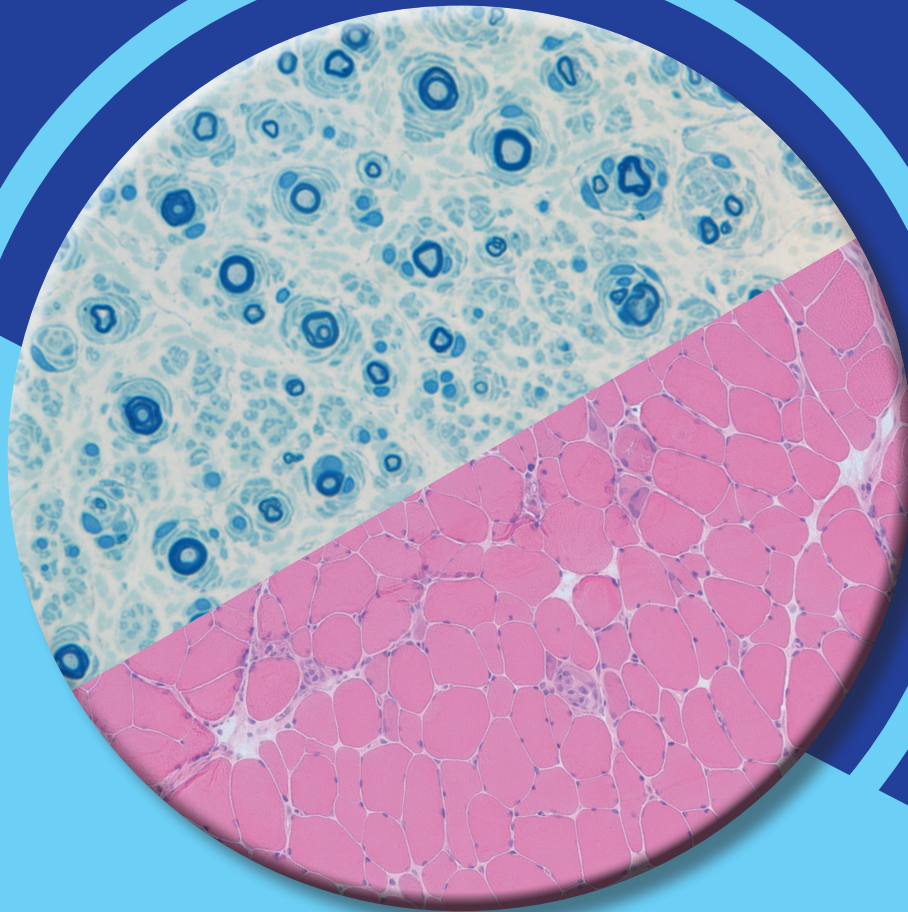


แนวทางการใช้
Immunomodulating therapy
ในโรคเส้นประสาท และกล้ามเนื้อจากภูมิคุ้มกัน



โดย สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์
และชมรมโรคเส้นประสาทร่วมกล้ามเนื้อและเวชศาสตร์ไฟฟ้าวินิจฉัย
(ฉบับสมบูรณ์ 2565)



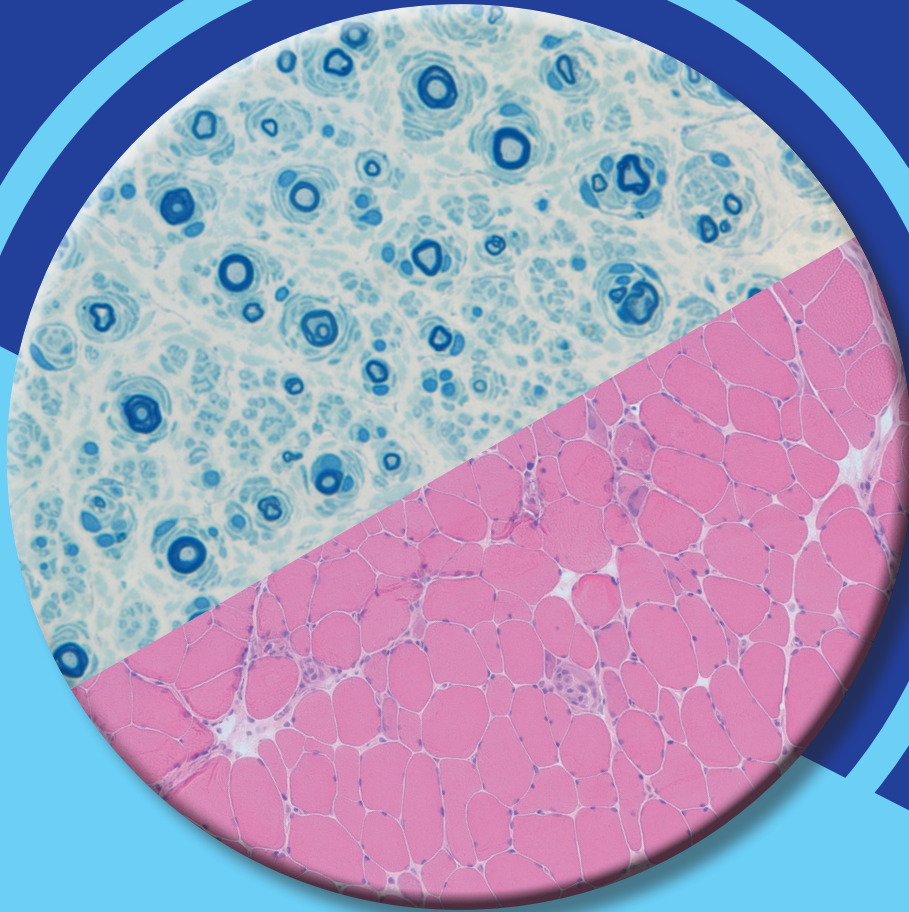
สถาบันประสาทวิทยา
Neurological Institute of Thailand



กรมการแพทย์
DEPARTMENT OF MEDICAL SERVICES



แนวทางการใช้
Immunomodulating therapy
ในโรคเส้นประสาท และกล้ามเนื้อจากภูมิคุ้มกัน



โดย สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์
และชมรมโรคเส้นประสาทร่วมกล้ามเนื้อและเวชศาสตร์ไฟฟ้าวิญจัย
(ฉบับสมบูรณ์ 2565)



สถาบันประสาทวิทยา
Neurological Institute of Thailand



กรมการแพทย์
DEPARTMENT OF MEDICAL SERVICES



แนวทางเวชปฏิบัตินี้ เป็นเครื่องมือส่งเสริมคุณภาพ
ในการบริการด้านสุขภาพที่เหมาะสมกับทรัพยากร
และเงื่อนไขในสังคมไทย โดยหวังผลในการสร้างเสริมและแก้ไข
ปัญหาสุขภาพของคนไทยอย่างมีประสิทธิภาพและคุ้มค่า
ข้อเสนอแนะต่างๆ ในแนวทางเวชปฏิบัตินี้ ไม่ใช่ข้อบังคับของการปฏิบัติ
ผู้ใช้สามารถปฏิบัติแตกต่างไปจากข้อแนะนำได้
ในกรณีที่สถานการณ์แตกต่างออกไป มีทรัพยากรที่จำกัด
หรือมีเหตุผลที่สมควร โดยใช้วิจารณญาณที่เป็นที่ยอมรับในสังคม

ISBN : 978-616-8322-81-9

พิมพ์ครั้งที่ 1 : กันยายน 2567

จำนวนพิมพ์ : 500 เล่ม

บรรณาธิการ : นพ.นฤพัชร์ สวนประเสริฐ
นพ.เมธา อภิวัฒนากุล
นพ.ธเนศ เต็มกลิ่นจันทร์
พญ.ชนิกานต์ ศรัทธาพร
พญ.ธนนันท์ ธรรมมงคลชัย
นพ.ชัยชนะ สิ้นธุวงศ์
ดร.พญ.อารดา โรจนอุดมศาสตร์

จัดพิมพ์โดย : สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
เลขที่ 312 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
<http://www.nit.go.th>

พิมพ์ที่ : บริษัท ธนาเพรส จำกัด
เลขที่ 9 ซ.ลาดพร้าว 64 แยก 14 วังทองหลาง
กรุงเทพฯ โทร. 02-530-4114
E-mail: tanapress@gmail.com

คำนิยม

กลุ่มโรคเส้นประสาทร่วมกล้ามเนื้อจากภูมิคุ้มกัน (Immune mediated neuromuscular disorders) เป็นอีกกลุ่มโรคที่ทำให้มีอาการอ่อนแรงและ/หรือมีการรับรู้ความรู้สึกที่ผิดปกติ เป็นสาเหตุของความพิการและสูญเสียปีสุขภาวะ (Disability Adjusted Life Year : DALYs) การรักษาจำเพาะสามารถทำให้ผู้ป่วยอ่อนแรงลดลง และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ ได้พิจารณาเห็นว่าปัจจุบันการรักษากลุ่มโรคดังกล่าวมีการพัฒนาเป็นอย่างมาก การรักษาได้ผลดีเพิ่มขึ้น แต่การเข้าถึงการวินิจฉัยและรักษายังอาจไม่ทั่วถึง และยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจนที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย จึงได้ดำเนินการจัดทำแนวทางการใช้ Immunomodulating therapy ในโรคเส้นประสาทและกล้ามเนื้อจากภูมิคุ้มกัน และหวังเป็นอย่างยิ่งว่าแนวทางฉบับนี้ จะเกิดประโยชน์สำหรับแพทย์ผู้ให้การดูแลรักษาผู้ป่วย เพื่อให้ประชาชนมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ท้ายสุดนี้ ขอขอบคุณคณะทำงานและผู้มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่านที่ให้การสนับสนุนเป็นอย่างดี



(ผศ.พิเศษ นายแพทย์ธนิษฐ์ เวชชาภินันท์)

รองอธิบดีกรมการแพทย์

รายนามคณะทำงานโครงการจัดทำแนวทางการใช้ Immunomodulating therapy
ในโรคเส้นประสาทและกล้ามเนื้อจากภูมิคุ้มกัน
(Immune mediated Neuromuscular Disease) สำหรับแพทย์

1.	ผศ.(พิเศษ)นพ.ธนิษฐ์	เวชชาภินันท์	กรมการแพทย์	ที่ปรึกษา
2.	ศ.พญ.รวิพรรณ	วิฑูรพัฒน์ชัย	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล	ที่ปรึกษา
3.	พญ.ทัศนีย์	ตันติฤทธิศักดิ์	สถาบันประสาทวิทยา สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย	ที่ปรึกษา
4.	นพ.นฤพัชร์	สวนประเสริฐ	สถาบันประสาทวิทยา	ประธานโครงการ
5.	นพ.เมธา	อภิวัฒนากุล	สถาบันประสาทวิทยา สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
6.	นพ.ธเนศ	เต็มกลิ่นจันทร์	สถาบันประสาทวิทยา	คณะทำงาน
7.	ดร.นพ.สหัสรัฐ	อังศุมาศ	สถาบันประสาทวิทยา	คณะทำงาน
8.	พญ.ชนิกานต์	ศรัทธาพร	สถาบันประสาทวิทยา	คณะทำงาน
9.	ศ.นพ.ธีรธร	พุลเกษ	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล	คณะทำงาน
10.	ผศ.ดร.นพ.จรุงไทย	เดชเทวพร	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
11.	รศ.นพ.ชัยยศ	คงคติธรรม	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล	คณะทำงาน
12.	พญ.ธนันท์	ธรรมมงคลชัย	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล	คณะทำงาน
13.	รศ.พญ.พิณทิพย์	งามจรรยาภรณ์	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
14.	รศ.พญ.จริยา	ไวศยารักษ์	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
15.	รศ.ดร.พญ.ดวงตะวัน	ธรรมมาณีนานนท์	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย	คณะทำงาน
16.	ผศ.พญ.ศิริสุชา	โสภณคณาภรณ์	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล	คณะทำงาน

17.	รศ.พญ.กนกวรรณ	บุญญพิสิษฐ์	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย	คณะกรรมการ
18.	ผศ.นพ.ธีรวัฒน์	กุ่มทพงษ์พานิช	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล	คณะกรรมการ
19.	ศ.พญ.อรณี	แสนมณีชัย	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ศูนย์โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงศิริราช	คณะกรรมการ
20.	รศ.พญ.รัตนาวลัย	นิตยารมย์	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล	คณะกรรมการ
21.	รศ.พญ.วันรัชดา	คัชมาตย์	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย	คณะกรรมการ
22.	ผศ.ดร.พญ.จันทิมา	แทนบุญ	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล	คณะกรรมการ
23.	ผศ.พญ.เมนาท	สุCHARมณี	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล	คณะกรรมการ
24.	รศ.นพ.ณัฐ	พสุธารชาติ	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	คณะกรรมการ
25.	นพ.จักรกรฤษ	อมรวิทย์	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	คณะกรรมการ
26.	รศ.นพ.เทอดพงศ์	เต็มภาคย์	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	คณะกรรมการ
27.	พญ.ปาริชาติ	ขาวสุทธิ	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	คณะกรรมการ
28.	ศ.นพ.ก้องเกียรติ	กฤษณ์กัณฑกร	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย	คณะกรรมการ
29.	นพ.ภูษิต	สุขพัลลภรัตน์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์	คณะกรรมการ
30.	นพ.ชญาศักดิ์	วันทนีวงศ์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	คณะกรรมการ
31.	ผศ.นพ.ชุตีเทพ	ทีฆพุด	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	คณะกรรมการ
32.	ผศ.นพ.นรงค์ฤทธิ์	เกษมทรัพย์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	คณะกรรมการ
33.	รศ.นพ.พัฒน์	ก่อรัตนคุณ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	คณะกรรมการ
34.	น.อ.หญิง สัณณีย์	พงษ์ภักดี	โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช	คณะกรรมการ
35.	นพ.อาคม	อารยาวิชานนท์	โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์	คณะกรรมการ
36.	ภก.ดร.อนันต์ชัย	อัสวเมชิน	เภสัชกรรมสมาคมแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์	คณะกรรมการ



37.	พญ.พิมลพรรณ	เลื่อนเครือ	โรงพยาบาลราชวิถี	คณะกรรมการ
38.	นพ.บัณฑิต	ศิริเลิศ	โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์	คณะกรรมการ
39.	พญ.สุพิศชา	ธีรศาสตร์	โรงพยาบาลมหาสารคาม	คณะกรรมการ
40.	นางจุฑาภรณ์	บุญธง	สถาบันประสาทวิทยา	คณะกรรมการ
41.	นางสาวยุวพร	พลรักษ์	สถาบันประสาทวิทยา	คณะกรรมการ
42.	นางสาวอรอนงค์	บุญโสภา	สถาบันประสาทวิทยา	คณะกรรมการ
43.	ดร.พญ.อารดา	โรจนอุดมศาสตร์	สถาบันประสาทวิทยา	คณะกรรมการและ เลขานุการ
44.	นพ.ชัยชนะ	สินธวงษ์	สถาบันประสาทวิทยา	คณะกรรมการและ ผู้ช่วยเลขานุการ

ผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflict of interest)

1.	นพ.นฤพัชร์	สวนประเสริฐ	ไม่มี
2.	นพ.เมธา	อภิวัดนากุล	ไม่มี
3.	นพ.ธเนศ	เดิมกลิ่นจันทร์	ไม่มี
4.	ดร.นพ.สทรรฐ์	อังศุมาศ	ไม่มี
5.	ดร.พญ.อารดา	โรจนอุดมศาสตร์	ไม่มี
6.	นพ.ชัยชนะ	สินธุ์วงศ์	ไม่มี
7.	พญ.ชนิกานต์	ศรัทธาพร	ไม่มี
8.	ศ.นพ.ธีรธร	พุลเกษ	ไม่มี
9.	ผศ.ดร.นพ.จรุงไทย	เดชเทวพร	ไม่มี
10.	รศ.นพ.ชัยยศ	คงคติธรรม	ไม่มี
11.	พญ.ธนันท์	ธรรมมงคลชัย	ไม่มี
12.	รศ.พญ.พิณทิพย์	งามจรรยาภรณ์	ได้รับค่าตอบแทนจากการเป็น วิทยากรจากบริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด
13.	ผศ.พญ.ศิริสุชา	โศภนคณาภรณ์	ไม่มี
14.	รศ.พญ.จริยา	ไวศยารักษ์	ไม่มี
15.	รศ.ดร.พญ.ดวงตะวัน	ธรรมาณิชาชนนท์	ไม่มี
16.	รศ.พญ.กนกวรรณ	บุญญพิสิษฐ์	ไม่มี
17.	ผศ.นพ.ธีรวัฒน์	กมุทพงษ์พานิช	ไม่มี
18.	ศ.พญ.อรณี	แสนมณีชัย	ไม่มี
19.	รศ.พญ.รัตนาวลัย	นิตยารมย์	ไม่มี
20.	รศ.พญ.วันรัชดา	คัมภีร์	ไม่มี
21.	ผศ.ดร.พญ.จันทิมา	แทนบุญ	ไม่มี
22.	ผศ.พญ.เมนาท	สุขารมณ	ไม่มี
23.	รศ.นพ.ณัฐ	พสุธารชาติ	ไม่มี
24.	นพ.จักรกฤษ	อมรวิทย์	ไม่มี
25.	ศ.นพ.เทอดพงศ์	เต็มภาคย์	ไม่มี
26.	พญ.ปาริชาติ	ชาวสุทธิ	ไม่มี
27.	ศ.นพ.ก้องเกียรติ	กฤษณ์กัณฑ์กร	ไม่มี
28.	นพ.ภูษิต	สุขพลรัตน์	ไม่มี



29.	นพ.ชาญศักดิ์	วันทนีวงศ์	ได้รับค่าตอบแทนจากการเป็น วิทยากรจากบริษัททาเคดา (ประเทศไทย) จำกัด
30.	ผศ.นพ.ชุตีเทพ	ที่สมพุดิ	ไม่มี
31.	ผศ.นพ.นรงค์ฤทธิ์	เกษมทรัพย์	ไม่มี
32.	รศ.นพ.พัฒน์.	ก่อรัตนคุณ	ไม่มี
33.	น.อ.หญิง สัญสมัย	พงษ์ภักดี	ไม่มี
34.	นพ.อาคม	อารยาวิชานนท์	ไม่มี
35.	ภก.ดร.อนันต์ชัย	อัศวเมธิน	ไม่มี
36.	พญ.พิมลพรรณ	เลียนเครือ	ไม่มี
37.	นพ.บัณฑิต	ศิริเลิศ	ไม่มี
38.	พญ.สุพิชชา	ธีรศาวัต	ไม่มี

หน่วยงานที่ร่วมทำประชาพิจารณ์

1. สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย
2. สมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย
3. โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร จังหวัดสุพรรณบุรี
4. โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ จังหวัดเชียงราย
5. โรงพยาบาลชัยนาทนเรนทร จังหวัดชัยนาท
6. โรงพยาบาลนครปฐม จังหวัดนครปฐม
7. โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี กรุงเทพมหานคร
8. โรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์ จังหวัดนราธิวาส
9. โรงพยาบาลบางพลี จังหวัดสมุทรปราการ
10. โรงพยาบาลบุรีรัมย์ จังหวัดบุรีรัมย์
11. โรงพยาบาลประจวบคีรีขันธ์ จังหวัดประจวบคีรีขันธ์
12. โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี
13. โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา จังหวัดพระนครศรีอยุธยา
14. โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา จังหวัดกาญจนบุรี
15. โรงพยาบาลพิจิตร จังหวัดพิจิตร
16. โรงพยาบาลพุทธโสธร จังหวัดฉะเชิงเทรา
17. โรงพยาบาลมหาชัย กรุงเทพมหานคร
18. โรงพยาบาลมหาสารคาม จังหวัดมหาสารคาม
19. โรงพยาบาลร้อยเอ็ด จังหวัดร้อยเอ็ด
20. โรงพยาบาลเลิดสิน กรุงเทพมหานคร
21. โรงพยาบาลวชิระภูเก็ต จังหวัดภูเก็ต
22. โรงพยาบาลเวชการุณย์รัศมี กรุงเทพมหานคร
23. โรงพยาบาลสกลนคร จังหวัดสกลนคร
24. โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสระแก้ว จังหวัดสระแก้ว
25. โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี
26. โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์
27. โรงพยาบาลหนองคาย จังหวัดหนองคาย

สารบัญ

หน้า

รายนามคณะกรรมการจัดทำแนวเวชปฏิบัติ	ii
ผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflict of interest) ของคณะกรรมการ	v
หน่วยงานที่ร่วมทำประชาพิจารณ์	vii
บทนำ	1
ข้อแนะนำการใช้	2
กรอบการจัดระดับสถานบริการสาธารณสุข	3
น้ำหนักคำแนะนำ	4
คุณภาพของหลักฐาน	5
ความหมายของสัญลักษณ์ในแผนภูมิ	6
วิธีการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติ	7
วิธีการสืบค้นข้อมูล	8
ส่วนที่ 1 โรคความผิดปกติของเส้นประสาทส่วนปลาย (Peripheral nerve disorders)	9
บทที่ 1 กลุ่มอาการ “กิลแลง-บาร์เร” และโรคที่เกี่ยวข้อง (Guillain- Barré syndrome and variants)	10
บทที่ 2 โรคเส้นประสาทอักเสบเรื้อรังเหตุภูมิคุ้มกัน (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP))	25
บทที่ 3 โรคระบบประสาทสั่งการหลายระยะ (Multifocal motor neuropathy)	42
บทที่ 4 โรคเส้นประสาทเหตุหลอดเลือดอักเสบ (Vasculitic neuropathy)	53
ส่วนที่ 2 โรคความผิดปกติของรอยต่อระหว่างเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (Neuromuscular junction disorders)	69
บทที่ 5 โรคความผิดปกติของรอยต่อระหว่างเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (Neuromuscular junction disorders)	70
ส่วนที่ 3 โรคกล้ามเนื้อ (Muscle disorders)	103
บทที่ 6 โรคกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน (Idiopathic inflammatory myopathy)	104
บทที่ 7 โรคผิวหนังและกล้ามเนื้ออักเสบในเด็ก (Juvenile dermatomyositis)	137
ส่วนที่ 4 ยาและหัตถการสำหรับโรคระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติ (Immunomodulating therapy)	161
บทที่ 8 ยาและหัตถการสำหรับโรคระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติ (Immunomodulating therapy)	162

สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1.1	การประเมินและการเฝ้าติดตามผู้ป่วยโรค Guillain-Barré syndrome (GBS)	14
แผนภูมิที่ 3.1	สรุปแนวทางการรักษาโรค Multifocal motor neuropathy	50
แผนภูมิที่ 5.1	การวินิจฉัยโรค Myasthenia gravis และ Lambert-Eaton Myasthenic syndrome.....	76
แผนภูมิที่ 5.2	แนวทางการรักษาผู้ป่วย Myasthenia gravis	85
แผนภูมิที่ 5.3	การดูแลผู้ป่วยสงสัยภาวะ Myasthenic crisis	89
แผนภูมิที่ 6.1	แนวทางการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติจากภูมิคุ้มกัน	106
แผนภูมิที่ 6.2	แนวปฏิบัติรักษาโรคกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติจากภูมิคุ้มกัน	114
แผนภูมิที่ 6.3	แนวปฏิบัติรักษากล้ามเนื้อชนิด Necrotizing autoimmune myopathy (NAM).....	118
แผนภูมิที่ 6.4	แนวทางการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้ออักเสบที่คาบเกี่ยวกับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	126
แผนภูมิที่ 7.1	แนวทางการวินิจฉัยโรค Juvenile dermatomyositis	141
แผนภูมิที่ 7.2	แนวทางการรักษาโรค Juvenile dermatomyositis ระดับรุนแรงน้อยถึงระดับปานกลาง	144
แผนภูมิที่ 7.3	แนวทางการรักษาโรค Juvenile dermatomyositis ระดับรุนแรง.....	145

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1.1	เกณฑ์ในการวินิจฉัย Guillain-Barré syndrome and variants ตามแนวทาง National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Diagnostic Criteria for Guillain-Barre syndrome	11
ตารางที่ 1.2	เกณฑ์การวินิจฉัยการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยของเส้นประสาทในโรค Guillain-Barre Syndrome...	12
ตารางที่ 1.3	คำแนะนำในใช้ยาการรักษาโรค Guillain-Barré syndrome	17
ตารางที่ 2.1	เกณฑ์ทางคลินิกสำหรับวินิจฉัย CIDP (Clinical Criteria)	26
ตารางที่ 2.2	เกณฑ์การวินิจฉัยการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยของเส้นประสาทสั่งการ (Motor nerve conduction criteria).....	26
ตารางที่ 2.3	เกณฑ์การวินิจฉัยการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยของเส้นประสาทรับความรู้สึก (Sensory nerve conduction criteria)	28
ตารางที่ 2.4	เกณฑ์ข้อสนับสนุนการวินิจฉัย CIDP (Supportive criteria).....	29
ตารางที่ 2.5	เกณฑ์การวินิจฉัย typical CIDP และ CIDP variant	29
ตารางที่ 2.6	การวินิจฉัยแยกโรค CIDP.....	31
ตารางที่ 2.7	INCAT Disability Scale.....	33
ตารางที่ 2.8	Medical Research Council (MRC) Sum Score	33
ตารางที่ 2.9	คำแนะนำในใช้ยาการรักษาโรค CIDP (Induction treatment)	36
ตารางที่ 2.10	คำแนะนำในใช้ยาการรักษาโรค CIDP (Maintenance treatment)	37
ตารางที่ 3.1	เกณฑ์การวินิจฉัยด้วยอาการทางคลินิก (Clinical criteria) ของโรค Multifocal motor neuropathy.....	42
ตารางที่ 3.2	Electrophysiological criteria ของโรค Multifocal motor neuropathy.....	43
ตารางที่ 3.3	Supportive criteria ของโรค Multifocal motor neuropathy.....	44
ตารางที่ 3.4	เกณฑ์การวินิจฉัยโรค Multifocal motor neuropathy	44
ตารางที่ 3.5	การวินิจฉัยแยกโรค Multifocal motor neuropathy	45
ตารางที่ 3.6	คำแนะนำในใช้ยาการรักษาโรค Multifocal motor neuropathy.....	49
ตารางที่ 4.1	Classification of vasculitides associated with neuropathy	53
ตารางที่ 4.2	เกณฑ์การวินิจฉัย Vasculitic neuropathy	56
ตารางที่ 4.3	วิธีการให้ยา Cyclophosphamide	57
ตารางที่ 4.4	คำแนะนำในใช้ยาการรักษาโรค Vasculitic neuropathy.....	61
ตารางที่ 5.1	การจัดประเภท ของ Myasthenia gravis	71
ตารางที่ 5.2	การวินิจฉัยแยกโรค Myasthenia gravis.....	72
ตารางที่ 5.3	Test sensitivity and specificity for Myasthenia gravis.....	75
ตารางที่ 5.4	Test sensitivity for Lambert-Eaton Myasthenic syndrome.....	75

สารบัญตาราง (ต่อ)

	หน้า
ตารางที่ 5.5	MGFA Clinical Classification 77
ตารางที่ 5.6	ตัวอย่างการลดยา prednisolone แบบได้รับยารวันเว้นวัน และแบบได้รับยาทุกวัน 78
ตารางที่ 5.7	การรักษาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วย MG ในผู้ใหญ่ 81
ตารางที่ 5.8	การรักษาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วย MG ในเด็ก 83
ตารางที่ 5.9	การรักษาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วย Myasthenic crisis/ impending myasthenic crisis 84
ตารางที่ 5.10	ปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงวิกฤติ (Myasthenic crisis) 87
ตารางที่ 5.11	ยาที่ควรหลีกเลี่ยง หรือใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วย Myasthenia Gravis 91
ตารางที่ 5.12	การใช้ยารักษาโรค Myasthenia gravis ระหว่างตั้งครรภ์และช่วงให้นมบุตร 94
ตารางที่ 6.1	ชนิดของ Myositis-specific antibodies (MSA) และความสัมพันธ์กับลักษณะอาการทางคลินิกและประเภทของ Idiopathic inflammatory myopathy 107
ตารางที่ 6.2	แนวทางการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติภูมิคุ้มกันด้วยพยาธิวิทยากล้ามเนื้อ 108
ตารางที่ 6.3	ลักษณะทางพยาธิวิทยาและอิมมูโนพยาธิวิทยาของ muscle biopsy ที่พบได้บ่อยในภาวะกล้ามเนื้ออักเสบจากโรคแพ้ภูมิต่างๆ 109
ตารางที่ 6.4	เกณฑ์การวินิจฉัย Connor's และ Solomon's criteria 120
ตารางที่ 6.5	ความสัมพันธ์ระหว่าง Myositis associated antibody กับอาการและอาการแสดง 124
ตารางที่ 6.6	สรุปแนวทางเวชปฏิบัติโรคกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติจากภูมิคุ้มกันในผู้ใหญ่ 127
ตารางที่ 7.1	แนวทางการเลือกการรักษาโรค JDM ตามคุณภาพหลักฐานและน้ำหนักคำแนะนำ 146
ตารางที่ 8.1	ชนิดของยาในกลุ่ม corticosteroid และคุณสมบัติ 163
ตารางที่ 8.2	การคุมกำเนิดในหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่แนะนำในผู้ป่วยที่ใช้ยา mycophenolate mofetil 176
ตารางที่ 8.3	ชนิดของวัคซีน 193
ตารางที่ 8.4	การฉีดวัคซีนในผู้ป่วยที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน 194
ตารางที่ 8.5	ระยะเวลาของการให้วัคซีนและการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน 195
ตารางที่ 8.6	การให้ยา prophylaxis สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน 196

สารบัญภาคผนวก

หน้า

ภาคผนวกที่ 1.1	แบบฟอร์มกำกับการใช้ยา Human immunoglobulin, intravenous (IVIg) ข้อบ่งชี้ใช้ Guillain-Barre syndrome ที่มีอาการรุนแรง	18
ภาคผนวกที่ 1.2	Erasmus Guillain-Barré syndrome	20
ภาคผนวกที่ 4.1	Birmingham Vasculitis Activity Score.....	63
ภาคผนวกที่ 6.1	การตรวจกล้ามเนื้อด้วยเครื่องสร้างภาพด้วยสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (muscle MRI).....	130
ภาคผนวกที่ 7.1	Heliotrope rash และ Gottron's papules	149
ภาคผนวกที่ 7.2	ตารางแสดง MSA และ MAA และความสัมพันธ์กับ อาการทางคลินิกของผู้ป่วย Juvenile dermatomyositis	150
ภาคผนวกที่ 7.3	เกณฑ์การวินิจฉัย Juvenile dermatomyositis	152
ภาคผนวกที่ 7.4	ลักษณะผู้ป่วยโรค Juvenile dermatomyositis ที่มีความรุนแรงของโรคอยู่ในระดับรุนแรง	154

บทนำ

กลุ่มโรคเส้นประสาทร่วมกล้ามเนื้อ (Neuromuscular disorders: NMD) เป็นกลุ่มโรคไม่ติดต่อ (non-communicable disorders) ที่ทำให้มีอาการอ่อนแรงและเป็นสาเหตุของความพิการ โรคในกลุ่ม Neuromuscular disorder ส่วนหนึ่งเกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรม อย่างไรก็ตาม มีหลายโรคในกลุ่มนี้ซึ่งเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน สามารถให้การรักษจำเพาะเพื่อลดการอ่อนแรง และทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

ปัจจุบันองค์ความรู้เกี่ยวกับโรคในกลุ่ม Neuromuscular disorders เพิ่มขึ้นอย่างมาก มีการพัฒนาการรักษาที่ได้ผลดีเพิ่มขึ้น ประชาชนทั่วไปมีความเข้าใจในตัวโรคเพิ่มขึ้นมากกว่าในอดีต แนวทางการวินิจฉัยและการรักษามีความก้าวหน้า แต่การเข้าถึงการรักษายังอาจไม่ทั่วถึง

คณะแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านประสาทวิทยา ทั้งแพทย์ประสาทวิทยาเด็กและผู้ใหญ่ ด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มทั้งแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มทั้งเด็กและผู้ใหญ่ พยาธิแพทย์ เกสักร ตัวแทนจากคณะแพทยศาสตร์ต่าง ๆ และตัวแทนแพทย์จากกระทรวงสาธารณสุขได้ร่วมกันจัดทำร่างแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้โดยมีวัตถุประสงค์สำหรับแพทย์ทั่วไป แพทย์อายุรกรรมทั่วไป กุมารแพทย์ แพทย์ประสาทวิทยา อายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม และแพทย์สาขาอื่นๆ ที่ดูแลผู้ป่วยกลุ่มโรคเส้นประสาทร่วมกล้ามเนื้อทั้งเด็กและผู้ใหญ่ ใช้ประกอบการตัดสินใจให้การวินิจฉัย การรักษา การให้คำแนะนำแก่ญาติ การประเมินและติดตามการรักษา โดยได้ระดับของโรงพยาบาลที่เหมาะสมกับการตรวจรักษาต่างๆ และใช้ระดับคำแนะนำตามแบบของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์

แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้จึงยึดหลักการรวบรวมแก่นองค์ความรู้ด้าน Neuromuscular disorders ผสมผสานกับเวชปฏิบัติในบริบทของชุมชนและสังคมไทยปัจจุบัน แต่สามารถปรับให้เหมาะสมกับสถานะและบริบทของแต่ละโรงพยาบาล โดยที่แนวทางเวชปฏิบัติเป็นแนวทาง (guideline) ในการดูแลรักษาผู้ป่วยเพื่อช่วยในการตัดสินใจ แต่ไม่ใช่มาตรฐานตามกฎหมายที่ต้องทำตามทุกอย่าง (gold standard) โดยละเอียดหรือไม่ให้ความสำคัญกับการตัดสินใจของแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วย ที่ดูแลผู้ป่วยที่สถานะใดสถานะหนึ่งในขณะนั้น และทางผู้จัดทำมีแผนที่จะเก็บข้อมูลการใช้ประโยชน์และข้อควรปรับปรุงของแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ ก่อนการปรับปรุงครั้งต่อไป

อนึ่งยาส่วนใหญ่ในเวชปฏิบัติเล่มนี้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ โดยท่านสามารถดูข้อมูลบัญชียาหลักได้จาก http://ndi.fta.moph.go.th/Drug_national

ทั้งนี้ต้องขอขอบคุณคณะกรรมการทุกท่านที่ได้ช่วยกันจัดทำแนวทางการรักษฉบับนี้

คณะผู้จัดทำ



ข้อเสนอแนะการใช้

“แนวทางเวชปฏิบัติ (clinical practice guideline (CPG)) แนวทางการใช้ Immunomodulating therapy ในโรคเส้นประสาทและกล้ามเนื้อจากภูมิคุ้มกัน”

ในระยะแรก ถ้าท่านใช้ CPG ฉบับนี้ตามคำแนะนำ ท่านจะต้องรู้เรื่องแนวทางการใช้ Immunomodulating therapy ในโรคเส้นประสาทและกล้ามเนื้อจากภูมิคุ้มกัน และความชำนาญในการใช้ CPG ที่มากขึ้นเรื่อย ๆ ในภายหลังเมื่อการพิจารณาเพียงแผนภูมิ ท่านจะสามารถเข้าใจ CPG ฉบับนี้ได้ทั้งหมด

CPG เหมือนแผนที่หรือคู่มือการเดินทาง เป้าหมายหลักของ CPG คือเป็นเครื่องมือช่วยในการดูแลรักษาโรคเส้นประสาทและกล้ามเนื้อจากภูมิคุ้มกัน การใช้ CPG เหมือนกับการใช้แผนที่ เมื่อหลงทางหรือติดขัด ณ จุดใดก็เปิดดูรายละเอียดศึกษาข้อมูล ณ จุดนั้น ซึ่งอาจเป็นตาราง ภาคผนวก รวมทั้งเอกสารประกอบ และเอกสารอ้างอิงสำหรับการค้นคว้าที่ลึกซึ้งลงไปอีกในเรื่องนั้นๆ

CPG นี้มีโครงสร้างหลักในแต่ละบทคือ แผนภูมิ แต่ละแผนภูมิจะมีแนวทางการปฏิบัติหลายขั้นตอน พร้อมด้วยตารางประกอบ และภาคผนวกเพื่อความกระจ่างชัด

ขั้นตอนที่แนะนำ

- ขั้นตอนที่ 1 ศึกษาโครงสร้างหลักของ CPG เล่มนี้ โดยเปิดดูตั้งแต่หน้าแรกถึงหน้าสุดท้าย
พิจารณาเนื้อหาเอกสารในภาพรวมทั้งเล่มว่ามีเรื่องอะไรและอยู่ที่ใดบ้าง
- ขั้นตอนที่ 2 ศึกษาแผนภูมิหลักให้เข้าใจ เพราะแผนภูมินี้เป็นทั้งแม่บทและตัวกำกับเนื้อหา
เมื่อเข้าใจแผนภูมิชัดเจนดีแล้วจะทำให้เข้าใจเนื้อหาทั้งเล่มได้ง่ายขึ้น
- ขั้นตอนที่ 3 ถ้าต้องการทราบรายละเอียดแบบเจาะลึกให้ไปเปิดค้นที่ภาคผนวกในเรื่องต่างๆ เช่น
คำจำกัดความ ตาราง เอกสารอ้างอิง
- ขั้นตอนที่ 4 เมื่อใช้ CPG ฉบับนี้บ่อยๆ จะเข้าใจได้ง่ายขึ้น และในที่สุดอาจปฏิบัติโดยไม่ต้องดูแผนภูมินี้เลย



กรอบการจัดระดับสถานบริการสาธารณสุข

ระดับระบบบริการ	สถานบริการสาธารณสุข
ระบบบริการระดับปฐมภูมิ (P)	1. โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล 2. ศูนย์สุขภาพชุมชนเมืองที่มีแพทย์ปฏิบัติเป็นประจำ
ระบบบริการระดับทุติยภูมิ (S)	1. โรงพยาบาลชุมชนแม่ข่าย (M2) 2. โรงพยาบาลชุมชนขนาดใหญ่ (F1) 3. โรงพยาบาลชุมชน(F2) 4. โรงพยาบาลชุมชนขนาดเล็ก (F3) 5. โรงพยาบาลชุมชนสร้างใหม่
ระบบบริการระดับตติยภูมิ (T)	1. โรงพยาบาลศูนย์ (A) 2. โรงพยาบาลทั่วไประดับจังหวัด (S) 3. โรงพยาบาลทั่วไปขนาดเล็ก (M1)

หมายเหตุ : อ้างถึง คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข ที่ 209/2555 เรื่อง การบริหารจัดการเครือข่ายบริการสุขภาพ
สำนักงานบริหารสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข ปี พ.ศ. 2555



น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of Recommendation)

คำแนะนำ	คำอธิบาย
I หรือ “แนะนำอย่างยิ่ง” (strongly recommend)	ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยและคุ้มค่า (cost effective) (ควรทำ) หรือความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวอาจเกิดโทษหรือก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย (ไม่ควรทำ)
II หรือ “แนะนำแบบมีเงื่อนไข” (conditional recommend)	ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจคุ้มค่าในภาวะจำเพาะ อาจไม่ทำก็ได้ขึ้นอยู่กับสถานการณ์และความเหมาะสม (น่าทำ) หรือความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและไม่คุ้มค่าหากไม่จำเป็น อาจทำได้ในกรณีที่มีความจำเป็น (ไม่น่าทำ)
III หรือ “ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน” (neither recommend nor against)	ความมั่นใจยังกำกวมในการให้คำแนะนำ เนื่องจากมาตรการดังกล่าวยังมีหลักฐานไม่เพียงพอในการสนับสนุนหรือคัดค้านว่า อาจมีหรืออาจไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วย และอาจไม่คุ้มค่า แต่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยเพิ่มขึ้น ดังนั้นการตัดสินใจกระทำขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ “อาจทำหรืออาจไม่ทำก็ได้”

ที่มา: คู่มือการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติ ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทยฯ พ.ศ. 2561



คุณภาพของหลักฐาน (Quality of Evidence)

หลักฐานประเภท	คำอธิบาย
A	หลักฐานที่มีคุณภาพระดับดี (high quality) ซึ่งหมายถึง การวิจัยเพิ่มเติมจะไม่เปลี่ยนน้ำหนักคุณภาพหลักฐาน เช่น หลักฐานที่ได้จากการทบทวนแบบมีระบบ (systematic review) หรือการวิเคราะห์เมตา (meta-analysis) ของการศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง-ควบคุม (randomized controlled clinical trials) ที่มีผลประจักษ์ถึงประโยชน์หรือโทษอย่างชัดเจน เป็นต้น
B	หลักฐานที่มีคุณภาพระดับปานกลาง (moderate quality) ซึ่งหมายถึง การวิจัยเพิ่มเติมอาจจะเปลี่ยนแปลงน้ำหนักคุณภาพหลักฐานเช่นหลักฐานที่ได้จาก 1. การทบทวนแบบมีระบบของการศึกษาควบคุมแต่ไม่ได้สุ่มตัวอย่าง (systematic review of non-randomized, controlled, clinical trials) ที่มีผลประจักษ์ถึงประโยชน์หรือโทษอย่างชัดเจน 2. หลักฐานจากรายงานการศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปหาผล (cohort) หรือการศึกษาวิเคราะห์ควบคุมกรณี ย้อนหลัง (case control analytic studies) ที่ได้รับการออกแบบวิจัยเป็นอย่างดี ซึ่งมาจากสถาบันหรือกลุ่ม วิจัยมากกว่าหนึ่งแห่ง/กลุ่ม และประชากรที่ศึกษามีพื้นฐานใกล้เคียงกับประชากรที่จะนำแนวทางเวชปฏิบัติไป ใช้
C	หลักฐานที่มีคุณภาพระดับต่ำ (low quality) ซึ่งหมายถึง การวิจัยเพิ่มเติมน่าจะเปลี่ยนแปลงน้ำหนักคุณภาพหลักฐานเช่นหลักฐานที่ได้จาก 1. การศึกษาพรรณนา (descriptive studies) ที่พื้นฐานของประชากรที่ศึกษาใกล้เคียงกับประชากรที่จะนำ แนวทางเวชปฏิบัติไปใช้ 2. การศึกษาควบคุมที่มีคุณภาพพอใช้ (fair-designed, controlled clinical trial)
D	หลักฐานที่มีคุณภาพระดับต่ำมาก (very low quality) ซึ่งหมายถึง ความไม่แน่ใจในคุณภาพหลักฐานเช่นหลักฐานที่ได้จาก 1. รายงานของคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญ ประกอบกับความเห็นพ้องหรือฉันทามติ (consensus) ของคณะ ผู้เชี่ยวชาญบนพื้นฐานประสบการณ์ทางคลินิก 2. การศึกษาควบคุมที่มีคุณภาพไม่ดี (poor-designed, controlled clinical trial)

ที่มา : คู่มือการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติ ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทยฯ พ.ศ. 2561



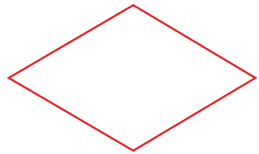
ความหมายของสัญลักษณ์ในแผนภูมิ

1. กรอบรูปสี่เหลี่ยม



= ข้อความภายในกรอบเป็น ปัญหา : disease, syndrome

2. กรอบรูปสี่เหลี่ยมข้าวหลามตัด



= ข้อความภายในเป็นการตัดสินใจปฏิบัติหรือ action :
investigation, observation, treatment

3. กรอบรูปสี่เหลี่ยมมน



= ข้อความภายในเป็นคำอธิบาย/ข้อแนะนำ : health education

อนึ่ง หากสถานพยาบาลใดไม่สามารถดำเนินการตามแนวทางฉบับนี้ ให้ใช้ดุลยพินิจของแพทย์ที่มีหน้าที่รับผิดชอบผู้ป่วยโดยตรง หรืออาจพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยไปยังสถานพยาบาลที่มีศักยภาพสูงกว่า



วิธีการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติ

คณะกรรมการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติประกอบด้วย อายุรแพทย์โรคระบบประสาท อายุรแพทย์โรคข้อ กุมารแพทย์โรคระบบประสาท กุมารแพทย์โรคข้อ และพยาธิแพทย์ รวม 40 ท่าน ซึ่งปฏิบัติงานในโรงเรียนแพทย์ โรงพยาบาลรัฐบาลขนาดเล็ก กลางและใหญ่ ทั่วประเทศ ได้ทำหน้าที่รวบรวมหลักฐานทางการแพทย์เพื่อประกอบการพิจารณาการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติสำหรับอายุรแพทย์ทั่วไป อายุรแพทย์โรคระบบประสาท อายุรแพทย์โรคข้อ กุมารแพทย์ทั่วไป กุมารแพทย์โรคระบบประสาท กุมารแพทย์โรคข้อ และพยาธิแพทย์ โดยแนวเวชปฏิบัตินี้จะครอบคลุมตั้งแต่การวินิจฉัยโรค การรักษา การติดตามการรักษาและการพิจารณาส่งต่อผู้ป่วย

คณะกรรมการฯ และสมาชิกทั้งหมดได้เข้าร่วมประชุมร่วมกัน 9 ครั้ง โดยประชุมครั้งแรก เมื่อวันที่ 27 มกราคม 2565 จากนั้นได้ระดมความคิดโดยทำงานเป็นกลุ่มย่อย คณะทำงานได้ร่วมกันค้นหาและทบทวนวรรณกรรมทางการแพทย์อย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูล Medline (OVID หรือ PubMed) และ Cochrane library เพื่อหางานวิจัยที่เป็นการทบทวนวรรณกรรมทางการแพทย์อย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบเมต้า (systematic review and meta-analysis) ซึ่งรวมถึงวรรณกรรมทางการแพทย์ที่ตีพิมพ์จนถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2566 จากนั้นคณะกรรมการได้เข้าประชุมร่วมกันเพื่อรับฟังผลการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องและเสนอคำแนะนำในแนวเวชปฏิบัติฯ ที่ประชุมลงมติเลือกคำแนะนำโดยใช้วิธีลงคะแนนแบบลับด้วย electronic voting system กล่าวคือ ให้มีการลงคะแนนในแต่ละคำแนะนำได้ 2 รอบ โดยใช้เกณฑ์ดังต่อไปนี้

ในรอบแรก ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับข้อแนะนำนั้นน้อยกว่าร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นผ่านมติจากที่ประชุม ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำถามทางคลินิกหรือข้อแนะนำนั้นได้น้อยกว่าร้อยละ 70 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นไม่ผ่านมติจากที่ประชุม ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำถามทางคลินิกหรือข้อแนะนำนั้นอยู่ระหว่างร้อยละ 70 ถึง 74.9 ให้เปิดการอภิปรายทั้งจากผู้เห็นด้วยและไม่เห็นด้วยกับข้อแนะนำนั้น

หลังจากนั้นให้ลงมติใหม่อีกครั้ง ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับข้อแนะนำนั้นน้อยกว่าร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นผ่านมติจากที่ประชุม ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับข้อแนะนำนั้นน้อยกว่าร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำแนะนำนั้นไม่ผ่านมติจากที่ประชุมและที่ประชุมไม่เสนอคำแนะนำนั้น

ส่วนคุณภาพของหลักฐานทางการแพทย์ (level of evidence) (ตารางที่ 1) และระดับของคำแนะนำ (grade of recommendation) (ตารางที่ 2) ของแต่ละคำแนะนำนั้น อ้างอิงจากแนวทางของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ ปี พ.ศ. 2561 ที่ประชุมลงมติถึงความเห็นพ้องต้องกัน (agreement) ของคำแนะนำเหล่านั้น หลังจากได้คำแนะนำเบื้องต้นแล้ว ทางคณะกรรมการพัฒนาแนวเวชปฏิบัติได้ทำประชาพิจารณ์สำหรับแนวเวชปฏิบัติฯ นี้ ร่วมกับอายุรแพทย์โรคระบบประสาท และกุมารแพทย์โรคระบบประสาท ที่มีได้มีส่วนร่วมในการทำแนวเวชปฏิบัติฯ โดยเปิดให้มีการอภิปรายและแสดงความคิดเห็นอย่างอิสระ ซึ่งทางคณะทำงานได้นำคำแนะนำเหล่านั้นมาปรับปรุงตามคำแนะนำที่ได้รับจากแหล่งต่างๆ ดังกล่าวตามความเหมาะสมจนได้เป็นแนวเวชปฏิบัติฯ ฉบับปัจจุบัน อนึ่งทางสมาคมมีแผนจะปรับปรุงแนวเวชปฏิบัติฯ ทุก 5 ปี หรือเมื่อมีข้อมูลทางการแพทย์ใหม่ที่เกี่ยวข้อง



วิธีการสืบค้นข้อมูล

คณะผู้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติ ได้ทำการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูล Medline (OVID หรือ PubMed), Cochrane library และฐานข้อมูลอื่น ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000 ถึง ปี ค.ศ. 2023 โดยใช้คำสำคัญ ได้แก่

1. Peripheral nerve disorder ได้แก่ Guillain Barre Syndrome, Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (AIDP), Acute Motor Axonal Neuropathy (AMAN), Acute Motor-Sensory Axonal Neuropathy (AMSAN), Miller fisher syndrome (MFS), Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP), vasculitic neuropathy, vasculitis, Multifocal Motor Neuropathy (MMN)
2. Neuromuscular junction disorder ได้แก่ Myasthenia gravis (MG), Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS)
3. Muscle disorder ได้แก่ Juvenile dermatomyositis, Necrotizing autoimmune myopathy, Anti-synthetase syndrome, Overlap myositis, Dermatomyositis, polymyositis
4. Immunomodulating treatment ได้แก่ steroid, prednisolone, methylprednisolone, dexamethasone, azathioprine, mycophenolate, methotrexate, cyclophosphamide, biologic agent, anti - CD20, rituximab, IVIG, Intravenous immunoglobulin, plasma exchange, plasmapheresis

ในการสืบค้นข้อมูล พบข้อจำกัดคือ กลุ่มโรคเส้นประสาทและกล้ามเนื้อจากภูมิคุ้มกัน มีจำนวนผู้ป่วยไม่มากนัก ทำให้การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาขนาดเล็ก หรือเป็นรายงานกรณีผู้ป่วย นอกจากนี้ยาบางชนิด เช่น prednisolone มีการใช้มานานและมีประโยชน์เป็นที่ยอมรับ แต่อาจไม่ได้มีการศึกษาขนาดใหญ่รองรับ ทำให้คุณภาพหลักฐานไม่สูงเท่าที่ควร

ส่วนที่
1

โรคความผิดปกติของเส้นประสาทส่วนปลาย
Peripheral nerve disorders



บทที่ 1

กลุ่มอาการ “กิลแลง-บาร์เร” และโรคที่เกี่ยวข้อง Guillain-Barré Syndrome (GBS) and variants

