กินพร้อมอาหาร ถ้าผู้ป่วยมีโรคร่วม ดังนี้
  1. โรคตับบกพร่องในระดับปานกลาง-รุนแรง (Child-Pugh B หรือ C)
  2. กินยาซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ P-glycoprotein, breast cancer resistance protein inhibitor, ยาที่ไม่ متابอลิซึมผ่าน CYP2D6 และ CYP3A4 เช่น rifampicin, cyclosporine, digoxin เป็นต้น
  3. ในผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหารอย่างต่อเนื่อง

### ข้อห้ามหรือข้อควรระวัง

- Berotrastat ในขนาดสูงกว่า 150 มก./วัน อาจทำให้เกิด QT prolongation ได้ ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ในขนาดสูงเกินกว่าที่แนะนำ
- เด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี หญิงตั้งครรภ์ และให้นมบุตร เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเพียงพอ

## 2. ยาทางเลือก

### 2.1 สอริโมนแอนโดรเจน (Attenuated androgen)

กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่ทราบแน่ชัด สันนิษฐานว่าช่วยเพิ่มระดับ C1-INH ได้<sup>50</sup> ชนิดที่มีใช้ในประเทศไทย ได้แก่ danazol ยานี้มีประสิทธิภาพในการลดความถี่และความรุนแรงของอาการกำเริบได้<sup>51, 52</sup> แต่มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงสูง เช่น ภาวะวิตกกังวล ซึมเศร้า กล้ามเนื้อปัสเกร็ง โรคอ้วน โรคไขมันสูง<sup>53</sup> ประจำเดือนผิดปกติ ประจำเดือนขาด มีลักษณะความเป็นชายมากขึ้น (virilization)<sup>52</sup> เป็นต้น ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลข้างเคียงได้แก่ขนาดยา ถึงแม้ว่า danazol จะมีราคาไม่แพง แต่ไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ อีกทั้งยังอาจก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายจากการรักษาโรคร่วม จึงพิจารณาใช้ยานี้เป็นยารอง เมื่อไม่สามารถใช้ยาในลำดับแรกได้

### ขนาดยาที่แนะนำ<sup>1, 25</sup>

- ผู้ใหญ่ 200-600 มก./วัน และควรใช้ยาน้อยที่สุดที่คุมอาการได้

### ข้อห้ามหรือข้อควรระวัง

- หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร
- เด็ก 50 มก./วัน (50 มก./สัปดาห์-200 มก./วัน) ใช้ในกรณีที่ไม่มีทางเลือกต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น

**2.2 ยา Antifibrinolytics** ได้แก่ tranexamic acid หรือ epsilon aminocaproic acid ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง plasmin ในระบบ fibrinolytic system และยับยั้ง proteolytic activity ของ plasminogen activator ถึงแม้ว่าจะมีผลข้างเคียงน้อย แต่แนะนำให้ใช้เฉพาะในกรณีที่ไม่มียาในกลุ่มยาหลัก และมีข้อห้ามในการใช้ยาสอริโมนแอนโดรเจน เนื่องจากยา antifibrinolytics มีประสิทธิภาพน้อยกว่ากลุ่มอื่น

### ขนาดยาที่แนะนำ

- เด็ก 20 มก./กก. กินวันละ 2-3 ครั้ง (10 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง ถึง 25 มก./กก. วันละ 3 ครั้ง)
- ผู้ใหญ่ 1 ก. กินวันละ 2-3 ครั้ง (0.25 ก. วันละ 2 ครั้ง ถึง 1.5 ก. วันละ 3 ครั้ง)

### ข้อห้ามในการใช้ยา

- ผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดสูง
- ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวหรือความเสี่ยงในการเกิด เส้นเลือดดำอุดตัน หรือ pulmonary embolism

**2.3 Human plasma** ได้แก่ solvent detergent treated plasma หรือ FFP ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย HAE  
ทั่วไป อาจพิจารณาใช้ในกรณีที่ต้องการป้องกันการกำเริบในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรได้ หากไม่มียาอื่น<sup>54</sup>

# แนวทางการรักษาโรค HAE ในประชากรกลุ่มพิเศษ

## หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร

### 1. กรณีกำเริบฉุกเฉิน

สำหรับหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร หากมีอาการกำเริบ แนะนำให้ pdC1-INH เป็นลำดับแรกเนื่องจากมีประสิทธิภาพดี ความปลอดภัยสูง หลายกรณีศึกษาพบว่าการให้ pdC1-INH ในขนาด 500-1,000 ยูนิต สามารถรักษาอาการกำเริบได้อย่างมีประสิทธิภาพและไม่พบผลข้างเคียงของการใช้ pdC1-INH ในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร<sup>55, 56</sup>

ในกรณีที่ไม่มี pdC1-INH สามารถใช้ FFP แทนได้ แต่ต้องระวัง anaphylaxis ที่อาจเกิดขึ้นจากการให้ FFP<sup>57, 58, 59</sup>