Guillain-Barré syndrome (GBS) หรือ acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) มีอุบัติการณ์ทั่วโลกประมาณ 1.1-1.8 ต่อ 100,000 รายในผู้ใหญ่ และ 0.6 ต่อ 100,000 รายในเด็ก โดยพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง และอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้นประมาณ 20% ตามอายุที่เพิ่มขึ้นทุก 10 ปี⁽¹⁻³⁾

ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุการเกิดโรคที่แท้จริงแต่พบว่า ผู้ป่วยจำนวน 50-75% มักมีการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจหรือทางเดินอาหารนำมาก่อน ซึ่งเป็นตัวที่กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายและทำให้เกิดอาการของโรค การติดเชื้อที่สัมพันธ์กับการเกิดโรค AIDP หรือ GBS ได้แก่ *Campylobacter jejuni* (พบมากที่สุด), *Mycoplasma pneumoniae* (พบได้บ่อยในเด็ก), Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus (CMV), Zika, Hepatitis E, SarCoV-2, HIV seroconversion ส่วนสาเหตุอื่น ๆ ได้แก่ การฉีดวัคซีน การผ่าตัด การตั้งครรภ์ หรือโรคเอสแอลอี (Systemic Lupus Erythematosus, SLE)

การติดเชื้อ *C. jejuni* มีการตรวจพบว่า มีแอนติบอดีต่อ ganglioside ชนิด GM1, GD1a, GM1b สูงขึ้น และสัมพันธ์กับการเกิด GBS ชนิด acute motor axonal neuropathy (AMAN), acute motor sensory axonal neuropathy (AMSAN) ซึ่งมีอาการรุนแรงกว่า AIDP ที่มักไม่พบว่ามีเพิ่มขึ้นของ แอนติบอดีดังกล่าว

อาการและอาการแสดง

1. อาการอ่อนแรงที่เพิ่มมากขึ้นของแขนและขาทั้งสองข้างแบบสมมาตร โดยการดำเนินโรคแบ่งเป็น 3 ช่วงเวลาดังนี้
 - ช่วงแรก - เริ่มอ่อนแรงที่ขาทั้ง 2 ข้าง และลามมาที่แขนสองข้าง (ascending progression) ในบางรายอาจมาด้วยอาการปวดชาก่อนได้ โดยเฉพาะในเด็ก นอกจากนี้ 50% ของผู้ป่วย มีอาการชาร่วมด้วย อาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อมักจะพัฒนามาจนอ่อนแรงมากที่สุด (nadir period) ใน 2 สัปดาห์แรก
 - ช่วงที่สอง - อาการอ่อนแรงและชามักจะคงที่ในสัปดาห์ที่ 3-4
 - ช่วงที่สาม - อาการของผู้ป่วยมักจะค่อย ๆ ดีขึ้น ภายหลังสัปดาห์ที่ 4
2. ความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ ได้แก่ ท้องผูก หรือท้องเสีย การปัสสาวะไม่ออก ความดันโลหิตแกว่งขึ้นลง หัวใจเต้นช้า หัวใจเต้นเร็ว
3. ความผิดปกติของการทำงานของเส้นประสาทของสมอง เช่น facial palsy, bulbar weakness, ophthalmoplegia

Subtypes of GBS and variants

สามารถแบ่งได้เป็นหลายชนิด ตามอาการแสดงและพยาธิสภาพของการเกิด ได้แก่

AIDP มีพยาธิสภาพแบบ demyelination ทำให้การพยากรณ์โรคดีกว่า AMAN และ AMSAN



AMAN และ AMSAN มีพยาธิสภาพแบบ axonal degeneration ทำให้พบอาการได้รุนแรงกว่า มีภาวะหายใจล้มเหลวมากกว่า และการฟื้นตัวช้ากว่าในกลุ่มคนไข้ AIDP

Miller Fisher syndrome (MFS) มีอาการ triad ได้แก่ ophthalmoplegia, ataxia และ areflexia

Bickerstaff's brainstem encephalitis (BBE) ซึ่งมีอาการได้แก่ ophthalmoplegia, ataxia, areflexia และ hypersomnolence

การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัย GBS อาศัยอาการทางคลินิก และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจน้ำไขสันหลัง และการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยฯ โดยเกณฑ์ที่มีการใช้กันมากที่สุด ได้แก่ National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) ซึ่งประกอบด้วยอาการทางคลินิกและการตรวจน้ำไขสันหลัง ดังตารางที่ 1.1

ตารางที่ 1.1 เกณฑ์ในการวินิจฉัย GBS ตามแนวทาง National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Diagnostic Criteria for Guillain-Barré syndrome⁽²⁾

อาการทางคลินิก ที่ควรพบ	อาการทางคลินิก ที่อาจพบได้	อาการทางคลินิก ที่ไม่ควรพบ	ภาวะอื่น ๆ ที่อาจทำให้มี อาการทางคลินิกคล้ายคลึงกัน โดยที่ไม่ใช่โรค GBS
อาการอ่อนแรงมากกว่า 1 รยางค์	อาการอ่อนแรงเพิ่มมากขึ้น ในระยะเวลา 2-4 สัปดาห์	มีอาการอ่อนแรงของแขนขา 2 ข้าง แบบไม่สมมาตร	ประวัติการได้รับ หรือสัมผัสของ สาร hexacarbon
ตรวจพบ hyporeflexia หรือ areflexia ในทุกรยางค์	1. มีอาการอ่อนแรงของแขนขา 2 ข้าง แบบสมมาตร 2. เสียการรับความรู้สึก หรือมีอาการชาเล็กน้อย 3. มีความผิดปกติของ เส้นประสาทสมอง 4. อาการเริ่มดีขึ้นภายใน 2-4 สัปดาห์ หลังจาก เริ่มมีอาการ 2 สัปดาห์แรก (nadir period) 5. มีความผิดปกติของระบบ ประสาทอัตโนมัติ 6. ไม่มีไข้ร่วมด้วย 7. พบระดับโปรตีนใน น้ำไขสันหลังสูงขึ้น	1. สูญเสียการทำงานของ ปัสสาวะและอุจจาระอย่าง ต่อเนื่อง 2. สูญเสียการทำงานของ ปัสสาวะและอุจจาระตั้งแต่ วันแรกที่เริ่มมีอาการ 3. ตรวจพบจำนวนของเม็ด เลือดขาวในน้ำไขสันหลัง >50 /mm ³ 4. ตรวจพบเม็ดเลือดขาวชนิด polymorphonuclear (PMN) ในน้ำไขสันหลัง 5. เสียการรับความรู้สึกหรือ มีอาการชาแบบ sensory level 6. มีความผิดปกติของระบบ ประสาทส่วนกลาง ยกเว้นใน Miller Fisher syndrome หรือ Bickerstaff's brainstem encephalitis	1. Acute intermittent porphyria 2. Recent diphtheritic infection 3. Poliomyelitis 4. Botulism 5. Toxic neuropathy 6. Functional paralysis



และแม้ว่าการตรวจทางไฟฟ้าวินิจฉัยฯ ไม่ได้อยู่ในเกณฑ์การวินิจฉัยโรค แต่หากรายที่มีอาการแสดงไม่ชัดเจน การตรวจทางไฟฟ้าวินิจฉัยจะช่วยให้การสนับสนุนการวินิจฉัย โดยมีเกณฑ์การตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยฯ ดังตารางที่ 1.2

ตารางที่ 1.2 เกณฑ์การวินิจฉัยการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยของเส้นประสาทในโรค GBS⁽⁴⁾

Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP)

ตรวจพบความผิดปกติดังต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น ในการตรวจครั้งแรกหรือครั้งที่ 2

- Motor conduction velocity (MCV) <70% LLN
- Distal motor latency (DML) >130% ULN
- dCMAP duration >120% ULN
- pCMAP/dCMAP duration ratio >130%
- F-response latency >120% ULN

หรือ ตรวจพบความผิดปกติ 1 ข้อ ในเส้นประสาท 1 เส้น ร่วมกับภาวะดังต่อไปนี้

- Absent F waves ในเส้นประสาท 2 เส้น ร่วมกับ มี dCMAP >20% LLN
- Abnormal ulnar SNAP amplitude ร่วมกับ normal sural SNAP amplitude

Acute motor axonal neuropathy (AMAN)

ตรวจ**ไม่พบ**ความผิดปกติที่เข้าได้กับเกณฑ์วินิจฉัยของ AIDP ในเส้นประสาททุกเส้น ในการตรวจครั้งแรกและครั้งที่ 2 (ยกเว้นในกรณีที่ dCMAP <20% LLN ในเส้นประสาท 1 เส้น)

ในการตรวจครั้งแรก :

ตรวจพบความผิดปกติดังต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น

- dCMAP <80% LLN
- pCMAP/dCMAP amplitude ratio <0.7 (ยกเว้น tibial nerve)
- Isolated F wave absence (หรือ <20% persistence)

ในการตรวจครั้งที่ 2 :

ตรวจพบความผิดปกติดังต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น

- Persistent or further reduction of dCMAP amplitude
- pCMAP/dCMAP amplitude ratio <0.7 ในการตรวจครั้งแรก และมี pCMAP/dCMAP amplitude ratio > 0.7 ในการตรวจครั้งที่ 2 (เนื่องจาก dCMAP ในการตรวจครั้งที่ 2 ลดลงเมื่อเทียบกับครั้งแรก) โดยไม่มี temporal dispersion*

ตรวจพบความผิดปกติดังต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้นซึ่งแสดงหลักฐานของ reversible conduction failure :

- dCMAP amplitude > 150% และ dCMAP duration < 120% ULN
- pCMAP/dCMAP amplitude ratio <0.7 ในการตรวจครั้งแรก และมี pCMAP/dCMAP amplitude ratio ≥ 0.9 ในการตรวจครั้งที่ 2 เนื่องจาก pCMAP เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับครั้งแรกและไม่มี temporal dispersion (pCMAP/dCMAP duration ratio ≤130%)
- Isolated F wave absence (หรือ <20% persistence) ซึ่งดีขึ้นในการตรวจครั้งต่อมาโดยที่ไม่มี increased minimal latency (≤120% of ULN)



Acute motor and sensory axonal neuropathy (AMSAN)

ตรวจไม่พบความผิดปกติที่เข้าได้กับเกณฑ์วินิจฉัยของ AIDP ในเส้นประสาททุกเส้น ในการตรวจครั้งแรกและครั้งที่ 2 (ยกเว้นในกรณีที่ dCMAP <20% LLN ในเส้นประสาท 1 เส้น)

ในการตรวจครั้งแรก : ตรวจพบความผิดปกติโดยใช้เกณฑ์เดียวกับการวินิจฉัย AMAN ร่วมกับ SNAP amplitudes <50% LLN ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น

ในการตรวจครั้งที่ 2 : ตรวจพบความผิดปกติโดยใช้เกณฑ์เดียวกับการวินิจฉัย AMAN ร่วมกับ

- มีหลักฐานของ axonal degeneration ใน sensory nerves (SNAP amplitude คงที่หรือลดลง ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น) หรือ
- มีหลักฐานของ reversible conduction failure ใน sensory nerves (SNAP amplitude เพิ่มขึ้น ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น โดยเพิ่มขึ้นมากกว่า 50% ใน median และ ulnar nerves และมากกว่า 60% ใน sural nerve)

คำย่อ: MCV; motor conduction velocity, DML; distal motor latency, LLN; lower limit of normal, ULN; upper limit of normal, dCMAP; distal compound muscle action potential, pCMAP; proximal compound muscle action potential, SNAP; sensory nerve action potential

* dCMAP duration $\leq$ 120% ULN และ pCMAP/dCMAP duration ratio $\leq$ 130%

การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ

1. การตรวจน้ำไขสันหลัง แนะนำให้ทำทุกรายที่ไม่มีข้อห้าม ผลการตรวจน้ำไขสันหลัง ที่เข้าได้กับ GBS ได้แก่

- การเพิ่มขึ้นของโปรตีน แต่อาจพบวาระดับโปรตีนอาจปกติได้ในสัปดาห์แรก
- ไม่พบเซลล์หรือพบว่าการเพิ่มขึ้นของเซลล์เพียงเล็กน้อย การพบว่ามี WBC มากกว่า 50 cell/uL ต้องพิจารณาโรคอื่นมากกว่า เช่น CNS infection, tumor, leptomeningeal metastasis

2. การตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยทางเส้นประสาท แนะนำให้ทำการตรวจในโรงพยาบาลที่สามารถทำการตรวจได้ เพื่อสนับสนุนการวินิจฉัย GBS (ดังในตารางที่ 1.2) ในระยะเริ่มต้น ประโยชน์ของการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัย ได้แก่ การช่วยวินิจฉัยแยกโรคและการแยกชนิดของ GBS ปัจจุบันยังไม่มี International consensus criteria ของการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัย เนื่องจากมีเกณฑ์การตรวจวินิจฉัยหลายเกณฑ์ ปัจจุบันพบว่า criteria ของ Uncini และคณะที่ตีพิมพ์ในปี 2017 พบว่ามีความคลาดเคลื่อนน้อยที่สุด⁽⁴⁾ แต่หากผลการตรวจไฟฟ้า ครั้งแรกปกติและการวินิจฉัยไม่ชัดเจน แนะนำให้ทำการการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัย ครั้งที่ 2 ในระยะเวลา 1-2 สัปดาห์ต่อมา เพื่อช่วยในการวินิจฉัยได้

3. การตรวจหา Anti-ganglioside antibodies จากข้อมูลปัจจุบันพบว่าไม่ช่วยในการวินิจฉัย แต่อาจพิจารณาส่งตรวจ anti-GQ1b IgG ในกรณีที่สงสัย Miller Fisher syndrome

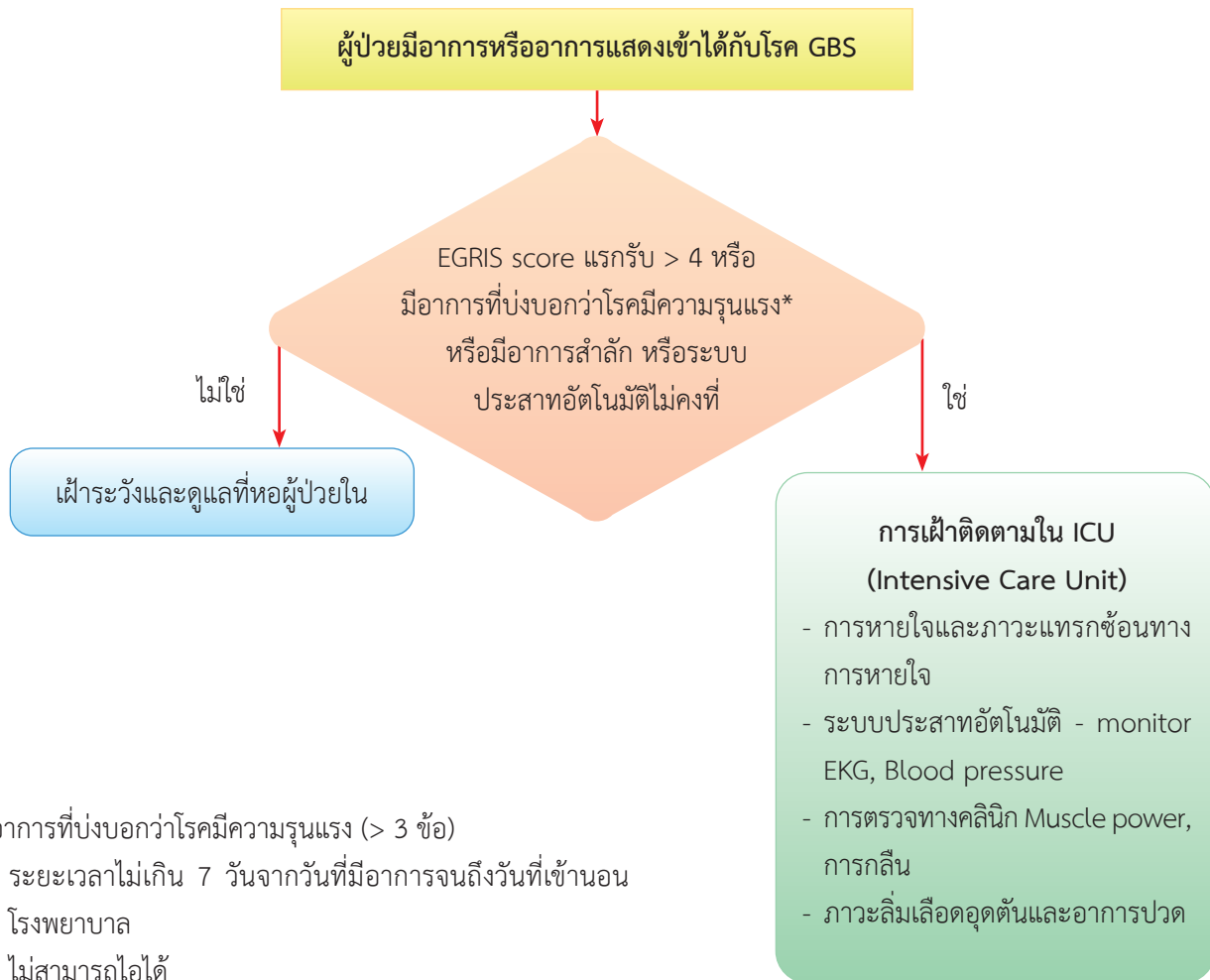
4. MRI brain and spinal cord with Gadolinium ไม่แนะนำให้ในผู้ป่วยทุกราย ให้พิจารณาทำในผู้ป่วยบางรายซึ่งอาจช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค



การประเมินความรุนแรงของโรค

เนื่องจากผู้ป่วย GBS อาจมีความผิดปกติของสัญญาณชีพและมีภาวะการหายใจล้มเหลวจากกล้ามเนื้ออ่อนแรง จึงแนะนำให้ประเมินความรุนแรงของโรค และติดตามอาการ ดังแผนภูมิที่ 1.1

แผนภูมิที่ 1.1 แสดงการประเมินและการเฝ้าติดตามผู้ป่วยโรค GBS



*อาการที่บ่งบอกว่าโรคมีความรุนแรง (> 3 ข้อ)

1. ระยะเวลาไม่เกิน 7 วันจากวันที่มีอาการจนถึงวันที่เข้านอนโรงพยาบาล
2. ไม่สามารถไอได้
3. ไม่สามารถยืนได้
4. ไม่สามารถยกแขนเหนือไหล่ได้
5. กล้ามเนื้อต้นคออ่อนแรง
6. มีความผิดปกติของค่าการทำงานตับเมื่อแรกเริ่ม

คำย่อ: EGRIS; Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score (ภาคผนวกที่ 1.2)



การดูแลรักษาผู้ป่วยโรค GBS

1. การดูแลระดับประคองทั่วไป

1.1 การรักษาเฝ้าติดตามด้านการหายใจ ระบบประสาทอัตโนมัติ และการตรวจทางคลินิก ดังในแผนภูมิที่ 1.1

1.2 เฝ้าระวังและจัดการภาวะแทรกซ้อนที่อาจพบได้ เช่น การสำลัก หัวใจเต้นผิดจังหวะ การติดเชื้อแทรกซ้อน อาการปวด ภาวะเพ้อสับสน ภาวะซึมเศร้า ภาวะท้องผูกหรือปัสสาวะไม่ออก ภาวะขาดสารอาหาร ผลกดทับ ภาวะข้อต่อติด จำเป็นต้องอาศัยทีมสหสาขาวิชาชีพ⁽⁵⁾

1.3 พิจารณาการใส่ท่อช่วยหายใจเมื่อผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะการหายใจล้มเหลว (respiratory failure)

2. การรักษาจำเพาะ

จุดประสงค์หลักเพื่อหยุดการดำเนินโรคไม่ให้มีอาการของโรคหรือภาวะทุพพลภาพที่เป็นมากขึ้น

ข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วย intravenous immunoglobulin (IVIg) หรือ plasma exchange ได้แก่

1) ผู้ป่วยมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงขั้นรุนแรง เช่น ต้องใช้อุปกรณ์ช่วยในการเดิน หรืออาการเลวลงอย่างรวดเร็ว

2) ผู้ป่วยมีภาวะการหายใจล้มเหลว

สำหรับผู้ป่วย Miller Fisher Syndrome มีพยากรณ์โรคที่ดี จึงไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย IVIg หรือ plasma exchange

การรักษาจำเพาะของ GBS มีดังนี้ (ตารางที่ 1.3)

2.1 Intravenous immunoglobulin (IVIg) (I, A)

การรักษาผู้ป่วยโรค GBS ทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ด้วยการให้ Intravenous immunoglobulin หรือ IVIg ภายใน 4 สัปดาห์หลังมีอาการของตัวโรค มีหลักฐานชัดเจนว่ามีประสิทธิผลในการรักษาโรค⁽⁶⁻¹⁸⁾

2.2 การเปลี่ยนถ่ายพลาสมา (plasma exchange) (I, A ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ และ I, B ในผู้ป่วยเด็ก)

การรักษาผู้ป่วยโรค GBS ด้วยการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา ภายใน 4 สัปดาห์หลังมีอาการของตัวโรค มีหลักฐานชัดเจนว่ามีประสิทธิผลในการรักษาโรค⁽¹⁹⁻²⁶⁾

การรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา ในผู้ป่วยโรค GBS ที่มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี และเคยได้ IVIg มาก่อน ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานที่มีคุณภาพเพียงพอที่จะสนับสนุนหรือคัดค้านการกระทำดังกล่าว (III, C) หากพิจารณาให้การรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา ควรให้หลังจากให้ intravenous immunoglobulin ไปอย่างน้อย 3 สัปดาห์^(27,28)

2.3 ยากลุ่ม คอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids)

การให้ methylprednisolone หรือ prednisolone ในผู้ป่วย GBS ไม่ได้มีประสิทธิผลที่ชัดเจนในการรักษาโรค ในปัจจุบัน**ไม่แนะนำให้**ใช้ในการรักษาโรค GBS⁽²⁹⁻³⁵⁾

2.4 Eculizumab (III, B)

การให้ eculizumab เสริมกับ intravenous immunoglobulin ในผู้ป่วย GBS ไม่ได้มีประสิทธิผลเพิ่มเติมที่ชัดเจนในการรักษาโรค⁽³⁶⁻³⁷⁾



3. การรักษาผู้ป่วยโรค GBS ที่มีภาวะ Treatment-related fluctuation (TRF)

Treatment-related fluctuation (TRF) คือภาวะที่ผู้ป่วย GBS ได้รับการรักษาจำเพาะแล้วมีอาการดีขึ้นหรือคงที่ แล้วมีอาการแย่ลงภายหลัง โดยอาการที่แย่ลงต้องเกิดขึ้นภายใน 8 สัปดาห์ หลังจากผู้ป่วยเริ่มมีอาการครั้งแรก⁽³⁸⁾ การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะนี้จำเป็นต้องแยกออกจากกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนองตั้งแต่เริ่มต้นได้รับการรักษา ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย intravenous immunoglobulin ซ้ำ⁽³⁹⁾ (III, D)

หากผู้ป่วยมีอาการคงที่หรือดีขึ้นแล้วมีอาการแย่ลงมากกว่า 2 ครั้ง หรืออาการแย่ลงเกิดขึ้นในระยะเวลา มากกว่า 8 สัปดาห์ ควรคิดถึงภาวะ acute-onset CIDP



ตารางที่ 1.3 คำแนะนำในการรักษาโรค GBS

การรักษา	คำแนะนำและข้อควรระวัง	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน	ระดับสถาน พยาบาล	หลักฐาน อ้างอิง	หมายเหตุ
Immunoglobulin (IVIg)	- 2 g/kg แบ่งให้เป็นระยะเวลา 5 วัน (ผู้ใหญ่) - 0.4 g/kg/d เป็นระยะเวลา 5 วัน (เด็ก)	I	A	T, S*	16, 25, 27	-
Immunoglobulin (IVIg) in GBS-TRF	2 g/kg แบ่งให้เป็นระยะเวลา 5 วัน (ผู้ใหญ่)	III	D	T, S*	25, 27	-
Plasmapheresis	- 4-5 ครั้ง (ใช้พลาสมาทั้งหมด 10-12 ลิตร) ในเวลา 5-14 วัน (ผู้ใหญ่) - 4-5 ครั้ง (ใช้พลาสมาทั้งหมด 200-250 ml/kg) ในเวลา 7-14 วัน (เด็ก)	I I	A B	T, S*	16, 25, 27	- แนะนำ 5% human serum albumin สำหรับสารนำที่ใส่ทดแทน - ในผู้ป่วยเด็กแนะนำให้ใช้ Plasma- pheresis ในกรณีที่มีข้อห้าม หรือ ไม่สามารถใช้ IVIg ได้
Plasmapheresis after IVIg	4-5 ครั้ง (ใช้พลาสมาทั้งหมด 200-250 ml/kg) ในเวลา 7-14 วัน	III	C	T, S*	14, 15	-
Eculizumab	5 ครั้ง ในระยะเวลา 2 สัปดาห์ (ผู้ใหญ่)	III	B	T	36, 37	-

หมายเหตุ : * หมายถึง สถานพยาบาลระดับ S ที่มีอายุรแพทย์



ภาคผนวก บทที่ 1

ภาคผนวกที่ 1.1 แสดงแบบฟอร์มกำกับการใช้ยา Human immunoglobulin, intravenous (IVIg) ขัองบ่งชี้ใช้ Guillain-Barre syndrome ที่มีอาการรุนแรง

แบบฟอร์มกำกับการใช้ยา Human normal immunoglobulin, intravenous (IVIg) ขัองบ่งชี้ Guillain-Barré syndrome ที่มีอาการรุนแรง

(รายละเอียดการใช้ยาโปรดอ้างอิงจากแนวทางกำกับการใช้ยาและคู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ)

ส่วนที่ 1 ข้อมูลผู้ป่วย	
1. ชื่อ-นามสกุล	2. HN
4. สิทธิการเบิก ☐ หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ☐ ประกันสังคม	3. AN
☐ สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ ☐ อื่นๆ ระบุ	
5. เพศ ☐ ชาย ☐ หญิง	6. วันเดือนปีเกิด/...../.....
	7. อายุ ปี เดือน
8. เลขประจำตัวประชาชน-.....-.....	9. รหัสโรงพยาบาล
10. ได้รับ pre-authorization แล้ว ☐ ใช่ ☐ ไม่ใช่	11. authorization number

ส่วนที่ 2 ข้อมูลประกอบการอนุมัติและข้อมูลการใช้ยา		
วันเดือนปีที่ให้ยา/...../.....		
	ใช่	ไม่ใช่
1. ผู้ป่วยไม่อยู่ในภาวะ terminally ill (ไม่อนุมัติการใช้ยานี้ในผู้ป่วย terminally ill)	☐	☐
2. วินิจฉัยตามเกณฑ์พบว่า เป็นโรคตรงตามข้อบ่งชี้ที่ระบุไว้ในแบบฟอร์มนี้		
2.1 ลักษณะทางคลินิก		
A มี Weakness of both arms and legs	☐	☐
B มี Absent or depressed deep tendon reflexes	☐	☐
C มีอาการตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงรุนแรงที่สุดไม่เกิน 4 สัปดาห์	☐	☐
D อาการอ่อนแรงมีลักษณะค่อนข้าง symmetry	☐	☐
E มี Sensory symptoms and signs	☐	☐
F มี Cranial nerve involvement esp. bilateral facial palsy, LMN type	☐	☐
G Recovery beginning two to four weeks after progression ceases	☐	☐
H มี Autonomic dysfunction	☐	☐
I มี Absence of fever at onset	☐	☐
J มี Severity of weakness: distal ≥ proximal	☐	☐
2.2 ผู้ป่วยมีอาการข้อใดข้อหนึ่งดังนี้		
K มีอาการหายใจล้มเหลว	☐	☐
I มี severe weakness	☐	☐
สำหรับผู้อนุมัติ 1. ☒ ใช่, 2.1 ข้อ A, B, C, ครบทุกข้อตอบว่า ☒ ใช่ และ 2.2 ☒ ใช่อย่างน้อย 1 ข้อ		



		ส่วนที่ 2 ข้อมูลประกอบการอนุมัติและข้อมูลการใช้ยา (ต่อ)	
		ใช่	ไม่ใช่
แพทย์	3. มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญดังนี้		
	3.1 ผลการตรวจ CSF พบ Elevated cerebrospinal fluid protein with <10 cells/ml (sometimes a rise in protein content is not seen until the end of the second week of illness)	☐	☐
	3.2 ผลการตรวจ Electrodiagnostic features (ถ้ามี) พบ Slow nerve conduction velocity or conduction block, normal or small compound muscle action potentials, absent or prolonged F-waves, acute denervation or decreased recruitment/interference pattern (The findings depend on timing of electrodiagnostic test)	☐	☐
	สำหรับผู้อนุมัติ 3.1 ☒ ใช่ และควรมีข้อ 3.2 ☒ ใช่		
	4. ขนาดและวิธีการใช้ยา		
	น้ำหนักตัว กิโลกรัม ขนาดยา IVIG ทั้งหมดที่ใช้ กรัม		
	คิดเป็นขนาดยาที่ใช้ กรัม/กิโลกรัม		
	(ขนาดยา IVIG ที่แนะนำ คือครั้งละ 2 กรัม/กิโลกรัม แบ่งให้ 2-5 วัน)		
	วันที่รับไว้ในโรงพยาบาล วันที่/...../..... วันที่เริ่มให้ยา วันที่/...../.....		
	สำหรับผู้อนุมัติ ระบุขนาดยาเป็นไปตามเกณฑ์		
	5. ทำการรักษา Plasma exchange (PE) ร่วมด้วยหรือไม่	☐	☐
	สำหรับผู้อนุมัติ ไม่รักษาด้วยยา IVIG ร่วมกับ Plasma exchange		

ขอรับรองว่าข้อมูลข้างต้นเป็นความจริงทุกประการ

.....
 ลงนามแพทย์ผู้สั่งใช้ยา
 (.....)

.....
 เลขที่ใบประกอบโรคศิลปะ
 วันที่/...../.....

ผลการอนุมัติ

☐ อนุมัติ
☐ ไม่อนุมัติ

ลงนามแพทย์ผู้อนุมัติ
 (.....)
 ตำแหน่ง
 วันที่/...../.....



ภาคผนวกที่ 1.2 Erasmus Guillain-Barré syndrome (GBS) Respiratory Insufficiency Score (EGRIS)⁽⁴¹⁾

Measure	Categories	Score
Days between onset of weakness and hospital admission	>7 days	0
	4–7 days	1
	≤3 days	2
Facial and/or bulbar weakness at hospital admission	Absent	0
	Present	1
MRC sum score at hospital admission	60–51	0
	50–41	1
	40–31	2
	30–21	3
	≤20	4
EGRIS		0–7



เอกสารอ้างอิง

1. Korinthenberg R, Trollmann R, Felderhoff-Müser U, Bernert G, Hackenberg A, Hufnagel M, Pohl M, Hahn G, Mentzel HJ, Sommer C, Lambeck J, Mecher F, Hessenauer M, Winterholler C, Kempf U, Jacobs BC, Rostasy K, Müller-Felber W. Diagnosis and treatment of Guillain-Barré Syndrome in childhood and adolescence: An evidence- and consensus-based guideline. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Mar;25:5-16.
2. Sheikh KA. Guillain-Barré Syndrome. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020 Oct;26(5):1184-1204.
3. Elia Malek, Johnny Salameh. Guillain-Barre Syndrome. *Seminar Neurolgy*. 2019;39:589-595.
4. Uncini A, Ippoliti L, Shahrizaila N, Sekiguchi Y, Kuwabara S. Optimizing the electrodiagnostic accuracy in Guillain-Barré syndrome subtypes: Criteria sets and sparse linear discriminant analysis. *Clin Neurophysiol*. 2017 Jul;128(7):1176-1183.
5. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, van Doorn PA, Dourado ME, Hughes RAC, Islam B, Kusunoki S, Pardo CA, Reisin R, Sejvar JJ, Shahrizaila N, Soares C, Umapathi T, Wang Y, Yiu EM, Willison HJ, Jacobs BC. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019 Nov;15(11):671-683.
6. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11;(7):CD002063
7. van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *N Engl J Med*. 1992 Apr 23;326(17):1123-9.
8. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Lancet*. 1997 Jan 25;349(9047):225-30.
9. Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 1996 Jan;46(1):100-3.
10. Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, Philipp T, Koeppen S, Vietorisz A; Study Group. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol*. 2001;46(2):107-9.21.
11. Nomura K, Hamaguchi K, Hosokawa T, Hattori T, Satou T, Mannen T, et al. A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barre syndrome. *Neurological Therapeutics* 2001;18(1):69–81.
12. El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, El-Assmy MM, Alwakeel AA, El-Tahan HM. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barré syndrome: a randomized study. *Crit Care*. 2011 Jul 11;15(4):R164.



13. Wang R, Feng A, Sun W, Wen Z. Intravenous immunoglobulin therapy in children with Guillain-Barre syndrome. *Journal of Applied Clinical Pediatrics* 2001;16(4):223-4. [DOI: cnki:ISSN:1003-515X.0.2001-04-029]
14. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012 Mar 27;78(13):1009-15.
15. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Mönting JS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial. *Pediatrics*. 2005 Jul;116(1):8-14.
16. Gürses N, Uysal S, Cetinkaya F, İşlek I, Kalayci AG. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre syndrome. *Scand J Infect Dis*. 1995;27(3):241-3.
17. Korinthenberg R, Trollmann R, Felderhoff-Müser U, Bernert G, Hackenberg A, Hufnagel M, Pohl M, Hahn G, Mentzel HJ, Sommer C, Lambeck J, Mecher F, Hessenauer M, Winterholler C, Kempf U, Jacobs BC, Rostasy K, Müller-Felber W. Diagnosis and treatment of Guillain-Barré Syndrome in childhood and adolescence: An evidence- and consensus-based guideline. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Mar;25:5-16.
18. Walgaard C, Jacobs BC, Lingsma HF, Steyerberg EW, van den Berg B, Doets AY, Leonhard SE, Verboon C, Huizinga R, Drenthen J, Arends S, Budde IK, Kleyweg RP, Kuitwaard K, van der Meulen MFG, Samijn JPA, Vermeij FH, Kuks JBM, van Dijk GW, Wirtz PW, Eftimov F, van der Kooi AJ, Garssen MPJ, Gijsbers CJ, de Rijk MC, Visser LH, Blom RJ, Linssen WHJP, van der Kooi EL, Verschuuren JJGM, van Koningsveld R, Dieks RJG, Gilhuis HJ, Jellema K, van der Ree TC, Bienfait HME, Faber CG, Lovenich H, van Engelen BGM, Groen RJ, Merkies ISJ, van Oosten BW, van der Pol WL, van der Meulen WDM, Badrising UA, Stevens M, Breukelman AJ, Zwetsloot CP, van der Graaff MM, Wohlgemuth M, Hughes RAC, Cornblath DR, van Doorn PA; Dutch GBS Study Group. Second intravenous immunoglobulin dose in patients with Guillain-Barré syndrome with poor prognosis (SID-GBS): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2021 Apr;20(4):275-283.
18. Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 27;2(2):CD001798.
19. Greenwood RJ, Newsom-Davis J, Hughes RA, Aslan S, Bowden AN, Chadwick DW, Gordon NS, McLellan DL, Millac P, Stott RB, et al. Controlled trial of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet*. 1984 Apr 21;1(8382):877-9.
20. The Guillain-Barré syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 1985 Aug;35(8):1096-104.



21. Osterman PO, Fagius J, Lundemo G, Pihlstedt P, Pirskanen R, Sidén A, Säfwenberg J. Beneficial effects of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet*. 1984 Dec 8;2(8415):1296-9.
22. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1987 Dec; 22(6):753-61.
23. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol*. 1997 Mar;41(3):298-306.
24. Färkkilä M, Kinnunen E, Haapanen E, Iivanainen M. Guillain-Barré syndrome: quantitative measurement of plasma exchange therapy. *Neurology*. 1987 May;37(5):837-40.
25. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011 Jan 18;76(3):294-300.
26. Oczko-Walker M, Manousakis G, Wang S, Malter JS, Waclawik AJ. Plasma exchange after initial intravenous immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome: critical reassessment of effectiveness and cost-efficiency. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2010 Dec;12(2):55-61.
27. Alboudi AM, Sarathchandran P, Geblawi SS, Kayed DM, Inshasi J, Purayil SP, Almadani AB, Katirji B. Rescue treatment in patients with poorly responsive Guillain-Barre syndrome. *SAGE Open Med*. 2019 Mar 25;7:2050312119840195.
28. Lin J, Gao Q, Xiao K, Tian D, Hu W, Han Z. Efficacy of therapies in the treatment of Guillain-Barre syndrome: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Oct 15;100(41):e27351.
29. van Koningsveld R, Schmitz PI, Meché FG, Visser LH, Meulstee J, van Doorn PA; Dutch GBS study group. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet*. 2004 Jan 17;363(9404):192-6.
30. Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group. *Lancet*. 1993 Mar 6;341(8845):586-90.
31. Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet*. 1978 Oct 7;2(8093):750-3.
32. Singh NK, Gupta A. Do corticosteroids influence the disease course or mortality in Guillain-Barre' syndrome? *J Assoc Physicians India*. 1996 Jan;44(1):22-4.
33. Shukla SK, Agarwal R, Gupta OP, et al. Double blind control trial of prednisolone in Guillain-Barre syndrome: a clinical study. *Clin India*. 1988;52:128-34.
34. Bansal BC, Sood AK, Gupta AK, et al. Role of steroids in the treatment of Guillain-Barre syndrome-a controlled trial. *Neurol India*. 1986;34:329-35.



35. Davidson AI, Halstead SK, Goodfellow JA, Chavada G, Mallik A, Overell J, Lunn MP, McConnachie A, van Doorn P, Willison HJ. Inhibition of complement in Guillain-Barré syndrome: the ICA-GBS study. *J Peripher Nerv Syst.* 2017 Mar;22(1):4-12.
36. Misawa S, Kuwabara S, Sato Y, Yamaguchi N, Nagashima K, Katayama K, Sekiguchi Y, Iwai Y, Amino H, Suichi T, Yokota T, Nishida Y, Kanouchi T, Kohara N, Kawamoto M, Ishii J, Kuwahara M, Suzuki H, Hirata K, Kokubun N, Masuda R, Kaneko J, Yabe I, Sasaki H, Kaida KI, Takazaki H, Suzuki N, Suzuki S, Nodera H, Matsui N, Tsuji S, Koike H, Yamasaki R, Kusunoki S; Japanese Eculizumab Trial for GBS (JET-GBS) Study Group. Safety and efficacy of eculizumab in Guillain-Barré syndrome: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2018 Jun;17(6):519-529.
37. Kleyweg RP, van der Meché FG. Treatment related fluctuations in Guillain-Barré syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991 Nov;54(11):957-60.
38. Verboon C, van Doorn PA, Jacobs BC. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Apr;88(4):346-352.
39. Connolly BA, Jones GD, Curtis AA, Murphy PB, Douiri A, Hopkinson NS, Polkey MI, Moxham J, Hart N. Clinical predictive value of manual muscle strength testing during critical illness: an observational cohort study. *Crit Care.* 2013 Oct 10;17(5):R229.
40. Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, van Doorn PA, Steyerberg EW, Jacobs BC. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barre syndrome. *Neurology.* 2011 Mar 15;76(11):968-75.
41. Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, Drenthen J, van Koningsveld R, Garssen MJ, van Doorn PA, Steyerberg EW, Jacobs BC. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 2010 Jun;67(6):781-7.



บทที่ 2

โรคเส้นประสาทอักเสบเรื้อรังเหตุภูมิคุ้มกัน

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาอุบัติการณ์ของโรคเส้นประสาทอักเสบเรื้อรังเหตุภูมิคุ้มกัน (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CIDP) ในประเทศไทย จากข้อมูลในประเทศพบว่าความชุกของโรคอยู่ที่ 5-7 คน ต่อประชากร 100,000 คน พบได้ทั้งผู้หญิงและผู้ชาย และสามารถเกิดได้ในทุกช่วงอายุ สาเหตุของโรคเกิดจากมีสิ่งแปลกปลอมจากภายนอกกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติไปทำลายปลอกประสาทมัยอีลินที่ห่อหุ้มเส้นประสาทส่วนปลาย ผู้ป่วยจะมีอาการแขนขาอ่อนแรง ร่วมกับมีอาการชาที่ปลายมือปลายเท้า โดยอาการอ่อนแรง และอาการชามักจะเป็นที่แขนและขาทั้ง 2 ข้าง อาการของโรคจะค่อย ๆ เป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ หรือเป็นมากกว่า 8 สัปดาห์ ซึ่งลักษณะดังกล่าวเป็นอาการที่พบได้บ่อยที่สุด อย่างไรก็ตามผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการอื่น ๆ ได้ เช่น มีอาการชาที่ปลายมือปลายเท้าทั้ง 2 ข้าง โดยมีอาการอ่อนแรงที่กล้ามเนื้อส่วนปลายเล็กน้อย หรือมีอาการอ่อนแรงของแขนขาเดียวหรือ 2 ข้าง หรือมีอาการอ่อนแรงของแขนขา 2 ข้าง แบบไม่สมมาตร แพทย์วินิจฉัยโรคโดยการซักประวัติและการตรวจร่างกายผู้ป่วย รวมถึงการตรวจเลือดและการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยของเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ เพื่อประเมินความรุนแรงของโรคและให้การรักษาที่ถูกต้อง

การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัย CIDP อาศัยอาการทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยฯ European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) ได้มีการแบ่งชนิดของโรค CIDP ออกเป็น 2 ชนิดหลัก ได้แก่ typical CIDP และ CIDP variant โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยประกอบด้วย เกณฑ์อาการทางคลินิก (clinical criteria) และเกณฑ์การตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยฯ (electrodiagnostic criteria)

สำหรับผู้ป่วยที่อาการทางคลินิกเข้าได้ แต่ยังไม่ได้ครบตามเกณฑ์การตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยฯ ต้องอาศัยเกณฑ์สนับสนุนการวินิจฉัย (supportive criteria) เพื่อช่วยในการวินิจฉัย possible CIDP

เกณฑ์การวินิจฉัยด้วยอาการทางคลินิก (Clinical Criteria)

เกณฑ์การวินิจฉัยด้วยอาการทางคลินิกอาศัยลักษณะของความผิดปกติทางระบบประสาท ประกอบด้วย อาการชา อาการอ่อนแรง ความผิดปกติของรีเฟล็กซ์ ตำแหน่งและแบบแผนของความผิดปกติทางระบบประสาท ร่วมกับการดำเนินโรคในการพิจารณาตามรายละเอียดในตารางที่ 2.1



ตารางที่ 2.1 เกณฑ์ทางคลินิกสำหรับวินิจฉัย CIDP (Clinical Criteria)⁽¹⁾

Typical CIDP
ต้องมีทุกข้อ : 1. อาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อทั้งส่วนปลายและส่วนต้น ของกล้ามเนื้อแขนและขาในลักษณะที่สมมาตรทั้งสองข้าง โดยลุกลามมากขึ้นเรื่อย ๆ หรือมีการกำเริบเป็นระยะ ๆ (progressive or relapsing-remitting symmetrical distal and proximal muscle weakness) และมีการสูญเสียการรับรู้ความรู้สึกร่วมด้วย โดยต้องมีอาการอย่างน้อย 2 รายการ 2. อาการเหล่านี้เกิดในเวลามากกว่า 8 สัปดาห์ 3. พบ hyporeflexia หรือ areflexia ในทุกรยางค์
CIDP variants
มีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ แต่อาการอื่นเหมือน typical CIDP (deep tendon reflex อาจปกติในรายที่ไม่มีอาการได้): 1. Distal CIDP: เสียการรับรู้ความรู้สึกและกล้ามเนื้ออ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนปลาย มักพบอาการเด่นที่ขา 2. Multifocal CIDP: เสียการรับรู้ความรู้สึกและกล้ามเนื้ออ่อนแรงหลายตำแหน่งแบบไม่สมมาตร มักพบอาการเด่นที่แขน 3. Focal CIDP: เสียการรับรู้ความรู้สึกและกล้ามเนื้ออ่อนแรงเฉพาะกล้ามเนื้อใน 1 รยางค์ 4. Motor CIDP: กล้ามเนื้ออ่อนแรงโดยที่ระบบประสาทรับรู้ความรู้สึกปกติ 5. Sensory CIDP: เสียการรับรู้ความรู้สึกโดยที่ไม่มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง

เกณฑ์การวินิจฉัยการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัย (Electrodiagnostic criteria)

การตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยของเส้นประสาทสั่งการและเส้นประสาทรับรู้ความรู้สึก มีลักษณะที่สำคัญได้แก่ conduction velocity slowing, conduction block, prolong distal motor latency, prolong F-wave latency, temporal dispersion ของ CMAP เป็นต้น โดยความผิดปกติที่พบจะหลายตำแหน่งในลักษณะที่สมมาตร มีเกณฑ์มาตรฐานในการวินิจฉัยโดย EAN/PNS⁽¹⁾ แบ่งเป็น การนำกระแสประสาทสั่งการ ตามรายละเอียดในตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 เกณฑ์การวินิจฉัยการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยของเส้นประสาทสั่งการ (Motor nerve conduction criteria)⁽¹⁾

(1) Strongly supportive of demyelination - มีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้	
1.1 Prolonged Motor distal latency; ≥50% above ULN*	ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น (ไม่รวม median neuropathy จาก carpal tunnel syndrome)
1.2 Reduced motor conduction velocity; ≥30% below LLN [†]	ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น
1.3 Prolonged F-wave latency; ≥20% above ULN ในกรณีที่ distal CMAP amplitude มากกว่า 80% ของ LLN	ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น



(1) Strongly supportive of demyelination - มีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ (ต่อ)	
1.4 Prolonged F-wave latency; ≥50% above ULN ในกรณีที่ distal CMAP amplitude <80% LLN	ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น
1.5 Absence of F-waves; ในกรณีที่ distal CMAP amplitudes ≥20% LLN	ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น ร่วมกับลักษณะของ demyelination อื่น ๆ ในเส้นประสาทอย่างน้อย 1 เส้น
1.6 Motor conduction block; - Proximal CMAP amplitude ลดลงมากกว่า 30% เมื่อเทียบกับ distal CMAP amplitude โดยที่ distal CMAP amplitude ต้อง ≥20% LLN	• ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น หรือ • ในเส้นประสาท 1 เส้น ร่วมกับลักษณะของ demyelination อื่น ๆ ในเส้นประสาท อย่างน้อย 1 เส้น ยกเว้น absence of F-waves • ไม่รวม conduction block ใน tibial nerve
1.7 Abnormal temporal dispersion; - Proximal CMAP duration เพิ่มขึ้นมากกว่า 30% เมื่อเทียบกับ distal CMAP duration - ในกรณีของ tibial nerve, proximal CMAP duration เพิ่มขึ้นมากกว่า 100% เมื่อเทียบกับ distal CMAP duration	ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น
1.8 Prolonged distal CMAP duration	ในเส้นประสาท 1 เส้น ร่วมกับลักษณะของ demyelination อื่น ๆ ในเส้นประสาทอย่างน้อย 1 เส้น
(2) Weakly supportive of demyelination ตามเกณฑ์ในข้อที่ 1 แต่พบความผิดปกติในเส้นประสาท 1 เส้น	

*ULN; Upper limit normal

†LLN; Lower limit normal

ในการใช้เกณฑ์การวินิจฉัยการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยของเส้นประสาทส่งการมีคำแนะนำเพิ่มเติมดังต่อไปนี้

- ถ้าความผิดปกติไม่ครบตามเกณฑ์การวินิจฉัย แนะนำให้ทำการตรวจ nerve conduction study ทั้ง 2 ข้าง และทำการตรวจเพิ่มเติมในตำแหน่ง axilla และ Erb's point
- Motor conduction block หรือ focal slow ของ ulnar nerve ที่ตำแหน่งข้อศอก และ peroneal nerve ที่ตำแหน่ง fibular head ไม่นับเป็นความผิดปกติ
- สำหรับ conduction block ของ median nerve และ ulnar nerve ที่ตำแหน่งระหว่าง Erb's point และ wrist ควรมีความแตกต่างกันของ CMAP amplitude อย่างน้อย 50%
- สำหรับ ulnar motor conduction block ที่ตำแหน่ง forearm ควรทำการตรวจเพิ่มเติมโดยการกระตุ้น median nerve ที่ตำแหน่ง elbow โดยวาง recording electrode ที่ abductor digiti minimi muscle เพื่อให้แน่ใจว่าความผิดปกติดังกล่าวไม่ได้เกิดจาก Martin-Gruber anastomosis



- สำหรับ median motor conduction block ที่ตำแหน่ง forearm ควรใช้ระดับไฟในการกระตุ้นน้อย ๆ เพื่อให้แน่ใจว่าความผิดปกติดังกล่าวไม่ได้เกิดจาก co-stimulation ของ ulnar nerve ที่ตำแหน่ง wrist
- ถ้า distal CMAP amplitudes มีขนาดลดลง น้อยกว่า 1 mV แนะนำให้ทำการตรวจเพิ่มเติมโดยการวาง recording electrode proximal muscles

ตารางที่ 2.3 เกณฑ์การวินิจฉัยการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยของเส้นประสาทรับความรู้สึก (Sensory nerve conduction criteria)⁽¹⁾

Sensory CIDP
Sensory conduction abnormalities ได้แก่ • prolonged distal latency หรือ reduced SNAP amplitude หรือ slowed conduction velocity ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น (โดยมีลักษณะตามข้อ a.* หรือ b[†]) ร่วมกับ • ผลการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยของเส้นประสาทสั่งการ (Motor nerve) อย่างน้อย 4 เส้น ได้แก่ median, ulnar, peroneal และ tibial nerves อยู่ในเกณฑ์ปกติ
(2) Possible CIDP
Sensory conduction abnormalities ได้แก่ • prolonged distal latency หรือ reduced SNAP amplitude หรือ slowed conduction velocity ในเส้นประสาทอย่างน้อย 1 เส้น (โดยมีลักษณะตามข้อ a.* หรือ b[†]) ร่วมกับ • ผลการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยของเส้นประสาทสั่งการ (Motor nerve) อย่างน้อย 4 เส้น ได้แก่ median, ulnar, peroneal และ tibial nerves อยู่ในเกณฑ์ปกติ
* a. Decreased sensory nerve conduction velocity; 80% of LLN (ถ้า SNAP amplitude >80% of LLN) หรือ <70% of LLN (ถ้า SNAP amplitude < 80% of LLN) [†] b. Sural sparing pattern; abnormal median or radial SNAP amplitude with normal sural nerve SNAP amplitude

เกณฑ์ข้อสนับสนุนการวินิจฉัย (Supportive criteria)