### 2. กรณีป้องกันในระยะสั้น

พิจารณาให้ short term prophylaxis ก่อนทำหัตถการต่าง ๆ เช่น ตัดชิ้นเนื้อรก (chorionic villus sampling) การเจาะถุงน้ำคร่ำ (amniocentesis) การทำแท้ง การยุติการตั้งครรภ์ทางศัลยกรรม (surgical abortion) และการทำคลอด โดยแนะนำการคลอดทางช่องคลอดมากกว่าการผ่าตัดคลอด หากใช้วิธีดมยาคลอดผู้ป่วยมีโอกาสได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ จึงควรพิจารณาระดับความรู้สึกทางไขสันหลัง (epidural anesthesia) ร่วมกับหลีกเลี่ยงการใส่ท่อช่วยหายใจโดยไม่จำเป็น<sup>2, 55, 60-62</sup> ยาที่แนะนำคือ pdC1-INH 500 ยูนิต พบว่าสามารถป้องกันอาการกำเริบได้โดยไม่มีผลข้างเคียง

### 3. กรณีป้องกันในระยะยาว

หากผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาป้องกันในระยะยาว แนะนำให้ pdC1-INH<sup>55</sup> พบว่าสามารถป้องกันการกำเริบได้

ไม่แนะนำ danazol ในระหว่างการตั้งครรภ์และให้นมบุตร เพราะยาสามารถผ่านรกและน้ำนมได้ มีผลข้างเคียงมาก มีรายงานการเกิด uterine hypoplasia, luteal insufficiency<sup>55</sup> เพิ่มความเสี่ยงการเป็นหมัน<sup>56</sup> และมีรายงานภาวะอวัยวะเพศกำกวม ในทารกเพศหญิง<sup>62-64</sup>

ไม่แนะนำให้ใช้ antifibrinolytics ในระหว่างให้นมบุตร<sup>2</sup>

## การตรวจคัดกรองโรค HAE

โรค HAE ชนิดที่ 1 และ 2 เป็นโรคที่สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้แบบยีนเด่น ดังนั้นญาติสายตรงของผู้ป่วยโรค HAE ชนิดที่ 1 และ 2 จะมีโอกาสเป็นโรคร้อยละ 50 ฉะนั้นญาติสายตรงของผู้ป่วยจึงควรได้รับการคัดกรองโดยการเจาะเลือดตรวจระดับ complement C4, ระดับ C1-INH และการทำงานของ C1-INH<sup>2</sup> หากเป็นเด็กการตรวจจะแม่นยำมากขึ้นเมื่ออายุ 1 ปีขึ้นไป เนื่องจากในเด็กทารกอาจมีระดับ C4 และ C1-INH ต่ำได้ จึงควรพิจารณาส่งตรวจพันธุกรรมในกรณีที่ผลการตรวจไม่สอดคล้องกัน หรือเด็กอายุต่ำกว่า 1 ปี<sup>65</sup>

ทั้งนี้การตรวจคัดกรองอาจทำได้ในกรณีอื่น ๆ โดยพิจารณาร่วมกันเป็นราย ๆ ไปโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ และผู้ป่วย

## เอกสารอ้างอิง

1. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):132-50.e3.
2. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygoren-Pursun E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2021 revision and update. *Allergy.* 2022;77(7):1961-90.
3. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):692-7.
4. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet.* 2012;379(9814):474-81.
5. Xu YY, Jiang Y, Zhi YX, Yin J, Wang LL, Wen LP, et al. Clinical features of hereditary angioedema in Chinese patients: new findings and differences from other populations. *Eur J Dermatol.* 2013;23(4):500-4.
6. Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, Hisada A, Shimamoto M, Inoshita H, et al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114(6):492-8.
7. Jung JW, Suh DI, Park HJ, Kim S, Kwon HS, Yang MS, et al. Clinical Features of Hereditary Angioedema in Korean Patients: A Nationwide Multicenter Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;176(3-4):272-9.
8. เฉลิมชัย บุญยะสิทธิ์ Jeffrey L. Schlactus. Hereditary angioedema with normal C 4 level. *เวชสารคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ.* 2000;(7):35-6.
9. Kulthanan K, Jiamton S, Boochangkool K, Jongjarearnprasert K. Angioedema: clinical and etiological aspects. *Clin Dev Immunol.* 2007;2007:26438.
10. Liu S, Wang X, Xu Y, Xu Q, Zhi Y. Risk factors for diagnostic delay in Chinese patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(5):343-9.
11. Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, Fukuda T, Kohga K, Morita E, et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. *Allergy.* 2021;76(6):1789-99.
12. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1136-48.
13. Germenis AE, Margaglione M, Pesquero JB, Farkas H, Cichon S, Csuka D, et al. International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(3):901-11.

14. Bernstein JA, Moellman J. Emerging concepts in the diagnosis and treatment of patients with undifferentiated angioedema. *Int J Emerg Med*. 2012;5(1):39.
15. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602-16.
16. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80(7):391-8.
17. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(3):373-88; quiz 89-92.
18. Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension*. 2008;51(6):1624-30.
19. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, Casale T, Kaplan A, Corren J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med*. 2005;165(14):1637-42.
20. Lepelley M, Khouri C, Lacroix C, Bouillet L. Angiotensin-converting enzyme and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-induced angioedema: A disproportionality analysis of the WHO pharmacovigilance database. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(7):2406-8.e1.
21. Banerji A, Phadke NA, Gottumukkala R, Sharma R, Murali MR. Case 8-2022: A 54-Year-Old Woman with Episodes of Swelling. *N Engl J Med*. 2022;386(11):1071-9.
22. Tarzi MD, Hickey A, Forster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol*. 2007;149(3):513-6.
23. Zanichelli A, Arcoleo F, Barca MP, Borrelli P, Bova M, Cancian M, et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:11.
24. Riedl MA. Hereditary angioedema with normal C1-INH (HAE type III). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):427-32.
25. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hebert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:72.
26. Caballero T, Cabanas R, Pedrosa M. Medical algorithm: Management of C1 inhibitor hereditary angioedema. *Allergy*. 2022;77(3):1060-3.
27. Giavina-Bianchi P, Franca AT, Grumach AS, Motta AA, Fernandes FR, Campos RA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary angioedema. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(9):1627-36.
28. Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Okada N, et al. Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - secondary publication. *Allergol Int*. 2012;61(4):559-62.



29. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):513-22.
30. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):801-8.
31. Riedl MA, Bernstein JA, Li H, Reshef A, Lumry W, Moldovan D, et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(2):163-9.e1.
32. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion M, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):523-31.
33. Craig TJ, Li HH, Riedl M, Bernstein JA, Lumry WR, MacGinnitie AJ, et al. Characterization of anaphylaxis after ecallantide treatment of hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(2):206-12.e4.
34. Fincham CI, Bressan A, Paris M, Rossi C, Fattori D. Bradykinin receptor antagonists--a review of the patent literature 2005-2008. *Expert Opin Ther Pat*. 2009;19(7):919-41.
35. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE, Bender N, Ritter JM. Inhibition of bradykinin-induced vasodilation in human forearm vasculature by icatibant, a potent B2-receptor antagonist. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;38(4):317-21.
36. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):532-41.
37. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR, Craig TJ. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(4):383-8.
38. Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6):1491-3.
39. Craig T. Triggers and short-term prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(Suppl 1):S30-4.
40. Maurer M, Magerl M. Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: a critical appraisal and potential alternatives. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2011;9(2):99-107.
41. Craig T, Riedl M, Dykewicz MS, Gower RG, Baker J, Edelman FJ, et al. When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary? *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2009;102(5):366-72.
42. Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Okada N, et al. Guideline for hereditary angioedema

- (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research-secondary publication. *Allergology International*. 2012;61(4):559-62.
43. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1131-40.
  44. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. *Jama*. 2018;320(20):2108-21.
  45. U.S. Food and Drug Administration. ORLADEYO [cited 2022 Dec. 13] Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=214094>.
  46. Wedner HJ, Aygoren-Pursun E, Bernstein J, Craig T, Gower R, Jacobs JS, et al. Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Berotralstat (BCX7353) as an Oral Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema: Results of APeX-2 Through 48 Weeks (Part 2). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2305-14.e4.
  47. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygoren-Pursun E, Banerji A, Bernstein JA, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(1):164-72.e9.
  48. Fijen LM, Riedl MA, Bordone L, Bernstein JA, Raasch J, Tachdjian R, et al. Inhibition of Prekallikrein for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2022;386(11):1026-33.
  49. Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *N Engl J Med*. 2017;376(8):717-28.
  50. Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. Increased expression of C1-inhibitor mRNA in patients with hereditary angioedema treated with Danazol. *Immunol Lett*. 2003;86(3):271-6.
  51. Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(4):281-8.e7.
  52. Zuraw BL, Davis DK, Castaldo AJ, Christiansen SC. Tolerability and Effectiveness of 17-alpha-Alkylated Androgen Therapy for Hereditary Angioedema: A Re-examination. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(5):948-55.e15.
  53. Tse KY, Zuraw BL, Chen Q, Christiansen SC. Anabolic androgen use in the management of hereditary angioedema: Not so cheap after all. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(4):456-60.e1.
  54. Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, Cabanas R. Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review. *Int J Womens Health*. 2014;6:839-48.
  55. Czaller I, Visy B, Csuka D, Fust G, Toth F, Farkas H. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur*

- J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;152(1):44-9.
56. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(2):131.e1-7.
57. Wentzel N, Panieri A, Ayazi M, Ntshalintshali SD, Pourpak Z, Hawarden D, et al. Fresh frozen plasma for on-demand hereditary angioedema treatment in South Africa and Iran. *World Allergy Organ J.* 2019;12(9):100049.
58. Tang R, Chen S, Zhang HY. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema acute attacks. *Chin Med Sci J.* 2012;27(2):92-5.
59. Pekdemir M, Ersel M, Aksay E, Yanturali S, Akturk A, Kiyan S. Effective treatment of hereditary angioedema with fresh frozen plasma in an emergency department. *J Emerg Med.* 2007;33(2):137-9.
60. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy.* 2012;67(2):147-57.
61. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):308-20.
62. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2005;139(3):379-94.
63. Schwartz R. Ambiguous genitalia in a term female infant due to exposure to danazol in utero. *Am J Dis Child.* 1982;136(5):474.
64. Brunskill PJ. The effects of fetal exposure to danazol. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(3):212-5.
65. Manning ME. Hereditary angioedema: Differential diagnosis, diagnostic tests, and family screening. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(Suppl 1):S22-S25.
66. Jose J, Zacharias J, Craig T. Review of Select Practice Parameters, Evidence-Based Treatment Algorithms, and International Guidelines for Hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):193-206.