ข้อสนับสนุนการวินิจฉัย CIDP สำหรับผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์วินิจฉัย possible CIDP แต่ไม่ครบตามเกณฑ์ของการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยฯ ควรมีเกณฑ์สนับสนุน (supportive criteria) ดังแสดงในตารางที่ 2.4



ตารางที่ 2.4 เกณฑ์ข้อสนับสนุนการวินิจฉัย (Supportive criteria)⁽¹⁾

1. การตอบสนองต่อการรักษา หมายถึง การเปลี่ยนแปลงหลังได้รับการรักษาด้วย immunomodulatory agents เช่น corticosteroids, IVIg, หรือ plasma exchange โดยประเมินได้จาก • INCAT disability scale ดีขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1 คะแนน • MRC sum score (0-60) ดีขึ้นอย่างน้อย 2 ถึง 4 คะแนน
2. Imaging • Ultrasound ตรวจพบเส้นประสาทโตขึ้นอย่างน้อย 2 ตำแหน่ง ที่บริเวณส่วน proximal ของ median nerve และ/หรือ brachial plexus โดยใช้ขนาดภาพตัดขวาง (cross-sectional area) ของ median nerve มีขนาด >10 มิลลิเมตร ที่บริเวณ forearm, >13 มิลลิเมตร ที่บริเวณ upper arm, >9 มิลลิเมตร ที่บริเวณ interscalene (trunks) หรือ >12 มิลลิเมตร ที่บริเวณ nerve roots • MRI (DIXON/STIR, coronal + sagittal planes) ตรวจพบ nerve root ใหญ่กว่าปกติ โดยวัดขนาดความสูงของ nerve root ที่อยู่ใกล้ ganglion ใน coronal plane พบมีขนาดความสูงมากกว่า 5 มิลลิเมตร ทั้งนี้ยังไม่มีข้อมูลให้ใช้ในผู้ป่วยเด็ก
3. การตรวจน้ำไขสันหลัง ตรวจในกรณีสงสัยโรคอื่นหรือมีอาการเกิดขึ้นเฉียบพลันหรือกึ่งเฉียบพลัน
4. การตรวจทางพยาธิวิทยาของเส้นประสาท พิจารณาตรวจในกรณีดังต่อไปนี้ • สงสัย CIDP แต่ไม่สามารถยืนยันได้ด้วยเกณฑ์วินิจฉัยทางคลินิกหรือการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัย • ไม่ตอบสนองต่อการรักษา • สงสัยโรคในกลุ่ม infiltrative disease เช่น amyloidosis, sarcoidosis, nerve sheath tumors หรือ neurofibromatosis

เกณฑ์การวินิจฉัย typical CIDP และ CIDP variants

สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัย typical CIDP และ CIDP variant ได้แสดงรายละเอียดไว้ในตารางที่ 2.5

ตารางที่ 2.5 เกณฑ์การวินิจฉัย typical CIDP และ CIDP variants⁽¹⁾

	Clinical criteria	Motor conduction criteria	Sensory conduction abnormality	Supportive criteria
Typical CIDP	พบ	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 2 เส้น	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 2 เส้น	-
	เข้าเกณฑ์ Possible typical CIDP			เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย อย่างน้อย 2 ข้อ
Possible typical CIDP	พบ	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 1 เส้น	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 2 เส้น	-
	พบ	ไม่เข้าเกณฑ์	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 2 เส้น	ตอบสนองต่อการรักษา และเข้าเกณฑ์การวินิจฉัย อย่างน้อย 1 ข้อ



	Clinical criteria	Motor conduction criteria	Sensory conduction abnormality	Supportive criteria
Distal CIDP	พบ	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 2 เส้นที่แขน	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 2 เส้น	-
	เข้าเกณฑ์ Possible distal CIDP			เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย อย่างน้อย 2 ข้อ
Possible distal CIDP	พบ	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 1 เส้นที่แขน	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 1 เส้น	-
	พบ	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 2 เส้นที่ขา	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 2 เส้น	-
Multifocal CIDP หรือ focal CIDP	พบ	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 2 เส้น	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 2 เส้น	-
	เข้าเกณฑ์ Possible multifocal หรือ focal CIDP			เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย อย่างน้อย 2 ข้อ
Possible multifocal CIDP	พบ	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 1 เส้น	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 2 เส้น	-
Possible focal CIDP	พบ	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 1 เส้น	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 1 เส้น	-
Motor CIDP	พบ	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 2 เส้น	อยู่ในเกณฑ์ค่าปกติ ในเส้นประสาท 4 เส้น	-
	เข้าเกณฑ์ Possible motor CIDP			เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย อย่างน้อย 2 ข้อ
Possible motor CIDP	พบ	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 1 เส้น	อยู่ในเกณฑ์ค่าปกติ ในเส้นประสาท 4 เส้น	-
Motor- predominant CIDP	พบ	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 1 เส้น	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 2 เส้น	-
Possible sensory CIDP	พบ	อยู่ในเกณฑ์ค่าปกติ ในเส้นประสาท 4 เส้น	เข้าเกณฑ์ sensory conduction abnormalities ดังแสดงในตารางที่ 3	-
Sensory- predominant CIDP	พบ	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 2 เส้น	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 2 เส้น	-
Possible sensory- predominant CIDP	พบ	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 1 เส้น	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 2 เส้น	-
	พบ	ไม่เข้าเกณฑ์	ในเส้นประสาท อย่างน้อย 2 เส้น	ตรวจพบความผิดปกติของ motor conduction study ในเส้นประสาท 2 เส้น



การวินิจฉัยแยกโรค

เนื่องจากโรคอื่น ๆ เช่น multifocal motor neuropathy, Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease, paraproteinemic neuropathy, diabetic radiculoplexus neuropathy, amyloid neuropathy, neuralgic amyotrophy, leprosy, neurofibromatosis หรือ neurolymphomatosis อาจพบอาการทางระบบประสาทหรือพบเส้นประสาทโตคล้าย CIDP ได้ ดังนั้นก่อนให้การวินิจฉัยโรค CIDP จึงควรทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย การตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยฯ และตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยแยกโรค ตามรายละเอียดในตารางที่ 2.6

ตารางที่ 2.6 การวินิจฉัยแยกโรค CIDP⁽¹⁾

Typical CIDP

- AL amyloidosis, ATTRv polyneuropathy
- Chronic ataxic neuropathy ophthalmoplegia M-protein agglutination disialosyl antibodies (CANO-MAD), multiple myeloma, osteosclerotic myeloma, POEMS syndrome
- Guillain-Barré syndrome
- Hepatic neuropathy, uremic neuropathy
- Vitamin B12 deficiency
- HIV-related neuropathy

Distal CIDP

- Anti-MAG IgM neuropathy, POEMS syndrome
- Diabetic neuropathy
- Hereditary neuropathies (CMT1, CMTX1, CMT4, metachromatic leukodystrophy, Refsum disease, adrenomyeloneuropathy, ATTRv polyneuropathy)
- Vasculitic neuropathy

Multifocal and focal CIDP

- Diabetic radiculopathy/plexopathy, neuralgic amyotrophy
- Entrapment neuropathies, hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP)
- Multifocal motor neuropathy (MMN)
- Peripheral nerve tumors (เช่น lymphoma, perineurioma, schwannoma, neurofibroma)
- Vasculitic neuropathy

Motor CIDP

- Hereditary motor neuropathy (เช่น distal hereditary motor neuropathy, spinal muscular atrophy, porphyria)
- Inflammatory myopathy
- Motor neuron disease
- Neuromuscular junction disorders (เช่น Myasthenia Gravis, Lambert-Eaton Myasthenic syndrome)



Sensory CIDP

- Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS)
- Chronic immune sensory polyradiculopathy (CISP)
- Dorsal column lesions (เช่น Syphilis, paraneoplastic, copper deficiency, vitamin B12 deficiency)
- Hereditary sensory neuropathy, Idiopathic sensory neuropathy, Sensory neuronopathy
- Toxic neuropathy (เช่น chemotherapy, vitamin B6 toxicity)

การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ

1. การตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ
2. การตรวจทางภูมิคุ้มกันวิทยา
 - 2.1 การตรวจหา monoclonal gammopathy ได้แก่
 - 2.1.1 serum protein electrophoresis, serum immunofixation, urine immunofixation for light chains (Bence Jones protein), serum free light chains
 - 2.1.2 anti-MAG antibodies ในกรณีที่ตรวจพบ IgM gammopathy หรือในผู้ป่วย distal CIDP
 - 2.1.3 ระดับ vascular endothelial growth factor (VEGF) ในเลือด ในผู้ป่วย CIDP ที่มี lambda light chain associated IgA หรือ IgG paraproteinemia
3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไป ได้แก่ fasting blood glucose, HbA1C, complete blood count (CBC), creatinine, liver function test, HIV serology
4. การตรวจทางเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการเมื่อมีข้อบ่งชี้ ได้แก่
 - 4.1 Ultrasound ของ brachial plexus และ cervical nerve roots ในผู้ใหญ่
 - 4.2 MRI ของ cervical และ lumbosacral nerve roots ในผู้ใหญ่ (supportive criteria)
 - 4.3 การตรวจน้ำไขสันหลัง (supportive criteria)
 - 4.4 Nerve biopsy (supportive criteria)
 - 4.5 ESR, CRP, ANA, P-ANCA, C-ANCA
 - 4.6 Vitamin B12 level, vitamin B6 level, creatine kinase level
 - 4.7 Antiganglioside IgM, paraneoplastic antibody
 - 4.8 Skeletal survey, chest X-ray
 - 4.9 Genetic testing สำหรับ hereditary neuropathy
 - 4.10 Neuromuscular junction evaluation (repetitive nerve stimulation, Acetylcholine receptors antibodies, MuSK antibodies)
 - 4.11 Muscle biopsy
 - 4.12 Somatosensory evoked potentials (SSEP)



การประเมินความรุนแรง

เพื่อใช้ในการติดตามผลการรักษา มักใช้วิธีประเมินอาการทางคลินิกโดยแพทย์ ประเมินผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตประจำวันหรือคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นหลัก โดยการประเมินมาตรฐานที่นิยมใช้ ได้แก่

- The Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) scale⁽²⁾ ในตารางที่ 2.7
- MRC sum score ในตารางที่ 2.8

ตารางที่ 2.7 INCAT Disability Scale

INCAT Disability Scale: Arm Disability

- 0 = No upper limb problems
- 1 = Symptoms, in one or both arms, not affecting the ability to perform any of the following functions: doing all zips and buttons; washing or brushing hair; using a knife and fork together; handling small coins
- 2 = Symptoms, in one arm or both arms, affecting but not preventing any of the previously mentioned functions
- 3 = Symptoms, in one arm or both arms, preventing one or two of the previously mentioned functions
- 4 = Symptoms, in one arm or both arms, preventing three or all of the functions listed, but some purposeful movements still possible
- 5 = Inability to use either arm for any purposeful movement

INCAT Disability Scale: Leg Disability

- 0 = Walking not affected
- 1 = Walking affected, but walks independently outdoors
- 2 = Usually uses unilateral support (stick, single crutch, one arm) to walk outdoors
- 3 = Usually uses bilateral support (sticks, crutches, frame, two arms) to walk outdoors
- 4 = Usually uses wheelchair to travel outdoors, but able to stand and walk a few steps with help
- 5 = Restricted to wheelchair, unable to stand and walk a few steps with help

ตารางที่ 2.8 Medical Research Council (MRC) Sum Score

MRC grading system

- 0 = paralysis
- 1 = only a trace or flicker of muscle contraction
- 2 = muscle movement is possible with gravity eliminated
- 3 = muscle movement is possible against gravity
- 4 = muscle strength is reduced, but movement against resistance is possible
- 5 = normal strength



Six muscle sets

- Upper arm abductors, Elbow flexors, Wrist extensors
- Hip flexors, Knee extensors, Foot dorsal flexors

การรักษา

1. Induction treatment

1.1 Corticosteroids แบ่งเป็น

1.1.1 Continuous regiment ได้แก่ Prednisolone 60 mg/day หลังจากนั้นค่อย ๆ ลดขนาดลง ในระยะเวลา 6-8 เดือน ขึ้นกับการตอบสนองและผลข้างเคียง⁽³⁻⁵⁾ (I, B)

1.1.2 Pulse Dexamethasone ขนาด 40 mg/day เป็นระยะเวลา 4 วัน ให้เดือนละครั้ง เป็นระยะเวลา 6 เดือน ประเมินการตอบสนองต่อการรักษาภายหลังได้รับยา 2-4 สัปดาห์⁽³⁻⁷⁾ (I, B)

1.1.3 Methylprednisolone 500 mg/day ให้ทางหลอดเลือดดำ เป็นระยะเวลา 4 วัน ให้เดือนละครั้ง เป็นระยะเวลา 6 เดือน^(3, 8-11) (I, B)

1.1.4 Methylprednisolone 1000 mg/day ให้ทางหลอดเลือดดำ เป็นระยะเวลา 3-5 วัน หลังจากนั้น 1000 mg/day สัปดาห์ละครั้ง เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นปรับความถี่และขนาดยาตามการตอบสนอง ในระยะเวลาดังแต่ 2 เดือน ถึง 2 ปี^(3, 8-11) (I, B)

ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามต่อการให้ corticosteroids ขนาดสูงหรือเกิดผลข้างเคียงรุนแรงจากการใช้ยา แนะนำให้ใช้ IVIg แทน

1.2 Immunoglobulin (IVIg)^(5, 12-15) (I, B)

ปัจจุบันในประเทศไทย immunoglobulin (IVIg) ยังไม่ใช่ยาตัวแรกที่น่ามาใช้ในการรักษาโรค CIDP การใช้ IVIg จะนำมาใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับ corticosteroids หรือได้รับ corticosteroids ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน ชนิดอื่นแล้วไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งมีลักษณะทางคลินิกข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- ได้รับยาเป็นเวลา 1 เดือน และมี Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) score > 6
- ได้รับยาเป็นเวลา 3 เดือน และมี INCAT score > 2
- มีผลข้างเคียงที่รุนแรงในระดับ grade 3 หรือ 4 จากการให้ corticosteroids หรือ corticosteroids ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน

ผู้ป่วย CIDP ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ข้างต้น จึงจะได้รับการพิจารณาใช้ IVIg ในการรักษาตามขนาดดังต่อไปนี้

1.2.1 IVIg ขนาด 2 g/kg ให้ทางหลอดเลือดดำ แบ่งให้ในระยะเวลา 2-5 วัน ใน induction phase หลังจากนั้นให้ 0.5-1 gm/kg แบ่งให้ 1-2 วัน (สามารถให้ IVIg ซ้ำได้ห่างกันอย่างน้อย 4 สัปดาห์ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ผู้ป่วยอาการยังไม่ดีขึ้นหรืออาการเลวลง ภายใน 6 เดือนหลังให้ยา IVIg ครั้งแรก (INCAT score เท่าเดิมหรือเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับ baseline) หรือ
- ผู้ป่วยอาการดีขึ้น (INCAT score ลดลงอย่างน้อย 1 คะแนนเมื่อเทียบกับ baseline) โดยใช้ยา ติดต่อกันไม่เกิน 1 ปี



1.3 Plasma exchange^(5,19-21) (II, A)

การทำ plasma exchange พบว่าได้ประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ IVIg โดยแนะนำให้ทำ 5 ครั้งในระยะเวลา 2 สัปดาห์

1.4 Rituximab

ปัจจุบันในประเทศไทย Rituximab ยังไม่ใช่ยาตัวแรกที่น่าสนใจในการรักษาโรค CIDP การใช้ Rituximab จะนำมาใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับ corticosteroids หรือได้รับ corticosteroids ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นหรือ IVIg แล้วไม่ตอบสนองต่อการรักษา โดยใช้ขนาดดังต่อไปนี้

- Rituximab 1 g/day ให้ทางหลอดเลือดดำ แบ่งให้ 2 ครั้งๆ ห่างกัน 15 วัน หลังจากนั้นให้ยา Rituximab 1 g/day ทุก 6 เดือน จนครบ 2 ปี⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾ (II, A) หรือ
- Rituximab 375 mg/m²/day ให้ทางหลอดเลือดดำ สัปดาห์ละครั้ง ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์⁽³⁸⁻⁴³⁾ (II, D)

1.5 สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ first-line treatment ได้แก่ high dose corticosteroids, IVIg, plasma exchange แนะนำให้ใช้ cyclophosphamide⁽³⁴⁻³⁷⁾ (III, D)

2. Maintenance treatment

แนะนำให้ใช้ azathioprine^(5,22) (II, D), mycophenolate mofetil⁽²³⁻²⁹⁾ (II, D), cyclosporin⁽³⁰⁻³³⁾ (III, D) เป็น immunoglobulin หรือ corticosteroids-sparing agents ในช่วง maintenance phase

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา first-line ได้แก่ high dose corticosteroids, IVIg, plasma exchange แนะนำให้ใช้ cyclophosphamide⁽³⁴⁻³⁷⁾ (III, D) หรือ rituximab

การตอบสนองต่อการรักษา

การตอบสนองต่อการรักษามีลักษณะข้อใดข้อหนึ่งดังนี้

1. ผู้ป่วยอาการดีขึ้น (ค่า INCAT score ลดลง หรือ MRC score เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับ baseline)
2. ผู้ป่วยอาการคงที่ (ค่า INCAT score หรือ MRC score เท่าเดิม เมื่อเทียบกับ baseline)

การส่งต่อผู้เชี่ยวชาญ อายุรแพทย์เฉพาะทางระบบประสาทวิทยา

ควรพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยพบแพทย์เฉพาะทางระบบประสาทวิทยาในกรณีดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่ไม่ครบเกณฑ์วินิจฉัย CIDP
2. ผู้ป่วย CIDP variant หรือ atypical CIDP
3. ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย first-line treatment ได้แก่ high-dose corticosteroids, IVIg หรือ plasma exchange



ตารางที่ 2.9 คำแนะนำในใช้ในการรักษาโรค CIDP (Induction treatment)

การรักษา	การบริโภทยา		น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน	ระดับสถาน พยาบาล	หลักฐาน อ้างอิง
	ขนาดยาที่ใช้เริ่มต้น (Starting dose)	ขนาดยาที่ใช้เริ่มต้น (Starting dose)				
Induction therapy						
Intravenous methylprednisolone	500-1000 mg/day ระยะเวลา 3-5 วัน	ให้ซ้ำทุก 4 สัปดาห์ นาน 6 เดือน	I	B	T, S*	3, 8-11
Prednisolone (continuous regimen)	เริ่มให้ในขนาดสูง 60 mg/day ระยะเวลา 4 สัปดาห์	ค่อยๆ ลดขนาดลงในระยะเวลา 6-8 เดือน	I	B	T, S*	3-5
Oral Dexamethasone	40 mg/day เป็นระยะเวลานาน 4 วัน	ให้ซ้ำทุก 4 สัปดาห์ นาน 6 เดือน	I	B	T, S*	3-7
Immunoglobulin (IVIg)	2 g/kg แบ่งให้เป็นระยะเวลา 2-5 วัน	0.5-1 g/kg แบ่งให้ 1-2 วัน สามารถให้ IVIg ซ้ำได้ห่างกันอย่างน้อย 4 สัปดาห์ ตามข้อบ่งชี้	I	B	T	5, 12-15
Plasmapheresis	5 ครั้ง ในระยะเวลา 2 สัปดาห์		II	A	T	5, 19-21
Rituximab	- 1000 mg/day เป็นจำนวน 2 ครั้ง ห่างกัน 2 สัปดาห์ - 375 mg/m ² /day สัปดาห์ละครั้ง ติดต่อกันเป็นระยะ เวลา 4 สัปดาห์		II	A	T	41-44
			II	D	T	38-43

หมายเหตุ : * หมายถึง สถานพยาบาลระดับ S ที่มีอายุรแพทย์



ตารางที่ 2.10 คำแนะนำในการรักษาโรค CIDP (Maintenance treatment)

การรักษา	การบริหารยา		ขนาดยาที่ใช้เริ่มต้น (Starting dose)	ขนาดยาที่ใช้เริ่มต้น (Starting dose)	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน	ระดับสถาน พยาบาล	หลักฐาน อ้างอิง
	ขนาดยาที่ใช้เริ่มต้น (Starting dose)	ขนาดยาที่ใช้เริ่มต้น (Starting dose)						
Maintenance therapy								
Azathioprine	50 mg วันละครั้ง		ปรับขนาดเพิ่มครั้งละ 50 mg ทุก 2-4 สัปดาห์ จนถึงระดับสูงสุด ไม่เกิน 2-3 mg/kg/day	II	D	T	5, 22	
Mycophenolate mofetil	500 mg วันละ 2 ครั้ง		ปรับขนาดเพิ่มครั้งละ 500 mg ทุก 2-4 สัปดาห์ total dose 2000 mg/day	II	D	T	23-29	
Cyclosporin	3-5 mg/kg/day		ควรตรวจ trough concentration ให้อยู่ในช่วง 100-150 ng/ml*	III	D	T	30-33	
Cyclophosphamide	1 g/m ² /day monthly หรือ 200 mg/kg over 4 days		-	III	D	T	34-37	
Rituximab	500-1000 mg/day 1 ครั้ง	ทุก 6 เดือน		II	A	T	41-44	

หมายเหตุ : * หมายถึง สถานพยาบาลระดับ S ที่มีอายุรแพทย์



เอกสารอ้างอิง

1. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force—Second revision. *Eur J Neurol*. 2021;28(11):3556-3583. doi:10.1111/ene.14959
2. Merkies ISJ, Schmitz PIM, van der Meché FGA, Samijn JPA, van Doorn PA. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(5):596-601. doi:10.1136/jnnp.72.5.596
3. Hughes RAC, Mehndiratta MM, Rajabally YA. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(11). doi:10.1002/14651858.CD002062.pub4
4. van Lieverloo GGA, Peric S, Doneddu PE, et al. Corticosteroids in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A retrospective, multicentre study, comparing efficacy and safety of daily prednisolone, pulsed dexamethasone, and pulsed intravenous methylprednisolone. *J Neurol*. 2018;265(9):2052-2059. doi:10.1007/s00415-018-8948-y
5. Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, van Schaik IN, Frost C, Chalk CH. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;1(1):CD010369. doi:10.1002/14651858.CD010369.pub2
6. van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(3):245-253. doi:10.1016/S1474-4422(10)70021-1
7. Eftimov F, Vermeulen M, Van Doorn PA, Brussee E, Van Schaik IN. Long-term remission of CIDP after pulsed dexamethasone or short-term prednisolone treatment. *Neurology*. 2012;78(14):1079-1084. doi:10.1212/WNL.0b013e31824e8f84
8. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):493-502. doi:10.1016/S1474-4422(12)70093-5
9. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(7):729-734. doi:10.1136/jnnp-2013-307515
10. Börü ÜT, Erdoğan H, Alp R, et al. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high dose intravenous methylprednisolone monthly for five years: 10-Year follow up. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;118:89-93. doi:10.1016/j.clineuro.2014.01.001



11. Lopate G, Pestronk A, Al-Lozi M. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high-dose intermittent intravenous methylprednisolone. *Arch Neurol.* 2005;62(2):249-254. doi:10.1001/archneur.62.2.249
12. Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(2):136-144. doi:10.1016/S1474-4422(07)70329-0
13. Léger JM, De Bleecker JL, Sommer C, et al. Efficacy and safety of Privigen® in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J Peripher Nerv Syst.* 2013;18(2):130-140. doi:10.1111/jns5.12017
14. Nobile-Orazio E, Pujol S, Kasiborski F, et al. An international multicenter efficacy and safety study of IqYmune in initial and maintenance treatment of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: PRISM study. *J Peripher Nerv Syst.* 2020;25(4):356-365. doi:10.1111/jns.12408
15. Latov N, Deng C, Dalakas MC, et al. Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol.* 2010;67(7):802-807. doi:10.1001/archneurol.2010.105
16. Van Schaik IN, Mielke O, Bril V, et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in CIDP: PATH extension study. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation.* 2019;6(5):1-13. doi:10.1212/NXI.0000000000000590
17. Markvardsen LH, Debost J-C, Harbo T, et al. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol.* 2013;20(5):836-842. doi:10.1111/ene.12080
18. Markvardsen LH, Sindrup SH, Christiansen I, Olsen NK, Jakobsen J, Andersen H. Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naïve patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled trial study. *Eur J Neurol.* 2017;24(2):412-418. doi:10.1111/ene.13218
19. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med.* 1986;314(8):461-465. doi:10.1056/NEJM198602203140801
20. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain.* 1996;119 (Pt 4):1055-1066. doi:10.1093/brain/119.4.1055
21. Mehndiratta MM, Hughes RAC, Pritchard J. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;2015(8):CD003906. doi:10.1002/14651858.CD003906.pub4



22. Dyck PJ, O'Brien P, Swanson C, Low P, Daube J. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory-demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 1985;35(8):1173-1176. doi:10.1212/wnl.35.8.1173
23. Mowzoon N, Sussman A, Bradley WG. Mycophenolate (CellCept) treatment of myasthenia gravis, chronic inflammatory polyneuropathy and inclusion body myositis. *J Neurol Sci*. 2001;185(2):119-122. doi:10.1016/s0022-510x(01)00478-6
24. Umapathi T, Hughes R. Mycophenolate in treatment-resistant inflammatory neuropathies. *Eur J Neurol*. 2002;9(6):683-685. doi:10.1046/j.1468-1331.2002.00478.x
25. Radziwill AJ, Schweikert K, Kuntzer T, Fuhr P, Steck AJ. Mycophenolate mofetil for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: An open-label study. *Eur Neurol*. 2006;56(1):37-38. doi:10.1159/000095139
26. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology*. 2001;56(1):94-96. doi:10.1212/wnl.56.1.94
27. Benedetti L, Grandis M, Nobbio L, et al. Mycophenolate mofetil in dysimmune neuropathies: a preliminary study. *Muscle Nerve*. 2004;29(5):748-749. doi:10.1002/mus.20024
28. Bedi G, Brown A, Tong T, Sharma KR. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responsive to mycophenolate mofetil therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(6):634-636. doi:10.1136/jnnp.2009.177576
29. Gorson KC, Amato AA, Ropper AH. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with chronic immune demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2004;63(4):715-717. doi:10.1212/01.wnl.0000134676.05850.c0
30. Mahattanakul W, Crawford TO, Griffin JW, Goldstein JM, Cornblath DR. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with cyclosporin-A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(2):185-187. doi:10.1136/jnnp.60.2.185
31. Barnett MH, Pollard JD, Davies L, McLeod JG. Cyclosporin A in resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 1998;21(4):454-460. doi:10.1002/(sici)1097-4598(199804)21:4<454::aid-mus3>3.0.co;2-8
32. Matsuda M, Hoshi K, Gono T, Morita H, Ikeda S. Cyclosporin A in treatment of refractory patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci*. 2004;224(1-2):29-35. doi:10.1016/j.jns.2004.05.014
33. Odaka M, Tatsumoto M, Susuki K, Hirata K, Yuki N. Intractable chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy treated successfully with cyclosporin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(8):1115-1120. doi:10.1136/jnnp.2003.035428
34. Good JL, Chehrenama M, Mayer RF, Koski CL. Pulse cyclophosphamide therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 1998;51(6):1735-1738. doi:10.1212/wnl.51.6.1735



35. Brannagan TH 3rd, Pradhan A, Heiman-Patterson T, et al. High-dose cyclophosphamide without stem-cell rescue for refractory CIDP. *Neurology*. 2002;58(12):1856-1858. doi:10.1212/wnl.58.12.1856
36. Gladstone DE, Prestrud AA, Brannagan TH 3rd. High-dose cyclophosphamide results in long-term disease remission with restoration of a normal quality of life in patients with severe refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2005;10(1):11-16. doi:10.1111/j.1085-9489.2005.10104.x
37. Gladstone DE, Golightly MG, Brannagan TH 3rd. High dose cyclophosphamide preferentially targets naïve T (CD45/CD4/RA+) cells in CIDP and MS patients. *J Neuroimmunol*. 2007;190(1-2): 121-126. doi:10.1016/j.jneuroim.2007.07.005
38. Benedetti L, Briani C, Franciotta D, et al. Rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a report of 13 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(3):306-308. doi:10.1136/jnnp.2009.188912
39. Gorson KC, Natarajan N, Ropper AH, Weinstein R. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: a prospective pilot trial. *Muscle Nerve*. 2007;35(1):66-69. doi:10.1002/mus.20664
40. Velardo D, Riva N, Del Carro U, Bianchi F, Comi G, Fazio R. Rituximab in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of four cases. *J Neurol*. 2017; 264(5):1011-1014. doi:10.1007/s00415-017-8462-7
41. Roux T, Debs R, Maisonobe T, et al. Rituximab in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with associated diseases. *J Peripher Nerv Syst*. 2018;23(4):235-240. doi:10.1111/jns.12287
42. Muley SA, Jacobsen B, Parry G, et al. Rituximab in refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle and Nerve*. 2020;61(5):575-579. doi:10.1002/mus.26804
43. Fatehi F, Okhovat AA, Panahi A, Ziaaddini B, Rajabally YA, Nafissi S. Retrospective analysis of response to rituximab in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy refractory to first-line therapy. *J Peripher Nerv Syst*. 2021;26(4):469-474. doi:10.1111/jns.12461
44. Hu J, Sun C, Lu J, Zhao C, Lin J. Efficacy of rituximab treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2022;269(3):1250-63.



บทที่ 3

โรคระบบประสาทสั่งการหลายระยะ Multifocal motor neuropathy

โรค multifocal motor neuropathy (MMN) เป็นโรคเส้นประสาทที่มีสาเหตุจากภูมิคุ้มกันผิดปกติ และทำให้เกิดการบาดเจ็บของเส้นประสาทสั่งการ (motor nerve) เท่านั้น ส่งผลให้เกิดอาการอ่อนแรงแขนและ/หรือ ขาหลายตำแหน่งแบบไม่สมมาตร ซึ่งส่วนใหญ่มักมีอาการอ่อนแรงที่มือและแขนส่วนปลาย การวินิจฉัยโรค MMN มีกระบวนการวินิจฉัยอย่างซับซ้อนโดยอาศัย อาการทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และผลตรวจไฟฟ้าวินิจฉัย เส้นประสาทและกล้ามเนื้อ นอกจากนี้แพทย์ต้องค้นหาโรคที่มีอาการคล้ายคลึงกัน ดังนั้นผู้ป่วยที่มีอาการสงสัย MMN ควรได้รับการส่งต่อเพื่อพบประสาทแพทย์

การวินิจฉัยโรค

เกณฑ์การวินิจฉัย โรค MMN มีการแบ่งระดับความน่าเชื่อถือของการวินิจฉัยโดยอาศัยข้อมูลประกอบกัน 3 ส่วน ได้แก่ clinical criteria, electrophysiological criteria และ supportive criteria⁽¹⁾

เกณฑ์การวินิจฉัยด้วยอาการทางคลินิก (clinical criteria)

ประกอบด้วย core criteria (ซึ่งต้องมีอาการในผู้ป่วย MMN ทุกราย), supportive clinical criteria และ exclusion criteria ดังแสดงในตารางที่ 3.1

ตารางที่ 3.1 เกณฑ์การวินิจฉัยด้วยอาการทางคลินิก (clinical criteria)⁽¹⁾

Core criteria (ต้องมีทั้ง 2 ข้อ)

1. Slowly progressive หรือ stepwise progressive, asymmetric limb weakness หรือ มีอาการอ่อนแรงที่เข้าได้กับความผิดปกติของ motor nerve อย่างน้อย 2 เส้น เป็นระยะเวลามากกว่า 1 เดือน*
2. ไม่มี sensory abnormalities ที่ชัดเจน ยกเว้น minor vibration sense abnormalities ใน lower limbs

Supportive clinical criteria

1. Predominant upper limb involvement[†]
2. พบ hyporeflexia หรือ areflexia ในรายกึ่งที่มีอาการ[‡]
3. ไม่มี cranial nerve involvement[§]
4. Cramps หรือ fasciculations ในรายกึ่งที่มีอาการ

Exclusion criteria (ไม่ควรมีอาการดังต่อไปนี้)

1. Upper motor neuron signs
2. Marked bulbar involvement
3. Sensory abnormalities ที่ชัดเจน นอกเหนือจาก minor vibration sense abnormalities ใน lower limbs
4. Diffuse symmetric weakness ในระหว่างสัปดาห์แรกๆที่มีอาการ
5. อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงตอบสนองต่อการรักษาด้วย immunomodulatory treatment



* มีระยะเวลาเกินกว่า 6 เดือน

+ ณ อาการเริ่มแรก อาจมีอาการอ่อนแรงเด่นที่ lower limb ได้โดยพบได้ประมาณ 10%

± อาจตรวจพบ slightly increased tendon reflexes ได้ โดยอาจพบในแขนข้างที่มีอาการอ่อนแรง

§ มีรายงานว่าพบความผิดปกติ cranial nerve คู่ที่ 12 ได้

เกณฑ์การวินิจฉัยการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัย (Electrophysiological criteria)

การตรวจ motor nerve conduction study ควรกระตุ้นไฟฟ้าที่ส่วน proximal part เพื่อค้นหา conduction block ในตำแหน่งที่ไม่ใช่ตำแหน่งเกิดการกดทับของเส้นประสาทได้บ่อย โดยแนะนำให้มีการกระตุ้นเพิ่มเติมตามตำแหน่งต่างๆ นอกเหนือจากการกระตุ้นไฟฟ้าตามการตรวจมาตรฐาน ดังนี้

- Median motor nerve conduction study ควรกระตุ้นเพิ่มเติมที่ axilla และ Erb's point
- Ulnar motor nerve conduction study ควรกระตุ้นเพิ่มเติมที่ above elbow, axilla และ Erb's point
- Radial motor nerve conduction study ควรกระตุ้นเพิ่มเติมที่ above elbow, axilla และ Erb's point

ตารางที่ 3.2 เกณฑ์การวินิจฉัยการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัย (Electrophysiological criteria)⁽¹⁾

Electrophysiological criteria for conduction block

1. Definite motor conduction block^a : (มีทั้ง 2 ข้อ)

1.1 Negative proximal CMAP area ลดลงอย่างน้อย 50% เมื่อเทียบกับ negative distal CMAP area (ในการตรวจ median, ulnar และ peroneal nerves)

1.2 Negative distal CMAP amplitude ต้อง >20% LLN และมีค่า >1mV และ negative proximal CMAP duration เพิ่มขึ้นไม่เกิน 30% เมื่อเทียบกับ negative distal CMAP duration

2. Probable motor conduction block^a : (มีข้อใดข้อหนึ่ง)

2.1 Negative proximal CMAP area ลดลงอย่างน้อย 30% เมื่อเทียบกับ negative distal CMAP area (ในการตรวจ median, ulnar และ peroneal nerves) และ negative proximal CMAP duration เพิ่มขึ้นไม่เกิน 30% เมื่อเทียบกับ negative distal CMAP duration

2.2 Negative proximal CMAP area ลดลงอย่างน้อย 50% เมื่อเทียบกับ Negative distal CMAP area (ในการตรวจ median, ulnar และ peroneal nerves) และ negative proximal CMAP duration เพิ่มขึ้นมากกว่า 30% เมื่อเทียบกับ negative distal CMAP duration

3. Normal sensory study (SNAP amplitude และ conduction velocities) ในรายที่มี motor conduction block

^a conduction block ในตำแหน่งที่ไม่ใช่ตำแหน่งเกิดการกดทับของเส้นประสาทได้บ่อย

คำย่อ: CMAP; compound muscle action potential, LLN; lower limit of normal, mV; millivolts, SNAP; sensory nerve action potential.



Supportive criteria

เกณฑ์สนับสนุนในข้อนี้ ได้ข้อมูลจากผลการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมหรือการติดตามอาการหลังได้รับการรักษา ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3.3 Supportive criteria⁽¹⁾

1. ตรวจพบ IgM anti-ganglioside GM1 antibodies
2. Increased CSF protein (แต่ควรมีค่า <100 mg/dL)
3. MRI ตรวจพบ gadolinium enhancement และ/หรือ hypertrophy ของ brachial plexuses
4. อาการดีขึ้นหลังได้รับการรักษาด้วย IVIg

เกณฑ์การวินิจฉัยโรค

เมื่อแพทย์ได้ข้อมูล clinical criteria, electrophysiological criteria และ supportive criteria ครบทั้งสามด้าน จึงนำข้อมูลดังกล่าวมาพิจารณาระดับความน่าเชื่อถือของการวินิจฉัยโรค MMN ดังแสดงในตารางที่ 3.4

ตารางที่ 3.4 เกณฑ์การวินิจฉัยโรค Multifocal motor neuropathy⁽¹⁾

	Clinical core criteria	Electrophysiological criteria	Supportive criteria	Exclusion criteria
Definite MMN	พบทั้ง 2 ข้อ	พบข้อที่ 1 และ ข้อที่ 3 ในเส้นประสาทอย่างน้อย 1 เส้น	-	ไม่พบทุกข้อ
Probable MMN	พบทั้ง 2 ข้อ	พบข้อที่ 2 และ ข้อที่ 3 ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น	-	ไม่พบทุกข้อ
	พบทั้ง 2 ข้อ	พบข้อที่ 2 และ ข้อที่ 3 ในเส้นประสาทอย่างน้อย 1 เส้น	ต้องพบอย่างน้อย 2 ข้อ	ไม่พบทุกข้อ
Possible MMN	พบทั้ง 2 ข้อ	พบข้อที่ 3	เข้าได้กับ criteria ข้อที่ 4	ไม่พบทุกข้อ
	พบทั้ง 2 ข้อ โดยข้อที่ 1 พบความผิดปกติของเส้นประสาท 1 เส้น	พบข้อที่ 1 หรือ ข้อที่ 2 ร่วมกับ พบข้อที่ 3 ในเส้นประสาทอย่างน้อย 1 เส้น	-	ไม่พบทุกข้อ



การวินิจฉัยแยกโรค

โรคที่มีอาการคล้ายคลึงโรค MMN สามารถวินิจฉัยแยกโรคโดยอาศัยข้อมูลลักษณะทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตอบสนองต่อการรักษา ได้ดังแสดงในตารางที่ 3.5

ตารางที่ 3.5 การวินิจฉัยแยกโรค Multifocal motor neuropathy⁽²⁾

	MMN	ALS	PMA	CIDP	MADSAM
การกระจายตัวของอาการอ่อนแรง	ไม่สมมาตร	ไม่สมมาตร	ไม่สมมาตร	สมมาตร	ไม่สมมาตร
อาการชา	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	เด่นอาการชา	เด่นอาการชา
Deep tendon reflex	ปกติหรือลดลงในกลุ่มกล้ามเนื้อที่อ่อนแรง	เพิ่มขึ้น	ลดลงในกลุ่มกล้ามเนื้อที่อ่อนแรง	ลดลงอย่างสมมาตร	ลดลงในกลุ่มกล้ามเนื้อที่อ่อนแรง
การดำเนินโรค	แย่ลงต่อเนื่องอย่างช้าๆ ระยะเวลาเป็นปี	แย่ลงต่อเนื่องอย่างช้าๆ ระยะเวลาเป็นเดือน	แย่ลงอย่างต่อเนื่อง	แย่ลงอย่างต่อเนื่อง หรือมีอาการเป็นๆ หายๆ และกลับเป็นซ้ำได้	แย่ลงอย่างต่อเนื่อง หรือมีอาการเป็นๆ หายๆ และกลับเป็นซ้ำได้
ตรวจพบ CSF protein >100 mg/dL	ไม่ควรพบ	ไม่ควรพบ	ไม่ควรพบ	พบได้บ่อย	พบได้น้อย
ตรวจพบ GM1 IgM antibody	พบได้บ่อย	พบได้น้อย	พบได้น้อย	พบได้น้อย	พบได้น้อย
ตรวจพบ MRI brachial plexus ผิดปกติ	ผิดปกติแบบไม่สมมาตร	ไม่พบ	ไม่พบ	ผิดปกติแบบสมมาตร	ผิดปกติแบบไม่สมมาตร
การตอบสนองต่อ IVIg	อาการดีขึ้น	ไม่ตอบสนอง	ไม่ตอบสนอง	อาการดีขึ้น	อาการดีขึ้น
การตอบสนองต่อ corticosteroids	ไม่ตอบสนองหรือทำให้อาการแย่ลง	ไม่ตอบสนอง	ไม่ตอบสนอง	อาการดีขึ้น	อาการดีขึ้น

คำย่อ: MMN; multifocal motor neuropathy, ALS; amyotrophic lateral sclerosis, PMA; progressive muscular atrophy, CIDP; chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, MADSAM; multifocal acquired demyelinating sensory and motor polyneuropathy, CSF; cerebrospinal fluid, MRI; magnetic resonance imaging, IVIg; intravenous immunoglobulin.



การรักษา

1. Intravenous immunoglobulin (IVIg)

Intravenous immunoglobulin (IVIg) เป็นการรักษาเดียวที่มีหลักฐานยืนยันว่าทำให้ muscle strength ดีขึ้น⁽³⁻⁷⁾ โดยแนะนำให้ แบ่งการรักษาเป็น 2 ช่วง คือ induction และ maintenance

1.1 การให้ IVIg ในช่วง induction phase

ขนาดที่แนะนำ คือ IVIg ขนาด 2 g/kg แบ่งให้ 2-5 วัน ทุก 4 สัปดาห์ ต่อเนื่อง 3 รอบการรักษา (12 สัปดาห์) แล้วติดตามผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 12 โดยพิจารณาจาก muscle strength ตามเกณฑ์ IVIg responder (I, A) และติดตามอาการอย่างต่อเนื่องเป็นระยะ

การประเมินผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 12 ให้แพทย์พิจารณาสถานะการตอบสนองต่อ IVIg และมีแนวทางการปรับยา IVIg ตามแนวทางการดูแลผู้ป่วยดังนี้ (แผนภูมิที่ 3.1)

- ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น IVIg responder ให้การรักษาตามแนวทางใน maintenance phase ต่อไป
- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการแย่ลง (muscle strength ลดลง) จัดว่าผู้ป่วยเป็น IVIg non-responder ให้แพทย์หยุดการให้ยา IVIg และทบทวนการวินิจฉัยอีกครั้ง

1.2 การให้ IVIg ในช่วง maintenance phase

แนะนำให้ IVIg ขนาด 1-2 g/kg แบ่งให้ 2-5 วัน ทุก 4-12 สัปดาห์ โดยสามารถปรับขนาดและความถี่ของการให้ IVIg ตามการตอบสนอง muscle strength เพื่อลดผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการรักษาด้วย IVIg โดยการประเมินผลการรักษาในช่วง maintenance phase ให้ประเมินผลการรักษาทุก 12 สัปดาห์ หรือ 3 เดือน

ในกรณีที่อาการแย่ลงหลังปรับลดขนาดและความถี่ของการให้ IVIg แนะนำให้แพทย์ปรับเพิ่มขนาดและความถี่ของการให้ IVIg เป็นขนาดและความถี่เดิมที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา

หมายเหตุ แพทย์สามารถพิจารณาใช้ IVIg ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันอื่นเป็น adjunctive therapy ได้ เพื่อลดจำนวนการใช้ยา IVIG

1.3 การประเมินอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงของผู้ป่วย (muscle strength) ระหว่างการรักษา

หลังผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา IVIg แนะนำให้แพทย์ผู้ทำการรักษาติดตามและประเมินอาการอ่อนแรงของผู้ป่วย (muscle strength) โดยทำการประเมินทุก 3 เดือน โดยเปรียบเทียบผลการตรวจร่างกาย muscle strength ด้วย MRC จำแนกตามกลุ่มกล้ามเนื้อ ดังแสดงในแบบประเมินการตอบสนองต่อการรักษา (หน้า 46)

- **IVIg responder** หมายถึง ผู้ป่วยที่มี motor strength เท่าเดิมหรือดีขึ้น (mRC scale เท่าเดิมหรือดีขึ้น) เมื่อเทียบกับก่อนได้รับการรักษาด้วย IVIg โดยที่ไม่มี motor strength แย่ลงใน muscle groups อื่นๆ

- **IVIg non-responder** หมายถึง ผู้ป่วยที่มี motor strength แย่ลง อย่างน้อย 2 mRC scale ใน 2 muscle groups หรือมากกว่า เมื่อเทียบกับก่อนได้รับการรักษาด้วย IVIg **โดยในกรณีที่ประเมินผู้ป่วยต้องได้รับ การรักษาด้วย IVIg ขนาด 2 g/kg แบ่งให้ 2-5 วัน ทุก 4 สัปดาห์ ต่อเนื่อง 3 รอบการรักษา**



2. การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น ๆ

หลักฐานเชิงประจักษ์ในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันเพื่อการรักษาโรค MMN มีข้อมูลอย่างจำกัดและมักจะเป็นรูปแบบการศึกษาที่ไม่มีการควบคุม (uncontrolled study) วิธีการใช้ยาแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ การใช้ยากดภูมิคุ้มกันเป็นยาเดี่ยว และการใช้ยากดภูมิคุ้มกันเป็นยาเสริมร่วมกับการรักษาด้วย IVIg

2.1 Cyclophosphamide

การใช้ cyclophosphamide เป็นยาเดี่ยว ในการรักษาผู้ป่วยโรค MMN พบว่า ให้ผลการรักษาที่ไม่แน่นอน^(8, 9) ส่วนการรักษาโรค MMN โดยใช้ cyclophosphamide เป็นยาเสริมร่วมกับการรักษาด้วย IVIg สามารถลดความถี่ของการให้ยา IVIg ได้โดยที่ผู้ป่วยอาการคงที่ โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อ IVIg ตั้งแต่แรก⁽¹⁰⁻¹²⁾ (III, C)

วิธีการให้ยา cyclophosphamide ชนิดรับประทาน แนะนำใช้ขนาด 1.5-2 mg/kg และปรับยาในขนาด 0.5-3 mg/kg โดยติดตาม CBC ให้ได้เป้าหมาย white blood cell count 3000-3500 cells/mm³ (III, B)

2.2 Rituximab

การใช้ rituximab เป็นยาเดี่ยว ในการรักษาผู้ป่วยโรค MMN พบว่า rituximab สามารถเพิ่ม muscle strength ได้ในผู้ป่วย 22%⁽¹³⁾ ส่วนการรักษาโรค MMN โดยใช้ rituximab เป็นยาเสริมร่วมกับการรักษาด้วย IVIg สามารถลดความถี่ของการให้ยา IVIg ได้โดยที่ผู้ป่วยอาการคงที่หรือดีขึ้น โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อ IVIg ตั้งแต่แรก⁽¹⁴⁻¹⁵⁾ (III, C)

วิธีการให้ยา rituximab แนะนำขนาด 1000 mg ให้ทางหลอดเลือดดำ 2 ครั้งห่างกัน 2 สัปดาห์

2.3 Corticosteroids

การใช้ corticosteroids เป็นยาเดี่ยว ในการรักษาผู้ป่วยโรค MMN พบว่าไม่ได้ประโยชน์ และบางการศึกษา มีพบว่ามีผลทำให้ผู้ป่วยมีอาการแย่ลง⁽¹⁶⁾ จึงไม่แนะนำให้ใช้ corticosteroids ในการรักษาโรค MMN (II, C)

2.4 Other Immunosuppressive agents

ยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น ๆ เช่น azathioprine, cyclosporin, interferon-beta, methotrexate, eculizumab และ infliximab พบว่ายังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่เพียงพอในการรักษาโรค MMN ทั้งกรณีที่ใช้เป็นยาอันดับแรกและใช้เป็นยาเสริม IVIg⁽¹⁶⁾

การติดตามการรักษา

หลังได้รับการรักษาด้วยยา IVIg แนะนำให้แพทย์ผู้ทำการรักษาติดตามการรักษา โดยเปรียบเทียบผลการตรวจร่างกาย motor system ด้วย MRC จำแนกตามกลุ่มกล้ามเนื้อ ดังแสดงในตารางซึ่งดัดแปลงจาก NIS+7 score



ตัวอย่างแบบประเมินการตอบสนองต่อการรักษา

Date of examination..... ☐ Pre-treatment ☐ Post treatmentweeks Date of the last IVIg.....							
Current medication ☐ other drugs Dose.....							
Muscle group	mRC score		Note	Muscle group	mRC score		Note
	Rt	Lt			Rt	Lt	
Shoulder Abduction			☐ improved ☐ stable ☐ worsening	Hip flexion			☐ improved ☐ stable ☐ worsening
Elbow flexion			☐ improved ☐ stable ☐ worsening	Hip extension			☐ improved ☐ stable ☐ worsening
Elbow extension			☐ improved ☐ stable ☐ worsening	Knee flexion			☐ improved ☐ stable ☐ worsening
Brachioradialis			☐ improved ☐ stable ☐ worsening	Knee extension			☐ improved ☐ stable ☐ worsening
Wrist flexion			☐ improved ☐ stable ☐ worsening	Ankle dorsiflexion			☐ improved ☐ stable ☐ worsening
Wrist extension			☐ improved ☐ stable ☐ worsening	Ankle plantar flexion			☐ improved ☐ stable ☐ worsening
Finger extension			☐ improved ☐ stable ☐ worsening	Ankle inversion			☐ improved ☐ stable ☐ worsening
Finger flexion			☐ improved ☐ stable ☐ worsening	Ankle eversion			☐ improved ☐ stable ☐ worsening
FDI			☐ improved ☐ stable ☐ worsening	Great toe dorsiflexion			☐ improved ☐ stable ☐ worsening
ADM			☐ improved ☐ stable ☐ worsening	Great toe plantar flexion			☐ improved ☐ stable ☐ worsening
APB			☐ improved ☐ stable ☐ worsening				
FPL			☐ improved ☐ stable ☐ worsening				
Deep tendon reflex	Rt	Lt		Sensory	Rt		Lt
Biceps				Hand	☐ Normal ☐ Decreased		☐ Normal ☐ Decreased
Triceps				Feet	☐ Normal ☐ Decreased		☐ Normal ☐ Decreased
Brachioradialis							
Knee							
Ankle							

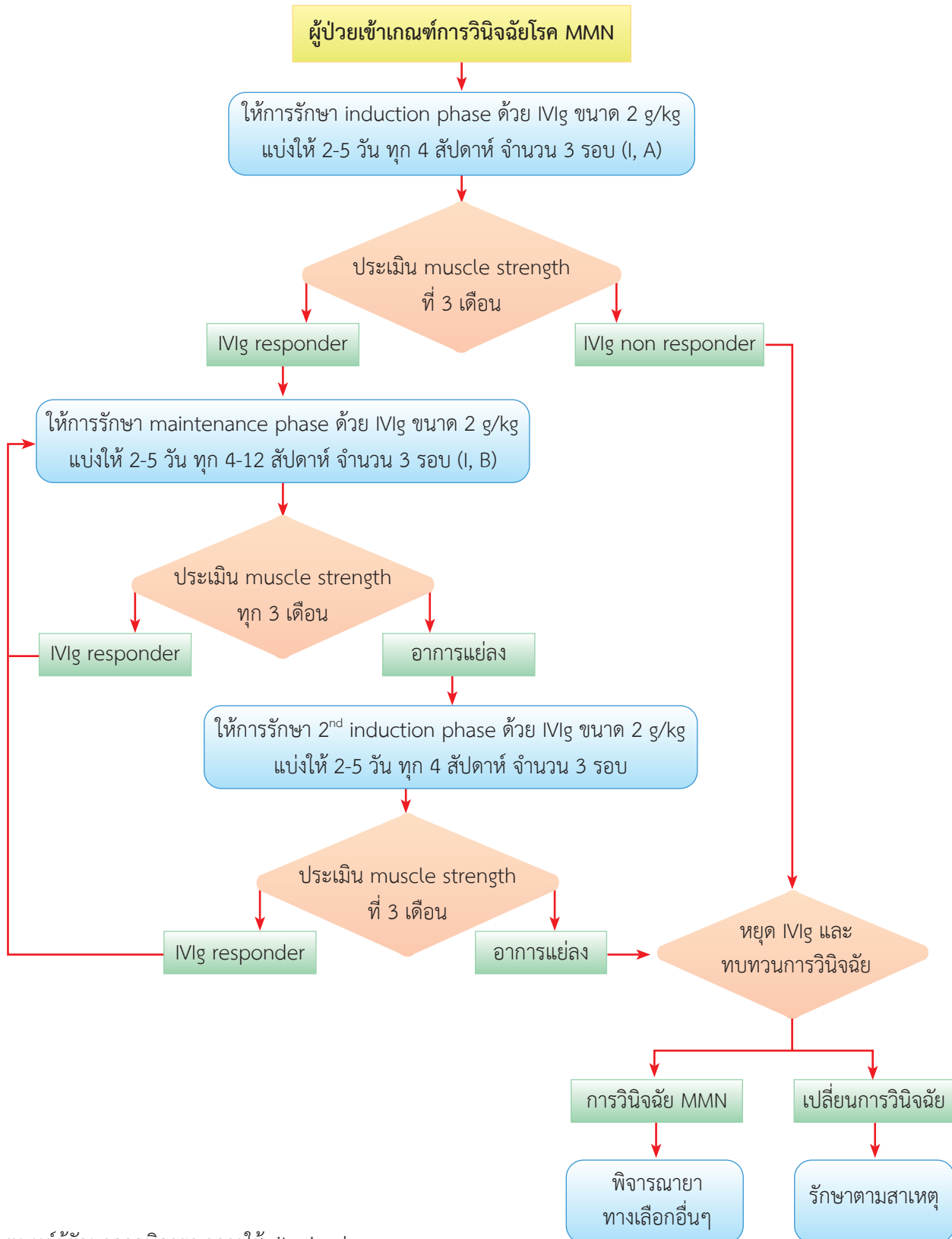


ตาราง 3.6 คำแนะนำในการรักษาโรค Multifocal motor neuropathy

การรักษา	การบริหารยา		น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน	ระดับ สถาน พยาบาล	หลักฐาน อ้างอิง	คำแนะนำ และข้อควรระวัง
	ขนาดยาที่ใช้เริ่มต้น (Starting dose)	ขนาดยาที่ใช้ต่อเนื่อง (Maintenance dose)					
Intravenous Immunoglobulin (IVIg)	2 g/kg แบ่งให้ 2-5 วัน ทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 1-3 ครั้ง	1 g/kg ทุก 2-4 สัปดาห์ หรือ 2 g/kg ทุก 4-8 สัปดาห์	I	A	T	1	โดยสามารถปรับความถี่ ของการให้IVIg ตามการตอบสนอง
Oral Cyclophosphamide	1.5-2 mg/kg/day	0.5-3 mg/kg/day	III	C	T	10-12	อาจจะใช้เป็น adjunctive treatment toIVIg ติดตามผล CBC และปรับขนาดยา ให้ค่า WBC 3000-3500
Rituximab	1000 mg IV day 1 และ day 15	1000 mg IV เมื่อ CD 19 >1%	III	C	T	14-15	ติดตามและควบคุมค่า CD19 <1%



แผนภูมิที่ 3.1 สรุปแนวทางการรักษาโรค Multifocal motor neuropathy (MMN)



แพทย์ผู้รักษาอาจพิจารณาการใช้ rituximab
เป็น adjunctive therapy ในระหว่างการให้ IVIg ได้
ในทุกขั้นตอนการรักษา (III, C)



เอกสารอ้างอิง

1. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. *J Peripher Nerv Syst*. 2010 Dec;15(4):295-301.
2. Vlam L, van der Pol WL, Cats EA, Straver DC, Piepers S, Franssen H, van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies. *Nat Rev Neurol*. 2011 Nov 22;8(1):48-58.
3. Azulay JP, Blin O, Pouget J, Boucraut J, Billé-Turc F, Carles G, Serratrice G. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 1994 Mar;44(3 Pt 1):429-32.
4. Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, Franssen H, Mollee I, Vermeulen M, Jennekens FG, Wokke JH. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 Sep;59(3):248-52.
5. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2000 Nov 14;55(9):1256-62.
6. Léger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain*. 2001 Jan;124(Pt 1):145-53.
7. Keddie S, Eftimov F, van den Berg LH, Brassington R, de Haan RJ, van Schaik IN. Immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jan 11;1(1):CD004429.
8. Tan E, Lynn DJ, Amato AA, Kissel JT, Rammohan KW, Sahenk Z, Warmolts JR, Jackson CE, Barohn RJ, Mendell JR. Immunosuppressive treatment of motor neuron syndromes. Attempts to distinguish a treatable disorder. *Arch Neurol*. 1994 Feb;51(2):194-200.
9. Feldman EL, Bromberg MB, Albers JW, Pestronk A. Immunosuppressive treatment in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol*. 1991 Sep;30(3):397-401.
10. Meucci N, Cappellari A, Barbieri S, Scarlato G, Nobile-Orazio E. Long term effect of intravenous immunoglobulins and oral cyclophosphamide in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Dec;63(6):765-9.
11. Azulay JP, Rihet P, Pouget J, Cador F, Blin O, Boucraut J, Serratrice G. Long term follow up of multifocal motor neuropathy with conduction block under treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Apr;62(4):391-4.
12. Léger JM, Viala K, Cancalon F, Maisonobe T, Gruwez B, Waegemans T, Bouche P. Intravenous immunoglobulin as short- and long-term therapy of multifocal motor neuropathy: a retrospective



study of response to IVIg and of its predictive criteria in 40 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Jan;79(1):93-6.