# ກາດພູນວກ

# ภาคผนวกที่ 1 ยาที่ใช้ในการรักษาโรค HAE<sup>1, 2, 25, 66</sup>

| ยา                                         | ข้อบ่งชี้และขนาดยา                                                                                                                                  |                                                            |                                                                                                                                | ผลข้างเคียง                                                                                                                    |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | Acute                                                                                                                                               | STP                                                        | LTP                                                                                                                            |                                                                                                                                |
| C1-inhibitor replacement                   |                                                                                                                                                     |                                                            |                                                                                                                                |                                                                                                                                |
| 1. pdC1-INH IV weight based (Berinert®)    | 20 ยูนิต/กก. IV                                                                                                                                     | 20 ยูนิต/กก. IV<br>1-6 ชั่วโมง<br>ก่อนทำหัตถการ            | x                                                                                                                              |                                                                                                                                |
| 2. pdC1-INH IV fixed dose (Cinryze®)       | <ul style="list-style-type: none"><li>• 2-11 ปี และ นน. 10-25 กก. 500 ยูนิต IV</li><li>• ≥2 ปี และ นน. &gt;25 กก., ผู้ใหญ่ 1,000 ยูนิต IV</li></ul> | 1,000 ยูนิต IV<br>1-6 ชม.<br>ก่อนทำหัตถการ                 | <ul style="list-style-type: none"><li>• เด็ก: 500 ยูนิต IV ทุก 3-4 วัน</li><li>• ผู้ใหญ่: 1,000 ยูนิต IV ทุก 3-4 วัน</li></ul> |                                                                                                                                |
| 3. pdC1-INH SC (Haegarda®)                 | x                                                                                                                                                   | x                                                          | ≥12 ปี และผู้ใหญ่ 60 ยูนิต/กก. SC<br>ทุก 1 สัปดาห์                                                                             |                                                                                                                                |
| 4. Recombinant C1-inhibitor IV (Ruconest®) | <ul style="list-style-type: none"><li>• &gt;2 ปี และผู้ใหญ่ที่ นน. &lt;84 กก. 50 ยูนิต/กก. IV</li><li>• นน. ≥84 กก. 4,200 ยูนิต IV</li></ul>        | x                                                          | x                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"><li>• ผลิตจากกระต่าย มีโอกาสเกิดปฏิกิริยา</li></ul>                                          |
| 5. Human plasma IV (SDP or FFP)            | 2 ยูนิต หรือ 10 มล./กก. IV<br>ทุก 4-6 ชั่วโมง<br>จนกว่าอาการ<br>จะดีขึ้น                                                                            | 2 ยูนิต หรือ 10 มล./กก. IV<br>1-2 ชั่วโมง<br>ก่อนทำหัตถการ | x                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"><li>• มีความเสี่ยงของ ผลิตภัณฑ์จากเลือด</li><li>• มีรายงานว่าอาจทำให้อาการบวมแย่ลง</li></ul> |

IV: intravenous, SC: subcutaneous, STP: short term prophylaxis, LTP: long term prophylaxis, FFP: fresh frozen plasma, SDP: solvent/detergent plasma, X: not recommend

## ภาคผนวกที่ 1 ยาที่ใช้ในการรักษาโรค HAE<sup>1, 2, 25, 66</sup> (ต่อ)

| ยา                          | ข้อบ่งชี้และขนาดยา                                                                      |     |                                                                                                                                 | ผลข้างเคียง                                                          |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
|                             | Acute                                                                                   | STP | LTP                                                                                                                             |                                                                      |
| Kallikrein inhibitor        |                                                                                         |     |                                                                                                                                 |                                                                      |
| 1. Ecallantide (Kalbitor®)  | 30 มก. ฉีด SC                                                                           | x   | x                                                                                                                               | • มีความเสี่ยงในการเกิด anaphylaxis                                  |
| 2. Lanadelumab (Takhzyro®)  | x                                                                                       | x   | ≥12 ปี และผู้ใหญ่<br>300 มก. ฉีด SC<br>ทุก 2 สัปดาห์<br>หากไม่มีอาการกำเริบ<br>6 เดือนติดต่อกัน<br>สามารถให้ยา<br>ทุก 4 สัปดาห์ | • ผลข้างเคียงเฉพาะบริเวณที่ฉีด เช่น เจ็บ ผื่นแดง                     |
| 3. Berotralstat (Orladeyo®) | x                                                                                       | x   | ≥12 ปี และผู้ใหญ่<br>กิน 150 มก./วัน<br>(110 มก./วัน<br>ในประชากร<br>กลุ่มพิเศษ)                                                | • ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย<br>• ระวังการใช้ร่วมกับยาบางชนิด |
| Bradykinin B2 antagonist    |                                                                                         |     |                                                                                                                                 |                                                                      |
| 1. Icatibant (Firazyr®)     | • เด็กอายุ ≥2 ปี:<br>ในเด็ก ขนาดยาตามน้ำหนัก<br>• ผู้ใหญ่: 30 มก. ฉีด SC บริเวณหน้าท้อง | x   | x                                                                                                                               | • ผลข้างเคียงเฉพาะบริเวณที่ฉีด เช่น เจ็บ ผื่นแดง                     |

SC: subcutaneous, STP: short term prophylaxis, LTP: long term prophylaxis, X: not recommend