13. Pestronk A, Florence J, Miller T, Choksi R, Al-Lozi MT, Levine TD. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003 Apr;74(4):485-9.
14. Gorson KC, Natarajan N, Ropper AH, Weinstein R. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: a prospective pilot trial. Muscle Nerve. 2007 Jan;35(1):66-9.
15. Chaudhry V, Cornblath DR. An open-label trial of rituximab (Rituxan®) in multifocal motor neuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2010 Sep;15(3):196-201.
16. Umapathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E, Léger JM. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 4;2015(3):CD003217.



บทที่ 4

โรคเส้นประสาทเหตุหลอดเลือดอักเสบ Vasculitic neuropathy

Vasculitis เป็นกลุ่มโรคที่เกิดจากการอักเสบของหลอดเลือด ส่งผลให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดทำให้อวัยวะที่เกี่ยวข้องได้รับความเสียหายจากการขาดเลือด vasculitis สามารถแบ่งออกได้เป็นหลายชนิด ขึ้นอยู่กับขนาดและชนิดของหลอดเลือดที่อักเสบ รวมไปถึงอวัยวะที่มีอาการอักเสบ ซึ่ง vasculitis ส่วนใหญ่จะมีการอักเสบในหลายอวัยวะ (systemic vasculitis) แต่บางครั้งก็พบว่ามีภาวะการอักเสบของหลอดเลือดที่มีการจำเพาะในอวัยวะเดียว (non-systemic vasculitis) เช่น การอักเสบของหลอดเลือดเฉพาะในเส้นประสาทส่วนปลาย (non-systemic vasculitic neuropathy; NSVN)⁽¹⁾

Vasculitic neuropathy สามารถพบได้ใน systemic vasculitis และ non-systemic vasculitis^(2, 3) ซึ่ง classification ของ vasculitic neuropathy ได้แสดงไว้ในตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 Classification of vasculitides associated with neuropathy⁽³⁾

I. Primary systemic vasculitides

1. Predominantly small vessel vasculitis
 - a. Microscopic polyangiitis
 - b. Churg–Strauss syndrome
 - c. Wegener’s granulomatosis
 - d. Essential mixed cryoglobulinemia (non-HCV)
 - e. Henoch–Schöenlein purpura
2. Predominantly medium vessel vasculitis
 - a. Polyarteritis nodosa (PAN)
3. Predominantly large vessel vasculitis
 - a. Giant cell arteritis

II. Secondary systemic vasculitides คือ การมี vasculitic neuropathy ร่วมกับภาวะใดภาวะหนึ่ง ดังต่อไปนี้

1. Connective tissue diseases
 - a. Rheumatoid arthritis
 - b. Systemic lupus erythematosus
 - c. Sjogren’s syndrome
 - d. Systemic sclerosis
 - e. Dermatomyositis
 - f. Mixed connective tissue disease
2. Sarcoidosis
3. Behcet’s disease
4. Infection เช่น HBV, HCV, HIV, CMV, leprosy, Lyme disease, HTLV-I



5. Drugs
6. Malignancy
7. Inflammatory bowel disease
8. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome

III. Non-systemic/localized vasculitis

1. Non-systemic vasculitic neuropathy รวมถึง non-diabetic radiculoplexus neuropathy และ Wartenberg's migrant sensory neuritis
2. Diabetic radiculoplexus neuropathy
3. Localized cutaneous/neuropathic vasculitis เช่น cutaneous PAN

การวินิจฉัย

ผู้ป่วย vasculitic neuropathy มาด้วยอาการ subacute, progressive, painful, multiple mononeuropathy หรือ asymmetrical sensorimotor polyneuropathy ในรายที่มีอาการมานานหรือมีอาการรุนแรงอาจมาด้วยอาการ symmetrical sensorimotor polyneuropathy ได้ การวินิจฉัยโรค vasculitic neuropathy ต้องอาศัยการซักประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการรวมถึงการตรวจ nerve conduction study และ/หรือ nerve biopsy เพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคและประเมินความรุนแรงของโรค เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ถูกต้องต่อไป

เกณฑ์การวินิจฉัย vasculitic neuropathy ของ Peripheral Nerve Society Guideline 2010⁽³⁾ แบ่งระดับการวินิจฉัยเป็น definite, probable และ possible vasculitic neuropathy ดังที่แสดงไว้ในตารางที่ 4.2 โดยการวินิจฉัย systemic vasculitic neuropathy ผู้ป่วยจะต้องมีอาการทางคลินิกหรือผลการตรวจที่ทำให้สงสัย systemic vasculitis ร่วมด้วย

เกณฑ์การวินิจฉัย vasculitic neuropathy ของ Peripheral Nerve Society Guideline 2010 ประกอบด้วย

1. Nerve biopsy หรือ muscle biopsy พบลักษณะทางพยาธิเข้าได้กับ vasculitis หรือได้รับการวินิจฉัย systemic vasculitis จากอวัยวะอื่น ๆ นอกเหนือจากเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ
2. อาการทางคลินิกเข้าได้กับ vasculitic neuropathy (typical clinical presentation) ได้แก่
 - 2.1 Sensory-motor หรือ sensory deficit
 - 2.2 มีลักษณะไม่สมมาตร (asymmetry) หรือ multifocal (non-length-dependent)
 - 2.3 มีอาการที่ขาเด่นกว่าแขน (lower limb-predominant)
 - 2.4 มีอาการที่ส่วน distal รุนแรงมากกว่า proximal
 - 2.5 มีอาการปวดร่วมด้วย
 - 2.6 มีอาการของโรคกำเริบมากกว่า 1 ครั้ง
3. การตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยฯ แนะนำให้ตรวจถ้าสามารถทำได้ในสถานพยาบาลนั้นๆ และหากไม่มีข้อห้ามโดยผลการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยฯ เข้าได้กับลักษณะของ axonal, sensori-motor neuropathy หรือ sensory neuropathy



4. ไม่พบลักษณะที่เป็นข้อค้ำของ vasculitic neuropathy (red flag) ซึ่งได้แก่
 - 4.1 มีเฉพาะอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงโดยไม่พบอาการชา (pure motor involvement)
 - 4.2 มีอาการเฉพาะส่วน proximal ของรยางค์
 - 4.3 ประวัติ การตรวจร่างกาย และผลการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยฯ พบความผิดปกติอย่างสมมาตร (symmetry)
 - 4.4 ผลการตรวจน้ำไขสันหลังพบ CSF pleocytosis (ไม่ควรพบในภาวะ NSVN แต่ อาจพบได้ในภาวะ systemic vasculitic neuropathy)
 - 4.5 ผลการตรวจน้ำไขสันหลังพบ CSF protein >110 mg/dl (ไม่ควรพบในภาวะ NSVN แต่ อาจพบได้ในภาวะ systemic vasculitic neuropathy)
5. สำหรับ systemic vasculitic neuropathy ต้องมีความผิดปกติทั้งสองข้อ ดังต่อไปนี้
 - 5.1 พบความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการอย่างน้อย 1 ข้อ ได้แก่
 - 5.1.1 การเพิ่มขึ้นของ ESR, CRP, β 2-microglobulin หรือ VEGF
 - 5.1.2 ตรวจพบความผิดปกติของ SSA, SSB, RF, anti-Smith, anti-RNP, anti-Scl-70, anti-centromere, anti-double-stranded DNA, anti-CCP, P-ANCA, C-ANCA หรือ Mixed cryoglobulins (>trace)
 - 5.1.3 ระดับ complement level ลดลง

หมายเหตุ: ความผิดปกติในข้อ 5.1 บางข้ออาจพบได้ในภาวะ non-systemic vasculitic neuropathy ได้

 - 5.2 พบความผิดปกติดังต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ ได้แก่
 - 5.2.1 มีโรคที่กระตุ้นให้เกิด vasculitis ได้แก่ connective tissue disease, sarcoidosis, infections, active cancers หรือ mixed cryoglobulinemia
 - 5.2.2 มีอาการทางคลินิก หรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการรวมถึงความผิดปกติของ angiogram ของอวัยวะอื่น ๆ ที่ไม่ใช่เส้นประสาท เช่น ระบบประสาทส่วนกลาง, ระบบทางเดินอาหาร, หัวใจ, ไต, ตับ, ปอด และผิวหนัง
 - 5.2.3 ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น vasculitis ที่อวัยวะระบบอื่นที่ไม่ใช่เส้นประสาท

หมายเหตุ: Constitutional symptoms ดังต่อไปนี้สามารถพบได้ใน non-systemic vasculitic neuropathy ได้แก่ ไข้, น้ำหนักลด, อ่อนเพลีย, ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ หรือปวดข้อ



ตารางที่ 4.2 เกณฑ์การวินิจฉัย Vasculitic neuropathy⁽³⁾

	Nerve/muscle biopsy	Typical clinical presentation	Electrodiagnostic study	Red flag findings	Evidence of systemic vasculitis
Non-systemic vasculitic neuropathy	Definite	-	-	-	-
Non-systemic vasculitic neuropathy	Probable	ข้อที่ 2.1 และ 2.2	เข้าได้	ไม่พบ	-
Non-systemic vasculitic neuropathy	Possible, no biopsy	ข้อที่ 2.1-2.6	เข้าได้	ไม่พบ	-
Systemic vasculitis neuropathy	ใช้เกณฑ์เดียวกับ Non systemic vasculitic neuropathy				พบ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แนะนำให้ตรวจเพื่อช่วยในการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่สงสัย vasculitic neuropathy ได้แก่

1. การส่งตรวจที่แนะนำให้ตรวจทุกราย :

- CBC, BUN, Creatinine, Electrolytes, LFT, FBS, HbA1C
- ESR, CRP
- HBsAg, anti HCV, anti-HIV
- Chest X-ray, UA

2. การส่งตรวจที่แนะนำให้ตรวจเมื่อมีข้อบ่งชี้ :

- ANA, RF, P-ANCA, C-ANCA, SSA, SSB
- anti-ENA, anti-double-stranded DNA, anti-CCP
- complement (C3, C4, total), paraneoplastic Ab
- Cryoglobulins, hepatitis C RNA
- Serum protein immunofixation electrophoresis, porphyria screen, LDH
- Genetic study for PMP22 or transthyretin genes
- Chest CT scan, visceral angiography, body imaging for malignancy
- Lumbar puncture, salivary gland biopsy

การรักษา

จุดมุ่งหมายหลักของการรักษา vasculitic neuropathy คือ การควบคุมโรคเพื่อลดความรุนแรงของโรค และลดความพิการจากตัวโรคทั้งในระยะสั้นและระยะยาว โดยการรักษาแบ่งเป็น 2 ระยะ การรักษาในระยะแรกเป็นการรักษาในระยะที่โรคกำเริบเพื่อชักนำให้โรคสงบ (induction therapy) ระยะต่อมาเป็นการรักษาเพื่อควบคุมให้โรคสงบอย่างต่อเนื่อง (maintenance therapy)



Induction therapy

การรักษาในระยะแรกมีความสำคัญมากเนื่องจาก vasculitic neuropathy เป็นโรคที่มีความรุนแรง ถ้าได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสมหรือล่าช้าอาจทำให้เกิดความผิดปกติของเส้นประสาทแบบถาวรและมีความพิการหลงเหลืออยู่ จากข้อมูลการศึกษาก่อนหน้านี้แนะนำให้ใช้ corticosteroids ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นมากกว่า การใช้ corticosteroids เพียงชนิดเดียว⁽⁴⁻⁶⁾ โดยแนะนำให้ใช้ corticosteroids ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นดังต่อไปนี้ ได้แก่ corticosteroids ร่วมกับ cyclophosphamide หรือ corticosteroids ร่วมกับ Rituximab

1. Corticosteroids

1.1 Prednisolone ขนาด 1 mg/kg/day เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 เดือน แล้วเริ่มลดขนาดลง โดยไม่ควรให้น้อยกว่า 15 mg/day ภายในระยะเวลา 3 เดือนแรก^(4, 7-10) หรืออาจพิจารณาใช้ intravenous Dexamethasone แทน Prednisolone ได้ โดยใช้ขนาดยาเทียบเท่ากัน (I, C)

1.2 Intravenous Methylprednisolone ขนาด 1000 mg วันละครั้ง เป็นระยะเวลา 3-5 วัน แล้วจึงปรับลดขนาดลง^(8, 11) (I, C)

2. Cyclophosphamide^(4, 5, 12)

แนะนำให้ใช้ corticosteroids ร่วมกับ cyclophosphamide ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง^(4-6, 13-18) (II, B) โดยสามารถเลือกวิธีให้ยาตามแนวทางอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้

2.1 Intravenous cyclophosphamide ขนาด 15 mg/kg ทุก 2 สัปดาห์ ติดต่อกัน 3 ครั้ง หลังจากนั้นให้ intravenous cyclophosphamide หรือ pulse oral cyclophosphamide ทุก 3 สัปดาห์ ตามตารางที่ 4.3⁽¹⁹⁾ จนผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะ remission แล้ว หลังจากนั้นแนะนำให้ pulse cyclophosphamide ต่ออีก 3 เดือน (total induction ระยะเวลาไม่เกิน 12 เดือน) แล้วจึงพิจารณาให้การรักษาในระยะ maintenance therapy ต่อไป⁽¹⁹⁾

ตารางที่ 4.3 แสดงวิธีการให้ยา cyclophosphamide

Time (weeks)	Pulse no.	Route	Dosage
0	1	Intravenous (I.V.)	15 mg/kg
2	2	I.V .	15 mg/kg
4	3	I.V .	15 mg/kg
7	4	I.V. หรือ oral	15 mg/kg I.V. หรือ 5 mg/kg นาน 3 วัน
10	5	I.V. หรือ oral	15 mg/kg I.V. หรือ 5 mg/kg นาน 3 วัน
13	6	I.V. หรือ oral	15 mg/kg I.V. หรือ 5 mg/kg นาน 3 วัน
16	7	I.V. หรือ oral	15 mg/kg I.V. หรือ 5 mg/kg นาน 3 วัน
19	8	I.V. หรือ oral	15 mg/kg I.V. หรือ 5 mg/kg นาน 3 วัน
22	9	I.V. หรือ oral	15 mg/kg I.V. หรือ 5 mg/kg นาน 3 วัน
25	10	I.V. หรือ oral	15 mg/kg I.V. หรือ 5 mg/kg นาน 3 วัน



2.2 Intravenous cyclophosphamide ขนาด 0.5 g/m^2 Body Surface Area (BSA) และปรับขนาดเพิ่มเป็น 1 g/m^2 BSA โดยให้ยาทุก 1 เดือน ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 6 ครั้ง หลังจากนั้นให้ยาทุก 3 เดือน ติดต่อกันอีก 6 ครั้ง⁽²⁰⁾

2.3 Intravenous cyclophosphamide ขนาด 0.75 g/m^2 BSA โดยให้ยาทุก 1 เดือน ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 6 ครั้ง⁽²¹⁾

2.4 Oral cyclophosphamide ขนาด 2 mg/kg/day (ขนาดสูงสุด 200 mg/day) เป็นระยะเวลาติดต่อกันไม่เกิน 9 เดือน^(14, 22)

3. Rituximab^(4, 5, 12)

จากการศึกษาพบว่า rituximab มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ cyclophosphamide ในการรักษา vasculitic neuropathy^(14, 15, 17, 23-27) โดยแนะนำให้ใช้ corticosteroids ร่วมกับ rituximab ในผู้ป่วยดังต่อไปนี้ (I, B)

- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของ gonadal toxicity จาก cyclophosphamide เช่น ผู้ป่วยที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์
- ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนผลข้างเคียงของ cyclophosphamide ได้^(4, 6, 13, 19)
- ผู้ป่วย cryoglobulinemic vasculitis^(28, 29)
- ผู้ป่วยที่มี ANCA-positive หรือมี active glomerulonephritis

โดยขนาดที่แนะนำได้แก่

3.1 Rituximab 375 g/m^2 BSA สัปดาห์ละครั้ง ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์^(26, 30, 31) หรือ

3.2 Rituximab $1,000 \text{ mg}$ จำนวน 2 ครั้ง ห่างกัน 2 สัปดาห์^(4, 26, 28, 32)

Maintenance therapy

แนะนำให้ใช้ corticosteroids ขนาดต่ำร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น เช่น azathioprine, rituximab, methotrexate หรือ mycophenolate mofetil⁽³³⁾ (I, C)

1. Corticosteroids

หลังได้รับการรักษาช่วง induction therapy ด้วย Prednisolone ขนาด 1 mg/kg/day เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 เดือน และลดขนาดลงโดยไม่ควรให้น้อยกว่า 15 mg/day ภายในระยะเวลา 3 เดือนแรกแล้ว⁽⁷⁻¹⁰⁾

ในช่วง maintenance therapy ให้ค่อย ๆ ลดขนาด prednisone ลงเหลือ 10 mg/day หรือน้อยกว่า โดยควรให้ low dose Prednisolone ต่อเนื่องอย่างน้อยเป็นระยะเวลา 6-18 เดือน⁽¹⁰⁾ (I, B)

2. Azathioprine

แนะนำให้ใช้ low-dose prednisolone ร่วมกับ azathioprine โดยขนาดที่แนะนำได้แก่ azathioprine $2-3 \text{ mg/kg/day}$ ^(10, 34) (I, B)

3. Methotrexate

แนะนำให้ใช้ low-dose prednisolone ร่วมกับ methotrexate โดยขนาดที่แนะนำได้แก่ methotrexate $7.5-25 \text{ mg/week}$ ^(7, 35, 36) (II, C)

4. Rituximab

หากผู้ป่วยได้รับการรักษาใน Induction phase ด้วย rituximab สามารถให้ rituximab ในการรักษาแบบ maintenance ต่อเนื่องได้เป็นระยะเวลา 2 ปี^(6, 27, 37, 38) ขนาดที่แนะนำได้แก่ rituximab 500 mg หรือ 1000 mg



ทางหลอดเลือดดำ ทุก 6 เดือน^(4, 27, 38, 39) (II, B)

5. Mycophenolate mofetil

แนะนำให้ใช้ mycophenolate mofetil เป็นยาทางเลือกในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถใช้ azathioprine, methotrexate, or rituximab⁽⁶⁾ โดยขนาดที่แนะนำได้แก่ mycophenolate mofetil 2000 mg/day⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾ (II, B)

ระยะเวลาในการให้ Maintenance therapy

ยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบระยะเวลาของการใช้ยากดภูมิคุ้มกันใน maintenance therapy จากข้อมูลพบว่าการลดขนาดยาเร็วสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการกลับซ้ำของโรค (relapse) โดยทั่วไปแนะนำให้ลดขนาดของ corticosteroids ก่อนลดขนาดของยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่น^(7, 45, 46)

หลังจากหยุด corticosteroids จึงค่อยลดขนาดของยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่น โดยแนะนำให้ระยะเวลาที่ได้ยากดภูมิคุ้มกันใน maintenance therapy ต่อเนื่องทั้งหมดอย่างน้อย 18-24 เดือน^(4-7, 47-49)

การตอบสนองต่อการรักษา^(4, 50)

แนะนำให้ประเมินการตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้การติดตามอาการของผู้ป่วยเป็นหลัก ไม่จำเป็นต้องทำการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยฯ หรือส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการซ้ำ ยกเว้นในกรณีที่ข้อบ่งชี้ หรือสงสัยการกลับเป็นซ้ำของโรค โดยสามารถประเมินได้ตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้

1. Remission: โรคสงบ

1.1 On drug remission: คนไข้ได้รับ prednisolone ขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 mg/day และ Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) (ภาคผนวกที่ 4.1) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 เป็นระยะเวลามากกว่า 6 เดือน

1.2 Drug-free remission: อาการปกติโดยที่ไม่ได้รับการรักษาเป็นระยะเวลามากกว่า 6 เดือน

2. Relapsing: อาการของโรคกำเริบอีกครั้ง หลังจากโรคสงบแล้ว

2.1 Minor relapse: มีอาการแฉ่งหรือมีอาการเพิ่มใหม่ โดยที่ BVAS ไม่เปลี่ยนแปลง

2.2 Major relapse: BVAS เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1

3. Refractory: ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรืออาการแฉ่ง หลังจากได้รับการรักษามาตรฐานไปแล้ว 4 สัปดาห์

Treatment of disease relapse

ในกรณีที่เกิดการกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse) แนะนำให้ประเมิน ดังต่อไปนี้

1. ประเมินการวินิจฉัยเดิมว่าถูกต้องหรือไม่
2. อาการที่ไม่ดีขึ้นเป็นจาก active disease หรือเป็นจาก permanent damage
3. การรักษาที่ได้รับเหมาะสมหรือไม่
4. ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา
5. หาสาเหตุของสิ่งที่กระตุ้นให้เกิดการกลับซ้ำของโรค เช่น infection, malignancy⁽⁴⁾



หากประเมนแล้ว เข้าได้กับภาวะการกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse) แนะนำให้ปรับการรักษา ดังนี้

- กรณี minor relapse แนะนำให้เพิ่มขนาดของ prednisolone และยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น⁽⁴⁾
- กรณี major relapse แนะนำให้การรักษาด้วย induction therapy ใหม่ โดยอาจพิจารณาใช้ pulse methylprednisolone ร่วมกับ rituximab หรือ cyclophosphamide⁽⁴⁾

สำหรับผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย cyclophosphamide ถ้ามีภาวะการกลับเป็นซ้ำของโรค แนะนำให้เปลี่ยนยาเป็น rituximab ใน re-induction therapy^(4, 6)

สำหรับผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย rituximab มาก่อน ยังคงแนะนำให้ใช้ rituximab หรือ cyclophosphamide ใน re-induction therapy^(19, 26, 37, 51-55)

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (Refractory to re-induction therapy) แนะนำให้เปลี่ยนยาจาก cyclophosphamide เป็น rituximab หรือจาก rituximab เป็น cyclophosphamide^(4, 6)



ตารางที่ 4.4 คำแนะนำในการรักษาโรค vasculitic neuropathy

การรักษา	การบริหยา		น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน	ระดับ สถาน พยาบาล	หลักฐาน อ้างอิง	คำแนะนำ และข้อควรระวัง
	ขนาดยาที่ใช้เริ่มต้น (Starting dose)	ขนาดยาที่ใช้ต่อเนื่อง (Maintenance dose)					
Induction therapy							
Intravenous methyprednisolone	1000 mg/day ระยะเวลา 3-5 วัน	-	I	C	T, S*	11, 60-62	ในผู้ป่วยที่มี อาการรุนแรง
Prednisolone	เริ่มให้ในขนาดสูง 1 mg/kg/day อย่างน้อย 4 สัปดาห์	ค่อยๆ ลดขนาดลงโดยไม่ควรร้อยกว่า 15 mg/day ใน 3 เดือนแรก	I	C	T, S*	4, 7-10	
Intravenous cyclophosphamide (IVCY)	15 mg/kg/day ทุก 2 สัปดาห์ อย่างน้อย 3 ครั้ง	ให้ต่อเนื่องทุก 3 สัปดาห์ จนครบ 3 เดือน หรือเข้าสู่ระยะ remission	II	B	T	13, 15-19	
Pulse oral cyclophosphamide (POCY)	5 mg/kg/day ระยะเวลา 3 วัน โดยให้ ทุก 3 สัปดาห์ จนเข้าสู่ระยะ remission	หลัง remission ให้ต่อ ทุก 3 สัปดาห์ จนครบ 3 เดือน	II	B	T	14, 22	
Rituximab	375 mg/m ² /day สัปดาห์ละครั้ง ติดต่อกัน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ หรือ 1,000 mg/day โดยให้ 2 ครั้ง ห่างกัน 2 สัปดาห์		II	B	T	26, 30, 31, 32	

หมายเหตุ : * หมายถึง สถานพยาบาลระดับ 5 ที่มีอายุแพทย์



ตารางที่ 4.4 คำแนะนำในใช้ยาการรักษาโรค Vasculitic neuropathy (ต่อ)

การรักษา	การบริหารยา		น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน	ระดับ สถาน พยาบาล	หลักฐาน อ้างอิง	คำแนะนำ และข้อควรระวัง
	ขนาดยาที่ใช้เริ่มต้น (Starting dose)	ขนาดยาที่ใช้ต่อเนื่อง (Maintenance dose)					
Maintenance therapy							
Prednisolone	ขนาดไม่น้อยกว่า 15 mg/day ในช่วง 3 เดือนแรก	ลงขนาดลงเหลือ 10 mg/day หรือน้อยกว่า โดยอาจพิจารณาให้ยาแบบวันเว้นวัน หรือแบบให้ยาทุกวัน	I	B	T, S*	7-10	แนะนำให้เป็น combination therapy ร่วมกับยากดภูมิชนิดอื่น โดยให้ต่อเนื่องนาน 6-18 เดือน
Azathioprine	50 mg วันละครึ่ง	ปรับขนาดเพิ่มครึ่งละ 50 mg ทุก 2-4 สัปดาห์ จนถึงระดับสูงสุดไม่เกิน 2-3 mg/kg/day	I	B	T, S*	10, 34	
Mycophenolate mofetil	500 mg วันละ 2 ครั้ง	ปรับขนาดเพิ่มครึ่งละ 500 mg ทุก 2-4 สัปดาห์	II	B	T, S*	40-44	
Methotrexate	7.5 mg/week	ปรับขนาดเพิ่มครึ่งละ 2.5 mg ทุก 2-4 สัปดาห์ จนถึงระดับสูงสุดไม่เกิน 25 mg/week	II	C	T, S*	7, 35, 36	

หมายเหตุ : * หมายถึง สถานพยาบาลระดับ S ที่มีอายุรแพทย์



ภาคผนวก บทที่ 4

ภาคผนวกที่ 4.1 Birmingham Vasculitis Activity Score

Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

Patient ID:

Date of birth:

Total score:

Assessor:

Date of assessment

Tick an item only if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, please tick 'None' for that organ-system.		If all abnormalities are due to persistent disease (active vasculitis which is not new/worse in the prior 4 weeks), tick the PERSISTENT box at the bottom right corner	
Is this the patient's first assessment?		Yes ☐	No ☐
	None ☐ Active disease ☐		None ☐ Active disease ☐
1. General ☐ Myalgia ☐ Arthralgia / arthritis ☐ Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ☐ Weight loss $\geq 2\text{ kg}$ ☐		6. Cardiovascular ☐ Loss of pulses ☐ Valvular heart disease ☐ Pericarditis ☐ Ischaemic cardiac pain ☐ Cardiomyopathy ☐ Congestive cardiac failure ☐	
2. Cutaneous ☐ Infarct ☐ Purpura ☐ Ulcer ☐ Gangrene ☐ Other skin vasculitis ☐		7. Abdominal ☐ Peritonitis ☐ Bloody diarrhoea ☐ Ischaemic abdominal pain ☐	
3. Mucous membranes / eyes ☐ Mouth ulcers ☐ Genital ulcers ☐ Adnexal inflammation ☐ Significant proptosis ☐ Scleritis / Episcleritis ☐ Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis ☐ Blurred vision ☐ Sudden visual loss ☐ Uveitis ☐ Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage) ☐		8. Renal ☐ Hypertension ☐ Proteinuria $>1+$ ☐ Haematuria $\geq 10\text{ RBCs/hpf}$ ☐ Serum creatinine $125\text{--}249\text{ }\mu\text{mol/L}^*$ ☐ Serum creatinine $250\text{--}499\text{ }\mu\text{mol/L}^*$ ☐ Serum creatinine $\geq 500\text{ }\mu\text{mol/L}^*$ ☐ Rise in serum creatinine $>30\%$ or fall in creatinine clearance $>25\%$ ☐ *Can only be scored on the first assessment	
4. ENT ☐ Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata ☐ Paranasal sinus involvement ☐ Subglottic stenosis ☐ Conductive hearing loss ☐ Sensorineural hearing loss ☐		9. Nervous system ☐ Headache ☐ Meningitis ☐ Organic confusion ☐ Seizures (not hypertensive) ☐ Cerebrovascular accident ☐ Spinal cord lesion ☐ Cranial nerve palsy ☐ Sensory peripheral neuropathy ☐ Mononeuritis multiplex ☐	
5. Chest ☐ Wheeze ☐ Nodules or cavities ☐ Pleural effusion / pleurisy ☐ Infiltrate ☐ Endobronchial involvement ☐ Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage ☐ Respiratory failure ☐		10. Other ☐ a. ☐ b. ☐ c. ☐ d. ☐	
		PERSISTENT DISEASE ONLY: (Tick here if all the abnormalities are due to persistent disease) ☐	



เอกสารอ้างอิง

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
2. Collins MP, Hadden RD. The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(5):302-16.
3. Collins MP, Dyck PJ, Gronseth GS, Guillevin L, Hadden RD, Heuss D, et al. Peripheral Nerve Society Guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy: executive summary. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15(3):176-84.
4. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(12):2306-9.
5. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583-94.
6. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1366-83.
7. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2461-9.
8. Koldingsnes W, Nossent JC. Baseline features and initial treatment as predictors of remission and relapse in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol.* 2003;30(1):80-8.
9. Jayne DR, Rasmussen N. Treatment of antineutrophil cytoplasm autoantibody-associated systemic vasculitis: initiatives of the European Community Systemic Vasculitis Clinical Trials Study Group. *Mayo Clin Proc.* 1997;72(8):737-47.
10. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniene J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349(1):36-44.
11. Chanouzas D, McGregor JAG, Nightingale P, Salama AD, Szpirt WM, Basu N, et al. Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: a multi-center retrospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):58.
12. Harigai M, Nagasaka K, Amano K, Bando M, Dobashi H, Kawakami T, et al. 2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol.* 2019;29(1):20-30.



13. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum.* 2001;44(3):666-75.
14. Novack SN, Pearson CM. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 1971;284(17):938-42.
15. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(10):670-80.
16. Haubitz M, Schellong S, Gobel U, Schurek HJ, Schaumann D, Koch KM, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 1998;41(10):1835-44.
17. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1997;40(12):2187-98.
18. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):955-60.
19. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry MJ, Amudala N, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2):396-401.
20. Mok CC, Ying KY, Ng WL, Lee KW, To CH, Lau CS, et al. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide. *Am J Med.* 2006;119(4):355 e25-33.
21. Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, Newman NJ, Bradley WG. Bradley and Daroff's neurology in clinical practice. Eighth edition ed. Amsterdam: Elsevier; 2022. 2 volumes p.
22. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116(6):488-98.
23. Adu D, Pall A, Luqmani RA, Richards NT, Howie AJ, Emery P, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM.* 1997;90(6):401-9.
24. Haubitz M, Frei U, Rother U, Brunkhorst R, Koch KM. Cyclophosphamide pulse therapy in Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1991;6(8):531-5.
25. de Groot K, Adu D, Savage CO, Euvas. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(10):2018-27.



26. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):221-32.
27. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1771-80.
28. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):843-53.
29. Mena-Vazquez N, Cabezudo-Garcia P, Fuego Varela C, Manrique-Arija S, Fernandez-Nebro A. Efficacy and safety of Rituximab in vasculitic neuropathy: a systematic review of the literature. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019;15(3):173-8.
30. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):211-20.
31. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1178-82.
32. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369(5):417-27.
33. Nakaya I, Yahata M, Takahashi S, Sasajima T, Sakuma T, Shibagaki Y, et al. Long-term outcome and efficacy of cyclophosphamide therapy in Japanese patients with ANCA-associated microscopic polyangiitis: a retrospective study. *Intern Med*. 2013;52(22):2503-9.
34. Slot MC, Tervaert JW, Boomsma MM, Stegeman CA. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2004;51(2):269-73.
35. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med*. 2003;114(6):463-9.
36. Reinhold-Keller E, Fink CO, Herlyn K, Gross WL, De Groot K. High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance of remission with low-dose methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2002;47(3):326-32.
37. Gopaluni S, Smith RM, Lewin M, McAlear CA, Mynard K, Jones RB, et al. Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis (RITAZAREM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):112.
38. Charles P, Terrier B, Perrodeau E, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann*



- Rheum Dis. 2018;77(8):1143-9.
39. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, Laurino S, Catapano F, Chaudhry A, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3760-9.
 40. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008;359(26):2790-803.
 41. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304(21):2381-8.
 42. Koukoulaki M, Jayne DR. Mycophenolate mofetil in anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. *Nephron Clin Pract.* 2006;102(3-4):c100-7.
 43. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2004;51(2):278-83.
 44. Nowack R, Gobel U, Klooker P, Hergesell O, Andrassy K, van der Woude FJ. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(9):1965-71.
 45. Springer J, Nutter B, Langford CA, Hoffman GS, Villa-Forte A. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): impact of maintenance therapy duration. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(2):82-90.
 46. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(8):1166-73.
 47. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1662-8.
 48. Pagnoux C, Carette S, Khalidi NA, Walsh M, Hiemstra TF, Cuthbertson D, et al. Comparability of patients with ANCA-associated vasculitis enrolled in clinical trials or in observational cohorts. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2 Suppl 89):S-77-83.
 49. Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(10):1615-6.
 50. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(5):605-17.
 51. Teixeira V, Mohammad AJ, Jones RB, Smith R, Jayne D. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *RMD Open.* 2019;5(1):e000905.



52. Holle JU, Voigt C, Both M, Holl-Ulrich K, Nolle B, Laudien M, et al. Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(5):875-82.
53. Pullerits R, Ljevak M, Vikgren J, Bokarewa M. Off-trial evaluation of the B cell-targeting treatment in the refractory cases of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: long-term follow-up from a single centre. *Scand J Immunol*. 2012;76(4):411-20.
54. Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, Sethi S, Fervenza FC. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2865-71.
55. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, et al. Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2441-9.
56. Chung JB, Armstrong K, Schwartz JS, Albert D. Cost-effectiveness of prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum*. 2000;43(8):1841-8.
57. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, Kerr GS, Reda D, Fauci AS, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(3 Pt 1):795-9.
58. Jarrousse B, Guillevin L, Bindi P, Hachulla E, Leclerc P, Gilson B, et al. Increased risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol*. 1993;11(6):615-21.
59. Vernovsky I, Dellaripa PF. *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis in patients with rheumatic diseases undergoing immunosuppressive therapy: prevalence and associated features. *J Clin Rheumatol*. 2000;6(2):94-101.
60. Burns TM, Schaublin GA, Dyck PJ. Vasculitic neuropathies. *Neurol Clin*. 2007;25(1):89-113.
61. Naddaf E, Dyck PJ. Vasculitic Neuropathies. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17(10):374.
62. Gorson KC. Therapy for vasculitic neuropathies. *Curr Treat Options Neurol*. 2006;8(2):105-17.



ส่วนที่ 2

โรคความผิดปกติของรอยต่อระหว่างเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ
Neuromuscular junction disorders



บทที่ 5

โรคความผิดปกติของรอยต่อระหว่างเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ Neuromuscular junction disorders

โรคที่มีพยาธิสภาพจากรอยต่อระหว่างเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (Neuromuscular junction; NMJ) มีโรคหลักที่จะกล่าวถึงในที่นี้ 2 โรค คือ โรค Myasthenia gravis (MG) และ Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS)

โรค MG เป็นโรคที่เกิดจากภูมิคุ้มกันทำลายตัวรับสารสื่อประสาท (Acetylcholine receptor) ที่บริเวณ NMJ ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ โดยอาการสามารถพบได้ในกล้ามเนื้อตา กล้ามเนื้อแขนขา การพูด และ/หรือการหายใจ โดยโรค MG มีอุบัติการณ์ประมาณ 0.5-5.3 ต่อประชากร 100,000 คน⁽¹⁻³⁾ ซึ่งถือว่าเป็นโรคที่พบได้บ่อยระดับหนึ่งในเวชปฏิบัติ แต่เนื่องจากโรคนี้สามารถทำให้เกิดผลระยะยาวต่อผู้ป่วย ไม่ว่าจะเป็นคุณภาพชีวิตที่ลดลง ผลข้างเคียงระยะสั้นและยาวจากยา การนอนโรงพยาบาล ค่าใช้จ่ายในการรักษา⁽⁴⁾ จากการศึกษา พบว่า 20% ของผู้ป่วยโรค MG เป็นกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory MG) ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ มักจะเกิดภาวะอ่อนแรงวิกฤติ (Myasthenic crisis) และมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล⁽⁵⁾ โดยการรักษาต้องใช้ Plasma exchange หรือยา IVIg ซึ่งมีราคาสูง นอกจากนั้น ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติยังมีโอกาสเสียชีวิตสูงมาก ถึงแม้ว่าปัจจุบันอัตราการเสียชีวิตจะลดลงจากในอดีตลงมาเหลือ 4%⁽⁶⁻⁷⁾ แต่ก็ยังมีความจำเป็นและความสำคัญที่แพทย์เวชปฏิบัติควรจะสามารถให้การดูแล รักษา ประเมินผู้ป่วย และส่งต่อผู้ป่วย MG ได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

โรค LEMS เป็นโรคที่พบเจอน้อยมากในเวชปฏิบัติ เป็นโรคภูมิคุ้มกันคล้ายกับโรค MG ต่างกันที่ภูมิคุ้มกันจะทำลาย voltage-gated calcium channels (VGCC) ที่บริเวณ NMJ

เนื่องจากโรค MG และ LEMS สามารถพบได้ในเวชปฏิบัติ มีการวินิจฉัยและการดูแลรักษาที่จำเพาะและยังเป็นโรคที่ลดคุณภาพชีวิตผู้ป่วย รวมถึงมีโอกาสเกิดการเสียชีวิตได้ จึงมีความจำเป็นที่แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปควรมีความรู้ ความเข้าใจ ในการดูแลผู้ป่วยเบื้องต้น รักษาต่อเนื่องในรายที่โรคสงบที่สถานพยาบาลที่เหมาะสม และสามารถส่งต่อยังผู้เชี่ยวชาญในสถานพยาบาลที่มีความพร้อม เพื่อการดูแลอย่างมีคุณภาพและใช้ทรัพยากรสุขภาพด้วยความเหมาะสม

การวินิจฉัยโรค

ลักษณะสำคัญของโรคที่พบร่วมกันทั้งในโรค MG และ LEMS คือ การอ่อนแรงซึ่งมีการแย่งและดีขึ้นตามการใช้งาน (fatigability) ของกล้ามเนื้อลาย ซึ่งสัมพันธ์กับความบกพร่องของการนำกระแสประสาทผ่าน NMJ

ในการวินิจฉัยอาศัยลักษณะทางคลินิกที่มีความจำเพาะและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อยืนยันการวินิจฉัยและจัดกลุ่มเพื่อช่วยพยากรณ์การดำเนินโรคและการตอบสนองต่อการรักษา



ลักษณะทางคลินิก

Myasthenia Gravis (MG)⁽⁸⁾

อาการที่เด่นชัดของ MG คือ อาการอ่อนแรงที่แย่ลงตามการใช้งานและดีขึ้นหลังจากพัก โดยอาจสังเกตความเปลี่ยนแปลงของการอ่อนแรงไม่เท่ากันในแต่ละวัน หรือไม่เท่ากันในแต่ละชั่วโมงในวันเดียวกัน ซึ่งมักจะกระทบกับกล้ามเนื้อเฉพาะกลุ่ม โดยไม่มีความผิดปกติของการรับความรู้สึกและ Deep tendon reflexes แบ่งกลุ่มของโรคตามลักษณะทางคลินิกได้ดังนี้

• Ocular MG

มีการอ่อนแรงตาเท่านั้น ทำให้เกิดอาการและอาการแสดง คือ หนังตาตก มองเห็นภาพซ้อน เมื่อตรวจร่างกายจะพบลักษณะของการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อที่ควบคุมการหลับตา ลิ้มตา กลอกตา ในผู้ป่วยกลุ่ม ocular MG อาจมีอาการเปลี่ยนแปลงเป็น generalized MG ซึ่งมักเกิดขึ้นภายใน 2 ปีแรก

• Generalized MG

มีอาการอ่อนแรงบริเวณกล้ามเนื้อที่นอกเหนือจากกล้ามเนื้อตาไปด้วย เช่น กล้ามเนื้อใบหน้า กล้ามเนื้อแขนขา กล้ามเนื้อคอ กล้ามเนื้อควบคุมการพูด การเคี้ยว การกลืน และการหายใจ ทำให้เกิดอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อต้นแขน ต้นขา คอตก เสียงเปลี่ยน เคี้ยวและกลืนลำบาก และอาจพบภาวะหายใจล้มเหลวได้ โดยอาการมักเริ่มจากการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อตาก่อน (ประมาณร้อยละ 85) และกระจายไปยังกล้ามเนื้ออื่นๆ

การจัดประเภทของ Myasthenia gravis ยังอาจจัดแบ่งตาม antibody ที่ตรวจพบได้ตามตารางที่ 5.1 และมีการวินิจฉัยแยกโรคดังตารางที่ 5.2

ตารางที่ 5.1 การจัดประเภทของ Myasthenia gravis (MG)^(9, 10)

Subgroup	Auto-antibodies	Age at Onset	Thymus abnormalities
Early-onset MG	AchR*	< 50 years	Hyperplasia
Late-onset MG	AchR*	> 50 years	Atrophy
Thymoma MG	AchR*	Any	Thymoma
MuSK [†] MG	MuSK [†]	Any	Normal
LPR4 [‡] MG	LPR4 [‡]	Any	Normal
Seronegative MG	None	Any	Variable
Ocular MG	Variable	Any	Variable

* : Acetylcholine Receptor, [†] : Muscle-specific tyrosine kinase, [‡] : Low density lipoprotein receptor related protein 4.

Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS)⁽¹¹⁾

มีอาการคล้ายกับ MG แต่พบอุบัติการณ์น้อยกว่ามาก โดยในผู้ป่วย LEMS ที่สัมพันธ์กับ small cell lung cancer (paraneoplastic LEMS) มักพบในผู้ชายและมีอายุเฉลี่ยที่เริ่มมีอาการ 60 ปี แต่ในกลุ่มที่ไม่สัมพันธ์กับมะเร็งมักพบในผู้หญิงอายุน้อยโดยมีลักษณะทางคลินิกที่สำคัญดังนี้

- Subacute onset



- อาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อลาย พบการอ่อนแรงกล้ามเนื้อต้นขาได้บ่อยที่สุดซึ่งพบตั้งแต่ระยะแรกของโรคได้ 80% ทำให้เกิดอาการเดินลำบาก บริเวณอื่นที่พบได้รองลงมาได้แก่ กล้ามเนื้อต้นแขน กล้ามเนื้อ คอ การเคี้ยว การกลืน กล้ามเนื้อรอบดวงตา กล้ามเนื้อปลายแขนปลายขา โดยมักไม่พบการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อรอบดวงตาเป็นอาการนำ
 - ความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ พบได้ 80-90% พบความผิดปกติได้เกือบทุกชนิดทั้งระบบ sympathetic และ parasympathetic เช่น ปากแห้ง ท้องผูก เหงื่อไม่ออก ความผิดปกติของรูม่านตา erectile dysfunction และ orthostatic hypotension
 - Deep tendon reflexes ลดลง พบได้ในผู้ป่วยเกือบทุกรายโดยเฉพาะในส่วนขา
 - ลักษณะการอ่อนแรงเปลี่ยนแปลงเป็นช่วงๆ (fluctuation) ไม่เด่นชัดเท่าใน MG
 - อาการอ่อนแรงแพร่กระจายในรูปแบบ caudal-to-cranial direction (ตรงข้ามกับ MG)
 - ในกรณีที่เป็น paraneoplastic LEMS มักมีอาการทางกล้ามเนื้อก่อนได้รับการวินิจฉัย small cell lung cancer และอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงแรงมักแย่งเร็วกว่าในกลุ่มที่ไม่มี small lung cancer
- การแยกโรค MG และ LEMS ออกจากกันมีแนวทางดังแผนภูมิที่ 5.1

ตารางที่ 5.2 การวินิจฉัยแยกโรค⁽¹²⁾

Differential diagnoses	Clues
Ocular MG	
Thyroid eye disease*	No ptosis, lid retraction, lid lag, proptosis, eye muscle hypertrophy on imaging, positive thyroid antibodies
Congenital myasthenic syndromes	Childhood onset, seronegative, family history
Mitochondrial/chronic progressive external ophthalmoplegia	Symmetry, lack of diplopia, family history
Myotonic dystrophy	Characteristic facial appearance, distal and proximal muscle weakness, myotonia, cataracts, diabetes, cardiac conduction defects, characteristic electrodiagnostic findings (EDx)
Oculopharyngeal muscular dystrophy	Ptosis and bulbar palsy, less prominent ophthalmoplegia and later in course of disease
Multiple cranial neuropathies	Typical distributions, pupil/sensory involvement, pain
Brainstem syndromes	Often impaired conscious state, sudden onset, pupillary changes, long tract signs
Generalized MG	
Lambert–Eaton myasthenic syndrome	Less ocular involvement, proximal limb weakness, autonomic involvement, hypo-/areflexia, positive VGCC antibodies



ตารางที่ 5.2 การวินิจฉัยแยกโรค⁽¹²⁾ (ต่อ)

Differential diagnoses	Clues
Botulism	Pupil involvement, subacute onset, monophasic
Motor neuron disease	No ocular involvement, hyperreflexia, muscle atrophy, no fluctuation, mildly raised CK, characteristic EDx findings
Inflammatory myopathies	Raised CK, occasional muscle pain, no fluctuation, positive autoantibodies, characteristic EDx findings
Guillain-Barre syndrome	Subacute, areflexia, sensory involvement, raised CSF protein, characteristic EDx findings
Functional or non-organic weakness	Inconsistencies on examination, negative antibodies, normal EDx

*Thyroid eye disease can co-occur with MG

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ชนิดการตรวจเพิ่มเติม ความไว ความจำเพาะแสดงในตารางที่ 5.3

MG

Serum antibody assay

- Acetylcholine receptor antibody (AChR Ab) ใช้เป็นการตรวจทางภูมิคุ้มกันลำดับแรกเนื่องจากพบบ่อยที่สุด
- Muscle-specific tyrosine kinase antibody (MuSK Ab) ใช้เป็นการตรวจลำดับถัดมาหากผลตรวจ AChR Ab เป็นลบ

การตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (Electrodiagnostic study; EDx)

- Repetitive nerve stimulation test (RNS)
 - โดยทำ low frequency RNS (2-5 Hz) พบความผิดปกติ คือพบ CMAP amplitudes ลดลงมากกว่าร้อยละ 10 (เมื่อเทียบ CMAP amplitude ตัวที่ 1 กับตัวที่ 4)
 - หากตรวจ low frequency RNS (2-5 Hz) แล้วไม่พบความผิดปกติหรือผลตรวจไม่ชัดเจน ควรทำการตรวจ post exercise exhaustion โดยตรวจ low frequency RNS (2-5 Hz) ที่ baseline แล้วให้ผู้ป่วยออกกำลังกายเป็นเวลา 60 วินาที และตรวจ low frequency RNS ที่ 0, 1, 2, 3, 4, 5 นาทีตามลำดับ
- Single-fiber electromyography (SFEMG)
 - ปัจจุบันนิยมทำโดยใช้ concentric needle electrode ตรวจในกล้ามเนื้อที่อาการอ่อนแรงโดยสังเกตรวพบที่ผิดปกติคือ increased jitter หรือ blocking pattern มีความไวสูงแต่ ไม่จำเพาะ อาจพบความผิดปกติได้ในโรคเส้นประสาทหรือกล้ามเนื้ออื่นๆ ด้วย ดังนั้นการแปลผลจึงต้องประกอบกับลักษณะทางคลินิกที่เข้าได้ด้วยเสมอ



Acetylcholinesterase inhibitor trial (Tensilon test)

ทำโดยฉีด edrophonium หรือ neostigmine ทางหลอดเลือดดำ โดยประเมินการตอบสนองของการอ่อนแรงที่ดีขึ้น เช่น หนังตาตก ภาพซ้อน เสียงเปลี่ยน โดยอาการผิดปกติที่วัดได้น่าเชื่อถือที่สุดคือหนังตาตกหรือกล้ามเนื้อตาอ่อนแรง โดยใช้ยาในขนาดดังต่อไปนี้

- Neostigmine ให้ขนาด 1.5 mg ทางกล้ามเนื้อ ให้ครั้งเดียวและประเมินผลที่เวลา 15-30 นาที
- Edrophonium ให้ขนาด 1-2 mg ทางหลอดเลือดดำ โดยให้เพิ่มครั้งละ 3 mg ได้ทุก 1-2 นาที หากยังไม่เห็นการตอบสนอง โดยใช้ขนาดรวมทั้งหมดไม่เกิน 10 mg

ผลข้างเคียงที่ต้องเฝ้าระวังคือปวดท้องรุนแรง หรือ หัวใจเต้นช้า ดังนั้นขณะที่ทำการตรวจต้องเตรียม Atropine 0.6 mg ไว้สำหรับฉีดให้ผู้ป่วยได้ทันที ในสถานที่ที่ไม่พร้อมอาจใช้ดูการตอบสนองต่อการกินยา pyridostigmine 30-60 mg แทนได้ แต่การวัดผลความเปลี่ยนแปลงจะวัดได้ยากขึ้น ทำให้ผลน่าเชื่อถือน้อยลง

Ice pack test

เป็นการตรวจที่ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย MG โดยเฉพาะกรณีที่มาด้วยอาการตาตกและไม่สามารถเข้าถึงการตรวจเพิ่มเติมอื่นได้ ทำโดยวางน้ำแข็งบริเวณกล้ามเนื้อที่อ่อนแรงเช่นตาข้างที่หนังตาตก ทิ้งไว้นาน 2 นาที ประเมินความแตกต่างของอาการอ่อนแรงก่อนและหลังทำ test จะถือว่าได้ผลเป็นบวกเมื่อพบหนังตาตกลดลง (palpebral fissure เปิดได้กว้างขึ้น 2 มิลลิเมตรขึ้นไป)

CT chest

เพื่อประเมินความผิดปกติของต่อมไทมัส ซึ่งเป็นโรคร่วมที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย MG แนะนำให้ทำในผู้ป่วยทุกรายที่ยืนยันการวินิจฉัย MG

Thyroid function test

แนะนำให้ตรวจทุกราย เนื่องจากการทำงานของฮอร์โมนไทรอยด์ผิดปกติสามารถพบร่วมกับ MG และทำให้ตัวโรคแย่ลงได้

การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการอื่นเพื่อประเมินโรค autoimmune อื่นๆที่พบร่วมกับ MG

โดยรวมผู้ป่วย MG มีโอกาสพบโรคร่วมทาง autoimmune อื่นๆร้อยละ 15 เช่น autoimmune thyroid disease, SLE, rheumatoid, pernicious anemia, sarcoidosis, Sjogren's disease, polymyositis, ulcerative colitis, pemphigus เป็นต้น แนะนำให้พิจารณาตรวจเพิ่มเติมหากมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก^(10, 11, 13-15)



ตารางที่ 5.3 Test sensitivity and specificity for MG^(8, 11, 16)

Tests	Details
Neostigmine test (Ocular)	Sensitivity 83%, Specificity 97%
Ice pack test (Ocular)	Sensitivity 77-92 %, Specificity 79-98%
RNS	Sensitivity 75% of generalized MG, <50% of ocular MG
SFEMG	Sensitivity 95–99%, specificity <70%
AChR Ab	Sensitivity 85% of generalized MG, 50% of ocular MG
Anti-MuSK	Sensitivity 30-60% of Seronegative MG

LEMS⁽¹¹⁾

Serum voltage-gated calcium channel (VGCC) antibodies assay

Presynaptic P/Q type VGCC antibody พิจารณาทำในสถานพยาบาลที่พร้อม เพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคเนื่องจากมีความไวสูงแต่ไม่สามารถใช้ในการแยก ระหว่าง autoimmune และ paraneoplastic ได้ แต่ในปัจจุบันยังไม่สามารถส่งตรวจได้ในประเทศไทย

การตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (Electrodiagnostic study; EDx)

- Repetitive nerve stimulation test (RNS)
 - o Low-frequency RNS (2-5 Hz) พบ CMAP amplitude ต่ำกว่าปกติที่ baseline และ พบ CMAP amplitudes ลดลงมากกว่าร้อยละ 10 (เมื่อเทียบ CMAP amplitude ตัวที่ 1 กับตัวที่ 4) และควรทำการตรวจ high-frequency RNS (20-50 Hz) หรือ post-exercise facilitation ต่อ
 - o High-frequency RNS (20-50 Hz) พบการเพิ่มขึ้นของ CMAP amplitude อย่างน้อยร้อยละ 60
 - o Post-exercise facilitation (ตรวจ low-frequency RNS (2-5 Hz) ทันทีหลังจากให้ผู้ป่วยออกกำลังกายเต็มที่ 10 วินาที) พบการเพิ่มขึ้นของ CMAP amplitude อย่างน้อยร้อยละ 60

CT chest

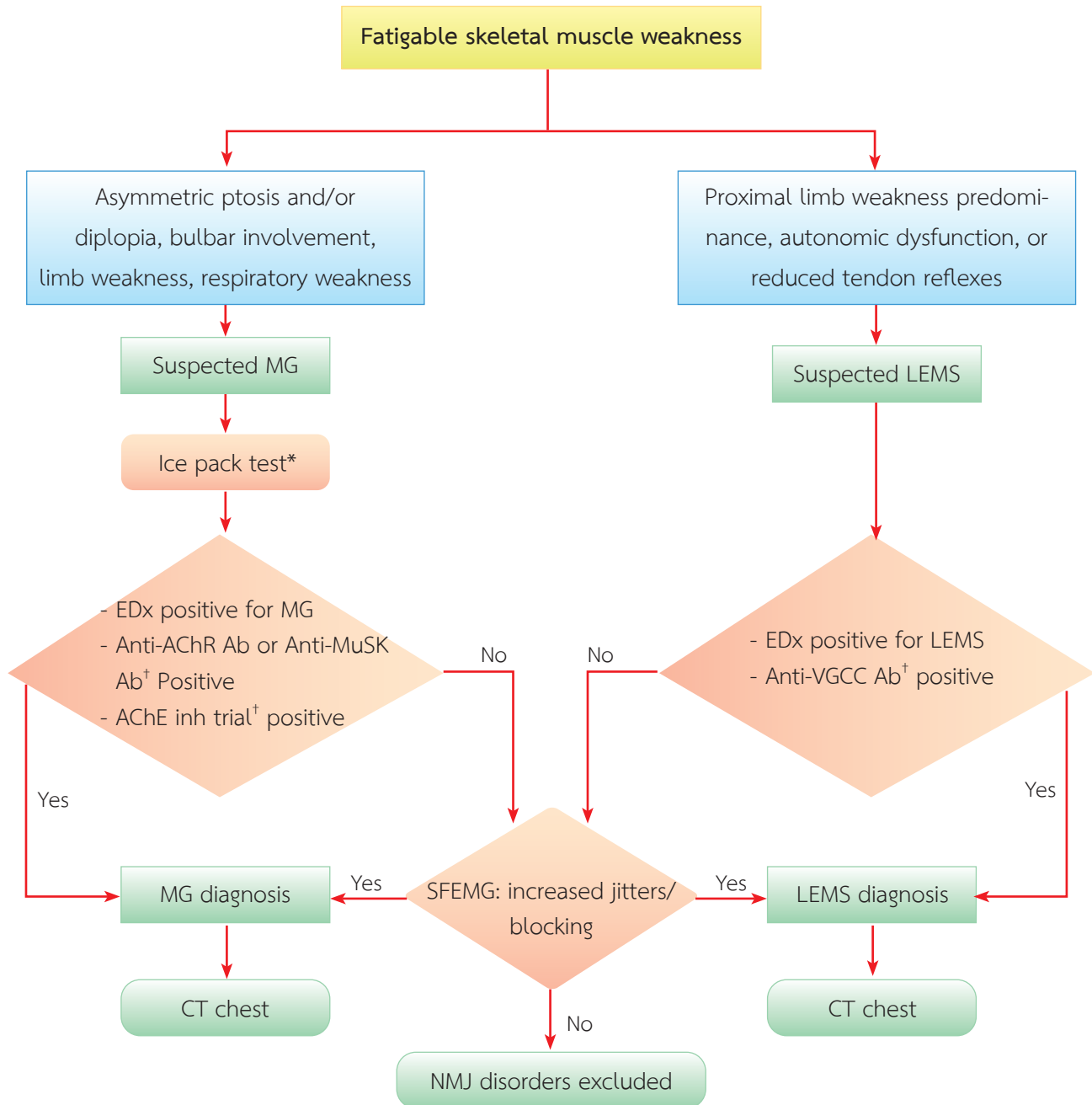
แนะนำให้ทำในผู้ป่วย LEMS ทุกรายเพื่อตรวจหา small cell lung cancer ที่มักพบร่วมกับ LEMS

ตารางที่ 5.4 Test sensitivity for LEMS^(11, 17, 18)

Tests	Detail
VGCC Ab	Sensitivity 85%
RNS	Sensitivity 100%
SFEMG	Sensitivity 100%
CT chest	Sensitivity 50-60%



แผนภูมิที่ 5.1 การวินิจฉัยโรค Myasthenia gravis และ Lambert-Eaton Myasthenic syndrome



หมายเหตุ : * หมายถึง กรณีพบ significant ptosis

⁺ หมายถึง แนะนำให้พิจารณาทำในกรณีที่สถานพยาบาลมีความพร้อม



การประเมินความรุนแรง⁽¹⁹⁾

ใช้การประเมินทางคลินิกจากแพทย์และประเมินผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน หรือคุณภาพชีวิตจากผู้ป่วยเป็นสำคัญ โดยการประเมินมาตรฐานที่นิยมใช้กันแพร่หลายที่สุด คือ MGFA clinical classification เหมาะกับการจัดประเภทเพื่อเลือกการรักษาและทำนายพยากรณ์โรค (ตารางที่ 5.5)

ตารางที่ 5.5 MGFA Clinical Classification

Class I	Any ocular muscle weakness May have weakness of eye closure All other muscle strength is normal
Class II	Mild weakness affecting other than ocular muscles May also have ocular muscle weakness of any variety
IIa	Predominantly affecting limb or axial muscles or both May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles
IIb	Predominantly affecting oropharyngeal or respiratory muscles or both May also have lesser or equal involvement of limb or axial muscles or both
Class III	Moderate weakness affecting other than ocular muscles May also have ocular muscle weakness of any severity
IIIa	Predominantly affecting limb or axial muscles or both May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles
IIIb	Predominantly affecting oropharyngeal or respiratory muscles or both May also have lesser or equal involvement of limb or axial muscles or both
Class IV	Severe weakness affecting other than ocular muscles May also have ocular muscle weakness of any severity
IVa	Predominantly affecting limb or axial muscles or both May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles
IVb	Predominantly affecting oropharyngeal or respiratory muscles or both May also have lesser or equal involvement of limb or axial muscles or both
Class V	Defined by intubation, with or without mechanical ventilation, except when employed during routine postoperative management; the use of a feeding tube without intubation places the patient in class IVb



การรักษาผู้ป่วยโรค Myasthenia gravis (MG)

เป้าหมายในการรักษาเพื่อให้โรคสงบลง (remission) โดยผู้ป่วยไม่มีอาการของโรค หรือมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อเพียงเล็กน้อยจากการตรวจร่างกายโดยที่ไม่เป็นข้อจำกัดต่อการใช้งาน และสามารถหยุดใช้ยาในการรักษาได้ แต่ในกรณีที่ยังจำเป็นต้องใช้ยาสามารถใช้ยาในขนาดต่ำที่สุดและไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรง^(20, 21) (ตารางที่ 5.5 และแผนภูมิที่ 5.2)

• Ocular MG

- แนะนำเริ่มต้นรักษาด้วย pyridostigmine เริ่มต้นด้วยขนาด 30-60 mg วันละ 3-4 ครั้ง หากจำเป็นอาจปรับเพิ่มได้จนถึงขนาดสูงสุด 120 mg ทุก 6 ชั่วโมง โดยมีผลข้างเคียงที่พบได้ เช่น คลื่นไส้ ปวดท้อง ถ่ายเหลว น้ำลายมากขึ้น เป็นต้น
- ในกรณีที่การรักษาไม่เป็นไปตามเป้าหมายหลังการรักษาด้วย pyridostigmine 4-6 สัปดาห์ พิจารณาเพิ่มการรักษาด้วย prednisolone ในขนาดต่ำร่วม เช่น เริ่มต้นขนาด 10 mg/day ในกรณีที่ยังไม่ได้เป้าหมายในการรักษาให้ปรับขนาด prednisolone เพิ่มสูงขึ้นครั้งละ 5-10 mg/day ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักตอบสนองต่อ prednisolone โดยเฉลี่ยที่ขนาด 15 mg/day⁽²⁴⁾ (พิจารณาให้ผู้ป่วยรับประทาน prednisolone วันละครึ่ง แบบวันเว้นวันหรือทุกวัน) แนะนำให้ติดตามการตอบสนองอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ก่อนการปรับขนาดยา prednisolone เพิ่มขึ้น และพิจารณาลดขนาดยา prednisolone ลงช้า ๆ ในกรณีที่การรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย (II,B) ตัวอย่างการลดยา prednisolone ดังตารางที่ 5.6
- ในผู้ป่วยเด็ก แนะนำขนาดยา Pyridostigmine เริ่มต้น 1.0 mg/kg ทุก 4-6 ชั่วโมง ขนาดยาที่ให้ต่อเนื่องไม่เกิน 7 mg/kg/day^(22, 23)

• Generalized MG

- แนะนำให้รักษาด้วย pyridostigmine ร่วมกับ prednisolone ขนาดสูงประมาณ 0.75-1 mg/kg/day อย่างน้อย 2-4 สัปดาห์ โดยอาการผู้ป่วยมักจะค่อยๆ ดีขึ้นหลังจากได้รับการรักษา 1-2 สัปดาห์ และพิจารณาลดขนาดยา prednisolone ลงช้าๆ ในกรณีที่การรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย (I,B)
- ในผู้ป่วยเด็ก ขนาดยา Prednisolone ที่ใช้เริ่มต้น 1-2 มก./กก./วัน ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 60-80 มก./วัน อาจจะเริ่มขนาดยาต่ำก่อนและปรับเพิ่มขึ้นทุกสัปดาห์จนถึงขนาดที่แนะนำหรือมีการตอบสนองต่อการรักษา ค่อยๆ ปรับขนาดยาลดลง โดยอาจพิจารณาให้ยาแบบวันเว้นวัน หรือแบบให้ยาทุกวัน⁽²⁵⁾

ตารางที่ 5.6 ตัวอย่างการลดยา prednisolone แบบได้รับยาวันเว้นวัน และแบบได้รับยาทุกวัน

	แบบให้ยาวันเว้นวัน (Alternate day regimen)	แบบให้ยาทุกวัน (Daily regimen)
ขนาดเริ่มต้น	Prednisolone 60-80 mg/day	Prednisolone 60-80 mg/day
การลดขนาดยา	- ลดขนาดลงครั้งละ 10 mg ทุก 2 สัปดาห์ โดยลดแบบวันเว้นวัน จนเหลือขนาด 60 mg วันเว้นวัน - ลดขนาดลงครั้งละ 5 mg ทุก 2-4 สัปดาห์ จนเหลือขนาด 20 mg วันเว้นวัน - ลดขนาดลงครั้งละ 2.5 mg ทุก 2-4 สัปดาห์ จนเหลือขนาดต่ำที่สุดที่สามารถให้ผลการรักษาตามเป้าหมาย	- ลดขนาดลงครั้งละ 10 mg ทุก 2 สัปดาห์ จนเหลือขนาด 30 มก./วัน - ลดขนาดลงครั้งละ 5 mg ทุก 2-4 สัปดาห์ จนเหลือขนาด 20 mg - ลดขนาดลงครั้งละ 2.5 mg ทุก 2-4 สัปดาห์ จนเหลือขนาดต่ำที่สุดที่สามารถให้ผลการรักษาตามเป้าหมาย



- o ในกรณีที่ผลการตรวจแอนติบอดีต่อ Muscle-specific tyrosine kinase (MuSK-Ab) เป็นบวก มีรายงานว่ามักไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย pyridostigmine หรือเกิดผลข้างเคียงได้ง่าย จึงควรระมัดระวังการให้การรักษาด้วย pyridostigmine ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (II,C)
- o ในการรักษาด้วยยา prednisolone ขนาดสูงนี้มีรายงานว่าอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการของโรค MG รุนแรงขึ้นในช่วงแรกของการรักษา โดยบางรายอาจมีอาการรุนแรงจนมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอ่อนแรงเกิดภาวะการหายใจล้มเหลวจนต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ โดยมักเกิดภายใน 1-2 สัปดาห์หลังได้ยาขนาดสูง ดังนั้นจำเป็นต้องให้คำแนะนำและติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในบางกรณีอาจพิจารณาให้เริ่ม prednisolone ในขนาดที่ไม่สูงมากแล้วค่อยๆ ปรับขนาดเพิ่มขึ้น เพื่อป้องกันอาการของโรค MG รุนแรงขึ้น แต่ผู้ป่วยอาจมีการตอบสนองต่อการรักษาช้ากว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย prednisolone ขนาดสูง (II,B)
- ในกรณีที่การรักษาไม่เป็นไปตามเป้าหมายหลังการรักษาด้วย pyridostigmine ร่วมกับ prednisolone อาจพิจารณาใช้ยากดภูมิชนิดอื่นร่วม โดยแนะนำให้ใช้ azathioprine⁽²⁶⁾ (I, A) หรือ cyclosporin^(27, 28) (II, B)
- ในผู้ป่วยบางรายอาจจะไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบมาตรฐานข้างต้น ซึ่งในปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาการใช้ยากดภูมิอื่นๆ เช่น methotrexate^(29, 30) (II,B), mycophenolate mofetil⁽³¹⁾ (II,C), cyclophosphamide⁽³²⁾ (II,C) หรือ rituximab⁽³³⁾ (II,B) อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพของยาดังกล่าวยังมีไม่มาก

การรักษา Myasthenic crisis หรือ impending myasthenic crisis

ให้การรักษาด้วย intravenous immunoglobulin (IVIG)⁽³⁴⁾ หรือ plasma exchange⁽³⁵⁾ โดยการรักษาทั้ง 2 แบบ มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน สามารถพิจารณาเลือกใช้โดยดูข้อห้าม (contraindication) หรือความพร้อมของสถานพยาบาลเป็นหลัก⁽³⁶⁾ สำหรับการรักษาที่แนะนำในประเทศไทยนิยมใช้การรักษาด้วย IVIG เป็นการรักษาแรกในกรณีไม่มีข้อห้าม ตารางที่ 5.9 โดยมีแนวทางกำกับการใช้การให้ยาและคู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ

- การรักษาด้วย IVIG ขนาดมาตรฐานที่ใช้ คือ 2 g/kg/course โดยแบ่งให้ 4-5 วัน แต่ข้อมูลจากการศึกษาที่มีคุณภาพดีในระยะหลังพบว่า IVIg ในขนาด 1-1.2 g/kg แล้วประเมินผลการรักษา หากไม่ได้ผลจึงให้ต่ออีกจนครบ 2 g/kg มีประสิทธิภาพไม่ต่างจากการให้ IVIG ในขนาดมาตรฐาน⁽³⁷⁾ (I,B)
- การรักษาด้วย plasma exchange โดยใช้แอลบูมินหรือพลาสมาทดแทน ปริมาตรครั้งละ 40-50 ml/kg จำนวน 5-7 ครั้ง วันเว้นวัน จนผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น (I,B)
- ให้การรักษาแบบประคับประคองอื่นๆ เช่นการใช้เครื่องช่วยหายใจในกรณีที่ภาวะหายใจล้มเหลวจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอ่อนแรงรุนแรง การให้อาหารและยาทางสายยางในกรณีที่ภาวะอ่อนแรงของกล้ามเนื้อการกลืนรุนแรง หรือการป้องกันการเกิด thrombosis จากการที่ผู้ป่วยไม่สามารถเคลื่อนไหวได้ (immobilization) ในกรณีที่กล้ามเนื้อแขนขาอ่อนแรงแบบรุนแรง โดยแนะนำให้ร่วมทำการประเมินและรักษากับสหวิชาชีพ (multidisciplinary team) เช่น แพทย์ระบบทางเดินหายใจ แพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู นักกายภาพบำบัด และนักโภชนาการ (I,B)



การผ่าตัดต่อมไทมัส (thymectomy) ในผู้ป่วย MG

- ส่งปรึกษาศัลยแพทย์หัวใจและทรวงอกเพื่อทำการผ่าตัดต่อมไทมัสในผู้ป่วย MG ทุกรายที่มีอาการแสดง และ/หรือ ผลการตรวจภาพรังสีวิทยาของช่องปอด สงสัยเนื้องอกของต่อมไทมัส (thymoma) (I,A)
- ควรพิจารณาส่งปรึกษาศัลยแพทย์หัวใจและทรวงอกเพื่อทำการผ่าตัดต่อมไทมัส ในผู้ป่วย MG ที่ไม่มีเนื้องอกของต่อมไทมัส (non-thymomatous MG) ที่มีลักษณะทางคลินิกครบ 3 ข้อดังนี้⁽³⁸⁾ (II,A)

1. ผู้ป่วยมีอายุในช่วง 18-50 ปี
2. มีอาการแสดงแบบ generalized MG
3. มีผลการตรวจแอนติบอดีต่อ Acetylcholine receptor (AChR-Ab) เป็นบวก

โดยเฉพาะอย่างยิ่งควรพิจารณาผ่าตัดต่อมไทมัสในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวถ้าไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา pyridostigmine ยากดภูมิคุ้มกัน (immunotherapy) หรือเกิดผลข้างเคียงชนิดรุนแรงจากการรักษาด้วยยาดังกล่าว⁽³⁸⁾

อย่างไรก็ตามการผ่าตัดต่อมไทมัสในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เป็นการผ่าตัดแบบรอได้ (elective surgery) ดังนั้นควรให้การรักษาด้วยยาให้ผู้ป่วยมีอาการคงที่ก่อน เพื่อให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัยสูงสุดในกรณีที่อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อการหายใจ

- อาจพิจารณาส่งปรึกษาศัลยแพทย์หัวใจและทรวงอกเพื่อทำการผ่าตัดต่อมไทมัส ในกรณีดังต่อไปนี้
 - ผู้ป่วย MG ที่ไม่มีเนื้องอกของต่อมไทมัส (non-thymomatous MG) มีอาการแสดงแบบ generalized myasthenia gravis และมีผลการตรวจแอนติบอดีต่อ Acetylcholine receptor (AChR-Ab) เป็นลบ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา pyridostigmine ยากดภูมิคุ้มกัน (immunotherapy) หรือเกิดผลข้างเคียงชนิดรุนแรงจากการรักษาด้วยยาดังกล่าว⁽²¹⁾ (III,C)
 - ผู้ป่วย MG ที่ไม่มีเนื้องอกของต่อมไทมัส (non-thymomatous MG) มีอาการแสดงแบบ ocular MG และมีผลการตรวจแอนติบอดีต่อ Acetylcholine receptor (AChR-Ab) เป็นบวก ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา pyridostigmine ยากดภูมิคุ้มกัน (immunotherapy) หรือเกิดผลข้างเคียงชนิดรุนแรงจากการรักษาด้วยยาดังกล่าว⁽²¹⁾ (III,D)

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลศึกษาชนิด randomized control trial เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการผ่าตัดต่อมไทมัสระหว่างการผ่าตัดเทคนิคต่างๆ เช่น การผ่าตัดต่อมไทมัสผ่านทางอก (transthoracic thymectomy) หรือการผ่าตัดต่อมไทมัสผ่านทางกล้องหรือการใช้หุ่นยนต์ช่วยผ่าตัด (endoscopic or robotic assisted thymectomy) แต่มีข้อมูลจากการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการผ่าตัดโดยเทคนิคต่างๆ นี้ได้ประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน ดังนั้นอาจพิจารณาเทคนิคการผ่าตัดจากความชำนาญของศัลยแพทย์โรคหัวใจและทรวงอก ความพร้อมของสถานพยาบาลที่ทำการผ่าตัด และการตัดสินใจร่วมกับผู้ป่วย (II,C)



ตารางที่ 5.7 การรักษาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วย MG ในผู้ใหญ่

การรักษา	การบริหารยา		น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน	ระดับสถาน พยาบาล	เอกสาร อ้างอิง
	ขนาดยาที่ใช้เริ่มต้น (Starting dose)	ขนาดยาที่ใช้ต่อเนื่อง (Maintenance dose)				
First-line therapies						
Pyridostigmine	- 30-60 mg ทุก 6-8 ชั่วโมง	60-120 mg ทุก 3-8 ชั่วโมง	I	A	T, S*	20-21
Prednisolone	- การเริ่มให้ในขนาดสูง 0.75-1 mg/kg/day อย่างน้อย 2-4 สัปดาห์ - การเริ่มให้ในขนาดต่ำ 10 mg/day และปรับเพิ่มขึ้นครั้งละ 10 mg/day ทุก 5-7 วัน จนถึงขนาด 0.75-1 mg/kg/day	ค่อยๆ ปรับขนาดยาลดลง โดยอาจพิจารณาให้ยาแบบวันเว้นวัน หรือแบบให้ยาทุกวัน	I	B	T, S*	20-21, 24
Second-line therapies						
Azathioprine	50 mg วันละครึ่ง	ปรับขนาดเพิ่มครั้งละ 50 mg ทุก 2-4 สัปดาห์ จนถึงระดับสูงสุดไม่เกิน 2-3 mg/kg/day	I	A	T, S*	26
Cyclosporin	5-6 mg/kg/day แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง	ปรับยาตามระดับยาในเลือด trough level 300-600 ng/ml	II	B	T	27-28



ตารางที่ 5.7 การรักษาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วย MG ในผู้ใหญ่ (ต่อ)

การรักษา	การบริหารยา		น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน	ระดับสถาน พยาบาล	เอกสาร อ้างอิง
	ขนาดยาที่ใช้เริ่มต้น (Starting dose)	ขนาดยาที่ใช้ต่อเนื่อง (Maintenance dose)				
Third-line therapies						
Mycophenolate mofetil	500 mg วันละ 2 ครั้ง	ปรับขนาดเพิ่มครั้งละ 500 mg ทุก 2-4 สัปดาห์	II	C	T	25
Methotrexate	7.5-10 mg/week	ปรับขนาดเพิ่มครั้งละ 2.5 mg ทุก 2-4 สัปดาห์ จนถึงระดับสูงสุด ไม่เกิน 20 mg/week	II	B	T	29-30
Cyclophosphamide	0.5-1 g/BSA ทางหลอดเลือดดำ	0.5-1 g/BSA ทางหลอดเลือดดำ ทุกเดือน ติดต่อกันสูงสุด 6 เดือน	II	C	T	32
Rituximab	375 mg/BSA ทางหลอดเลือดดำ สัปดาห์ ละครั้งติดต่อกัน 4 สัปดาห์หรือ 1000 mg ทางหลอดเลือดดำ 2 ครั้ง ห่างกัน 2 สัปดาห์	อาจพิจารณาให้ซ้ำในทุก 6 เดือน	II	B	T	33

หมายเหตุ : * หมายถึง สถานพยาบาลระดับ S ที่มีอายุรแพทย์



ตารางที่ 5.8 การรักษาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วย MG ในเด็ก

การรักษา	การบริหารยา		น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน	ระดับสถาน พยาบาล	เอกสาร อ้างอิง
	ขนาดยาที่ใช้เริ่มต้น (Starting dose)	ขนาดยาที่ใช้ต่อเนื่อง (Maintenance dose)				
First-line therapies						
Pyridostigmine	แนะนำขนาดยาเริ่มต้น 1.0 mg/kg ทุก 4–6 ชั่วโมง	ไม่เกิน 7 mg/kg/day	I	A	T, S*	22, 23
Prednisolone	ขนาดเริ่มต้น 1-2 mg/kg/day ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 60-80 mg/day อาจจะเริ่มขนาดยาดำก่อนและปรับ เพิ่มขึ้นทุกสัปดาห์จนถึงขนาดที่แนะนำ หรือมีการตอบสนองต่อการรักษา	ค่อยๆ ปรับขนาดยาลดลง โดยอาจพิจารณาให้ยาแบบวันเว้นวัน หรือแบบให้ยาทุกวัน	I	B	T, S*	25
Second-line therapies						
Azathioprine	ขนาดเริ่มต้น 0.5 mg/day	ปรับเพิ่มขึ้นครั้งละ 0.5 mg/day ทุก 7 วัน จนถึงขนาด 1-3 mg/kg/day ไม่ควรให้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน ตัวอื่น	III	C	T, S*	39, 40

หมายเหตุ : * หมายถึง สถานพยาบาลระดับ S ที่มีมารแพทย์

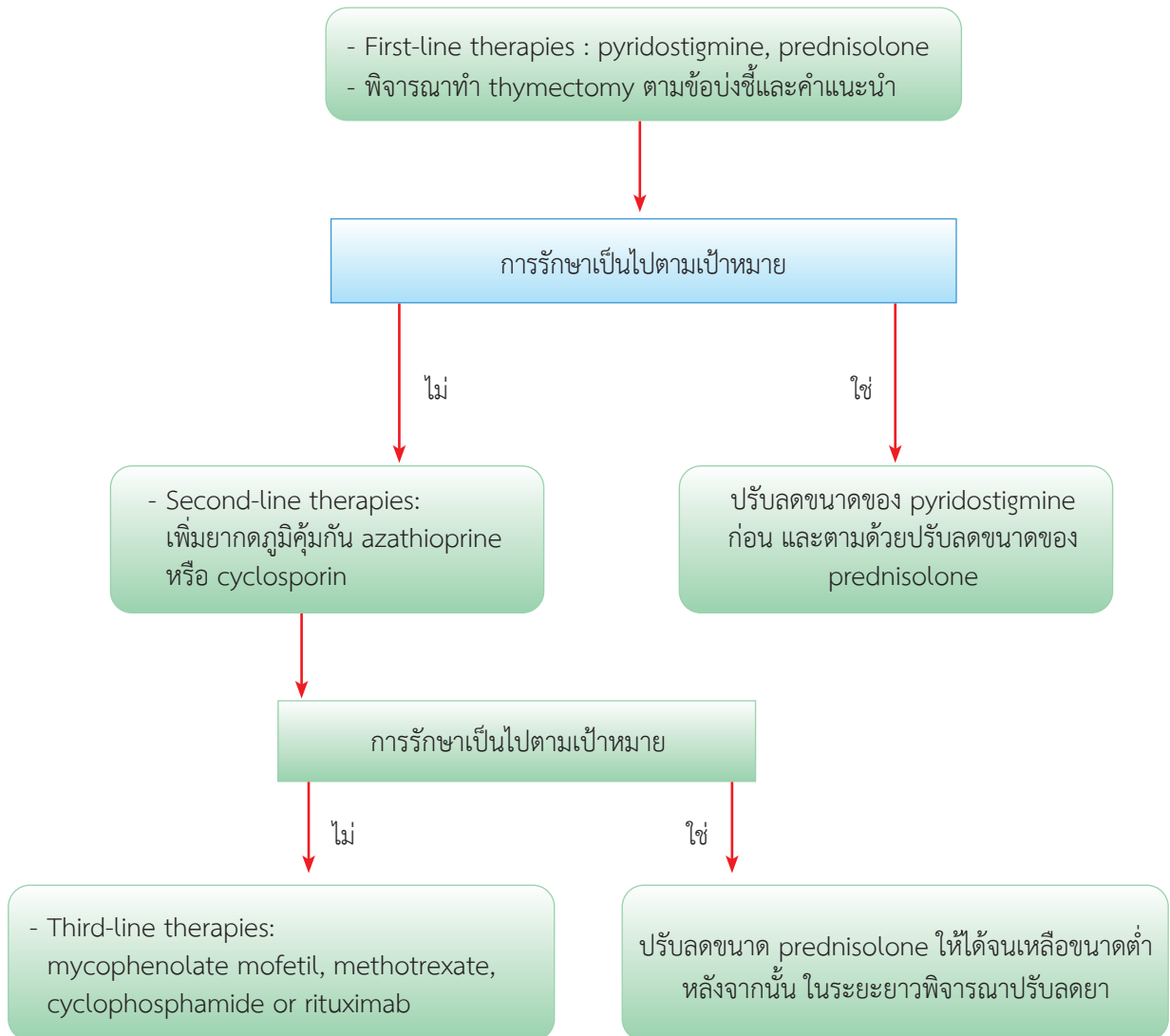


ตารางที่ 5.9 การรักษาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วย Myasthenic crisis/ impending myasthenic crisis

การรักษา	การบริหารยา	คำแนะนำเพิ่มเติม	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน	ระดับสถาน พยาบาล	เอกสาร อ้างอิง
IVIg	ขนาด 2 g/kg/course ทางหลอดเลือดดำ โดยแบ่งให้ 4-5 วัน	ข้อมูลจากการศึกษาที่มีคุณภาพดีในระยะหลังพบว่า IVIg ในขนาด 1-1.2 g/kg แล้วประเมินผลการรักษา หาก ไม่ดีขึ้น จึงให้ต่ออีกจน ครบ 2 g/kg มีประสิทธิภาพ ไม่ต่างจากการให้ IVIG ในขนาดมาตรฐาน	I	B	T	32, 35
Plasma exchange (PLEX)	โดยใช้อัลบูมินหรือพลาสมาทดแทน ปริมาณครั้งละ 40-50 mL/kg วันเว้นวัน จำนวน 5-7 ครั้ง	การรักษาด้วยIVIg หรือ PLEX มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน สามารถพิจารณาเลือกใช้โดยดูข้อห้ามหรือความพร้อม ของสถานพยาบาลเป็นหลัก	I	B	T	33



แผนภูมิที่ 5.2 แสดงแนวทางการรักษาผู้ป่วย MG



* **หมายเหตุ:** กรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย First line therapy พิจารณาส่งต่อผู้ป่วยไปในสถานพยาบาลที่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ



การรักษาผู้ป่วยกลุ่มอาการ Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS)

การรักษาผู้ป่วยโรค LEMS นั้นมีเป้าหมายไม่ต่างจากการรักษาผู้ป่วยโรค MG คือ การรักษาให้โรคสงบ (remission) ตามที่ได้กล่าวไปในแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรค MG และจะต้องทำการรักษา small cell lung cancer ที่มักพบเป็นโรคร่วม โดยพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา small cell lung cancer จนหาย อาการของกลุ่มอาการ LEMS มักจะดีขึ้นหรือหายได้

- การรักษาด้วยยาผู้ป่วย LEMS มักแนะนำให้ใช้ยา pyridostigmine แทนการรักษาด้วย 3,4-diaminopyridine ซึ่งเป็นการรักษามาตรฐานแต่ยังไม่มีขึ้นทะเบียนในประเทศไทย กรณีที่มีการตอบสนองไม่เป็นไปตามเป้าหมายอาจพิจารณาใช้ยากดภูมิ เช่น prednisolone, azathioprine, IVIG เป็นต้น (II,C)
- มีรายงานว่า ในผู้ป่วย LEMS ที่ตรวจพบแอนติบอดีต่อ P/Q-type VGCC $\alpha 1A$ subunit การใช้ IVIG ขนาดมาตรฐานที่ใช้ คือ 2 g/kg/course โดยแบ่งให้ 4-5 วัน สามารถลดอาการอ่อนแรงได้⁽⁴³⁾ (II,C)

การดูแลผู้ป่วยโรค MG ที่มีภาวะแทรกซ้อน

ภาวะแทรกซ้อนที่สามารถเกิดขึ้นได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรค MG แบ่งเป็นสองกลุ่มหลัก คือภาวะแทรกซ้อนจากตัวโรคซึ่งคือ กลุ่มภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงวิกฤติ หรือ Myasthenic crisis และภาวะแทรกซ้อนจากยา

ภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงวิกฤติ (Myasthenic crisis)

คือ ภาวะที่ผู้ป่วย MG ที่มีภาวะหายใจล้มเหลว ซึ่งเกิดจากอาการของตัวโรคที่รุนแรงขึ้น ทำให้มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ บริเวณคอ การพูด การกลืน และการหายใจ ซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิต การศึกษาในอดีตพบว่าการดำเนินโรคในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสม 87% จะมีการดำเนินโรคจนถึงขั้นรุนแรงภายในระยะเวลา 7 ปีแรก โดย 29% ของผู้ป่วยถึงแก่ชีวิต⁽¹⁾ หลังจากที่มีการใช้ยาที่พัฒนาและหลากหลายมากขึ้นในการรักษาโรค พบว่า อัตราเสียชีวิตลดลงเหลือต่ำกว่า 10%⁽²⁾ จนเหลือประมาณ 2-3% ในปัจจุบัน^(3,4)

ดังนั้นการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะ กล้ามเนื้ออ่อนแรงวิกฤติ (myasthenic crisis) สามารถแบ่งได้เป็น

1. การประเมินผู้ป่วยที่เข้าได้กับภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงวิกฤติ (myasthenic crisis)

การประเมินจากอาการและอาการแสดง⁽⁵⁾

- ผู้ป่วยที่มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงของทางเดินหายใจส่วนบน และ/หรือกล้ามเนื้อช่วยการหายใจ
- ผู้ป่วยที่มีอาการเหนื่อยและมีการใช้กล้ามเนื้อช่วยหายใจ (accessory muscles)
- ผู้ป่วยที่มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนพุงคอ (neck flexor/extensor weakness)
- ผู้ป่วยที่มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อที่ใช้ในการพูดและการกลืนอย่างรุนแรง เช่น อาการกลืนติด และ/หรือมีอาการสำลัก

2. การดูแลเรื่องการหายใจ

Intubation and mechanical ventilation

- ข้อบ่งชี้เพื่อการเฝ้าระวังและพิจารณาในการใส่ท่อช่วยหายใจ⁽⁶⁾
 - o Vital capacity < 1 L (or <20-25 mL/kg)
 - o Negative inspiratory force (NIF) < 20 cmH₂O
 - o Positive expiratory force (PEF) < 40 cmH₂O



- การประเมินเพื่อการใส่ท่อช่วยหายใจ ควรทำตั้งแต่ผู้ป่วยยังพอสามารถที่จะใส่แบบ elective intubation ได้
- การใช้ยากลุ่ม Neuromuscular blocking agents สามารถใช้ได้ด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษ

Noninvasive ventilation

- การใช้ noninvasive ventilation กลุ่ม BiPAP สามารถช่วยป้องกันการใส่ท่อช่วยหายใจหรือการใส่ท่อช่วยหายใจซ้ำได้ และยังช่วยลดระยะเวลาที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ

3. การหาสาเหตุของการก่อให้เกิดภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงวิกฤติ (myasthenic crisis)

มีปัจจัยจำนวนมากที่สามารถกระตุ้นให้เกิดภาวะ myasthenic crisis ได้ ดังแสดงในตารางที่ 5.10 ปัจจัยที่พบบ่อยที่สุดคือ การติดเชื้อ และการได้รับยาบางประเภทที่สามารถกระตุ้นให้เกิดภาวะ กล้ามเนื้ออ่อนแรงวิกฤติได้ การสืบค้นสาเหตุของปัจจัยที่ก่อให้เกิดภาวะ myasthenic crisis เป็นส่วนสำคัญส่วนหนึ่ง ในการรักษา และป้องกันการเกิดภาวะ myasthenic crisis

ตารางที่ 5.10 ปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงวิกฤติ (myasthenic crisis)

ยาที่อาจกระตุ้นให้เกิดภาวะ myasthenic crisis	ปัจจัยกระตุ้นอื่นๆ นอกเหนือจากยา
Antibiotics - o Aminoglycosides - o Fluoroquinolone - o Macrolides - o Ampicillin Corticosteroids - o Prednisolone Supplements - o MgSO₄ IV Antiarrhythmic - o Quinidine - o Procainamide β -adrenergic antagonist - o Calcium channel antagonists	Infections Surgery Sleep deprivation Physical stress Mental stress Pregnancy/Postpartum Tapering of immunosuppressive agents



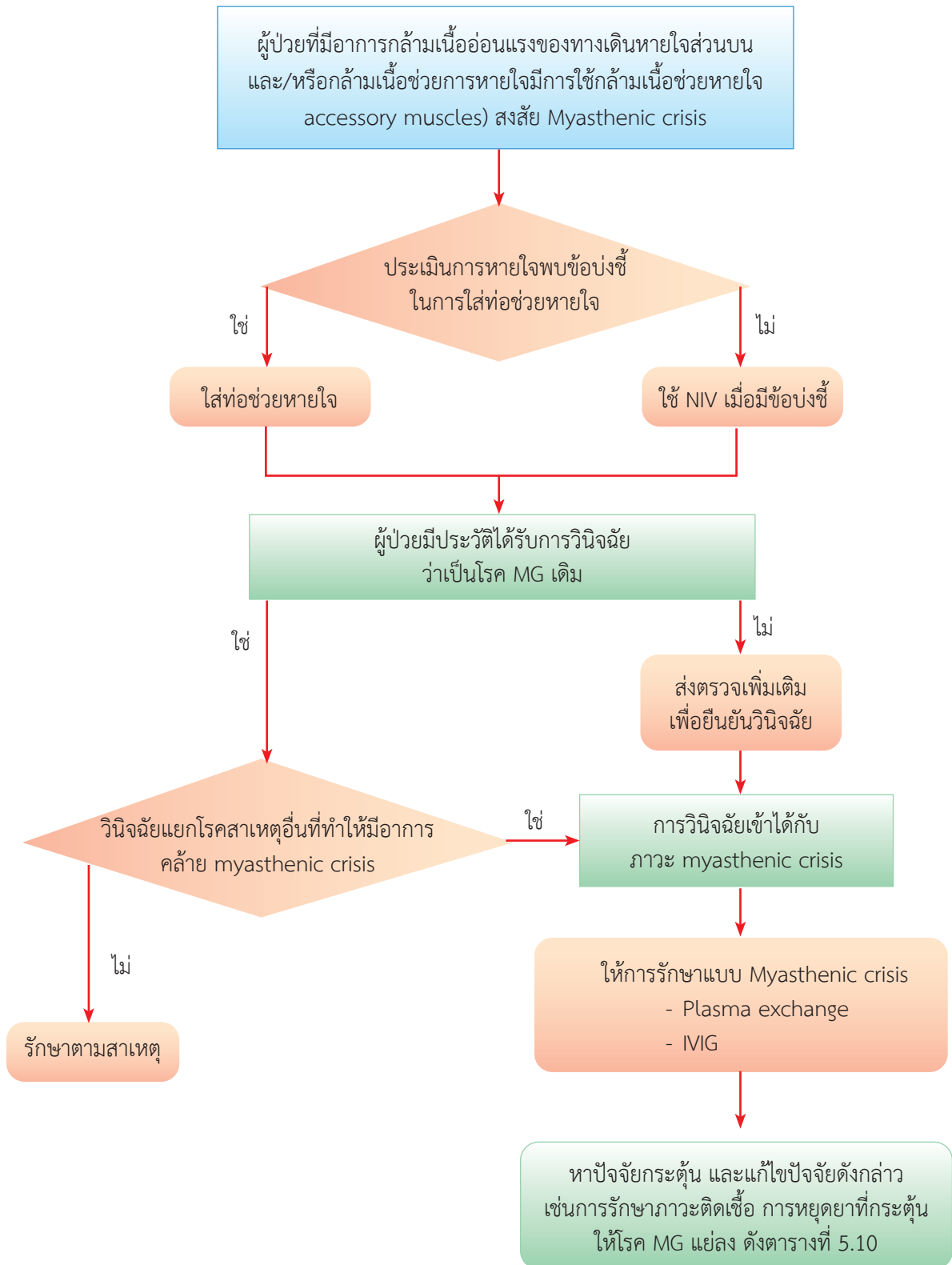
4. การให้การรักษาภาวะ myasthenic crisis

เนื่องจากการรักษาภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงวิกฤติ (myasthenic crisis) เป็นจะต้องใช้ยาที่มีการออกฤทธิ์เร็ว เพื่อให้ผู้ป่วยพ้นสภาวะวิกฤตได้เร็วที่สุด ยาที่สามารถให้การรักษาได้มีอยู่สองชนิดหลักๆ คือ

- Intravenous immunoglobulin (IVIg)^(7, 8) (I, B)
- Plasma exchange^(8,9) (I, B)



แผนภูมิที่ 5.3 การดูแลผู้ป่วยสงสัยภาวะ Myasthenic crisis





ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากยา

ยาที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในกลุ่มโรค MG

- Cholinergic crisis
 - o ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม acetylcholinesterase inhibitors ในจำนวนที่สูงมากเกินไป สามารถกระตุ้นให้เกิดภาวะ Cholinergic crisis ได้
 - o ยากลุ่ม acetylcholinesterase inhibitors ที่ใช้บ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติคือ Pyridostigmine โดยการให้ยาสูงสุดที่แนะนำคือไม่เกิน 480 mg/day
 - o อาการของ cholinergic crisis ประกอบด้วย การที่มีสารคัดหลั่ง เช่น เหงื่อ น้ำตา น้ำลาย และสารคัดหลั่งจากทางเดินหายใจออกมาขึ้น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย หัวใจเต้นช้า กล้ามเนื้อกระตุก (fasciculation) ร่วมไปกับอาการเหนื่อยและมีภาวะการหายใจล้มเหลว
 - o เนื่องจากปัจจุบันไม่มีการใช้ยากลุ่ม acetylcholinesterase inhibitors แบบฉีดทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับการมียากดภูมิที่มีการพัฒนามากขึ้น ทำให้ภาวะ cholinergic crisis เกิดขึ้นน้อยลงมาก
- ผลแทรกซ้อนจากยากลุ่ม Immunosuppressive agents *ดูรายละเอียดในบทที่ 8

การส่งต่อผู้เชี่ยวชาญอายุรแพทย์และกุมารแพทย์เฉพาะทางระบบประสาทวิทยา

การส่งต่อสำหรับผู้ป่วยโรค MG

- การส่งต่อเพื่อช่วยในการวินิจฉัย
 - o ผู้ป่วยที่มีอาการเข้าข่ายโรค MG หรือผู้ป่วยที่แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปไม่แน่ใจในการให้การวินิจฉัย หรือไม่สามารถส่งตรวจเพิ่มเติมได้ หรือไม่มีเครื่องมือในการวินิจฉัย สามารถส่งต่อผู้เชี่ยวชาญเพื่อการวินิจฉัยที่ถูกต้อง
- การส่งต่อในแง่การรักษา
 - o ผู้ป่วย Generalized MG ที่ไม่สามารถคุมอาการของโรคได้ ผู้ป่วยที่มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ การพูดและการกลืน (Bulbar MG) ที่ไม่สามารถคุมอาการของโรคได้ หรือผู้ป่วยที่เพิ่งพ้นสภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงวิกฤต และต้องการการวางแผนในระยะยาว
 - o ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแล้วมีภาวะแทรกซ้อน ไม่ว่าจะเป็นจากโรค และ/หรือจากยา
 - o ผู้ป่วยที่ไม่สามารถคุมอาการของโรคหรือควบคุมโรคได้เพียงบางส่วน ด้วยยากลุ่ม acetylcholinesterase inhibitors และ corticosteroids
 - o ผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงจากยากลุ่ม corticosteroids
 - o ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยากดภูมิอื่นนอกเหนือจาก pyridostigmine และ corticosteroids