## ภาคผนวกที่ 1 ยาที่ใช้ในการรักษาโรค HAE<sup>1, 2, 25, 66</sup> (ต่อ)

| ยา                                     | ข้อบ่งชี้และขนาดยา |                                                                                                                       |                                                                                                                                                        | ผลข้างเคียง                                                                                                                                                                                                          | การติดตามพิเศษ                                                                                                  |
|----------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | Acute              | STP                                                                                                                   | LTP                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                 |
| Others                                 |                    |                                                                                                                       |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                 |
| 1. Attenuated androgen (Danazol)       | x                  | 200 มก.<br>กินวันละ 3 ครั้ง หรือ 2.5-10 มก./กก./วัน<br>ให้ 5 วันก่อน<br>ทำหัตถการ<br>และ 2-3 วัน<br>หลังทำ<br>หัตถการ | 200-600 มก./วัน                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"><li>• ตับอักเสบ</li><li>• ประจำเดือนผิดปกติ</li><li>• มีอาการแสดงของความเป็นชาย (virilization)</li><li>• น้ำหนักเพิ่ม</li><li>• อารมณ์เปลี่ยนแปลง เช่น ซึมเศร้า ก้าวร้าว</li></ul> | น้ำหนัก<br>ความดันโลหิต<br>virilization,<br>LFT, UA,<br>lipid profile<br>ทุก 6 เดือน<br>อัลตราซาวด์<br>ตับทุกปี |
| 2. Antifibrinolytics (Tranexamic acid) | x                  | x                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>เด็ก:</b> 20 มก./กก.<br/>กินวันละ 2-3 ครั้ง</li><li>• <b>ผู้ใหญ่:</b> 1 ก.<br/>กินวันละ 2-3 ครั้ง</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ปวดกล้ามเนื้อ</li><li>• มีความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือด</li></ul>                                                                                    | LFT,<br>creatinine,<br>CPK,<br>aldolase<br>ทุก 6 เดือน<br>และตรวจตาโดย<br>จักษุแพทย์<br>ทุกปี                   |

LFT: liver function test, UA: urine analysis, CPK: creatinine phosphokinase, STP: short term prophylaxis, LTP: long term prophylaxis, X: not recommend

\*หมายเหตุ ยาบางชนิดไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

## ภาคผนวกที่ 2 คุณภาพของหลักฐานและน้ำหนักคำแนะนำ

การกำหนดคุณภาพหลักฐานและน้ำหนักคำแนะนำของแนวทางการดูแลและวินิจฉัยโรค HAE ใช้วิธีมาตรฐาน Grading of recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

### คุณภาพของหลักฐาน (Quality of Evidence)

| คุณภาพของหลักฐาน                                            | หลักฐานที่ได้มาจาก                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| คุณภาพของหลักฐานระดับ A<br>(ระดับดี; high quality)          | <ul style="list-style-type: none"> <li>การศึกษาแบบ Randomized, double-blind controlled trial ที่มีคุณภาพสูง</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                      |
| คุณภาพของหลักฐานระดับ B<br>(ระดับปานกลาง; moderate quality) | <ul style="list-style-type: none"> <li>การศึกษาแบบ Randomized controlled trial ที่มีคุณภาพดี</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                     |
| คุณภาพของหลักฐานระดับ C<br>(ระดับต่ำ; low quality)          | <ul style="list-style-type: none"> <li>การศึกษาพรรณนา (descriptive studies)</li> <li>การศึกษาควบคุม (controlled clinical trial)</li> <li>การศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปหาผล (cohort) หรือการศึกษาวิเคราะห์ควบคุมกรณีย้อนหลัง (case control analytic studies) ที่ได้รับการออกแบบวิจัยมาเป็นอย่างดีซึ่งมาจากสถาบันหรือกลุ่มวิจัยมากกว่าหนึ่งแห่ง/กลุ่ม</li> </ul> |
| คุณภาพของหลักฐานระดับ D<br>(ระดับต่ำมาก; very low quality)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>รายงานของคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญ ประกอบกับความเห็นพ้องหรือฉันทามติ (consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญบนพื้นฐานประสบการณ์ทางคลินิก</li> </ul>                                                                                                                                                                              |

### น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of Recommendation)

| คุณภาพของหลักฐาน                                                    | คำนิยาม                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| น้ำหนักคำแนะนำ 1<br>(ควรทำ/ไม่ควรทำ; strongly recommend)            | ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยและคุ้มค่า (cost-effective) หรือก่อให้เกิดโทษหรืออันตรายต่อผู้ป่วย                                      |
| น้ำหนักคำแนะนำ 2<br>(น่าทำ; conditional recommend)                  | ความมั่นใจของคำแนะนำอยู่ในระดับปานกลาง เพราะมาตรการดังกล่าวอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจคุ้มค่าในภาวะจำเพาะ                                                                                 |
| น้ำหนักคำแนะนำ 3<br>(อาจทำหรือไม่ทำ; neither recommend nor against) | ความมั่นใจไม่เพียงพอในการให้คำแนะนำ เพราะมาตรการดังกล่าวยังไม่มีหลักฐานเพียงพอในการสนับสนุนหรือคัดค้าน แต่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยเพิ่มขึ้น อาจไม่ทำได้ขึ้นกับสถานการณ์และความเหมาะสม |



## ภาคผนวกที่ 3 สรุปคำแนะนำในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรค HAE

| คำแนะนำ                                                                                                                                                                                                      | คุณภาพของหลักฐาน | น้ำหนักคำแนะนำ |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|
| ผู้ป่วยที่มีอาการดังต่อไปนี้ ควรได้รับการตรวจคัดกรองโรค HAE โดยการเจาะเลือดตรวจระดับ complement C4                                                                                                           | D                | 1              |
| 1. บวมที่ผิวหนัง เป็น ๆ หาย ๆ แต่ครั้งนานเกิน 24 ชั่วโมง โดยที่ไม่พบผื่นลมพิษ และไม่ตอบสนองต่อยาต้านฮิสตามีน หรือสเตียรอยด์                                                                                  |                  |                |
| 2. มีอาการปวดท้องอย่างรุนแรงโดยไม่ทราบสาเหตุ                                                                                                                                                                 |                  |                |
| 3. มีประวัติทางเดินหายใจส่วนบนอุดตันจากการบวมของกล่องเสียง                                                                                                                                                   |                  |                |
| 4. มีอาการที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น ภาวะแพ้รุนแรง (anaphylaxis) แต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย epinephrine                                                                                                      |                  |                |
| 5. เกิดอาการครั้งแรกในวัยเด็กหรือวัยรุ่น และมีอาการบวมขึ้นในช่วงวัยเจริญพันธุ์                                                                                                                               |                  |                |
| 6. มีสมาชิกในครอบครัวที่มีอาการเดียวกัน                                                                                                                                                                      |                  |                |
| การวินิจฉัยโรค HAE ควรตรวจระดับ C4 ระดับ C1-INH การทำงานของ C1-INH ระดับ C1q หรือ genetic study                                                                                                              | D                | 1              |
| รักษาภาวะโรค HAE กำเริบเฉียบพลันโดยเร็วที่สุดทุกครั้ง โดยไม่ขึ้นกับตำแหน่งอาการบวม                                                                                                                           | B                | 1              |
| ยาหลักในการรักษาภาวะโรค HAE กำเริบเฉียบพลัน ได้แก่ pdC1-INH, rhC1-INH, ecallantide, icatibant                                                                                                                | A                | 1              |
| หากไม่มียาหลัก สามารถใช้ FFP เป็นยาทางเลือกได้                                                                                                                                                               | C                | 2              |
| พิจารณาให้ยาป้องกันการกำเริบระยะสั้นเมื่อผู้ป่วยโรค HAE ต้องทำหัตถการการแพทย์และทันตกรรม                                                                                                                     | C                | 1              |
| ยาหลักในการป้องกันการกำเริบระยะสั้นได้แก่ pdC1-INH                                                                                                                                                           | C                | 1              |
| หากไม่มียาหลัก สามารถใช้ฮิสทามีนแอนโดรเจนหรือ FFP เป็นยาทางเลือกได้                                                                                                                                          | C                | 2              |
| ผู้ป่วยควรมีการรักษาอาการกำเริบเฉียบพลันแบบพร้อมใช้ทันทีอย่างน้อย 2 โดส                                                                                                                                      | D                | 3              |
| พิจารณาให้ยาป้องกันการกำเริบระยะยาวเมื่อผู้ป่วยโรค HAE มีการกำเริบเฉียบพลันที่รุนแรงหรือมีความเสี่ยงที่จะเสียชีวิต มีอาการกำเริบบ่อยครั้ง หรืออาการกำเริบส่งผลกระทบต่อการทำงานประจำวัน การเรียน หรือการทำงาน | D                | 1              |
| ยาหลักในการป้องกันการกำเริบระยะยาวได้แก่ pdC1-INH, lanadelumab, berotralstat                                                                                                                                 | A                | 1              |
| หากไม่มียาหลัก สามารถใช้ฮิสทามีนแอนโดรเจน หรือ antifibrinolytic เป็นยาทางเลือกได้                                                                                                                            | C                | 2              |
| ยาหลักในการรักษาอาการกำเริบเฉียบพลัน การป้องกันการกำเริบระยะสั้น และการป้องกันการกำเริบระยะยาวในหญิงตั้งครรภ์ ได้แก่ pdC1-INH                                                                                | C                | 1              |
| หากไม่มียาหลัก สามารถใช้ FFP เป็นยาทางเลือกเพื่อรักษาอาการกำเริบเฉียบพลันและการป้องกันการกำเริบระยะสั้นในหญิงตั้งครรภ์แทนได้                                                                                 | D                | 2              |
| ญาติสายตรงของผู้ป่วยโรค HAE ควรได้รับการคัดกรองโดยการเจาะเลือดตรวจระดับ C4 ระดับ C1-INH การทำงานของ C1-INH หรือตรวจทางพันธุกรรม                                                                              | D                | 1              |