คำแนะนำในการปฏิบัติตัวและป้องกันโรค Myasthenia gravis (MG)

1. เนื่องจากเป็นโรคแพ้ภูมิตนเอง ผู้ป่วยจึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการปรับภูมิคุ้มกันอย่างเหมาะสม ในระยะเวลาต่อเนื่องนานอย่างน้อย 2-3 ปี เพื่อให้โรคเข้าสู่ภาวะสงบ หรือหายขาด ดังนั้น ควรแนะนำให้ผู้ป่วยได้รับยาตามที่แพทย์สั่งอย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่อง เพราะหากโรคไม่อยู่ในภาวะสงบหรือไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้องจะทำให้



เสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Myasthenic crisis หรือเกิดอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อแบบถาวร (Fixed myopathy)⁽²⁰⁾

2. หลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นการเกิด MG exacerbation/ crisis โดยเฉพาะช่วงแรกของโรค ช่วงที่ยาปรับภูมิคุ้มกันยังไม่ออกฤทธิ์เต็มที่ ได้แก่⁽⁴⁴⁾

- a. การผ่าตัด
- b. การตั้งครรภ์และช่วงหลังคลอด
- c. ความร้อน, อากาศร้อนจัด
- d. การติดเชื้อ
- e. การปลูกถ่ายไขกระดูก
- f. ยาบางชนิด (ดังตารางที่ 5.11)

3. แนะนำออกกำลังกายตามที่ผู้ป่วยสามารถทำได้ แต่อย่างไรก็ตาม มีงานวิจัยรายงานว่า การออกกำลังกายแบบแอโรบิก ความหนักปานกลางถึงมาก และออกกำลังกายแบบ resistance training สามารถช่วยเพิ่มมวลกล้ามเนื้อ ชะลอการเกิดการล้าระหว่างใช้งานและการฝ่อลีบของกล้ามเนื้อ รวมถึงช่วยลดน้ำหนักผู้ป่วยกรณีใช้ยากลุ่ม corticosteroids⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾

ตารางที่ 5.11 ยาที่ควรหลีกเลี่ยง หรือใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วย Myasthenia Gravis⁽²¹⁾

ชื่อยา
1. ยาปฏิชีวนะกลุ่ม aminoglycoside เช่น gentamycin, neomycin, tobramycin
2. ยากลุ่ม beta-blockers
3. Botulinum toxin
4. Chloroquine และ hydroxychloroquine
5. Corticosteroids*
6. Desferrioxamine (deferoxamine)
7. D-Penicillamine
8. ยาปฏิชีวนะกลุ่ม fluoroquinolone เช่น ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin และ ofloxacin
9. ยากลุ่ม immune checkpoint inhibitor เช่น nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab และ atezolizumab
10. Iodinated radiologic contrast agents**
11. ยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolide เช่น erythromycin, azithromycin, clarithromycin
12. ยาที่มีส่วนประกอบของ magnesium โดยเฉพาะชนิดฉีดให้ทางหลอดเลือดดำ เช่น magnesium sulphate รวมถึงยากลุ่ม antacid, laxative ที่มีส่วนประกอบของ magnesium
13. Procainamide
14. Quinine



ตารางที่ 5.11 ยาที่ควรหลีกเลี่ยง หรือใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วย Myasthenia Gravis⁽²¹⁾ (ต่อ)

ชื่อยา
15. ยากลุ่ม statins เช่น atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin และ simvastatin
16. Telethromycin

หมายเหตุ : ยาดังแสดงในตารางมีรายงานว่าทำให้โรค Myasthenia gravis แย่ลงได้ อย่างไรก็ตามยาเหล่านี้ไม่ได้เป็นข้อห้ามใช้หากมีความจำเป็นและข้อบ่งชี้สามารถพิจารณาได้ตามข้อบ่งชี้หลัก โดยประเมินผลดี-ผลเสียของการให้ยาในผู้ป่วยรายนั้นๆ ประกอบ

* : สามารถทำให้ตัวโรคแย่ลงได้โดยเฉพาะช่วงแรกของการใช้ยา

** : ปัจจุบันสารที่บ่งชี้ปลอดภัยต่อโรค MG มากขึ้น อย่างไรก็ตามควรใช้ด้วยความระมัดระวัง

คำแนะนำการรักษาและการปฏิบัติตัว ก่อน ระหว่าง และหลังการผ่าตัดเพื่อลดความเสี่ยงการเกิดภาวะโรคกำเริบ

1. ควรทำการผ่าตัดในช่วงที่ตัวโรคของผู้ป่วยสงบและใช้ยาปรับภูมิคุ้มกันขนาดน้อยที่สุด และวางแผนเตรียมผ่าตัดร่วมกับวิสัญญีแพทย์⁽⁴⁸⁾

2. การผ่าตัดควรเป็นชนิดกำหนดวันผ่าตัดล่วงหน้า (elective Surgery) และทำการผ่าตัดในช่วงเช้าของวันหากเป็นไปได้⁽⁴⁸⁾

3. การระงับความรู้สึกควรใช้ local หรือ regional anesthesia ควรหลีกเลี่ยง general anesthesia หากสามารถทำได้

4. การบริหารจัดการยาในผู้ป่วย MG ในช่วงการเข้ารับการผ่าตัด

4.1 ระหว่างผ่าตัดควรหลีกเลี่ยงยาที่อาจทำให้ตัวโรคกำเริบหรือแย่ลง (ดังตารางที่ 5.11)

4.2 หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีฤทธิ์กดการหายใจ เช่น benzodiazepine, morphine โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการทางการพูดการกลืน (bulbar symptoms) หากจำเป็นต้องใช้ควรเลือกยาที่มีฤทธิ์สั้น และกดการหายใจน้อยที่สุดที่เป็นไปได้ เช่น midazolam

4.3 ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ (neuromuscular blocking agents) หากเป็นไปได้

4.3.1 มีรายงานว่ายา inhalation induction agent เช่น Isoflurane, sevoflurane, desflurane อาจให้ฤทธิ์หย่อนกล้ามเนื้อในผู้ป่วย MG เทียบเท่ากับใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ (neuromuscular blocking agents) ในผู้ป่วยปกติ ซึ่งอาจนำมาใช้แทนกลุ่มยาหย่อนกล้ามเนื้อ (neuromuscular blocking agents) ได้

4.3.2 หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ (neuromuscular blocking agents) แนะนำยาควรเลือกใช้ยาในกลุ่ม steroidal neuromuscular blocking agents เช่น rocuronium, vecuronium ซึ่งสามารถถอนฤทธิ์ยาได้ด้วย sugammadex และควรมีการติดตามระดับการออกฤทธิ์ของยาด้วยวิธี train of four nerve stimulator ถ้าทำได้

5. การบริหารจัดการยารักษาโรค MG ในผู้ป่วยช่วงการเข้ารับการผ่าตัด

5.1 ยากลุ่ม anticholinesterase agents (เช่น pyridostigmine, neostigmine)⁽⁴⁹⁾

- ก่อนผ่าตัด: บริหารยาขนาดเดิมไปจนเช้าวันผ่าตัด ไม่จำเป็นต้องหยุดยา



- หลังผ่าตัด: ผู้ป่วยควรได้รับยากลับในขนาดเดิมเร็วที่สุดที่เป็นไปได้หากไม่มีข้อห้าม กรณีที่ไม่สามารถบริหารยาทางปากได้ พิจารณาบริหารยาทางหลอดเลือดดำ โดยลดขนาดเป็น 1/30 ของขนาดยาที่บริหารยาทางปาก หรือทางกล้ามเนื้อ ลดขนาดเป็น 1/10 ของขนาดยาที่บริหารยาทางปาก

5.2 ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids)⁽⁵⁰⁾

5.2.1 กรณีได้รับยากลุ่มสเตียรอยด์ต่อเนื่องอยู่: คงยาขนาดเดิมหรือเทียบเท่า

5.2.2 กรณีได้รับยากลุ่มสเตียรอยด์ขนาดใดก็ตามในระยะเวลาไม่เกิน 3 สัปดาห์ หรือได้รับยากลุ่มสเตียรอยด์ เป็น prednisolone ขนาดไม่เกิน 5 mg/day หรือ 10 mg วันเว้นวัน หรือเทียบเท่า ไม่ว่าจะระยะเวลา นานเท่าใด: คงยาขนาดเดิมต่อไปโดยไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนเป็น stress dose เนื่องจากการได้รับขนาดดังกล่าว มักไม่มีผลกด hypothalamic–pituitary–adrenal axis (HPA Axis)

5.2.3 กรณีได้รับยากลุ่มสเตียรอยด์ขนาดสูงกว่าข้อ 5.2.2 หรือ ได้รับยากลุ่มสเตียรอยด์เป็น prednisolone ขนาดมากกว่า 5 mg/day หรือเทียบเท่า ต่อเนื่องกัน 3 สัปดาห์ขึ้นไป ภายในระยะเวลาไม่เกิน 6 เดือนก่อนผ่าตัด หรือตรวจพบลักษณะคุชชิง (cushingoid): พิจารณาการตรวจฮอร์โมนในระบบ HPA axis ก่อนผ่าตัด และให้ยากลุ่มสเตียรอยด์ในขนาด stress dose ก่อนเข้ารับการผ่าตัดหากจำเป็น

5.3 ยากลุ่มปรับภูมิคุ้มกันระยะยาว เช่น azathioprine, cyclosporin, methotrexate, mycophenolate mofetil, rituximab⁽⁵¹⁾

- สามารถหยุดยาในเช้าวันผ่าตัด และกลับไปบริหารยาใหม่หลังผ่าตัดเมื่อผู้ป่วยอาการคงที่และไม่มีข้อห้าม
- หากได้รับยาในกลุ่มนี้ ควรได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น CBC, Cr, electrolyte, liver function test ก่อนเข้ารับการผ่าตัด

7. การรักษาด้วย IVIg หรือ plasmapheresis ก่อนผ่าตัด ในผู้ป่วยที่จะรับการระงับความรู้สึกโดยวิธี general anesthesia⁽⁵²⁾

- ไม่มีความจำเป็นในผู้ป่วยที่อาการของโรคสงบ ควบคุมได้ดี, MGFA ไม่เกิน IIIB, QMG score < 8 และตรวจ vital capacity ก่อนผ่าตัดอยู่ในเกณฑ์ปกติ (>70%) แต่อาจพิจารณาในกรณี ผ่าตัดฉุกเฉิน หรือรายที่โรคยังไม่สงบ หรือมีอาการทางการพูดการกลืนมาก

8. การเกิดภาวะ MG crisis ระหว่างการผ่าตัด : เป็นภาวะที่เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อการพูด การกลืน หรือการหายใจที่ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาโดยการใส่ท่อช่วยหายใจ หรือ ไม่สามารถถอดท่อช่วยหายใจได้ หลังผ่าตัดเสร็จสิ้น โดยมีปัจจัยเสี่ยง เช่น มีประวัติโรคปอดหรือโรคทางเดินหายใจเรื้อรัง, มีการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ การพูดการกลืนก่อนผ่าตัด, มีประวัติเคยมีภาวะ MG crisis, เสียเลือดระหว่างผ่าตัดมากกว่า 1000 ml เป็นต้น⁽⁵³⁻⁵⁷⁾

การรักษา : รักษาเหมือนภาวะ MG crisis และชะลอการถอดท่อช่วยหายใจ



การดูแลผู้ป่วยโรค MG ช่วงตั้งครรภ์และการคลอด

1. ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำ และวางแผนตั้งครรภ์กับประสาทแพทย์และสูติแพทย์เพื่อลดความเสี่ยงโรคกำเริบและดูแลตลอดช่วงการตั้งครรภ์และการคลอด⁽²⁰⁾
2. ควรตั้งครรภ์ในช่วงที่ตัวโรคของผู้ป่วยสงบและใช้ยาปรับภูมิคุ้มกันน้อยที่สุดที่เป็นไปได้⁽²⁰⁾
 - 2.1 การเปลี่ยนแปลงตัวโรคระหว่างตั้งครรภ์ในแต่ละคนแตกต่างกันและทำนายได้ยาก แต่ประมาณ 1/3 ของผู้ป่วยอาการจะแย่ลงในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์และช่วงหลังคลอด^(44, 58, 59)
3. การใช้ยาปรับภูมิคุ้มกันในช่วงการตั้งครรภ์ (ตารางที่ 5.12)
 - 3.1 แนะนำให้ยา pyridostigmine และ corticosteroids เป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วยช่วงตั้งครรภ์^(20, 60)
 - 3.1.1 Pyridostigmine
 1. ควรใช้ชนิดรับประทาน แนะนำขนาดยาไม่เกิน 600 mg/day
 2. ไม่แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม cholinesterase inhibitor ชนิดให้ทางหลอดเลือดดำ เนื่องจากกระตุ้นการบีบตัวของมดลูกได้
 - 3.1.1 Corticosteroids
 1. แนะนำในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมโรคสงบได้ด้วย pyridostigmine เพียงอย่างเดียว
 - 3.2 ไม่แนะนำให้เริ่มยาปรับภูมิคุ้มกันระยะยาวระหว่างตั้งครรภ์ แต่หากผู้ป่วยตั้งครรภ์ไปแล้ว ยา azathioprine และ cyclosporin สามารถให้ต่อเนื่องได้ขณะตั้งครรภ์ โดยประเมินความเสี่ยงการเกิดภาวะโรคกำเริบในผู้ป่วยและผลข้างเคียงต่อทารกเป็นสำคัญ⁽⁶⁰⁾
 - 3.3 ห้ามใช้ยา mycophenolate mofetil (MMF) และ methotrexate กรณีตั้งครรภ์ ควรหยุดยาอย่างน้อย 3 เดือน (MMF) และ 6 เดือน (methotrexate) ก่อนตั้งครรภ์ หรือขณะใช้ยาดังกล่าวอยู่แล้วตรวจพบที่ตั้งครรภ์ให้หยุดยาทันที⁽⁶¹⁾
 - 3.4 หากได้รับการรักษาด้วย rituximab แนะนำตั้งครรภ์หลังจากได้ยาครั้งสุดท้าย 12 เดือน⁽⁶²⁾
 - 3.5 การรักษาด้วย IVIg และ plasma exchange สามารถทำได้หากมีภาวะตัวโรคกำเริบหรือ myasthenic crisis ระหว่างตั้งครรภ์⁽⁶³⁾
 - 3.6 ไม่แนะนำให้ทำ thymectomy ระหว่างตั้งครรภ์ ควรเลื่อนไปหลังการคลอดเสร็จสิ้น เนื่องจากผลการทำ thymectomy ไม่ได้ให้ผลการรักษาเร็วหลังทำ⁽²⁰⁾
 4. แนะนำให้คลอดแบบ spontaneous vaginal delivery หากไม่มีข้อห้าม, หากมีข้อบ่งชี้ทางสูติกรรมที่จำเป็นต้องผ่าตัดคลอด แนะนำให้ใช้การระงับความรู้สึกแบบ spinal anesthesia มากกว่า general anesthesia^(20, 64)
 5. หลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่ม magnesium sulphate หากมารดามีภาวะ eclampsia แนะนำใช้ยากลุ่ม barbiturate หรือ phenytoin แทน⁽²⁰⁾
 6. ทารกที่เกิดจากมารดาที่มีภาวะ MG ทุกรายควรได้รับการเฝ้าระวังภาวะ transient neonatal MG⁽²⁰⁾



ตารางที่ 5.12 การใช้ยารักษาโรค Myasthenia gravis ระหว่างตั้งครรภ์และช่วงให้นมบุตร

Medicine/ treatment	US FDA Category	Pregnancy	Lactation
Pyridostigmine	C	Safe at total daily dose of < 480 mg/day	No limitation but larger doses can cause gastrointestinal symptoms in the fetus
Corticosteroids	C	Safe, treatment of choice if immunosuppressive therapy is required	No limitations
IVIg	C	Safe, Treatment of choice for exacerbation or myasthenic crisis	No limitations
Plasma exchange	C	Safe, Treatment of choice for exacerbation or myasthenic crisis	No limitations
Azathioprine	D	Continuation of therapy can be considered	Considered acceptable by most experts
Cyclosporin	C	Continuation of therapy can be considered	Can be considered
Mycophenolate mofetil	D	Contraindicated	Not recommended because of lack of information
Methotrexate	X	Contraindicated	Contraindicated
Rituximab	C	Not recommended because of lack of information	Not recommended because of lack of information

USFDA Category : Category A: controlled studies show no risk. Adequate, well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate risk to the fetus in any trimester of pregnancy. Category B: no evidence of risk in humans. Adequate, well-controlled studies in pregnant women have not shown increased risk of fetal abnormalities despite adverse findings in animals, or, in the absence of adequate human studies, animal studies show no fetal risk. The chance of fetal harm is remote but remains a possibility. Category C: risk cannot be ruled out. Adequate, well-controlled human studies are lacking and animal studies have shown a risk to the fetus or lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug administered during pregnancy, but the potential benefits outweigh the risk. Category D: positive evidence of risk. Studies in human have shown evidence of fetal risk. Nevertheless, the potential benefits from the use of the drug in pregnant women outweigh the risk. Category X: contraindicated in pregnancy. Studies in animals or human have shown fetal risk, which clearly outweighs any possible future benefits to the patient.



คำแนะนำในการปฏิบัติตัวและป้องกันโรค Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS)

1. หลีกเลี่ยงยาบางชนิดที่มีรายงานว่าทำให้ตัวโรคแย่ลงได้ โดยเป็นยากลุ่มเดียวกับที่ทำให้โรค MG แย่ลง (ตารางที่ 5.11)⁽²¹⁾
2. หลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มหย่อนกล้ามเนื้อ (neuromuscular blocking agents) ในผู้ป่วย LEMS กรณีที่เข้ารับการผ่าตัด เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้จะตอบสนองไวมากต่อยาหย่อนกล้ามเนื้อทุกชนิด ซึ่งอาจส่งผลให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงเป็นเวลานาน และไม่สามารถถอดท่อช่วยหายใจได้หลังการผ่าตัดเสร็จสิ้น หากมีความจำเป็นไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ ควรให้ขนาดต่ำๆ และค่อยๆ เพิ่มขนาดทีละน้อย โดยติดตามการออกฤทธิ์ด้วย quantitative peripheral nerve stimulator ระหว่างบริหารยาถ้าสามารถทำได้⁽⁶⁵⁾
3. หลีกเลี่ยงความร้อน เช่น อากาศร้อนจัด, อาบน้ำด้วยอุณหภูมิสูงมากๆ และระวังภาวะไข้สูง การติดเชื้อซึ่งสามารถทำให้อาการของโรคแย่ลงและอ่อนแรงมากขึ้นชั่วคราวได้⁽⁶⁶⁾



เอกสารอ้างอิง

1. Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. The epidemiology of myasthenia gravis. *J Med Life*. 2021;14(1):7-16.
2. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010;10:46.
3. Park SY, Lee JY, Lim NG, Hong YH. Incidence and Prevalence of Myasthenia Gravis in Korea: A Population-Based Study Using the National Health Insurance Claims Database. *J Clin Neurol*. 2016;12(3):340-4.
4. Chen J, Tian DC, Zhang C, Li Z, Zhai Y, Xiu Y, et al. Incidence, mortality, and economic burden of myasthenia gravis in China: A nationwide population-based study. *Lancet Reg Health West Pac*. 2020;5:100063.
5. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419832242.
6. Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, Preston DC, Kaminski HJ. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology*. 2009;72(18):1548-54.
7. Guptill JT, Marano A, Krueger A, Sanders DB. Cost analysis of myasthenia gravis from a large U.S. insurance database. *Muscle Nerve*. 2011;44(6):907-11.
8. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):475-90.
9. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):30.
10. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2570-81.
11. Punga AR, Maddison P, Heckmann JM, Guptill JT, Evoli A. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol*. 2022;21(2):176-88.
12. Ahmad O, Hafner J. MYASTHENIA | Australian Doctor | 23 How to Treat. 2014.
13. Poulas K, Tsibri E, Kokla A, Papanastasiou D, Tsouloufis T, Marinou M, et al. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(3):352-6.
14. Thanvi BR, Lo TC. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J*. 2004;80(950):690-700.
15. Gilhus NE, Nacu A, Andersen JB, Owe JF. Myasthenia gravis and risks for comorbidity. *Eur J Neurol*. 2015;22(1):17-23.
16. Natarajan B, Saifudheen K, Gafoor VA, Jose J. Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenic ptosis. *Neurol India*. 2016;64(6):1169-72.
17. Oh SJ. Distinguishing Features of the Repetitive Nerve Stimulation Test Between Lambert–Eaton Myasthenic Syndrome and Myasthenia Gravis, 50-Year Reappraisal. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2017;19(2).



18. Oh SJ, Ohira M. Single-fiber EMG and clinical correlation in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve*. 2013;47(5):664-7.
19. Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology*. 2000;55(1):16-23.
20. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87(4):419-25.
21. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021;96(3):114-22.
22. Kim JH, Hwang JM, Hwang YS, Kim KJ, Chae J. Childhood ocular myasthenia gravis. *Ophthalmology*. 2003;110(7):1458-62.
23. Mittal MK, Barohn RJ, Pasnoor M, McVey A, Herbelin L, Whittaker T, et al. Ocular myasthenia gravis in an academic neuro-ophthalmology clinic: clinical features and therapeutic response. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2011;13(1):46-52.
24. Benatar M, McDermott MP, Sanders DB, Wolfe GI, Barohn RJ, Nowak RJ, et al. Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (EPITOME): A randomized, controlled trial. *Muscle Nerve*. 2016;53(3):363-9.
25. Andrews PI. Autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Semin Neurol*. 2004;24(1):101-10.
26. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology*. 1998; 50(6):1778-83.
27. Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1987;316(12):719-24.
28. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;681:539-51.
29. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, Renison R, Badri M. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol*. 2011;11:97.
30. Pasnoor M, He J, Herbelin L, Burns TM, Nations S, Bril V, et al. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 2016;87(1):57-64.
31. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MH, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology*. 2008; 71(6):400-6.
32. Gomez-Figueroa E, Garcia-Trejo S, Bazan-Rodriguez L, Cervantes-Urbe R, Chac-Lezama G, Lopez-Hernandez JC, et al. Intravenous cyclophosphamide monthly pulses in refractory myasthenia gravis. *J Neurol*. 2020;267(3):674-8.



33. Bastakoti S, Kunwar S, Poudel S, Quinonez J, Bista S, Singh N, et al. Rituximab in the Management of Refractory Myasthenia Gravis and Variability of Its Efficacy in Anti-MuSK Positive and Anti-AChR Positive Myasthenia Gravis. *Cureus*. 2021;13(11):e19416.
34. Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2007;68(11):837-41.
35. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol*. 1997;41(6):789-96.
36. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology*. 2011;76(23):2017-23.
37. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol*. 2005;62(11):1689-93.
38. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(6):511-22.
39. Ashraf VV, Taly AB, Veerendrakumar M, Rao S. Myasthenia gravis in children: a longitudinal study. *Acta Neurol Scand*. 2006;114(2):119-23.
40. Finnis MF, Jayawant S. Juvenile myasthenia gravis: a paediatric perspective. *Autoimmune Dis*. 2011;2011:404101.
41. Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010;43(5-6):428-35.
42. Ionita CM, Acsadi G. Management of juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol*. 2013;48(2):95-104.
43. Muchnik S, Losavio AS, Vidal A, Cura L, Mazia C. Long-term follow-up of Lambert-Eaton syndrome treated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve*. 1997;20(6):674-8.
44. Ciafaloni E. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(6):1767-84.
45. Rahbek MA, Mikkelsen EE, Overgaard K, Vinge L, Andersen H, Dalgas U. Exercise in myasthenia gravis: A feasibility study of aerobic and resistance training. *Muscle Nerve*. 2017;56(4):700-9.
46. Westerberg E, Molin CJ, Lindblad I, Emtner M, Punga AR. Physical exercise in myasthenia gravis is safe and improves neuromuscular parameters and physical performance-based measures: A pilot study. *Muscle Nerve*. 2017;56(2):207-14.
47. Westerberg E, Molin CJ, Spörndly Nees S, Widenfalk J, Punga AR. The impact of physical exercise on neuromuscular function in Myasthenia gravis patients: A single-subject design study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(31):e11510.



48. Jamal BT, Herb K. Perioperative management of patients with myasthenia gravis: prevention, recognition, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(5):612-5.
49. Tripathi M, Kaushik S, Dubey P. The effect of use of pyridostigmine and requirement of vecuronium in patients with myasthenia gravis. *J Postgrad Med.* 2003;49(4):311-4; discussion 4-5.
50. Liu MM, Reidy AB, Saatee S, Collard CD. Perioperative Steroid Management: Approaches Based on Current Evidence. *Anesthesiology.* 2017;127(1):166-72.
51. Dhallu MS, Baiomi A, Biyyam M, Chilimuri S. Perioperative Management of Neurological Conditions. *Health Serv Insights.* 2017;10:1178632917711942.
52. Gamez J, Salvado M, Carmona F, de Nadal M, Romero L, Ruiz D, et al. Intravenous immunoglobulin to prevent myasthenic crisis after thymectomy and other procedures can be omitted in patients with well-controlled myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1756286419864497.
53. Leventhal SR, Orkin FK, Hirsh RA. Prediction of the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Anesthesiology.* 1980;53(1):26-30.
54. Watanabe A, Watanabe T, Obama T, Mawatari T, Ohsawa H, Ichimiya Y, et al. Prognostic factors for myasthenic crisis after transsternal thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(3):868-76.
55. Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care.* 2005;3(3):189-94.
56. Gracey DR, Divertie MB, Howard FM, Jr., Payne WS. Postoperative respiratory care after transsternal thymectomy in myasthenia gravis. A 3-year experience in 53 patients. *Chest.* 1984;86(1):67-71.
57. Gritti P, Sgarzi M, Carrara B, Lanterna LA, Novellino L, Spinelli L, et al. A standardized protocol for the perioperative management of myasthenia gravis patients. Experience with 110 patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56(1):66-75.
58. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology.* 1999;52(3):447-52.
59. Ciafaloni E, Massey JM. The management of myasthenia gravis in pregnancy. *Semin Neurol.* 2004;24(1):95-100.
60. Hamel J, Ciafaloni E. An Update: Myasthenia Gravis and Pregnancy. *Neurol Clin.* 2018;36(2):355-65.
61. Ciafaloni E, Massey JM. Myasthenia gravis and pregnancy. *Neurol Clin.* 2004;22(4):771-82.
62. Stieglbauer K, Pichler R, Topakian R. 10-year-outcomes after rituximab for myasthenia gravis: Efficacy, safety, costs of in-hospital care, and impact on childbearing potential. *J Neurol Sci.* 2017;375:241-4.
63. Marson P, Gervasi MT, Tison T, Colpo A, De Silvestro G. Therapeutic apheresis in pregnancy: General considerations and current practice. *Transfus Apher Sci.* 2015;53(3):256-61.
64. Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, Ivanisevic M. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;104(1):21-5.



65. Weingarten TN, Araka CN, Mogensen ME, Sorenson JP, Marienau ME, Watson JC, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome during anesthesia: a report of 37 patients. J Clin Anesth. 2014;26(8):648-53.
66. Sanders DB. Lambert-eaton myasthenic syndrome: diagnosis and treatment. Ann N Y Acad Sci. 2003;998:500-8.

ส่วนที่
3

โรคกล้ามเนื้อ
Muscle disorders



บทที่ 6

โรคกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน Idiopathic Inflammatory myopathy

โรคกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน (idiopathic Inflammatory myopathies หรือ IM) เป็นกลุ่มโรคกล้ามเนื้อที่มีพยาธิสภาพเกิดขึ้นจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน โดยโรคในกลุ่มนี้มีหลายชนิด แต่ละชนิดมีพยาธิกำเนิด อาการ อาการแสดง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และลักษณะทางพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อที่แตกต่างกัน⁽¹⁻³⁾ ในปัจจุบันอาจแบ่งประเภทของโรคกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน ได้เป็น 6 ชนิด⁽⁴⁻⁹⁾ ได้แก่

1. Adult dermatomyositis (DM)
2. Polymyositis (PM)
3. Necrotizing autoimmune myositis (NAM)
4. Anti- synthetase syndrome (ASS)
5. Overlap myositis (OM)
6. Inclusion body myositis (IBM)

การวินิจฉัย IIM⁽¹⁻³⁾

ผู้ป่วยกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน (IIM) ส่วนใหญ่จะมาพบแพทย์ด้วยอาการ อาการแสดง หรือความผิดปกติของการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังต่อไปนี้

1. อาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนต้นของแขนขาทั้งสองข้าง
2. มีผื่นที่พบได้จำเพาะกับโรค ในกรณีของผู้ป่วยโรค dermatomyositis ได้แก่ Gottron's sign, Gottron's papules, heliotrope rash
3. มีค่าเอนไซม์ของกล้ามเนื้อสูงขึ้น ได้แก่ creatine kinase (CK), aldolase, AST, ALT, lactate dehydrogenase
4. มีความผิดปกติของการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัย โดยอาจจะพบลักษณะของ myopathic motor unit action potentials พบ spontaneous activities เช่น fibrillation potentials, positive sharp waves
5. ตรวจพบ myositis specific antibodies เช่น anti-synthetase, anti-Mi-2, anti-SRP, anti-HMGCR หรือ myositis associated antibodies เช่น anti-Ro, anti-La, anti-PM/Scl, anti-Ku, anti-U1, snRNP เป็นต้น
6. ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อพบลักษณะของ degeneration และ regeneration ของกล้ามเนื้อ และอาจพบ inflammatory cell infiltration, perifascicular atrophy
7. ไม่พบสาเหตุของโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ จากอาการทางคลินิกและการตรวจเพิ่มเติม เช่น โรคติดเชื้อ สาเหตุจากยาและสารพิษ โรคพันธุกรรม และโรคต่อมไร้ท่อ

ส่วนแนวทางการวินิจฉัยโรค IIM แต่ละประเภทอาศัยอาการทางคลินิก ร่วมกับ ความผิดปกติของการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ ดังแสดงในแผนภูมิที่ 6.1



การส่งตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยโรค IIM⁽⁴⁻⁹⁾

1. ค่าเอ็นไซม์กล้ามเนื้อ การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบค่า CK, aldolase, AST, ALT, lactate dehydrogenase สูงขึ้นมากกว่า 1.5 เท่า ของค่าปกติของขอบบน (the upper limit of normal) ในทุกประเภทของ IIM โดยเฉพาะในกลุ่ม NAM ส่วนในกลุ่ม DM, ASS, OM ค่าเอ็นไซม์กล้ามเนื้ออาจมีค่าต่ำ หรือปกติได้ในช่วงแรกของการดำเนินโรค (ระดับ CK ขึ้นกับเพศ อายุ เชื้อชาติ โดยทั่วไปค่าปกติใน ผู้ชายประมาณ 55-170 units/L และผู้หญิง 30-135 units/L)

2. Myositis-specific antibodies (MSA) สามารถตรวจพบได้ถึงร้อยละ 50-70 ในผู้ป่วยโรค IIM โดยแอนติบอดีบางชนิดจะมีความจำเพาะกับลักษณะทางคลินิก หรือบ่งชี้ถึงชนิดของ IIM บางชนิด ดังแสดงในตารางที่ 6.1 ส่วน myositis-associated antibodies (MAA) พบได้ในโรคกลุ่ม OM ดังแสดงในตารางที่ 6.5 ซึ่งสามารถเลือกส่งเป็นชุดแอนติบอดีได้ (ทั้งMSA และMAA) หรือแยกส่งเป็น แอนติบอดีแต่ละชนิด ตามอาการของโรคที่สงสัย ขึ้นกับความพร้อมของแต่ละโรงพยาบาล

3. การตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยฯ จะพบลักษณะที่เข้าได้กับโรคกล้ามเนื้อที่มีการทำลายของกล้ามเนื้อต่อเนื่อง ได้แก่ myopathic motor unit action potentials และ พบ spontaneous activities เช่น fibrillation potentials, positive sharp waves ใช้ประเมินตำแหน่งและความรุนแรงของกล้ามเนื้อที่มีพยาธิสภาพได้ และช่วยในการเลือกกล้ามเนื้อที่เหมาะสมในการตัดชิ้นกล้ามเนื้อเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

4. การตัดชิ้นกล้ามเนื้อเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา สามารถพบความผิดปกติที่เป็นลักษณะจำเพาะเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรค IIM แต่ละชนิดได้ ดังแสดงในตารางที่ 6.2 และ 6.3

5. การตรวจทางรังสีวิทยาของกล้ามเนื้อ การตรวจ MRI ของกล้ามเนื้อ สามารถประเมินตำแหน่งและความรุนแรงของกล้ามเนื้อที่มีพยาธิสภาพได้ ซึ่งช่วยในการวินิจฉัยโรค IIM บางชนิด และช่วยในการเลือกกล้ามเนื้อที่เหมาะสมในการตัดชิ้นกล้ามเนื้อเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา โดยแนะนำให้ส่งตรวจ T1W, T2W และ T2-weighted short-tau inversion recovery (T2w-STIR) (ดูในภาคผนวกที่ 6.1) เลือกกล้ามเนื้อที่มีอาการบวมจาก MRI ในการพิจารณาตัดชิ้นกล้ามเนื้อ

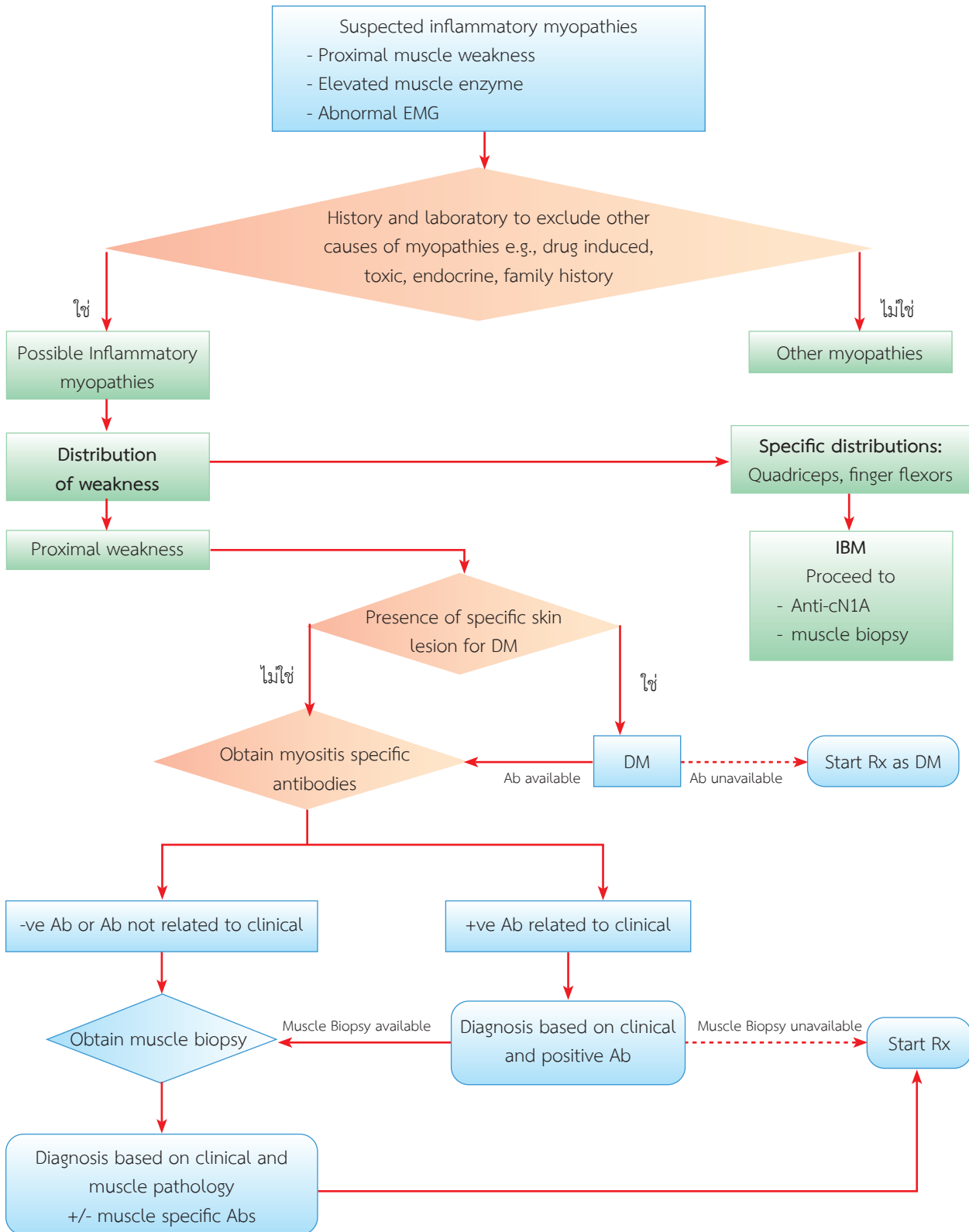
การส่งตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยโรคที่เกิดร่วมกับ IIM⁽⁴⁻⁹⁾

1. การตรวจหาภาวะ interstitial lung disease ควรพิจารณาตรวจประเมินหาภาวะนี้ด้วย pulmonary function test, high resolution computed tomography (HRCT) ในผู้ป่วย IIM ชนิดที่มีโอกาสเกิด interstitial lung disease ร่วมด้วยได้บ่อย เช่น anti-synthetase syndrome, dermatomyositis ที่พบ anti MDA-5, anti SAE

2. การตรวจคัดกรองหาโรคมะเร็ง ใน IIM ชนิดที่มีโอกาสเกิดร่วมกับโรคมะเร็งได้บ่อย ได้แก่ dermatomyositis, polymyositis โดยเฉพาะในรายที่มี anti-TIF1γ, anti-NXP2 และ necrotizing autoimmune myositis ที่เกิดจาก anti-HMGCR ควรมีการตรวจคัดกรองหาโรคมะเร็ง ที่พบได้บ่อยในเพศช่วงอายุและตามความเสี่ยงจำเพาะของผู้ป่วย เช่น ผู้สูบบุหรี่ แนะนำตรวจหามะเร็งปอดเป็นต้น



แผนภูมิที่ 6.1 แนวทางการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติจากภูมิคุ้มกัน





ตารางที่ 6.1 ชนิดของ Myositis-specific antibodies (MSA) และความสัมพันธ์กับลักษณะอาการทางคลินิก และประเภทของ IIM (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 6)

Antibody subgroups	Type of antibodies	Clinical syndrome	Remarks
Anti-synthetases	Anti-Jo1, PL-7, PL-12, OJ, EJ และ anti-KS	Anti-synthetases syndrome	
Necrotizing autoimmune myositis-specific antibodies	Anti-SRP	Necrotizing autoimmune myositis	
	Anti-HMGCR	Necrotizing autoimmune myositis	
Dermatomyositis-associated antibodies	Anti-Mi2	Skin lesion	
	Anti-MDA-5	Amyopathic dermatomyositis or interstitial lung disease	
	Anti-SAE	Amyopathic dermatomyositis or interstitial lung disease	
	Anti-TIF1 γ	Cancer-associated adult DM	
	Anti-NXP2	Cancer-associated adult DM	
Anti-cytosolic 5'-nucleotidase-1A (cN1A)		Inclusion body myositis	อาจจะพบในโรค IIM ชนิดอื่นๆ ได้

Abbreviation

Anti-Jo-1: anti-aminoacyl-tRNA synthetases, antibodies directed against the histidyl-transfer RNA synthetase

Anti-SRP: translational transport protein SRP (Signal Recognition Particle)

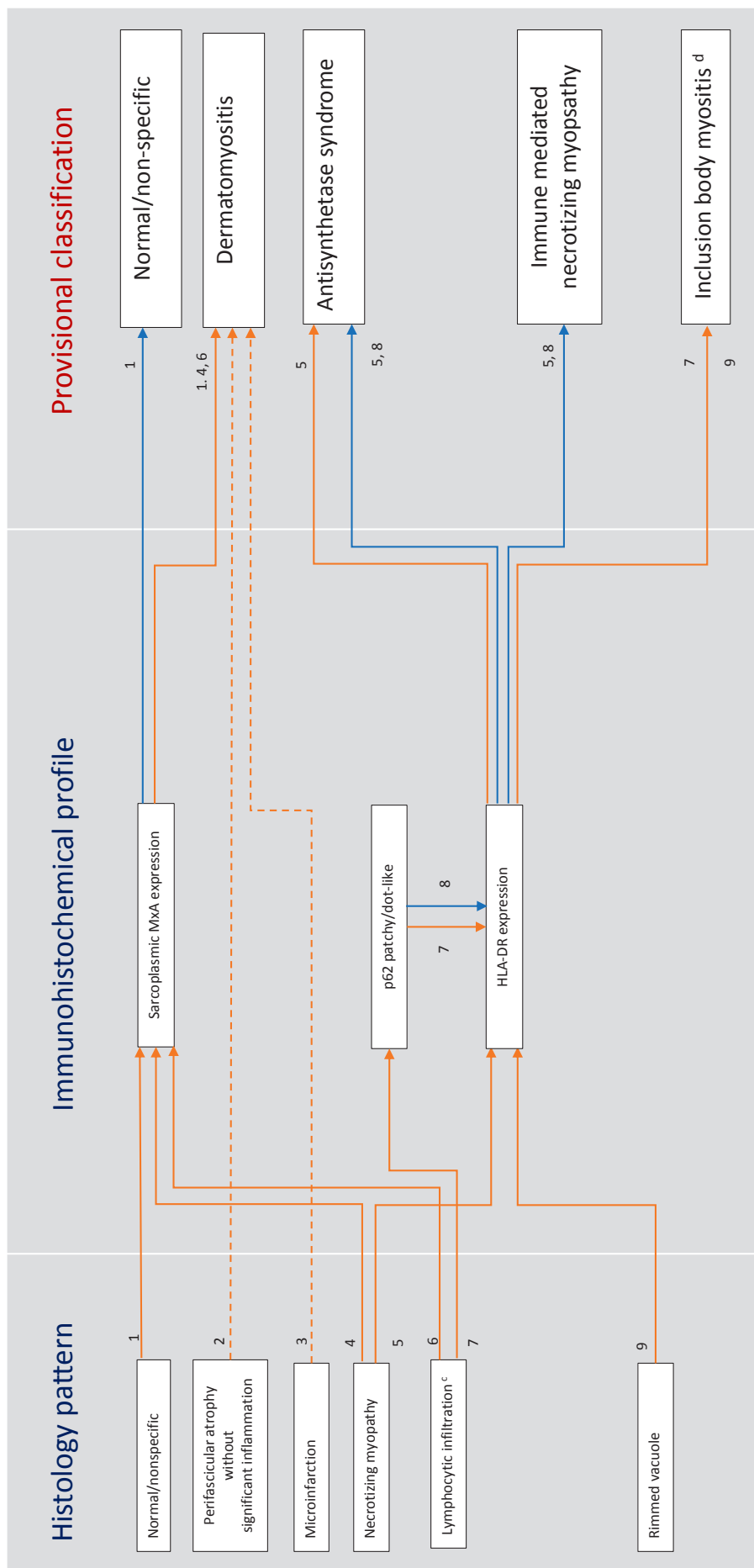
Anti-HMGCR: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase

Anti-MDA-5: Melanoma differentiation-associated protein-5



ตารางที่ 6.2 แนวทางการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้ออักเสบเมื่อทดสอบจากความผิดปกติภูมิคุ้มกันด้วยพยาธิวิทยากล้ามเนื้อ

Provisional IIM muscle pathology classification without myositis specific antibody^{a,b}



^aUse this flowchart **only** when serology (MSA) information is incomplete

^bMSA : Anti-TIF-1-γ, Mi-2, NXP2, MDA5, SAE, Jo-1, OI, PL-7, PL-2, KS, EJ, Zo, Ha, SRP, HMGR

^cSurrounding or invading non-necrotic fiber

^dWith clinicopathologic correlation (Lloyd criteria)



ตารางที่ 6.3 ลักษณะทางพยาธิวิทยาและอิมมูโนพยาธิวิทยาของ muscle biopsy ที่พบได้บ่อยในภาวะโรคกล้ามเนื้ออักเสบจากภูมิคุ้มกันชนิดต่างๆ*
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

Disease	Hallmark pathology	HLA-ABC	HLA-DR	MAC	MxA	p62	CD8
DM	Perifascicular atrophy, perifascicular COX-negative fiber, necrotizing myopathy, non-specific pathology, microinfarction (8, 10)	+	+/-	Capillary (strong), sarcolemma	+	+/-	+/-
ASS	Necrotizing myopathy with or without perifascicular necrosis(8, 11)	+	++	Sarcolemma	-	+/-	+/-
NAM	Necrotizing myopathy (8, 12-14)	+	+/-	Sarcolemma	-	Fine granular	+/-
IBM	Rimmed vacuoles, lymphocytic infiltration in endomysium: surrounding and infiltrating into non-necrotic fiber (15-17)	+	++++	Sarcolemma	-	Dot-like, patchy	Surrounding/ Infiltrating non-necrotic fiber

หมายเหตุ: *การวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติจากภูมิคุ้มกันอาศัย serology information เป็นหลัก ยกเว้น IBM ที่ต้องอาศัยลักษณะทางคลินิกร่วมกับลักษณะทางพยาธิวิทยา^(15, 16) การทำ muscle biopsy มีประโยชน์ในการวินิจฉัย IBM และช่วยจัดกลุ่มภาวะกล้ามเนื้ออักเสบจากโรคแพ้ภูมิตัวเองที่ serology test negative ซึ่งอาจเป็นผล false negative จากเทคนิคที่ใช้ในการตรวจ serology เช่น anti-OJ ASS หรือ anti-SRP NAM หรือช่วยในการจัดกลุ่ม true seronegative IIM แยกจากโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดอื่น โปรดศึกษาวิธีการตรวจชิ้นกล้ามเนื้อ การคงสภาพ และการขนส่งตาม link ดังต่อไปนี้ https://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r1/video_t.html และติดต่อห้องปฏิบัติการที่สามารถจัดการกับชิ้นเนื้อ muscle biopsy ก่อนการทำหัตถการเพื่อปรึกษาและนัดหมายการส่งชิ้นเนื้อ (ห้องปฏิบัติการที่สามารถจัดการกับชิ้นเนื้อ muscle biopsy ก่อนการทำหัตถการเพื่อปรึกษาและนัดหมายการส่งชิ้นเนื้อ) การตรวจโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนไม่ช่วยในการวินิจฉัย IIM

คำย่อ: ASS = antisynthetase syndrome; DM = dermatomyositis; HLA = human leukocyte antigen; IBM = inclusion body myositis; IIM = idiopathic inflammatory myopathy; IMNM = immune-mediated necrotizing myopathy; MAC = membrane attack complex; MxA = myxovirus resistance protein A.