## ดัชนี

|               |                                             |                |                                    |                |                                                   |
|---------------|---------------------------------------------|----------------|------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------|
| <b>ก</b>      |                                             | ปวดท้อง        | 5, 13, 25, 26, 28                  | <b>ล</b>       |                                                   |
| กำเริบ        | 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 25, 28 | ป้องกัน        | 4, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 28       | ลมพิษ          | 5, 6, 28                                          |
| <b>ค</b>      |                                             | <b>ผ</b>       |                                    | <b>ว</b>       |                                                   |
| ครอบครัว      | 4, 5, 6, 12, 28                             | ผลข้างเคียง    | 13, 14, 16, 24, 25, 26             | วัยเจริญพันธุ์ | 5, 28                                             |
|               |                                             | ผิวหนัง        | 4, 5, 6, 9, 10, 11, 13, 28         | วัยเด็ก        | 5, 6, 28                                          |
| <b>จ</b>      |                                             | ผื่น           | 5, 6, 25, 28                       | วัยรุ่น        | 5, 28                                             |
| เฉียบพลัน     | 4, 9, 10, 11, 12, 28                        | ผู้ใหญ่        | 10, 11, 13, 14, 24, 25, 26         | วินิจฉัย       | 4, 5, 6, 7, 8, 27, 28                             |
| <b>ด</b>      |                                             | <b>ว</b>       |                                    | <b>ส</b>       |                                                   |
| เด็ก          | 5, 6, 10, 13, 14, 17, 24, 25, 26, 28        | พันธุกรรม      | 7, 10, 17, 28                      | สเตียรอยด์     | 5, 6, 28                                          |
|               |                                             | แพ้รุนแรง      | 5, 28                              | เสียชีวิต      | 4, 12, 28                                         |
| <b>ต</b>      |                                             | <b>ย</b>       |                                    | <b>ห</b>       |                                                   |
| ตรวจร่างกาย   | 5, 7                                        | ยับยั้ง        | 10, 13, 14                         | หญิงตั้งครรภ์  | 14, 15, 16, 28                                    |
| ใต้ผิวหนัง    | 4, 5, 10, 11, 13                            | ยาต้านฮิสตามีน | 5, 6, 28                           | หลักการ        | 9, 11, 12                                         |
| <b>ถ</b>      |                                             | ยาทางเลือก     | 11, 12, 14, 28                     | ห้องปฏิบัติการ | 7, 8                                              |
| ถึงแก่ชีวิต   | 5                                           | ยาหลัก         | 10, 11, 12, 13, 14, 28             | หัตถการ        | 5, 11, 12, 16, 24, 26, 28                         |
| <b>ท</b>      |                                             | ยีน            | 4, 5, 7, 17                        | ให้มนูตร       | 14, 15, 16                                        |
| ท่อนช่วยหายใจ | 5, 9, 11, 16                                | เยื่อ          | 4, 5                               | <b>อ</b>       |                                                   |
|               |                                             | แยกโรค         | 5, 6                               | อาการ          | 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 24, 25, 28 |
| <b>บ</b>      |                                             | <b>ส</b>       |                                    | อาการน้ำ       | 5                                                 |
| บริหารยา      | 10                                          | รก             | 16                                 | อาการบวม       | 4, 5, 9, 10, 11, 12, 24, 28                       |
| บวม           | 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 24, 28              | ระยะยาว        | 12, 13, 16, 28                     | อาการแสดง      | 4, 5, 6, 26                                       |
| บัญชียาหลัก   | 14                                          | ระยะสั้น       | 11, 12, 16, 28                     | แอนโดรเจน      | 11, 12, 14, 28                                    |
| <b>ป</b>      |                                             | รักษา          | 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 28 | <b>ฮ</b>       |                                                   |
| ประเทศไทย     | 4, 10, 14, 26                               | โรคร่วม        | 6, 14                              | ฮอว์โมน        | 5, 6, 11, 12, 13, 14, 28                          |
| ประวัติ       | 5, 6, 7, 28                                 | โรคหายาก       | 4                                  | ฮิสตามีน       | 5, 6, 28                                          |
|               |                                             | โรคเอสเอชอี    | 4                                  |                |                                                   |



## A

|                  |                          |
|------------------|--------------------------|
| Abortion         | 16                       |
| Acquired         | 6, 7, 8                  |
| Acute            | 9, 24, 25, 26            |
| Allergic         | 6                        |
| Amniocentesis    | 16                       |
| Anaphylaxis      | 5, 6, 10, 13, 16, 25, 28 |
| Androgen         | 12, 14, 26               |
| Angioedema       | 4, 5, 6, 7, 8            |
| Angiopoietin 1   | 5                        |
| Antifibrinolytic | 11, 14, 16, 26, 28       |
| Antisense        | 13                       |
| Autoimmune       | 8                        |

## B

|             |                         |
|-------------|-------------------------|
| Berotrastat | 13, 14, 25, 28          |
| Bradykinin  | 4, 5, 6, 10, 11, 13, 25 |

## C

|                       |                                           |
|-----------------------|-------------------------------------------|
| C1 esterase inhibitor | 4, 6                                      |
| C1-INH                | 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 28 |
| C1q                   | 7, 8, 28                                  |
| C4                    | 7, 8, 17, 28                              |
| Complement            | 7, 17, 28                                 |

## D

|            |                |
|------------|----------------|
| Danazol    | 12, 14, 16, 26 |
| Donidalsen | 13             |

## E

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Ecaltantide         | 10, 25, 28  |
| Epidural            | 16          |
| Epinephrine         | 5, 6, 8, 28 |
| Erythema marginatum | 5           |

## F

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Factor XII          | 5                  |
| FFP                 | 11, 15, 16, 24, 28 |
| Fresh frozen plasma | 11, 12, 24         |
| Function            | 8, 26              |

## G

|         |       |
|---------|-------|
| Genetic | 8, 28 |
|---------|-------|

## H

|            |                                                          |
|------------|----------------------------------------------------------|
| HAE        | 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 15, 16, 17, 24, 25, 26, 27, 28 |
| Hereditary | 4, 6                                                     |
| Histamine  | 6, 8                                                     |
| Human      | 10, 13, 15, 24                                           |

## I

|            |            |
|------------|------------|
| Icatibant  | 10, 25, 28 |
| Idiopathic | 6          |

## K

|             |            |
|-------------|------------|
| Kallikrein  | 10, 13, 25 |
| Kininogen 1 | 5          |

## L

|             |            |
|-------------|------------|
| Lanadelumab | 13, 25, 28 |
| Long-term   | 12         |

## M

|          |      |
|----------|------|
| Mutation | 5, 8 |
|----------|------|

## N

|              |            |
|--------------|------------|
| Nanofiltered | 10, 12, 13 |
| NSAIDs       | 6          |

## P

|               |                        |
|---------------|------------------------|
| PCR           | 7                      |
| pdC1-INH      | 10, 12, 13, 16, 24, 28 |
| Plasma        | 10, 11, 12, 13, 15, 24 |
| Plasminogen   | 5, 14                  |
| Prekallikrein | 13                     |
| Prodromal     | 5                      |
| Prophylaxis   | 11, 12, 16, 24, 25, 26 |

## R

|             |        |
|-------------|--------|
| Recombinant | 10, 24 |
| rhC1-INH    | 10, 28 |

## S

|             |            |
|-------------|------------|
| Sanger      | 7          |
| Sensitivity | 7          |
| SERPING1    | 4, 5, 7, 8 |
| Short-term  | 11         |
| Symptoms    | 5          |

## T

|                 |         |
|-----------------|---------|
| Tranexamic acid | 14, 26  |
| Type I          | 4, 6, 8 |
| Type II         | 4, 8    |

## V

|              |        |
|--------------|--------|
| Vasculitis   | 6      |
| Virilization | 14, 26 |

## W

|     |   |
|-----|---|
| WES | 7 |
|-----|---|

## รายละเอียดการติดต่อ ในกรณีต้องการส่งต่อผู้ป่วย (สำหรับแพทย์เท่านั้น)

|                                                                                                       | ผู้ป่วยอายุ ≤18 ปี                                                          | ผู้ป่วยอายุ >18 ปี                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| สมาคมโรคภูมิแพ้ โรคหืด และ<br>วิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย                                           | โทร. 065-6082983                                                            |                                                                        |
| รพ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย                                                                             | โทร. 091-8390900<br>LINE: @757cssev                                         | โทร. 02-2564000 ต่อ 80601<br>E-mail: cuallergy@gmail.com               |
| ห้องปฏิบัติการ รพ.จุฬาลงกรณ์<br>สภากาชาดไทย (สอบถามเรื่องการส่ง<br>ตรวจ C1-INH level)                 | โทร. 02-2564132 ต่อ 503, 02-2564000 ต่อ 80342                               |                                                                        |
| รพ.ศิริราช                                                                                            | โทร. 02-4195670<br>E-mail: pedallergy.siriraj@gmail.com<br>LINE: @960gvvywo | โทร. 02-4198263<br>E-mail: allergymeds@gmail.com<br>LINE: @allergymeds |
| ห้องปฏิบัติการวิทยาภูมิคุ้มกัน รพ.ศิริราช<br>(สอบถามเรื่องการ ส่งตรวจ C1-INH<br>level, function, C1q) | โทร. 02-4196662                                                             |                                                                        |
| รพ.รามธิบดี (ปรึกษาและสอบถามเรื่อง<br>การส่งตรวจ C1-INH level, function,<br>C1q)                      | โทร. 02-2011760                                                             | โทร. 02-2011779                                                        |
| รพ.พระมงกุฎเกล้า                                                                                      | —                                                                           | โทร. 02-7633215, 02-3544106<br>E-mail: pmkmedallergy@gmail.com         |
| สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี                                                                     | โทร. 1415 ต่อ 61219 หน่วยโรคภูมิแพ้<br>LINE id: dr.six-shooter              | —                                                                      |
| รพ.สงขลานครินทร์<br>จังหวัดสงขลา                                                                      | โทร. 063-7868376                                                            | E-mail: iporntip@medicine.psu.ac.th                                    |
| รพ.มหาราชนครเชียงใหม่<br>จังหวัดเชียงใหม่                                                             | —                                                                           | E-mail: drmc117@gmail.com                                              |
| รพ.ศรีนครินทร์<br>จังหวัดขอนแก่น                                                                      | โทร. 043-363012-3                                                           | โทร. 043-363664                                                        |

## แหล่งความรู้เพิ่มเติมจากภายนอก\*



วิถีโรคและการเกิดโรค HAE



วิถีการวินิจฉัย  
และรักษาโรค HAE



ตัวอย่างบัตรประจำตัวผู้ป่วย  
โรค HAE (ภาษาไทย)

\*ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับความเห็นของกรรมการชุดนี้

Clinical Practice Guideline

# Hereditary Angioedema

Diagnosis & Management

สนับสนุนการพิมพ์โดยบริษัท ทาเคดา (ประเทศไทย) จำกัด