1. Dermatomyositis (DM)

เป็นโรคกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน ที่สามารถพบได้ทั้งในผู้ใหญ่และเด็ก โดยผู้ป่วยมีอาการทั้งกล้ามเนื้ออ่อนแรงแรงร่วมกับการมีผื่นผิวหนังที่พบได้จำเพาะในโรค DM ได้แก่ heliotrope rash (ผื่นสีม่วงคล้ำรอบตา) Gottron papule (ผื่นสีแดงหนาขึ้นบริเวณด้านหลังของข้อนิ้วมือ ตามมาด้วยผื่นหนาตัวและลอกในบริเวณเดียวกัน)

นอกจากนี้ยังพบผื่นในลักษณะอื่น ได้แก่ ผื่นแดงบริเวณที่ถูกแดด เช่น บริเวณคอด้านหน้า (V sign), ด้านหลังของคอ (Shawl sign), พบการขยายตัวของ capillary loop บริเวณโคนของเล็บนิ้วมือ ในผู้ป่วยบางรายมีผื่นบริเวณปลายนิ้วมือที่หนาตัวขึ้น และแตกเป็นร่อง เหมือนมือของคนทำงานหนัก (mechanic's hand) ในผู้ป่วยเด็กอาจพบก้อนแคลเซียมบริเวณใต้ผิวหนังในหลายบริเวณ^(4-9, 18, 19)

ผู้ป่วยโรค DM ในผู้ใหญ่ พบว่าเกิดร่วมกับโรคมะเร็งได้ ร้อยละ 15 จึงควรมีการตรวจคัดกรองหาโรคมะเร็งในผู้ป่วย DM เสมอ และควรเฝ้าระวังประมาณ 3 ปี หลังจากการวินิจฉัย DM โดยโรคมะเร็งที่พบร่วมได้บ่อย ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งหลังโพรงจมูก melanoma มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin^(4, 9)

การวินิจฉัย Dermatomyositis (DM)

การวินิจฉัย Dermatomyositis ตามเกณฑ์การวินิจฉัยที่นำเสนอใน The European Neuromuscular Centre (ENMC) International Workshop ในปี 2018⁽²⁰⁾ อาศัยลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังนี้

1. ผื่นผิวหนังในลักษณะดังต่อไปนี้ ได้แก่ Gottron's sign, Gottron's papule และ/หรือ heliotrope rash
2. อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง หรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งบ่งชี้ถึงพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อ ได้แก่
 - 2.1 การอ่อนแรงของกล้ามเนื้อต้นแขนและขา
 - 2.2 ค่าเอ็นไซม์ของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น
 - 2.3 ความผิดปกติทางพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อที่พบได้แต่ไม่จำเพาะต่อ dermatomyositis เช่น lymphocytic infiltrates (perivascular), evidence of perifascicular disease (perifascicular predominant fibers that are pale on COX staining and/or positive on NCAM staining)
 - 2.4 ความผิดปกติทางพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อที่จำเพาะต่อ dermatomyositis เช่น perifascicular atrophy and/or perifascicular MxA overexpression with rare or absent perifascicular necrosis
3. ตรวจพบ DM specific autoantibodies ได้แก่ Anti-Mi2, anti-MDA5, anti-SAE, anti-NXP2 หรือ anti-TIF1γ ในเลือด

สามารถวินิจฉัย dermatomyositis ได้หากผู้ป่วยมีอาการดังต่อไปนี้

ข้อ 1 ร่วมกับ ความผิดปกติทางพยาธิวิทยาของผิวหนังที่จำเพาะต่อ dermatomyositis

ข้อ 1 ร่วมกับข้อที่ 2 และ/หรือ ข้อที่ 3



2. Polymyositis (PM)

ปัจจุบัน polymyositis ถือว่าพบน้อยมาก ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น PM ในอดีต หากมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ดีและอาศัยแนวการแบ่งประเภทของ inflammatory myopathy ในปัจจุบัน พบว่าส่วนมากจะเข้าได้กับการวินิจฉัยอื่น เช่น necrotizing autoimmune myositis, inclusion body myositis หรือเป็นโรคกล้ามเนื้อทางพันธุกรรม

ผู้ป่วย PM ในปัจจุบัน จึงได้แก่ผู้ป่วย IIM ที่ไม่เข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัยโรค IIM ประเภทอื่นๆ ไม่มีพื้นที่เข้าได้กับ DM และไม่มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อจำเพาะกลุ่มที่พบได้ใน inclusion body myositis รวมทั้งไม่พบลักษณะของพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อที่พบได้จำเพาะในโรคอื่น^(4, 9) และ muscle biopsy ต้องพบ inflammatory cell (mainly CD8-T-lymphocytes) surrounding with invasion of non-necrotic fibers จึงจะสามารถวินิจฉัย PM ได้

การรักษา DM และ PM

กลุ่มยาที่ใช้ในการรักษา DM และ PM

1. การรักษาด้วยยา corticosteroids

การใช้ยา prednisolone ในรูปแบบรับประทาน เป็นการรักษาแรกที่ใช้ได้ผลในโรคกลุ่ม dermatomyositis และ polymyositis ถึงแม้จะไม่มีหลักฐานในลักษณะการศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง-ควบคุม (randomized controlled trial) เนื่องจากเป็นการรักษาที่ใช้มาเป็นเวลานาน โดยให้ยาในขนาด 1 mg/kg/day เป็นเวลา 3-4 สัปดาห์ แล้วค่อยๆ ลดขนาดของยาลงเมื่อผู้ป่วยเริ่มมีอาการดีขึ้น โดยในช่วงที่ลดขนาดของยา แนะนำให้เป็นวันละ 1 ครั้ง หรือวันเว้นวัน เพื่อลดผลข้างเคียงจาก corticosteroids⁽²¹⁻²⁵⁾

ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง อาจเริ่มด้วยการให้ยา methylprednisolone ทางหลอดเลือด ในขนาด 1 g/day เป็นเวลา 3-5 วัน แล้วต่อด้วยการให้ยา prednisolone ในขนาด 1 mg/kg/day ทางปาก⁽²¹⁻²⁵⁾

การประเมินการตอบสนองของการรักษาด้วยยา corticosteroids เพื่อพิจารณาขนาดยา ใช้การประเมินอาการทางคลินิก ได้แก่ การดีขึ้นของอาการอ่อนแรง การกลืน ทำกิจวัตรประจำวันได้ดีขึ้น ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ค่าของเอ็นไซม์กล้ามเนื้อลดลง หากอาการอ่อนแรงยังไม่ดีขึ้นภายใน 4-8 สัปดาห์ หลังจากให้การรักษาคควรพิจารณาให้ยาชนิดอื่นทดแทนหรือใช้ร่วมกับยา corticosteroids

2. การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยา corticosteroids การให้ยากดภูมิคุ้มกันร่วมกับยา corticosteroids จะทำให้สามารถลดขนาดยา corticosteroids ได้ โดยทำให้ผู้ป่วยไม่ต้องใช้ยา corticosteroids ในขนาดสูงเป็นเวลานาน โดยยากดภูมิคุ้มกันที่มีการศึกษา และนำมาใช้ในโรค dermatomyositis, polymyositis ได้แก่ ยา azathioprine, mycophenolate mofetil, methotrexate และ cyclosporine⁽²⁶⁻³³⁾

3. การรักษาด้วย intravenous immunoglobulin (IVIg)

ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา corticosteroids หรือมีอาการรุนแรงเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว หรือมีภาวะการหายใจล้มเหลวจากกล้ามเนื้ออ่อนแรง โดยใช้ขนาด 2 g/kg แบ่งให้ 2-5 วัน

จากการศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง-ควบคุม พบว่า IVIg มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย refractory dermatomyositis โดยที่อาจต้องให้ยา IVIg ในขนาด maintenance ซ้ำทุก 1 เดือน เพื่อป้องกันการกำเริบของโรค⁽²⁶⁾



นอกจากนี้จากการศึกษาแบบ open label พบว่า IVIg ยังมีประสิทธิภาพในการรักษาโรค polymyositis และ necrotizing autoimmune myositis⁽³⁴⁻⁴⁰⁾

4. การรักษาด้วยยา rituximab (anti-CD20)

อาจมีที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา corticosteroids และ IVIg⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾ โดยให้ในขนาด 1 g ทุก 2 สัปดาห์ ทั้งหมด 2 ครั้ง โดยการศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง-ควบคุม ในผู้ป่วย refractory dermatomyositis และ refractory polymyositis จำนวน 200 คน พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ตามคำจำกัดความของ International Myositis Assessment and Clinical Studies Group เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้ยา rituximab ตั้งแต่เริ่มแรก กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา rituximab ภายหลัง แต่พบว่าผู้ป่วยถึงร้อยละ 83 ตอบสนองต่อยาโดยมีอาการดีขึ้น⁽⁴¹⁾

5. การรักษาด้วย biologic agent

ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยาในกลุ่มนี้ในโรค DM และ PM มากนัก⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾ มีการศึกษายา กลุ่ม anti complement C5 เช่น eculizumab⁽⁴⁸⁾ และยาในกลุ่ม JAK inhibitor⁽⁴⁹⁾ พบว่าอาจมีที่ใช้ในการรักษา DM ที่ไม่ตอบสนองต่อยา corticosteroids และ IVIg

ขั้นตอนการรักษา DM และ PM (แผนภูมิที่ 6.2)

Induction therapy

- การรักษาหลักเป็นการใช้ยา prednisolone ในรูปแบบรับประทาน โดยใช้ยาในขนาด 0.5-1 mg/kg/day
- ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง อาจเริ่มด้วยการให้ยา methylprednisolone ทางหลอดเลือดในขนาด 1 g/day เป็นเวลา 3-5 วัน แล้วต่อด้วยการให้ยา prednisolone ในขนาด 1 mg/kg/day ทางปาก⁽²¹⁻²⁵⁾
- ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา corticosteroids หรือมีอาการรุนแรงเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว หรือมีอาการหายใจล้มเหลวจากกล้ามเนื้ออ่อนแรง มีปัญหาในการกลืนอาหาร สามารถพิจารณาใช้ยา IVIg โดยใช้ขนาด 2 g/kg แบ่งให้ 2-5 วัน และพิจารณาให้ยา IVIg ซ้ำทุก 1 เดือน จนกว่าจะสามารถควบคุมอาการของโรคได้ดี⁽²⁶⁻³²⁾

Maintenance therapy

- ใช้ยา prednisolone ในรูปแบบรับประทาน โดยใช้ยาในขนาด 0.5-1 mg/kg/day เป็นเวลา 3-4 สัปดาห์ แล้วค่อยๆ ลดขนาดของยาลงเมื่อผู้ป่วยเริ่มมีอาการดีขึ้น⁽²¹⁻²⁵⁾ โดยในช่วงที่ลดขนาดของยา แนะนำให้เป็นวันละ 1 ครั้ง หรือวันเว้นวัน เพื่อลดผลข้างเคียงจากยา corticosteroids โดยเมื่อลดขนาดยาแล้ว ผู้ป่วยควรได้ยา corticosteroids ขนาดต่ำร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันอย่างต่อเนื่องในระยะเวลา 6 เดือนถึง 2 ปี เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค
- ควรให้ยากดภูมิคุ้มกันร่วมกับยา corticosteroids ซึ่งจะทำให้สามารถลดขนาดยา corticosteroids ได้ โดยผู้ป่วยไม่ต้องใช้ยา corticosteroids ในขนาดสูงเป็นเวลานาน โดยยาที่มีการนำมาใช้ในโรค dermatomyositis, polymyositis ได้แก่ ยา azathioprine (ขนาด 1-3 mg/kg/day), methotrexate (ขนาด 7.5-25 mg/kg/week) ในกรณีผู้ป่วยมีผลข้างเคียงหรือมีข้อห้ามในการใช้ยา azathioprine และ methotrexate อาจพิจารณาเลือกใช้ยา mycophenolate mofetil (ขนาด 1-3 g/day) หรือ cyclosporine ทดแทน⁽¹⁸⁻²⁵⁾



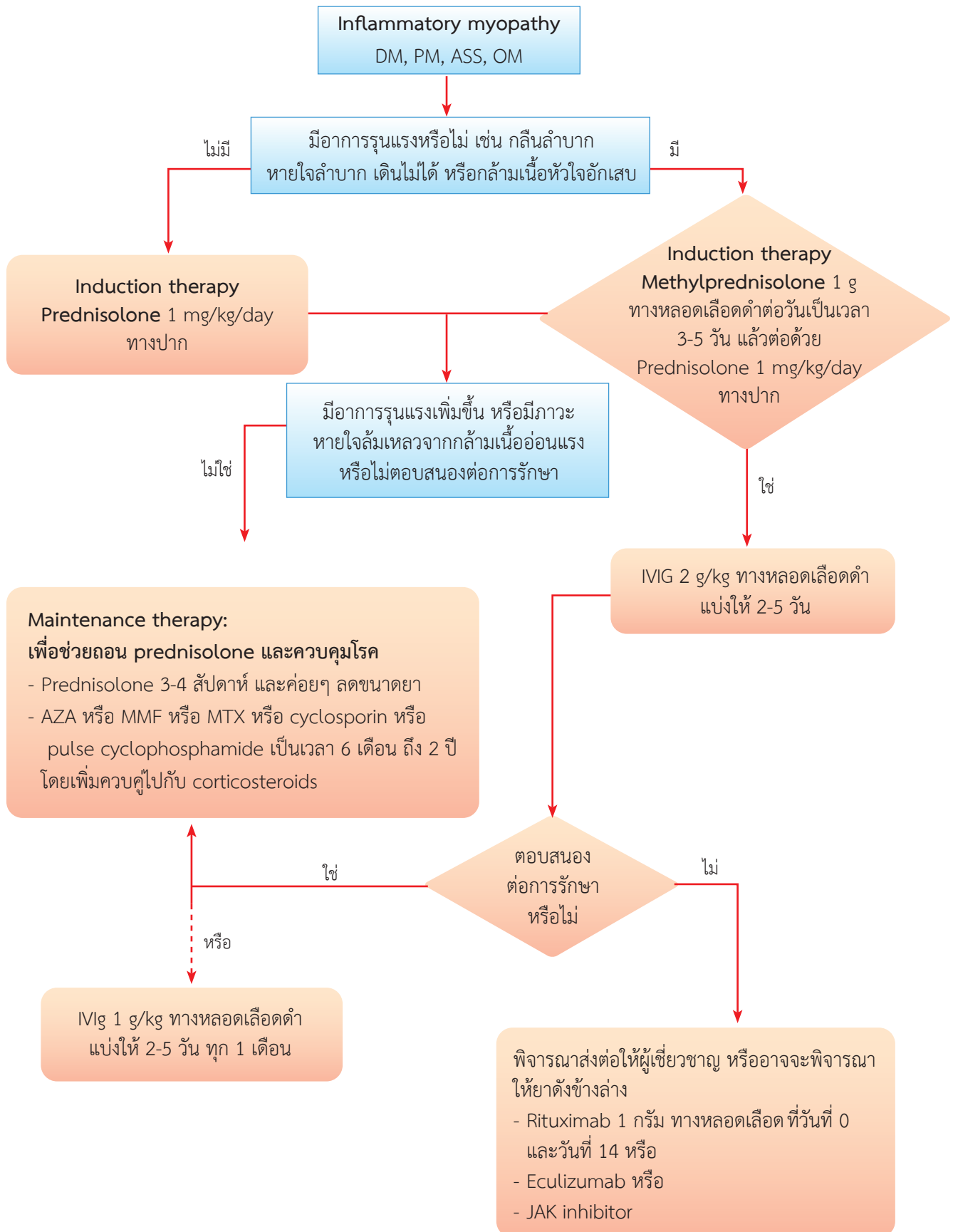
- การประเมินการตอบสนองของการรักษา เพื่อพิจารณาลดขนาดยา ใช้การประเมินอาการทางคลินิก ได้แก่ การดีขึ้นของอาการอ่อนแรง การกลืน ทำกิจวัตรประจำวันได้ดีขึ้น ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ค่าของเอ็นไซม์กล้ามเนื้อลดลง หากอาการอ่อนแรงยังไม่ดีขึ้นหลังจากให้การรักษาควรพิจารณาให้ยาชนิดอื่นทดแทนหรือใช้ร่วมกับ corticosteroids⁽²¹⁻²⁵⁾

Treatment in refractory cases

- ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา corticosteroids และ IVIg พิจารณาใช้ยา rituximab โดยให้ในขนาด 1 g ทุก 2 สัปดาห์ ทั้งหมด 2 ครั้ง และอาจให้ยาซ้ำทุก 6 เดือน เพื่อป้องกันการกำเริบของโรค⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾



แผนภูมิที่ 6.2 แนวปฏิบัติรักษาโรคกล้ามเนื้อเนื้ออักเสบจากความผิดปกติจากภูมิคุ้มกัน





3. Necrotizing autoimmune myopathy

Necrotizing autoimmune myopathy (NAM) หรือ Immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) (ในที่นี้ขอเรียกว่า Necrotizing autoimmune myopathy (NAM)) เป็นโรคในกลุ่มกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน (IIM) ซึ่งในอดีตผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้รับการจัดกลุ่มให้อยู่ในกลุ่มของ Polymyositis หรือ Dermatomyositis จนในช่วงต้นปี ค.ศ. 1990 ได้มีข้อสังเกตว่ากลุ่ม Necrotizing autoimmune myopathy มีพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อที่ต่างจาก Polymyositis และ Dermatomyositis รวมถึงมีความรุนแรงและการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างจากสองโรคดังกล่าว ในเกณฑ์การแบ่งกลุ่มโดย European Neuromuscular Centre ที่ตีพิมพ์ในปี 2004 จึงได้แยกออกมาเป็นอีกโรคหนึ่งในกลุ่ม IIM

Necrotizing autoimmune myopathy สามารถแบ่งกลุ่มย่อยตามการตรวจพบ antibodies ได้ 3 กลุ่ม ได้แก่ 1) Anti-single recognition particle (SRP) associated NAM 2) Anti-HMG-CoA reductase (HMGCR) associated NAM และ 3) Seronegative NAM ซึ่งจะกล่าวถึงรายละเอียดต่อไป

สำหรับอาการและอาการแสดงนั้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการค่อนข้างรวดเร็วในเวลาเป็นสัปดาห์หรือเป็นเดือน (acute to subacute onset) อาการอ่อนแรงในผู้ป่วย NAM มักเด่นที่แขนหรือขาส่วนต้น และมักมีอาการรุนแรงเมื่อเทียบกับโรคกล้ามเนื้ออักเสบกลุ่มอื่น ๆ ซึ่งทำให้ผู้ป่วยประสบปัญหาหลากหลายจากที่นั่งหรือจากที่นอนลำบาก ขึ้นบันไดลำบาก หวีผมไม่ได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยยังอาจมีอาการกลืนลำบากจากกล้ามเนื้อ oropharynx อ่อนแรง ในรายที่อาการรุนแรงอาจมีอาการหอบเหนื่อยหายใจตื่นหรือมีภาวะหายใจล้มเหลวจากกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ อ่อนแรงได้ โดยเฉพาะในกลุ่ม Anti-SRP associated NAM และ Anti-HMGCR associated NAM อย่างไรก็ตาม อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่มี antibodies ต่อ SRP หรือต่อ HMGCR บางรายอาจที่ต่างออกไป กล่าวคือ อาจมีอาการมาเป็นระยะเวลานาน และ/หรือมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนปลาย

ในกลุ่มโรค Anti-SRP associated NAM ระดับของ Anti-SRP antibody titer มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการและระดับ serum CK นอกจากนี้ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวยังอาจมีการอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจซึ่งอาจทำให้มีอาการหอบเหนื่อย หัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือถึงแก่ชีวิตได้ ส่วนภาวะปอดอักเสบ (Interstitial lung disease) พบได้บ้างแต่ไม่รุนแรง

Anti-HMGCR associated NAM มักเกิดในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาในกลุ่ม statin มาก่อน โดยบางรายงานพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มดังกล่าวมาแล้วถึง 9 ปี อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วย Anti-HMGCR associated NAM จำนวนหนึ่งที่ไม่เคยได้รับ statin มาก่อน

ในกลุ่มผู้ป่วย seronegative NAM นั้น บางการศึกษาพบอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัยในช่วงเวลาใกล้เคียงกันมากถึง 24% โดยมะเร็งที่พบรวมถึง adenocarcinoma ในระบบทางเดินอาหาร มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งปอดทั้งกลุ่ม small cell และ non-small cell carcinoma และมะเร็งกลุ่ม transitional cell carcinoma ผู้ป่วย seronegative NAM ทุกรายจึงควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อค้นหาโรคมะเร็ง



การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการและการวินิจฉัยโรค

นอกจากอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับกลุ่มโรคนี้แล้วนั้น การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการก็มีบทบาทสำคัญในการวินิจฉัยโรค โดยพบว่าระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อ CK มักเพิ่มขึ้น 20-50 เท่า การตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยฯ จะพบลักษณะ Irritative myopathy

การยืนยันการวินิจฉัยใช้การส่งตรวจทางพยาธิวิทยาโดยตัดกล้ามเนื้อผู้ป่วยไปตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ (muscle biopsy) ลักษณะเด่นที่พบคือพบเซลล์กล้ามเนื้อที่ตายอยู่กระจายและพบเซลล์กล้ามเนื้อเกิดใหม่ (scattered myofiber necrotic and regenerating process) พบเซลล์อักเสบจำนวนไม่มาก (sparse inflammatory cell infiltration) หากย้อมเพิ่มเติมทางอิมมูโนพยาธิวิทยา (Immunohistochemical stains) จะพบเซลล์กล้ามเนื้อที่ไม่ใช่เซลล์ที่กำลังจะตายหรือเซลล์ที่เกิดใหม่มีการแสดงออกของ major histocompatibility complex class I (MHC class I) ปริมาณเล็กน้อยถึงปานกลาง และยังอาจพบ membrane attack complex (MAC) deposition บนผนังเซลล์กล้ามเนื้อของเซลล์ที่ยังไม่ตาย

การรักษา (แผนภูมิที่ 6.3)

เนื่องจากไม่มีการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial) และไม่มีชุดผู้ป่วย (case series) ที่มีขนาดใหญ่ รายงานส่วนใหญ่เป็นรายงานผู้ป่วย แนวเวชปฏิบัติที่แพร่หลายที่สุดจึงเป็นแนวเวชปฏิบัติที่ได้จากการประชุมของผู้เชี่ยวชาญ (expert consensus) ซึ่งแนะนำให้เลือกวิธีการรักษาโดยคำนึงถึงความรุนแรงของโรคและภาวะ/โรคร่วมเช่น อายุ การตั้งครรภ์ โรคเบาหวาน โรคปอดอักเสบ (interstitial lung disease) โรคเมเร็ง ภาวะกระดูกพรุน เป็นต้น⁽¹²⁾

Induction therapy: ยาหลักที่เริ่มควรเป็นกลุ่ม corticosteroids ขนาดสูง เช่น prednisolone (0.5-1 mg/kg/day) หรือ methylprednisolone ฉีดทางหลอดเลือดดำในรายที่มีอาการรุนแรง และแนะนำให้เริ่มยากดภูมิชนิดที่สอง เช่น azathioprine (2-3 mg/kg/day) หรือ methotrexate 7.5-25 mg/week ในเวลาไล่เลี่ยกัน เนื่องจากรายงานผู้ป่วยส่วนใหญ่พบว่าการได้ corticosteroids เพียงชนิดเดียวมักควบคุมอาการของโรคไม่ได้ หากผู้ป่วยมีข้อห้ามต่อการใช้อย่างสองชนิดดังกล่าว อาจพิจารณาให้ mycophenolate mofetil 2-3 g/day หากผู้ป่วยมีอาการรุนแรงมาก ซึ่งพิจารณาจากการต้องช่วยหายใจและไม่ตอบสนองต่อการได้ยา corticosteroids ขนาดสูง กล่าวคือ หยุดการใช้เครื่องหรือถอดเครื่องไม่ได้ใน 2 สัปดาห์หลังเริ่มยา ควรพิจารณาให้ rituximab หรือ intravenous immunoglobulin (IVIg)

Maintenance therapy: หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroids และ immunosuppressive agents ควรค่อยๆ ลด ยาในกลุ่ม corticosteroids ลง โดยผู้ป่วยควรได้รับยากดภูมิเป็นเวลาอย่างน้อย 2 ปีหลังจากควบคุมอาการได้ดี

หากผู้ป่วยได้รับยา prednisolone ขนาดที่เหมาะสม (0.5-1 mg/kg/day) ร่วมกับยาในกลุ่ม second line drugs เช่น azathioprine (2-3 mg/kg/day) หรือ methotrexate ในขนาด 7.5-25 mg/week หรือ mycophenolate mofetil 2-3 g/day อย่างน้อย 3 เดือนแล้วแต่ยังมีอาการอ่อนแรง หรือมีปัญหาเรื่องกลืนลำบากต้องใส่สายยางให้อาหาร ควรพิจารณาให้ยาในกลุ่ม third line drugs ได้แก่ rituximab, IVIg, cyclosporine, cyclophosphamide หรือ Etanercept

ในผู้ป่วยอายุน้อย ผู้ป่วยตั้งครรภ์ และผู้ป่วยที่มี anti-HMGCR associated necrotizing myopathy ผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำการใช้ intravenous immunoglobulin (IVIg) เป็นยาหลัก

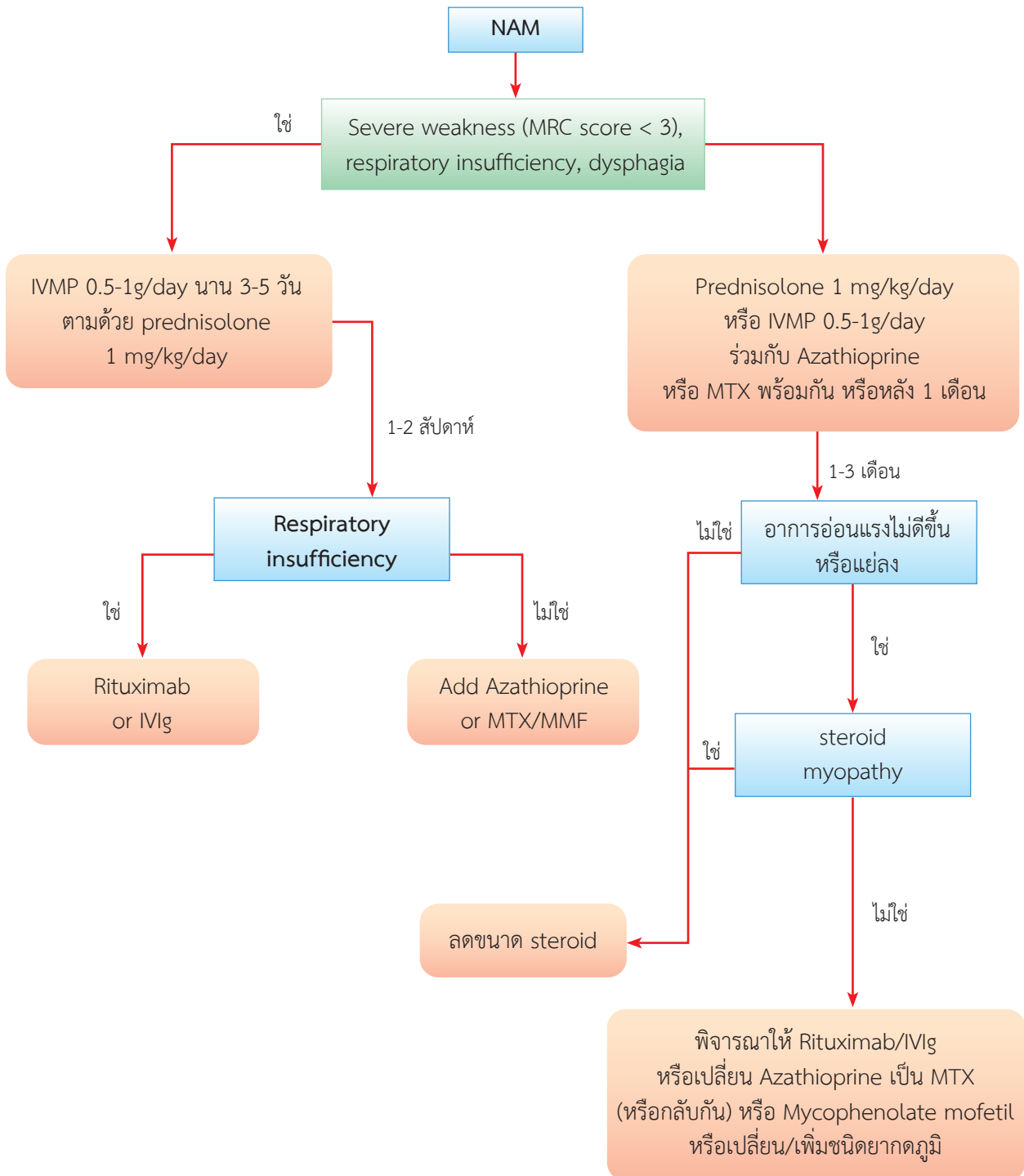


หมายเหตุ

การบริหารยา rituximab ในกลุ่มผู้ป่วย Necrotizing autoimmune myopathy ทำโดยในช่วง Induction period ให้ยาขนาด 750mg/m² (แต่ไม่เกิน 1000 mg) ทางหลอดเลือดดำ จำนวน 2 ครั้ง ห่างกัน 14 วัน หลังจากนั้น ให้ maintenance ด้วยขนาดยา 1000 mg ทุก 6 เดือน พิจารณาไม่ให้ยาครั้งต่อไปหากเมื่อถึงกำหนดผู้ป่วยไม่มีอาการอ่อนแรงแล้วและค่า serum CK กลับมาเป็นปกติ หรือหากพิจารณาว่าเมื่อผู้ป่วยไม่ได้ประโยชน์จากการใช้ยาได้แก่ อาการอ่อนแรงไม่ดีขึ้นเลย



แผนภูมิที่ 6.3 แนวปฏิบัติรักษากล้ามเนื้อชนิด Necrotizing autoimmune myopathy (NAM)



IVMP: Intravenous methylprednisolone

IVIg: intravenous immunoglobulin

*พิจารณาให้ Mycophenolate mofetil หากมีข้อห้าม



4. Antisynthetase syndrome (ASS)

ASS คือกลุ่มอาการที่ตรวจพบแอนติบอดีต่อ aminoacyl transfer RNA (tRNA) synthetases ในเซรัม ทำให้เกิดภาวะ แพ้ภูมิตนเอง ผู้ป่วยอาจมีอาการของกล้ามเนื้ออักเสบ ปอดอักเสบ (interstitial lung disease: ILD) หรือข้ออักเสบ (non-erosive arthritis) ถึงแม้เกณฑ์การวินิจฉัยของ ASS ยังใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของ Bohan and Peter classification⁽¹⁾ หรือตาม the modern ACR/EULAR classification⁽³⁾ ซึ่งจะใช้อาการร่วมกับ DM และ PM ก็ตาม แต่ ASS ก็มีลักษณะของแอนติบอดีและพยาธิวิทยากล้ามเนื้อ (muscle histopathology)⁽⁵⁰⁾ ที่มีลักษณะจำเพาะ ซึ่งระยะหลังๆ จัดเป็นกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบแยกออกมาจาก DM NAM และ PM

อาการและอาการแสดง

อาการกล้ามเนื้ออักเสบ (Myositis)

ผู้ป่วยมักจะมีอาการอ่อนแรงต้นแขน ต้นขา หรือปวดกล้ามเนื้อ ส่วนใหญ่มักมีภาวะเอนไซม์กล้ามเนื้อสูง (CK เฉลี่ยประมาณ 4000) แต่ประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่มี anti-Jo1 เป็นผลบวก อาจจะไม่พบอาการทางกล้ามเนื้อได้ (hypomyopathic or amyopathic) แต่มักจะพบระดับ CK สูง หรือมีความผิดปกติของการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยฯ ซึ่งมักจะแสดงถึงภาวะกล้ามเนื้ออักเสบ (membrane irritability) ซึ่งช่วยในการตัดสินใจเลือกกล้ามเนื้อที่จะใช้ส่งตรวจทาง muscle biopsy นอกจากนี้ muscle MRI ยังช่วยแสดงถึงภาวะกล้ามเนื้อบวม (edema) ช่วยในการเลือกกล้ามเนื้อสำหรับส่งตรวจทางพยาธิวิทยาได้เช่นกัน⁽⁵¹⁾ ดังนั้นผู้ป่วย ASS ทุกรายควรจะส่งตรวจ และติดตามระดับ CK และ/หรือน่าจะส่งตรวจ ไฟฟ้าวินิจฉัยฯ หรือ muscle MRI ถ้าสามารถส่งตรวจได้ เพื่อประเมินอาการของกล้ามเนื้ออักเสบ

โรคปอดอินเตอร์สติเชียล (interstitial lung disease: ILD)

ความชุกพบได้ประมาณร้อยละ 71-81.4 ขึ้นกับการศึกษา⁽⁵²⁻⁵⁴⁾ ซึ่งจะพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่พบแอนติบอดี anti-PL-7 anti-PL-12 และ anti-EJ⁽⁵²⁾ ผู้ป่วยมักจะมาด้วยอาการไอแห้งๆ เจ็บหน้าอก หรือเหนื่อยง่ายเมื่อออกกำลังกาย (physical exercise intolerance) การวินิจฉัยแนะนำให้ใช้ High-resolution computed tomography (HRCT) และ Pulmonary function tests (PFT) (โปรดศึกษาเพิ่มเติมจากแนวเวชปฏิบัติการรักษาด้วยยาในโรคปอดอินเตอร์สติเชียล จากโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในผู้ใหญ่ พ.ศ. 2565)

อาการทางผิวหนัง (Cutaneous manifestations) mechanic hand พบประมาณร้อยละ 16-21 ของผู้ป่วย ASS โดยผื่น (fissured, erythematous, hyperkeratotic eruptions) จะพบมากที่ตามข้อของนิ้ว โดยเฉพาะนิ้วโป้ง จะไม่พบที่หลังมือ หรือฝ่ามือ และสามารถเกิดที่เท้าได้ เรียกว่า “Hiker’s feet” (hyperkeratotic eruptions on the toes and feet) ผื่นอื่นๆ ที่พบได้ ได้แก่ ผื่นแบบผู้ป่วย DM เช่น Gottron's papules, Gottron's sign, heliotrope rash, shawl and holster signs หรือ cuticular hypertrophy

อาการอื่นๆ ที่พบร่วมได้ เช่น arthritis, fever, Raynaud's phenomenon

Pulmonary hypertension พบได้ร้อยละ 7.9 ในผู้ป่วย ASS มักจะเกิดตามหลัง ILD⁽⁵⁵⁾

Polyarthralgia และ polyarthritis พบได้ประมาณร้อยละ 58-70 ของผู้ป่วย ASS⁽⁵¹⁾ ส่วนใหญ่พบแบบ symmetric polyarticular arthritis ถึงประมาณร้อยละ 70 ที่เหลืออาจจะเป็นแบบ oligoarticular หรือ asymmetric arthritis



สำหรับ myocarditis และมะเร็งพบได้น้อย ซึ่งไม่แตกต่างจากประชากรทั่วไป จึงแนะนำให้คัดกรองตามอายุ หรือตามอาการของผู้ป่วย

Autoantibody profiles ในปัจจุบัน มี antibodies ที่สามารถส่งตรวจได้มีประมาณ 6 ชนิด คือ anti-Jo-1, anti-PL12, anti-PL7, anti-EJ, anti-KS, และ anti-OJ ส่วนมากพบเพียงแค่ชนิดเดียว ถ้าพบหลายชนิด มักจะเกิดจากการผิดพลาดทางห้องปฏิบัติการ

Anti-Jo-1 พบได้บ่อยที่สุด ประมาณร้อยละ 60.3⁽⁵¹⁾ อาการส่วนใหญ่ พบอาการทางกล้ามเนื้อ และข้ออักเสบเด่น และมีพยากรณ์โรคที่ดีกว่าแอนติบอดีชนิดอื่นๆ ในกลุ่ม ASS

Anti-PL7 และ anti-PL12 ส่วนมากมักมีอาการ isolated ILD เด่น และพยากรณ์โรคไม่ค่อยดี

Anti-OJ ส่วนมากจะตรวจได้ดีที่สุดด้วยวิธี immunoprecipitation ซึ่งตรวจไม่ได้ในห้องปฏิบัติการทั่วไป อาการส่วนใหญ่พบ ILD (90%) myositis (75%) พบมีระดับ CK ที่สูง และมักพบมีอาการอ่อนแรงมากได้⁽⁵¹⁾

Anti-Ro52 เป็นแอนติบอดีที่เรียกว่า myositis associated antibody ซึ่งพบร่วมได้กับแอนติบอดีชนิดอื่นๆ โดยเฉพาะ anti-Jo1 ซึ่งมักสัมพันธ์กับโรคที่รุนแรงมากขึ้น ทั้งอาการทางปอด กล้ามเนื้อและข้อ⁽⁵¹⁾

ดังนั้น แนะนำให้ส่งตรวจ MSA และ MAA ทุกรายในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะกล้ามเนื้ออักเสบ หรือ ILD ที่ไม่ทราบสาเหตุ

การวินิจฉัยโรค อาจจะใช้เกณฑ์การวินิจฉัย Connor's หรือ Solomon's criteria ก็ได้ ดังตารางที่ 6.4

ตารางที่ 6.4 Connor's และ Solomon's criteria (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 51)

Connors et al., 2010	Solomon et al., 2011
Antisynthetase antibody* ร่วมกับอาการหรืออาการแสดงอย่างน้อย 1 ข้อดังต่อไปนี้	Antisynthetase antibody* ร่วมกับ 2 major หรือ 1 major และอย่างน้อย 2 minor criteria
Myositis by Bohan and Peter criteria	Major criteria: Myositis by Bohan and Peter criteria
Interstitial lung disease (ILD) not explained by other causes	ILD not explained by other causes
Arthritis	Minor criteria: Arthritis
Unexplained, persistent fever	Raynaud's phenomenon
Raynaud's phenomenon	Mechanic's hands
Mechanic's hands	

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

แนะนำให้ส่งตรวจดังต่อไปนี้

- CBC, liver function test, renal function test, CK, LDH
- Anti-aminoacyl tRNA synthetase (anti-ARS) ถ้าสามารถส่งตรวจได้ แนะนำให้ส่งตรวจ เพราะช่วยในการวินิจฉัย และบอกพยากรณ์โรคได้ โดยเฉพาะโอกาสที่สัมพันธ์กับ ILD หรือมะเร็งในแต่ละแอนติบอดี^(54, 56) และยังช่วยจำแนกโรคกล้ามเนื้ออื่นๆร่วมด้วย ถ้าแปลผลร่วมกับการอาการทางคลินิก



- การตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยฯ ถ้าสามารถส่งตรวจได้ แนะนำให้ส่งตรวจ เพราะช่วยในการยืนยันรอยโรคว่าอาการอ่อนแรง เกิดจากกล้ามเนื้อ ยกเว้นระดับ CK ที่สูงมากๆ หรือสามารถทำ muscle MRI ได้ อาจจะไม่ทำ
- Muscle biopsy เป็นการตรวจมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้ออักเสบ ถ้าสามารถส่งตรวจได้ **แนะนำให้ส่งตรวจ** เพราะช่วยในการยืนยันการวินิจฉัย ซึ่งมีลักษณะเฉพาะในพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อในกลุ่ม ASS⁽⁸⁾ แต่ถ้าอาการทางคลินิกและผล Anti-aminoacyl tRNA synthetase (anti-ARS) เข้าได้กับ ASS อาจจะต้องทำได้⁽⁵⁷⁾

การรักษา

ส่วนมากหลักฐานมักจะเป็น retrospective or uncontrolled trials ซึ่งข้อมูลส่วนใหญ่มาจากผู้ป่วย IIM ชนิดอื่นๆ เช่น DM PM โดยการรักษาเน้นตามอวัยวะที่ผิดปกติ เช่น ปอด กล้ามเนื้อ หรือข้อ

การรักษาทั่วไป (General management) แนะนำให้ประเมินและส่งตรวจตามอวัยวะที่ผิดปกติ

Predominant ILD แนะนำศึกษาเพิ่มเติมตามแนวการรักษาโรคปอดอินเตอร์สติเชียล จากโรคกล้ามเนื้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในผู้ใหญ่ พ.ศ. 2565

Predominant myositis

• Initial treatment

Prednisolone 1 mg/kg/day สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการอ่อนแรงจากกล้ามเนื้ออักเสบหรือ methylprednisolone 1 g ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 3-5 วัน สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง หรือมีอาการหลายระบบ และค่อยๆ ลดขนาด prednisolone หลังจากอาการผู้ป่วยฟื้นตัว หรือ CK ลดลงกลับมาสู่ระดับปกติ ซึ่งมักต้องใช้เวลาหลายเดือน การลดยา prednisolone (tapering) ให้ลดลง 5-10 mg/month จนกระทั่ง 20 mg/day จากนั้นค่อยๆ ลดขนาดลง 2.5-5 mg/month โดยดูตามกำลังกล้ามเนื้อ และระดับ CK

• Maintenance treatment

ในผู้ป่วยที่มีอาการน้อย ถึงปานกลาง แนะนำให้ immunosuppressant ควบคู่ไปพร้อมกับ prednisolone⁽⁵⁰⁾ โดยมีให้เลือกดังต่อไปนี้

- azathioprine (goal 150 mg daily)
- mycophenolate mofetil (goal 1000-1500 mg twice daily)

หลีกเลี่ยงการให้ Methotrexate เนื่องจากอาจเกิด drug-induced pneumonitis และไม่มีหลักฐานสนับสนุนว่ามีประสิทธิผล

- IVIg^(51,58) หรือ cyclophosphamide⁽⁵⁹⁾ หรือ rituximab^(51,60) อาจจะมีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการที่รุนแรง หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน ช่วยเพิ่มกำลังของกล้ามเนื้อ และ ILD ให้ดีขึ้นและลดระดับ CK ได้

Non-pharmacologic แนะนำการออกกำลังกาย (exercise) เนื่องจากช่วยลดภาวะการอักเสบ และพังผืดในกล้ามเนื้อได้ ดังนั้นแนะนำให้ปรึกษากายภาพบำบัดเพื่อฝึก aerobic exercise program⁽⁶¹⁾



การนัดติดตามการรักษา (follow up)

- ควรนัดมาตรวจอย่างน้อยที่ 3, 6, 12 เดือน
- ควรติดตามกำลังของกล้ามเนื้อ (motor power) และ ระดับ CK เป็นระยะ
- น่าจะตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยฯ หรือ muscle MRI ถ้าผู้ป่วยยังคงอ่อนแรง แม้ให้การรักษาเต็มที่แล้ว

5. Inflammatory myopathy associated with overlap syndromes (overlap myositis)

โรคกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน (IIM) เป็นภาวะที่พบน้อยเพียง 1:100000 ประชากร โดยพบในเพศหญิงมากกว่าชาย (2:1) โดยพบว่าประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยสามารถเกิดคาบเกี่ยวกับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease) ชนิดอื่นๆ หรือที่เรียกว่า overlap myositis⁽⁶²⁻⁶⁴⁾ โดยนิยามของ overlap myositis หมายถึง

1) ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยของภาวะ IIM ร่วมกับ connective tissue diseases ชนิดอื่น โรคที่พบบ่อยได้แก่ systemic sclerosis (SSc), systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), mixed connective tissue disease (MCTD) และ Sjogren syndrome (SjS)

2) ผู้ป่วยมีภาวะ myositis ร่วมกับ clinical overlap feature อย่างน้อย 1 อย่าง และ/หรือ ตรวจพบ myositis-associated antibodies⁽⁶⁵⁾

a. clinical overlap features ได้แก่ polyarthritis, Raynaud phenomenon, sclerodactyly, scleroderma ที่บริเวณข้อ metacarpophalangeal, scleroderma calcinosis ที่นิ้วมือ, lower esophagus หรือ small-bowel dysmotility, diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO) น้อยกว่าร้อยละ 70 ของ normal predicted value, interstitial lung disease จาก chest radiogram หรือ CT scan, discoid lupus, ตรวจพบ anti-native DNA antibodies ร่วมกับ hypocomplementemia เป็นต้น

b. myositis-associated antibodies เช่น anti-Ku, anti-PM/Scl, anti-Ro antibodies (SSA), anti-La antibody, anti-U1-RNP เป็นต้น⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾

โดยจากลักษณะอาการและอาการแสดงทางคลินิก รวมทั้งผลการตรวจ MAA สามารถแบ่งกลุ่มของโรค overlap myositis ได้ดังนี้^(63, 64, 68-70)

- Polymyositis/scleroderma (PM/Scl) syndrome เป็นโรคกลุ่ม overlap myositis ที่พบบ่อยที่สุด (5-43%) ซึ่งมีลักษณะจำเพาะทางคลินิกได้แก่ Raynaud's phenomenon, มีการหนาและแข็งตัวของผิวหนัง (scleroderma), ภาวะอักเสบของกล้ามเนื้อ (myositis), เส้นเอ็น (tendinitis) และข้อ (arthritis) นอกจากนี้ยังสามารถพบภาวะปอดอักเสบ (ILD) และ esophageal dysmotility ได้ประมาณร้อยละ 32-78 ของผู้ป่วย ซึ่งภาวะกล้ามเนื้ออักเสบในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะมีอาการไม่รุนแรง และมีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ CK ได้เล็กน้อย โดย MAA ที่มักพบในภาวะนี้ได้แก่ anti-Ku, anti-PM/Scl และ anti-U3-RNP antibodies

- Mixed connective tissue disease (MCTD) หรือโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันแบบผสม เป็นโรคที่ผู้ป่วยมีอาการอย่างน้อย 3 อย่าง ดังต่อไปนี้ได้แก่ ข้ออักเสบ นิ้วมือแข็งตึง (sclerodactyly) มือบวม (puffy hand) กล้ามเนื้ออักเสบ หรือ Raynaud's phenomenon ร่วมกับ ตรวจพบแอนติบอดีชนิด anti-U1 ribonucleoprotein (anti-U1 RNP)



- Systemic lupus erythematosus (SLE) with overlap myositis โดยสามารถพบภาวะกล้ามเนื้ออักเสบได้ประมาณร้อยละ 2.6 ในผู้ป่วย SLE ซึ่งมักจะพบในผู้ป่วยอายุน้อย และมีความสัมพันธ์กับภาวะ active SLE อย่างไรก็ดีตามยังไม่พบ autoantibody จำเพาะต่อภาวะนี้⁽⁷⁰⁾
- Rheumatoid arthritis (RA) with overlap myositis สามารถพบภาวะกล้ามเนื้ออักเสบได้ประมาณร้อยละ 5-13 และมีความสัมพันธ์กับภาวะ active disease⁽⁷¹⁾
- Sjogren syndrome with overlap myositis สามารถพบภาวะกล้ามเนื้ออักเสบได้ประมาณร้อยละ 3 โดยมักเป็น subclinical myositis ร่วมกับอาจตรวจพบ anti-Ro/SSA และ anti-La/SSB antibodies

การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ

นอกจากอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับกลุ่มโรคนี้แล้วนั้น การตรวจทาง serology ได้แก่ myositis associated antibodies เป็นการตรวจสำคัญสำหรับวินิจฉัยโรคนี้ โดยชนิดของ antibody จะมีความสัมพันธ์กับอาการและอาการแสดงของโรค (ตารางที่ 6.1) นอกจากนี้การส่งตรวจทาง serology อื่นๆ เช่น antinuclear antibody (ANA), anti-double stranded (anti-dsDNA) antibody หรือ rheumatoid factor ก็มีความสำคัญในการตรวจหาโรค connective tissue ที่พบร่วมกับภาวะกล้ามเนื้ออักเสบ

การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการที่มีบทบาทสำคัญในการวินิจฉัยโรค โดยพบว่าระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อ CK มักจะสูงขึ้นกว่าปกติเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังอาจพบการเพิ่มขึ้นของ inflammatory markers เช่น erythrocyte sedimentation rate (ESR) หรือ C-reactive protein (CRP)

อาจพิจารณาส่งตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อ (muscle biopsy) โดยลักษณะที่พบมักจะเป็นกล้ามเนื้ออักเสบแบบไม่จำเพาะกับชนิดของโรค (non-specific myositis) คือพบเซลล์กล้ามเนื้อตายและเซลล์กล้ามเนื้อเกิดใหม่ (necrotic and regenerating process) แต่ไม่พบลักษณะที่เข้าได้กับโรค Dermatomyositis หรือ Polymyositis ได้แก่ perifascicular atrophy หรือ lymphocytic cell infiltration

ควรพิจารณาส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในกรณีที่สงสัยว่ามีอาการและอาการแสดงของอวัยวะในระบบอื่นๆ เช่น

- ระบบการหายใจ: Chest X-Ray หรือ high resolution CT scan และ pulmonary function test
- ระบบหัวใจและหลอดเลือด: echocardiogram และ electrocardiography
- ระบบทางเดินอาหาร: barium swallowing test, esophageal manometry หรือ upper gastrointestinal endoscopy



ตารางที่ 6.5 ความสัมพันธ์ระหว่าง Myositis associated antibodies กับอาการและอาการแสดง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 64 และ 72)

ชนิดของ Myositis-associated antibodies	Connective tissue disease ที่พบร่วม	อาการและอาการแสดงทางคลินิกในระบบอื่นๆ	ลักษณะทางพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อ
Anti-PM/Scl	Scleroderma	mechanic's hands, calcinosis, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly, ILD esophageal dysmotility	Non-specific myositis
Anti-Ku	Scleroderma	ILD, arthritis, esophageal dysmotility, Raynaud's phenomenon	Non-specific myositis
Anti-U1snRNP	Mixed connective tissue disease (MCTD)	systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Raynaud's phenomenon, puffy fingers, polyarthritis, interstitial lung disease, pleuritis, pericarditis, esophageal dysmotility, nervous system manifestations, pulmonary arterial hypertension	Non-specific myositis
Anti-U3-RNP	Scleroderma	ILD, arthritis, esophageal dysmotility, Raynaud's phenomenon	Non-specific myositis
Anti-Ro	Sjogren' syndrome	Sicca's symptoms	Non-specific myositis
Anti-La	Sjogren' syndrome	Sicca's symptoms	Non-specific myositis

การรักษา (แผนภูมิที่ 6.2)

เนื่องจากไม่มีการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) จึงยังไม่มีแนวเวชปฏิบัติที่เป็นมาตรฐาน อย่างไรก็ตาม แนะนำให้เลือกวิธีการรักษาโดยคำนึงถึงความรุนแรงของโรคและภาวะแทรกซ้อนในระบบอวัยวะอื่นๆ ร่วมด้วย⁽¹³⁾

Induction therapy

- แนะนำให้รักษาด้วย prednisolone ขนาด 0.5-1 mg/kg/day เป็นเวลา 4-6 สัปดาห์
 - ควรหลีกเลี่ยงการรักษาด้วยยา prednisolone ขนาดสูง (มากกว่า 0.5 mg/kg/day) ในผู้ป่วย systemic sclerosis with overlap myositis เนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะ scleroderma renal crisis
- หากผู้ป่วยมีอาการรุนแรงมากหรือมีอาการร่วมในระบบอื่นรุนแรงอาจพิจารณาใช้
 - Methylprednisolone ทางหลอดเลือด ในขนาด 1 g/day เป็นเวลา 3-5 วัน แล้วต่อด้วยการให้ยา prednisolone ในขนาด 1 mg/kg/day ทางปาก
 - Intravenous immunoglobulin (IVIG) ขนาด 2 g/kg ทุก 1-2 เดือน

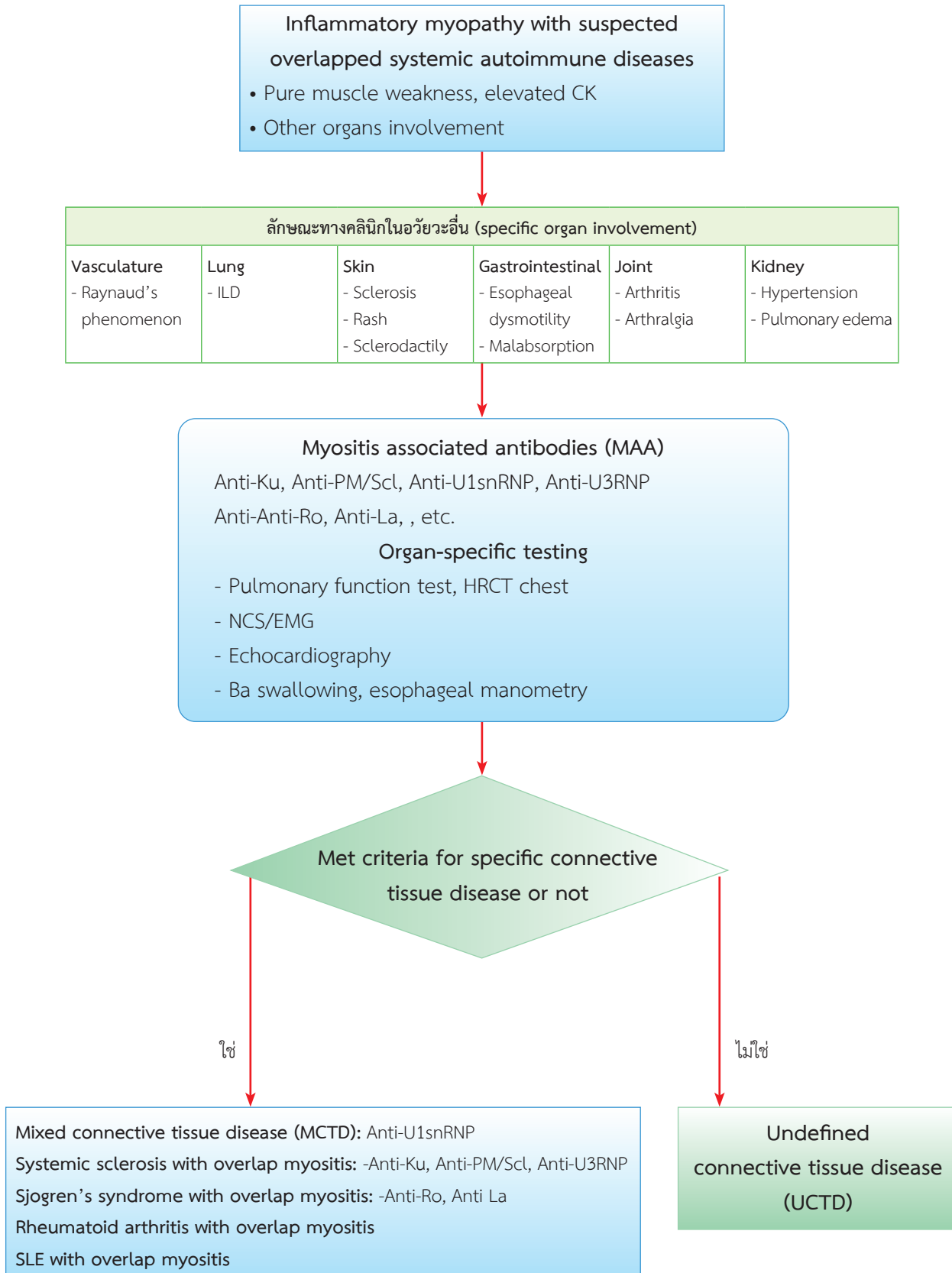


Maintenance therapy

- หลังให้การรักษาด้วย prednisolone ขนาดสูงประมาณ 0.5-1 mg/kg/day เป็นเวลา 4-6 สัปดาห์ ค่อยๆ พิจารณาลดขนาดยา prednisolone ลงช้าๆ โดยประเมินจากการตอบสนองของผู้ป่วย
- ในกรณีที่ไม่มีตอบสนองต่อการรักษา หรือมีข้อห้ามของการใช้ corticosteroids อาจพิจารณาใช้ยากดภูมิชนิดอื่นๆ ร่วมด้วยเช่น
 - o Methotrexate ขนาดเริ่มต้น 7.5 mg/week และสามารถปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นทีละ 5 mg/week ตามการตอบสนองของผู้ป่วย โดยขนาดยาสูงสุดที่ใช้คือ 25 mg/week
 - o Azathioprine ขนาดเริ่มต้น 25-50 mg/day ปรับขนาดเพิ่มครั้งละ 25-50 mg ทุก 2-4 สัปดาห์ จนถึงระดับสูงสุดไม่เกิน 2-3 mg/kg/day
 - o Mycophenolate mofetil ขนาด 1-3 g/day
- หากผู้ป่วยมีอาการรุนแรงมากหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroids ในขนาดสูง หรือยากดภูมิชนิดอื่นๆ อาจพิจารณาใช้
 - o Intravenous immunoglobulin (IVIG) ขนาด 2g/kg ทุก 1-2 เดือน
 - o Rituximab ขนาดที่ใช้ 375 mg/m² ทางหลอดเลือดดำ อาทิตย์ละครั้ง ติดต่อกัน 4 อาทิตย์ หรือ 750 mg/m² ทางหลอดเลือดดำ 2 ครั้ง ห่างกัน 2 สัปดาห์



แผนภูมิที่ 6.4 แนวทางการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อเนื้ออักเสบที่คาบเกี่ยวกับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน





ตารางที่ 6.6 สรุปแนวทางเวชปฏิบัติโรคกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติจากภูมิคุ้มกันในผู้ใหญ่

การวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติจากภูมิคุ้มกัน
1. ในการวินิจฉัยและแบ่งประเภทของโรคกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน สามารถใช้ได้ทั้งเกณฑ์การวินิจฉัยของ Bohan และ Peter (ค.ศ. 1975) หรือ เกณฑ์การวินิจฉัยของ Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups (ค.ศ. 2017)
2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อสนับสนุนการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกันควรประกอบด้วย - ค่าเอ็นไซม์กล้ามเนื้อ (เช่น creatine kinase) - การตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยของเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ - การตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ ตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อวินิจฉัยแยกจากโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ เช่น โรคติดเชื้อ สาเหตุจากยาและสารพิษ โรคพันธุกรรม และโรคต่อมไร้ท่อ
3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อสนับสนุนการวินิจฉัยและแยกประเภทของโรคกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน สามารถส่งตรวจเพิ่มเติมเมื่อการวินิจฉัยจากอาการทางคลินิก และผลการส่งตรวจเบื้องต้นยังไม่สามารถวินิจฉัยหรือแยกประเภทของโรคได้ชัดเจนและผู้ป่วยอยู่ในสถานพยาบาลที่สามารถทำการตรวจเพิ่มเติมได้ ประกอบด้วย - Myositis-specific antibodies (MSA) และ myositis-associated antibodies (MAA) - การตัดชิ้นกล้ามเนื้อเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา - การตรวจทางรังสีวิทยาของกล้ามเนื้อ
4. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม เพื่อการวินิจฉัยโรคที่เกิดร่วมกับโรคกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน สามารถส่งตรวจเพิ่มเติมในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกันประเภทที่มีข้อบ่งชี้และผู้ป่วยอยู่ในสถานพยาบาลที่สามารถทำการตรวจเพิ่มเติมได้ ประกอบด้วย - การตรวจหาภาวะ interstitial lung disease ในผู้ป่วย โรคกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน ชนิดที่มีโอกาสเกิด interstitial lung disease ร่วมด้วยได้บ่อย - การตรวจคัดกรองหาโรคมะเร็ง ใน IIM ชนิดที่มีโอกาสเกิดร่วมกับโรคมะเร็งได้บ่อย - การส่งตรวจหาโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease) ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออักเสบบางชนิด



การรักษาด้วยยา				
คำแนะนำ	ระดับคำแนะนำ	น้ำหนักของหลักฐาน	ระดับสถานพยาบาล	เอกสารอ้างอิง
5. การรักษาเบื้องต้นของกล้ามเนื้ออักเสบชนิด DM PM NAM ASS หรือ OM ในผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง ควรจะใช้ prednisolone 1 mg/kg/day เป็นลำดับแรก โดยให้ยา corticosteroids ขนาดสูงเป็นเวลา 3-4 สัปดาห์แล้วค่อยๆ ลดขนาดของยาลง เมื่อผู้ป่วยเริ่มมีอาการดีขึ้น โดยเมื่อลดขนาดยาแล้ว ผู้ป่วยควรได้ยา corticosteroids ขนาดต่ำร่วมกับยากดภูมิหรือยากดภูมิในขนาดต่ำ ต่อเนื่องในระยะเวลา 6 เดือนถึง 2 ปี เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค			T, S	21-25
DM PM และ NAM	I	B		
ASS และ OM	I	C		
6. การรักษาเบื้องต้นของกล้ามเนื้ออักเสบชนิด DM PM NAM ASS หรือ OM ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง หรือมีอาการร่วมในระบบอื่นรุนแรง ควรจะใช้ methylprednisolone 0.5-1 g ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 3-5 วันเป็นลำดับแรก			T, S	21-25
DM PM NAM ASS และ OM	I	C		
7. การประเมินการตอบสนองต่อการรักษา เพื่อพิจารณาลดขนาดยา ใช้การประเมินอาการทางคลินิก ได้แก่ อาการอ่อนแรงและการกลืนดีขึ้น ทำกิจวัตรประจำวันได้ดีขึ้น ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ค่าของเอนไซม์กล้ามเนื้อลดลง			T, S	
DM PM NAM ASS และ OM	I	C		
8. ในผู้ป่วยกล้ามเนื้ออักเสบชนิด DM PM NAM ASS หรือ OM ที่ไม่ตอบสนองต่อยา corticosteroids หรือมีอาการรุนแรงเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว หรือมีอาการหายใจล้มเหลวจากกล้ามเนื้ออ่อนแรง มีปัญหาในการกลืนอาหาร สามารถพิจารณาใช้ยา IVIg โดยใช้ขนาด 2 g/kg แบ่งให้ 2-5 วัน และพิจารณาให้ยา IVIg ซ้ำทุก 1 เดือน จนกว่าจะสามารถควบคุมอาการของโรคได้ดี			T	34-40, 51, 58
DM	I	A		
PM	I	B		
NAM ASS และ OM	I	C		



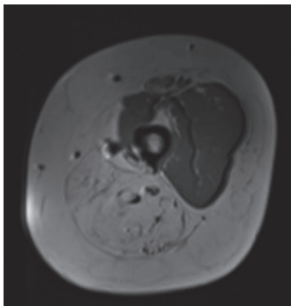
คำแนะนำ	ระดับ คำแนะนำ	น้ำหนักของ หลักฐาน	ระดับสถาน พยาบาล	เอกสาร อ้างอิง
9. ผู้ป่วยกล้ามเนื้ออักเสบชนิด DM PM NAM ASS หรือ OM ในช่วงการรักษาแบบต่อเนื่อง (Maintenance) แนะนำให้ Steroid-sparing agents เช่น azathioprine, mycophenolate mofetil, methotrexate หรือ cyclosporin ควบคู่ไปกับยา corticosteroid เนื่องจากโรคต้องการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันเพียงชนิดเดียว และลดการกำเริบของโรคระหว่างถอนยา corticosteroids			T	26-33, 50
DM และ PM	I	B		
NAM ASS และ OM	I	C		
10. ผู้ป่วยกล้ามเนื้ออักเสบชนิด DM PM NAM ASS หรือ OM ที่ไม่ตอบสนองต่อยา corticosteroids และ IVIg พิจารณาใช้ยา rituximab โดยให้ในขนาด 1g ทุก 2 สัปดาห์ ทั้งหมด 2 ครั้ง อาจจะทำให้อาการทางกล้ามเนื้ออักเสบและ ปอดอักเสบติดเชื้อลดลงได้ และอาจให้ยาซ้ำทุก 6 เดือน เพื่อป้องกันการกำเริบของโรค			T	41-44, 51, 60
DM และ PM	II	B		
NAM ASS และ OM	I	C		



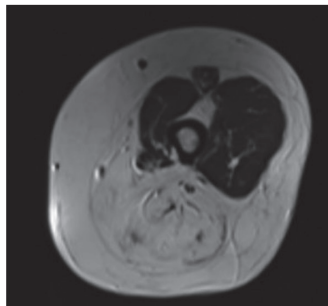
ภาคผนวก บทที่ 6

ภาคผนวกที่ 6.1 การตรวจกล้ามเนื้อด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า

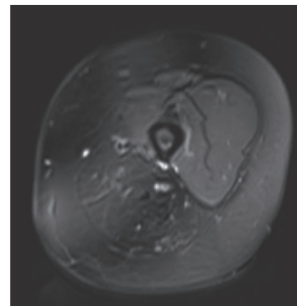
การตรวจเอกซเรย์แม่เหล็กกล้ามเนื้อ (muscle MRI) เป็นการตรวจเพื่อดูภาวะกล้ามเนื้อบวม (muscle edema) โดยส่งตรวจ T1W, T2W และ T2-weighted short-tau inversion recovery (T2W-STIR) โดยการกดสัญญาณไขมันด้วย T2W-STIR ทำให้แยกระหว่างไขมันแทรกในกล้ามเนื้อ กับกล้ามเนื้อบวมได้ ซึ่งตำแหน่งกล้ามเนื้อบวมเป็นตำแหน่งที่เหมาะสมในการตัดชิ้นกล้ามเนื้อส่งทางพยาธิวิทยา โดยทั่วไปอาจจะตรวจที่ต้นขาสองข้าง หรือต้นแขนสองข้าง บริเวณตำแหน่งที่พิจารณาจะตัดชิ้นกล้ามเนื้อ



T1W



T2W



T2W-STIR



เอกสารอ้างอิง

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). The New England journal of medicine. 1975;292(7):344-7.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). The New England journal of medicine. 1975;292(8):403-7.
3. Lundberg IE, TjÄrnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. Annals of the rheumatic diseases. 2017;76(12):1955-64.
4. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. The New England journal of medicine. 2015; 372(18):1734-47.
5. Ernste FC, Reed AM. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. Mayo Clinic proceedings. 2013;88(1): 83-105.
6. Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. Journal of neuromuscular diseases. 2018;5(2):109-29.
7. Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. Nature reviews Rheumatology. 2018;14(5):269-78.
8. Tanboon J, Uruha A, Stenzel W, Nishino I. Where are we moving in the classification of idiopathic inflammatory myopathies? Current opinion in neurology. 2020;33(5):590-603.
9. Dalakas MC. Inflammatory myopathies: update on diagnosis, pathogenesis and therapies, and COVID-19-related implications. Acta myologica : myopathies and cardiomyopathies : official journal of the Mediterranean Society of Myology. 2020;39(4):289-301.
10. Tanboon J, Inoue M, Saito Y, Tachimori H, Hayashi S, Noguchi S, et al. Dermatomyositis: Muscle Pathology According to Antibody Subtypes. Neurology. 2022;98(7):e739-e49.
11. Tanboon J, Inoue M, Hirakawa S, Tachimori H, Hayashi S, Noguchi S, et al. Muscle pathology of antisynthetase syndrome according to antibody subtypes. medRxiv. 2022:2022.04.25.22274260.
12. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W. 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14-16 October 2016. Neuromuscular disorders : NMD. 2018;28(1):87-99.
13. Fischer N, Preuße C, Radke J, Pehl D, Allenbach Y, Schneider U, et al. Sequestosome-1 (p62) expression reveals chaperone-assisted selective autophagy in immune-mediated necrotizing myopathies. Brain pathology (Zurich, Switzerland). 2020;30(2):261-71.
14. Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W, Boyer O. Immune-mediated necrotizing myopathy: clinical features and pathogenesis. Nature reviews Rheumatology. 2020;16(12):689-701.



15. Rose MR. 188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2-4 December 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2013;23(12):1044-55.
16. Lloyd TE, Mammen AL, Amato AA, Weiss MD, Needham M, Greenberg SA. Evaluation and construction of diagnostic criteria for inclusion body myositis. *Neurology*. 2014;83(5):426-33.
17. Greenberg SA. Pathogenesis of inclusion body myositis. *Current opinion in rheumatology*. 2020;32(6):542-7.
18. Milone M. Diagnosis and Management of Immune-Mediated Myopathies. *Mayo Clinic proceedings*. 2017;92(5):826-37.
19. Femia AN, Vleugels RA, Callen JP. Cutaneous dermatomyositis: an updated review of treatment options and internal associations. *American journal of clinical dermatology*. 2013;14(4):291-313.
20. Mammen AL, Allenbach Y, Stenzel W, Benveniste O. 239th ENMC International Workshop: Classification of dermatomyositis, Amsterdam, the Netherlands, 14-16 December 2018. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2020;30(1):70-92.
21. Dalakas MC. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. *Nature reviews Rheumatology*. 2010;6(3):129-37.
22. Dalakas MC. Immunotherapy of inflammatory myopathies: practical approach and future prospects. *Current treatment options in neurology*. 2011;13(3):311-23.
23. Distad BJ, Amato AA, Weiss MD. Inflammatory myopathies. *Current treatment options in neurology*. 2011;13(2):119-30.
24. Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmunity reviews*. 2011;11(1):6-13.
25. van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Haan RJ, Algra A, van der Tweel I, van der Pol WL, et al. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomised clinical trial. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2010;20(6):382-9.
26. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EH. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;2012(8):Cd003643.
27. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, Ilstrup DM, Engel AG. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Annals of internal medicine*. 1980;92(3):365-9.
28. Jal M, Y W, S S, Brf L. Randomised double blind trial of methotrexate and steroids compared with azathioprine and steroids in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy. (ABN Abstracts). *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2002;73:222.
29. Vencovský J, Jarosová K, Macháček S, Studýnková J, Kafková J, Bartýnková J, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2000;29(2):95-102.



30. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, Sherman JB, Gourley MF, Leff RL, et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis and rheumatism*. 1998;41(3):392-9.
31. Kotani T, Makino S, Takeuchi T, Kagitani M, Shoda T, Hata A, et al. Early intervention with corticosteroids and cyclosporin A and 2-hour postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(2):254-9.
32. Kotani T, Takeuchi T, Makino S, Hata K, Yoshida S, Nagai K, et al. Combination with corticosteroids and cyclosporin-A improves pulmonary function test results and chest HRCT findings in dermatomyositis patients with acute/subacute interstitial pneumonia. *Clinical rheumatology*. 2011;30(8):1021-8.
33. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2005;44(3):386-9.
34. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *The New England journal of medicine*. 1993;329(27):1993-2000.
35. Danieli MG, Pettinari L, Moretti R, Logullo F, Gabrielli A. Subcutaneous immunoglobulin in polymyositis and dermatomyositis: a novel application. *Autoimmunity reviews*. 2011;10(3):144-9.
36. Miyasaka N, Hara M, Koike T, Saito E, Yamada M, Tanaka Y. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Modern rheumatology*. 2012;22(3):382-93.
37. Marie I, Menard JF, Hatron PY, Hachulla E, Mouthon L, Tiev K, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis care & research*. 2010;62(12):1748-55.
38. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, Genereau T, Simon A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(2):467-74.
39. Danieli MG, Malcangi G, Palmieri C, Logullo F, Salvi A, Piani M, et al. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(1):37-41.
40. Danieli MG, Calcabrini L, Calabrese V, Marchetti A, Logullo F, Gabrielli A. Intravenous immunoglobulin as add on treatment with mycophenolate mofetil in severe myositis. *Autoimmunity reviews*. 2009;9(2):124-7.
41. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(2):314-24.



42. Aggarwal R, Bandos A, Reed AM, Ascherman DP, Barohn RJ, Feldman BM, et al. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2014;66(3):740-9.
43. Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, Mammen A, Christopher-Stine L. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis care & research*. 2010;62(9):1328-34.
44. Fasano S, Gordon P, Hajji R, Loyo E, Isenberg DA. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: a review. *Rheumatology* (Oxford, England). 2017;56(1):26-36.
45. Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, Ogata A, Kishimoto T, Tanaka T. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology* (Oxford, England). 2011;50(7):1344-6.
46. Zong M, Dorph C, Dastmalchi M, Alexanderson H, Pieper J, Amoudruz P, et al. Anakinra treatment in patients with refractory inflammatory myopathies and possible predictive response biomarkers: a mechanistic study with 12 months follow-up. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(5):913-20.
47. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Annals of neurology*. 2011;70(3):427-36.
48. Takada K BS, Furie R, Oddis C, Mojcik C, Bombara M, et al40. Takada K, Bookbinder S, Furie R, Oddis C, Mojcik C, Bombara M,. A pilot study of eculizumab in patients with dermatomyositis. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(Suppl):S489.
49. Paudyal A, Zheng M, Lyu L, Thapa C, Gong S, Yang Y, et al. JAK-inhibitors for dermatomyositis: A concise literature review. *Dermatologic therapy*. 2021;34(3):e14939.
50. Noguchi E, Uruha A, Suzuki S, Hamanaka K, Ohnuki Y, Tsugawa J, et al. Skeletal Muscle Involvement in Antisynthetase Syndrome. *JAMA neurology*. 2017;74(8):992-9.
51. Marco JL, Collins BF. Clinical manifestations and treatment of antisynthetase syndrome. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2020;34(4):101503.
52. Opinc AH, Makowska JS. Antisynthetase syndrome - much more than just a myopathy. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2021;51(1):72-83.
53. Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, Wedderburn LR, Diederichsen LP, Schmidt J, et al. The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(1):30-9.
54. Cavagna L, Trallero-Araguás E, Meloni F, Cavazzana I, Rojas-Serrano J, Feist E, et al. Influence of Antisynthetase Antibodies Specificities on Antisynthetase Syndrome Clinical Spectrum Time Course. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(11).
55. Hervier B, Meyer A, Dieval C, Uzunhan Y, Devilliers H, Launay D, et al. Pulmonary hypertension in antisynthetase syndrome: prevalence, aetiology and survival. *The European respiratory journal*. 2013;42(5):1271-82.



56. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48(6): 607-12.
57. McGrath ER, Doughty CT, Amato AA. Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2018;15(4):976-94.
58. de Souza FHC, de Araújo DB, Vilela VS, Bezerra MC, Simões RS, Bernardo WM, et al. Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the treatment of systemic autoimmune myopathies. *Advances in Rheumatology*. 2019;59(1):6.
59. Ge Y, Peng Q, Zhang S, Zhou H, Lu X, Wang G. Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review. *Clinical rheumatology*. 2015;34(1):99-105.
60. Nalotto L, Iaccarino L, Zen M, Gatto M, Borella E, Domenighetti M, et al. Rituximab in refractory idiopathic inflammatory myopathies and antisynthetase syndrome: personal experience and review of the literature. *Immunologic research*. 2013;56(2-3):362-70.
61. Alexanderson H. Physical exercise as a treatment for adult and juvenile myositis. *Journal of internal medicine*. 2016;280(1):75-96.
62. Vánicsa A, Gergely L, Ponyi A, Lakos G, Németh J, Szodoray P, et al. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in overlap myositis in comparison to primary dermatopolymyositis: Relevance for clinical classification: retrospective study of 169 patients. *Joint bone spine*. 2010;77(2):125-30.
63. Miller J PJ. Overlap Syndromes in Inflammatory Myopathies. *Current Treatment Options in Rheumatology*. 2017;3(4)::289-98.
64. Fredi M, Cavazzana I, Franceschini F. The clinico-serological spectrum of overlap myositis. *Current opinion in rheumatology*. 2018;30(6):637-43.
65. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senécal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine*. 2005;84(4):231-49.
66. Cavagna L, Nuño L, Scirè CA, Govoni M, Longo FJL, Franceschini F, et al. Clinical Spectrum Time Course in Anti Jo-1 Positive Antisynthetase Syndrome: Results From an International Retrospective Multicenter Study. *Medicine*. 2015;94(32):e1144.
67. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(3):363-73.
68. Nuño-Nuño L, Joven BE, Carreira PE, Maldonado-Romero V, Larena-Grijalba C, Llorente Cubas I, et al. Overlap myositis, a distinct entity beyond primary inflammatory myositis: A retrospective analysis of a large cohort from the REMICAM registry. *International journal of rheumatic diseases*. 2019;22(8):1393-401.



69. Aguila LA, Lopes MR, Pretti FZ, Sampaio-Barros PD, Carlos de Souza FH, Borba EF, et al. Clinical and laboratory features of overlap syndromes of idiopathic inflammatory myopathies associated with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, or rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. 2014;33(8):1093-8.
70. Liang Y, Leng RX, Pan HF, Ye DQ. Associated Variables of Myositis in Systemic Lupus Erythematosus: A Cross-Sectional Study. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2017;23:2543-9.
71. Ancuța C, Pomîrleanu DC, Anton CR, Moraru E, Anton E, Chirieac RM, et al. Rheumatoid myositis, myth or reality? A clinical, imaging and histological study. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2014;55(3):781-5.
72. Lepreux S, Hainfellner JA, Vital A. Idiopathic inflammatory myopathies overlapping with systemic diseases. *Clinical neuropathology*. 2018;37(1):6-15.





บทที่ 7

โรคผิวหนังและกล้ามเนื้ออักเสบในเด็ก Juvenile dermatomyositis

Juvenile dermatomyositis (JDM) เป็นโรคกล้ามเนื้ออักเสบชนิดเรื้อรังที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก โดยจัดอยู่ในกลุ่มของโรคกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน (inflammatory myopathy) ซึ่งมีกลไกการเกิดโรคจากภูมิคุ้มกันทำงานผิดปกติ โดยมีปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยสิ่งแวดล้อมมากระตุ้น เช่น แสงยูวี การติดเชื้อ เป็นต้น ทำให้เกิด vasculopathy ที่หลอดเลือดขนาดเล็ก (capillaries) ตามอวัยวะต่างๆ เกิดการขาดเลือดและการอักเสบโดยเฉพาะกล้ามเนื้อลาย มักเป็นที่ตำแหน่งกล้ามเนื้อส่วนต้นทำให้มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง และการอักเสบที่ผิวหนัง ซึ่งมักมีผื่นลักษณะเฉพาะ ได้แก่ ผื่น heliotrope ที่บริเวณเปลือกตา และผื่น Gottron's papules บนผิวหนังข้อนิ้วมือ ผื่นแดงราบบริเวณข้อศอก ข้อเข่าและข้อเท้า (Gottron's sign) นอกจากนี้อาจมีการอักเสบที่อวัยวะอื่นๆ เช่น ข้อ ทางเดินอาหาร ทางเดินหายใจ ไต หัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น⁽¹⁻⁴⁾

เนื่องจากโรค JDM เป็นโรคกล้ามเนื้ออักเสบชนิดเรื้อรังที่สามารถพบได้ในเวชปฏิบัติ และมีความรุนแรงอาจทำให้เกิดภาวะทุพพลภาพและเสียชีวิตได้หากไม่ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาอย่างทันท่วงที จึงมีความจำเป็นที่แพทย์ทั่วไป ควรมีความรู้ความเข้าใจในการดูแลผู้ป่วยเบื้องต้น และสามารถส่งต่อไปยังแพทย์ผู้เชี่ยวชาญต่อไป ได้แก่ pediatric rheumatologist, pediatric dermatologist และ pediatric neurologist เป็นต้น เพื่อการพัฒนาคุนภาพการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคนี้ และการใช้ทรัพยากรสุขภาพด้วยความเหมาะสม

การวินิจฉัยโรค

ลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วยโรคนี้มักมีอาการนำมามีไข้ต่ำๆ อ่อนเพลีย และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (prodromal period) เป็นระยะเวลาตั้งแต่สัปดาห์จนถึงหลายเดือน ต่อมาจึงมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงและขาอ่อนแรงอย่างค่อยเป็นค่อยไป ทั้งสองข้าง (symmetrical proximal muscle weakness) ร่วมกับอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อแกนกลางของร่างกาย (axial muscles) โดยเฉพาะตำแหน่ง neck flexor และ extensor หากมีการดำเนินโรคที่รุนแรงอาจพบอาการของกล้ามเนื้อหายใจอ่อนแรง (respiratory muscle weakness) ได้แก่ อาการกลืนลำบาก สำลัก เสียงเปลี่ยน เหนื่อย หายใจลำบาก และอาจต้องใส่ท่อช่วยหายใจ สำหรับอาการทางผิวหนังจะพบผื่นที่เป็นลักษณะเฉพาะ (pathognomonic lesions) ได้แก่ heliotrope rash ซึ่งเป็นผื่นสีม่วงอมชมพูบริเวณเปลือกตาบน ผื่น Gottron's papules ซึ่งเป็นผื่นนูนสีแดงอมม่วงบริเวณด้านนอกของ metacarpophalangeal และ interphalangeal joints (ดังรูปแสดงในภาคผนวกที่ 7.1) ผื่น Gottron's sign ซึ่งเป็นผื่นแดงราบบริเวณข้อพับด้านนอกที่ข้อศอก ข้อเข่า ข้อเท้า รวมทั้งผื่นในลักษณะอื่นๆ ได้แก่ photosensitive rash, malar rash, V-sign, shawl sign, holster sign และความผิดปกติของ capillary nailfold นอกจากนี้อาจพบอาการทางผิวหนังที่เป็นภาวะแทรกซ้อนของโรคได้โดยเฉพาะ calcinosis cutis และ lipodystrophy สำหรับอาการระบบอื่นๆ ที่อาจพบได้ ได้แก่ อาการปวดข้อ (arthritis หรือ arthralgia) อาการระบบทางเดินอาหาร เช่น อาการปวดท้องจากหลอดเลือดของลำไส้อักเสบ ทำให้เกิด ulcer, bleeding และ perforation อาการระบบทางเดินหายใจ เช่น อาการหอบเหนื่อยซึ่งเกิดจาก interstitial lung disease (ILD)



โดยอาจมีความรุนแรงเป็น rapidly progressive ILD ทำให้มีภาวะหายใจล้มเหลวและเสียชีวิตได้ นอกจากนี้ อาจพบอาการระบบหัวใจและหลอดเลือดซึ่งพบได้น้อย เช่น arrhythmia, pericarditis, myocarditis, valvulitis และ vasculopathy ของกล้ามเนื้อหัวใจ⁽¹⁻⁶⁾

JDM ในเด็กนั้นมีความแตกต่างจาก dermatomyositis (DM) ในผู้ใหญ่อยู่หลายประการ ที่สำคัญคือ JDM ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง (malignancy) ชัดเจนเท่ากับที่รายงานในผู้ใหญ่ มีโอกาสพบ ILD ได้น้อยกว่า และโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนทางผิวหนังที่เรียกว่า calcinosis cutis ได้มากกว่า^(7, 8)

การวินิจฉัยแยกโรคควรคำนึงสาเหตุอื่น ๆ ของกล้ามเนื้ออ่อนแรงในผู้ป่วยเด็ก เช่น infection, electrolyte imbalance, endocrinopathy, inborn error of metabolism, hereditary muscular dystrophy, drug-induced myopathy และโรคในกลุ่ม inflammatory myopathy อื่น ๆ เช่น immune mediated necrotizing myopathy, juvenile polymyositis, overlap myositis และ mixed connective tissue disease

การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ

- การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อสนับสนุนการวินิจฉัยโรค JDM ควรพิจารณาส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น เช่น muscle enzymes ได้แก่ CK, AST, ALT, LDH หรือ aldolase (หากสามารถส่งตรวจได้), CBC, ESR, CRP, renal function, liver function test, urinalysis และควรตรวจคัดกรองเพื่อหาการติดเชื้อ occult infections ก่อนเริ่มให้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน เช่น การตรวจ *Tuberculin skin test* หรือ tuberculosis-specific interferon-gamma release assay, chest x-ray (CXR) เพื่อหาวัณโรคแฝง การตรวจหาพยาธิในอุจจาระ การทำปัสสาวะ รวมถึงอาจพิจารณาส่งตรวจ hepatitis B virus (HBs antigens, anti-HBs antibodies, and anti-HBc antibodies), hepatitis C virus (anti-HCV antibodies) เป็นต้น รวมทั้งพิจารณาส่งตรวจเลือดเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุทาง endocrine หรือ metabolic myopathies อื่นๆ เช่น thyroid function test, electrolyte ในกรณีที่สงสัยภาวะเหล่านี้

- หากอยู่ในโรงพยาบาลที่สามารถส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอิมมูโนวิทยาได้พิจารณาส่งตรวจเลือดเพิ่มเติม ได้แก่ antinuclear antibodies (ANA), myositis-specific antibodies (MSAs), myositis-associated antibody (MAAs) โดย MSA และ MAA ที่มีผลเป็นบวกแต่ละชนิดมีความสัมพันธ์กับลักษณะ phenotype ของโรค JDM และอาจช่วยทำนายการพยากรณ์โรค (prognosis) รวมถึงช่วยวางแผนการรักษาอย่างเหมาะสม^(5, 9, 10) ดังรายละเอียดในภาคผนวกที่ 7.2 แสดงตาราง MSA, MAA และความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกของผู้ป่วย JDM อย่างไรก็ดีตามในผู้ป่วยบางรายอาจมีผลการตรวจ MSA และ MAA เป็นลบ (seronegative)

- พิจารณาส่งตรวจอื่นๆ เพื่อประกอบการวินิจฉัย ได้แก่ การตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (electrodiagnostic studies: EDx) เพื่อประเมินการทำงานของกล้ามเนื้อโดยตรวจพบความผิดปกติที่เข้าได้กับ myopathy pattern เช่น polyphasic, short, small motor-unit potentials และพบหลักฐานของ muscle membrane irritability เช่น fibrillations, positive sharp waves, increased insertional activity และ high-frequency repetitive discharges การตรวจ EDx พิจารณาในกรณีต้องการแยกจากโรคทางระบบประสาทอื่นๆ เช่น neuropathy, neuromuscular junction disorder ส่วนการส่งตรวจทางพยาธิวิทยาได้แก่ skin หรือ muscle biopsy เพื่อยืนยันการวินิจฉัย แนะนำให้ทำในรายที่ไม่แน่ใจในการวินิจฉัย และก่อนที่จะให้การรักษา โดยเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีผื่นเฉพาะต่อโรคนี้ โดย muscle biopsy ใน JDM จะพบ perivascular



inflammatory cell infiltration และ perifascicular atrophy การทำ skin biopsy แนะนำให้ทำในรายที่ไม่แน่ใจในการวินิจฉัย เช่น ในผู้ป่วยที่มีอาการหรือพื้นที่ไม่ใช่ลักษณะจำเพาะต่อโรค^(5, 11) นอกจากนี้หากอยู่ในโรงพยาบาลที่สามารถทำได้อาจพิจารณาการตรวจ magnetic resonance imaging (MRI) ของกล้ามเนื้อเพื่อประเมินทั้งความรุนแรงและการกระจายการอักเสบของกล้ามเนื้อ (extent of muscle involvement) และสามารถช่วยประกอบการพิจารณาหาตำแหน่งที่จะทำ muscle biopsy⁽¹²⁻¹⁴⁾

- การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อการประเมินความรุนแรงของอวัยวะอื่นๆ ที่พบในโรค JDM โดยอาจพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมเฉพาะในผู้ป่วยบางรายที่มีข้อบ่งชี้ หรืออยู่ในสถานพยาบาลที่สามารถทำการตรวจเพิ่มเติมได้ ประกอบด้วย การตรวจหาภาวะ ILD ในผู้ป่วย JDM ที่อาการรุนแรงหรือชนิดที่มีโอกาสเกิด ILD ร่วมด้วยได้ เช่น ผู้ป่วย JDM ที่มี MSA ชนิด anti-MDA5 และ/หรือ anti-Jo1 antibody โดยการส่ง CXR, pulmonary function test (PFT) with diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO) เพื่อประเมินการทำงานของปอด⁽¹⁵⁾ หรือพิจารณาทำ high-resolution computed tomography (HRCT) chest ในรายที่สงสัยภาวะ ILD ร่วมด้วยต่อไป การตรวจ ECG และ/หรือ echocardiography เพื่อประเมินภาวะแทรกซ้อนของหัวใจ⁽¹⁶⁾ การส่งตรวจประเมินการกลืนโดย occupational therapy และพิจารณาส่ง barium swallowing เพื่อประเมินโอกาสเกิดการสำลัก⁽¹⁷⁾ การส่ง plain radiography ในตำแหน่งที่สงสัยว่ามี calcinosis cutis⁽¹⁸⁾ การส่งตรวจ occult blood, abdominal ultrasonography, และ/หรือ CT abdomen ในกรณีสงสัยภาวะแทรกซ้อนทางเดินอาหาร เช่น gastrointestinal vasculitis⁽⁵⁾ ทั้งนี้การประเมินความรุนแรงของอวัยวะดังกล่าว หากสามารถวินิจฉัยทางคลินิกได้อาจไม่จำเป็นต้องทำการส่งตรวจ แต่ในกรณีที่ไม่สามารถประเมินได้จากลักษณะทางคลินิก อาจพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติม

การวินิจฉัย JDM อาศัยเกณฑ์ของ Bohan และ Peter^(2, 3) ซึ่งผู้ป่วยจะต้องมีพื้นที่มีลักษณะเฉพาะของโรค เช่น heliotrope rash หรือ Gottron's papules ร่วมกับลักษณะอื่นๆ ดังนี้

1. กล้ามเนื้อส่วนต้นอ่อนแรง (proximal muscle weakness)
2. ผลเลือด muscle enzyme มีค่าสูง (โดยถือว่าผิดปกติแค่ค่าใดค่าหนึ่ง)
3. EMG พบลักษณะ myopathy
4. muscle biopsy พบลักษณะ myositis

โดยสามารถให้การวินิจฉัยเป็น definite JDM คือ ผู้ป่วยมีเกณฑ์ข้ออื่น ๆ อีก 3 ข้อ probable JDM คือผู้ป่วยมีเกณฑ์ข้ออื่น ๆ อีก 2 ข้อ และ possible JDM คือผู้ป่วยมีเกณฑ์ข้ออื่น ๆ อีก 1 ข้อ^(2, 3) นอกจากนี้ในปี ค.ศ. 2017 มีการพัฒนาเกณฑ์ใหม่โดย European League Against Rheumatism (EULAR) และ American College of Rheumatology (ACR) เพื่อจำแนกโรคกลุ่ม inflammatory myopathy ในเด็กและผู้ใหญ่ โดยได้ปรับให้มีการคิดคะแนนที่ละเอียดมากขึ้นในเกณฑ์แต่ละข้อ และมีการเพิ่มเกณฑ์อื่นๆ เช่น อายุที่เริ่มมีอาการ อาการกลืนลำบาก หรืออาการของหลอดอาหารทำงานผิดปกติ การตรวจพบ anti-Jo1 antibody ลักษณะที่พบจากการทำ muscle biopsy^(19, 20) อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติมักนิยมใช้เกณฑ์ของ Bohan และ Peter มากกว่าในการวินิจฉัยโรคนี้ (รายละเอียดของเกณฑ์การวินิจฉัยดังกล่าวพบที่ 7.3 เกณฑ์การวินิจฉัย JDM^(2, 3, 19, 20) และแผนภูมิที่ 7.1 แนวทางการวินิจฉัยโรค JDM)

อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยบางรายที่มีพื้นที่มีลักษณะเฉพาะของโรค JDM แต่ไม่มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ จะเรียกกกลุ่มผู้ป่วยนี้ว่าเป็น juvenile clinically amyopathic dermatomyositis (JCADM) โดยในกลุ่มนี้จะประกอบด้วย juvenile amyopathic dermatomyositis (JADM) และ juvenile hypomyopathic

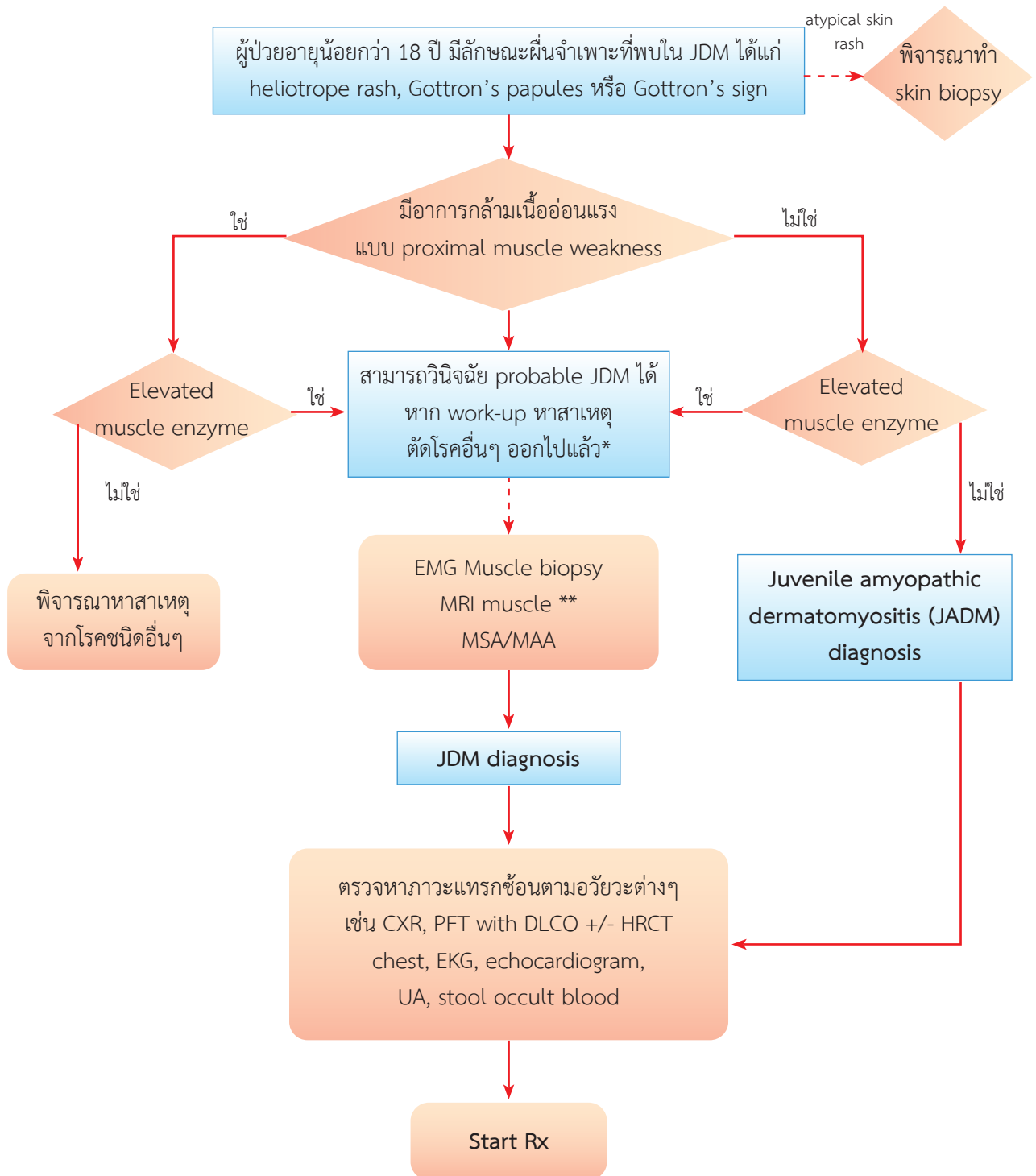


dermatomyositis (JHDM) โดยใน JADM จะไม่พบหลักฐานของกล้ามเนื้ออักเสบจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจ muscle enzymes, การตรวจ EMG หรือการตรวจทางรังสี สำหรับ JHDM นั้น แม้ผู้ป่วยไม่มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ แต่จะตรวจพบความผิดปกติของทางห้องปฏิบัติการข้างต้นที่บ่งชี้ว่ามีลักษณะของกล้ามเนื้ออักเสบ⁽²¹⁻²³⁾

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีลักษณะพิเศษเฉพาะต่อโรค JDM อันได้แก่ ผื่น heliotrope หรือ Gottron's papules และ/หรือ กรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (refractory disease) แพทย์ผู้ทำการรักษาควรคำนึงถึงการวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ ที่อาจอธิบายอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงของผู้ป่วย ได้แก่ โรคทาง metabolic หรือ mitochondrial myopathies, inborn error of metabolism และ hereditary muscular dystrophy และทำการสืบค้นเพิ่มเติม



แผนภูมิที่ 7.1 แนวทางการวินิจฉัยโรค JDM



หมายเหตุ ▼ หมายถึง แนะนำให้พิจารณาทำในกรณีที่สถานพยาบาลมีความพร้อม

*สามารถพิจารณาให้การวินิจฉัย probable JDM และส่งตรวจเพิ่มเติมหาภาวะแทรกซ้อนได้เลย กรณีที่มีผื่นลักษณะเฉพาะ ร่วมกับอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงและ/หรือมีค่า muscle enzyme ผิดปกติ

**พิจารณาทำในรายที่มีข้อสงสัยในการวินิจฉัย หรือต้องการการยืนยันการวินิจฉัย



การรักษา

การรักษา JDM ประกอบด้วยการรักษาด้วยยาเพื่อควบคุมการอักเสบ และการให้คำแนะนำเพื่อป้องกันการกำเริบของโรค ทั้งนี้เนื่องจากการรักษาโรคนี้น่าจะซับซ้อน ผู้ป่วยเด็กที่สงสัยโรค JDM ทุกคนควรได้รับการส่งต่อไปยังแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ได้แก่ pediatric rheumatologist, pediatric dermatologist และ pediatric neurologist เพื่อเริ่มการรักษา และติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง

ก่อนให้การรักษาด้วยยาในผู้ป่วย JDM จะต้องทำการประเมินความรุนแรงของโรค โดยผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคในระดับรุนแรง (severe disease) เช่น ผู้ป่วยที่มีอาการหายใจลำบาก กลืนลำบาก มีหลอดเลือดดำอักเสบ กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ กล้ามเนื้ออ่อนแรงแบบรุนแรง (ค่าคะแนน Childhood Myositis Assessment Score (CMAS)⁽²⁴⁾ <15 หรือ Manual Muscle Testing (MMT8)⁽²⁵⁾ <30) หรือ rapidly progressive ILD^(5, 11, 26) (ดังภาคผนวกที่ 7.4) ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของโรคอยู่ในระดับปานกลาง (moderate disease) ต้องไม่มีลักษณะของโรคในระดับรุนแรง⁽²⁶⁾

ผู้ป่วย JDM รายใหม่ที่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัย พิจารณาเริ่มการรักษาด้วย high dose corticosteroids ในรูปแบบฉีดหรือกิน ร่วมกับ methotrexate (MTX) สัปดาห์ละครั้ง⁽²⁷⁾ (I, B)

1. ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคน้อยหรือปานกลาง พิจารณาให้ prednisolone ขนาด 1 ถึง 2 mg/kg/day ไม่เกิน 60 mg/day ร่วมกับ MTX ขนาด 15 ถึง 20 mg/m² สัปดาห์ละครั้ง^(5, 27, 28) (ขนาดสูงสุด ไม่เกิน 25 mg ต่อครั้ง)⁽²⁹⁾ โดยเลือกรูปแบบยากินหรือยาฉีดได้ผิวหนัง⁽⁵⁾ ทั้งนี้จากคำแนะนำในบริบทของต่างประเทศได้แนะนำเป็นรูปแบบฉีดได้ผิวหนังก่อนรูปแบบยากิน อย่างไรก็ตามในบริบทประเทศไทยในทางปฏิบัติ พิจารณาเริ่มต้นรักษาด้วยรูปแบบยากินก่อนได้ เพื่อความสะดวกในการบริหารยา หากไม่ตอบสนองต่อการรักษา พิจารณาเปลี่ยนเป็นรูปแบบยาฉีดได้ผิวหนัง การให้ MTX ควรให้ควบคู่กับการให้ folic acid อย่างน้อย 1 mg/day วันละครั้งเพื่อป้องกันผลข้างเคียงของยา MTX โดยการให้ prednisolone ร่วมกับ MTX ได้ผลการรักษาที่ดีกว่าการให้ prednisolone อย่างเดียว^(27, 30)

2. ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงระดับปานกลางถึงระดับรุนแรงมากหรือมีปัญหาการดูดซึมยาหรือไม่สามารถรับประทานยาได้ เช่น มีการอักเสบของเส้นเลือดในระบบทางเดินอาหาร มีอาการกลืนลำบาก^(5, 28, 31) (I, D) พิจารณาให้ high dose corticosteroids ในรูปแบบยาฉีด

3. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงมาก พิจารณาให้ pulse methylprednisolone 15 ถึง 30 mg/kg/day ขนาดสูงสุดไม่เกิน 1 g/day เป็นระยะเวลา 1-3 วัน ทางหลอดเลือดดำ^(27, 31, 32) หากไม่ตอบสนองหรือมีอาการแย่ลงหลังจากให้ pulse methylprednisolone อาจพิจารณาให้ cyclophosphamide 500 ถึง 1,000 mg/m² ทางหลอดเลือดดำ เดือนละครั้ง เป็นระยะเวลานาน 3 ถึง 6 เดือน ทั้งนี้จะต้องไม่มีข้อห้ามในการให้ เช่น ภาวะติดเชื้อระดับเกลือแร่ในเลือดผิดปกติ เป็นต้น^(5, 33-35) โดยพิจารณาให้ cyclophosphamide ควบคู่กับ prednisolone (I, C) และค่อย ๆ ปรับลดขนาดของ prednisolone ลง

4. ผู้ป่วยโรค JDM ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาข้างต้นภายในระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังจากเริ่มการรักษา ควรพิจารณาเพิ่มการรักษา⁽⁵⁾ (I, D)

5. ผู้ป่วยโรค JDM ที่มีผลข้างเคียงจากยา MTX หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย MTX ร่วมกับ prednisolone อาจพิจารณาเปลี่ยนหรือเพิ่มยากลุ่ม immunosuppressive drugs อื่น ๆ เช่น cyclosporin A (CSA)⁽³⁶⁻⁴⁰⁾ (I, D) หรือ mycophenolate mofetil (MMF)^(41, 42) (I, C) หรือ azathioprine (AZA)^(22, 40, 43) (II, D) หรือ tacrolimus⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ (I, D)



6. ในกรณีที่ผู้ป่วยโรค JDM ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานด้วย immunosuppressive drugs พิจารณาเพิ่มการรักษาด้วย intravenous immunoglobulin (IVIG)⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾ (I, C)

7. ผู้ป่วยโรค JDM ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา prednisolone ร่วมกับยาหลายตัวในกลุ่ม immunosuppressives drugs พิจารณาเปลี่ยนหรือเพิ่มการรักษาด้วยยา anti-CD20 ได้แก่ rituximab⁽⁵⁰⁻⁵³⁾ (I, B) หรือ anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) ได้แก่ infliximab หรือ adalimumab^(5, 54, 55) (II, C) หรือ JAK inhibitor เช่น baricitinib, tofacitinib⁽⁵⁶⁻⁶⁰⁾ (II, D) หรืออาจพิจารณาทำ plasmapheresis เป็น rescue therapy^(61, 62) ร่วมกับการให้ยาในกลุ่ม biologics หรือให้ยาร่วมกันหลายชนิด

8. ผู้ป่วยโรค JDM ที่มีผื่นผิวหนังอักเสบ พิจารณา topical corticosteroids หรือ topical calcineurin inhibitor ทาผิวหนังตำแหน่งที่มีรอยโรค^(5, 22) (I, D) ควรระมัดระวังไม่ทา topical corticosteroids ที่ตำแหน่งรอยโรคใกล้ตาเนื่องจากอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้

9. ผู้ป่วยโรค JDM ที่มีผื่นผิวหนังอักเสบ ผื่นแพ้แสง หรือเป็นกลุ่ม clinically amyopathic juvenile dermatomyositis/predominant skin disease พิจารณาให้การรักษาด้วยยา hydroxychloroquine^(5, 6, 22, 63) (I, D) โดยขนาดยาไม่เกิน 5 mg/kg/day ไม่เกิน 400 mg/day ร่วมกับ MTX และ prednisolone⁽²³⁾

10. ผู้ป่วยโรค JDM ที่มี persistent skin disease พิจารณาเพิ่มการรักษาด้วย IVIG หรือ MMF หรือ CSA⁽⁶⁴⁾

11. ผู้ป่วยโรค JDM ที่มี calcinosis cutis พิจารณาส่งต่อให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ โดย calcinosis cutis มักสัมพันธ์กับการวินิจฉัยและรักษาที่ล่าช้า การได้รับการรักษาในระยะแรกของโรคไม่เพียงพอ ไม่สามารถควบคุมโรคให้สงบได้ ดังนั้นการให้รักษาโรค JDM ในระยะแรกอย่างเต็มที่ด้วย immunosuppressive drugs จึงมีความสำคัญเพื่อลดการอักเสบ ควบคุมโรคให้สงบ เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว ผู้ป่วยโรค JDM ที่มี calcinosis พิจารณาเพิ่มการรักษาเพื่อลดการอักเสบและควบคุมโรคให้สงบมากขึ้น (I, D) โดยให้ immunosuppressive drugs (MTX, CSA, MMF, AZA, Cyclophosphamide), IVIG, biologic agents (anti-TNF, rituximab, JAK inhibitor) หรือยาที่มีผลต่อ metabolism ของแคลเซียมและฟอสเฟต (bisphosphonate, sodium thiosulfate, diltiazem, probenecid, aluminium hydroxide) อย่างไรก็ตามในแง่การรักษา calcinosis cutis ยังมีหลักฐานจากการศึกษาที่ค่อนข้างจำกัด^(22, 65)

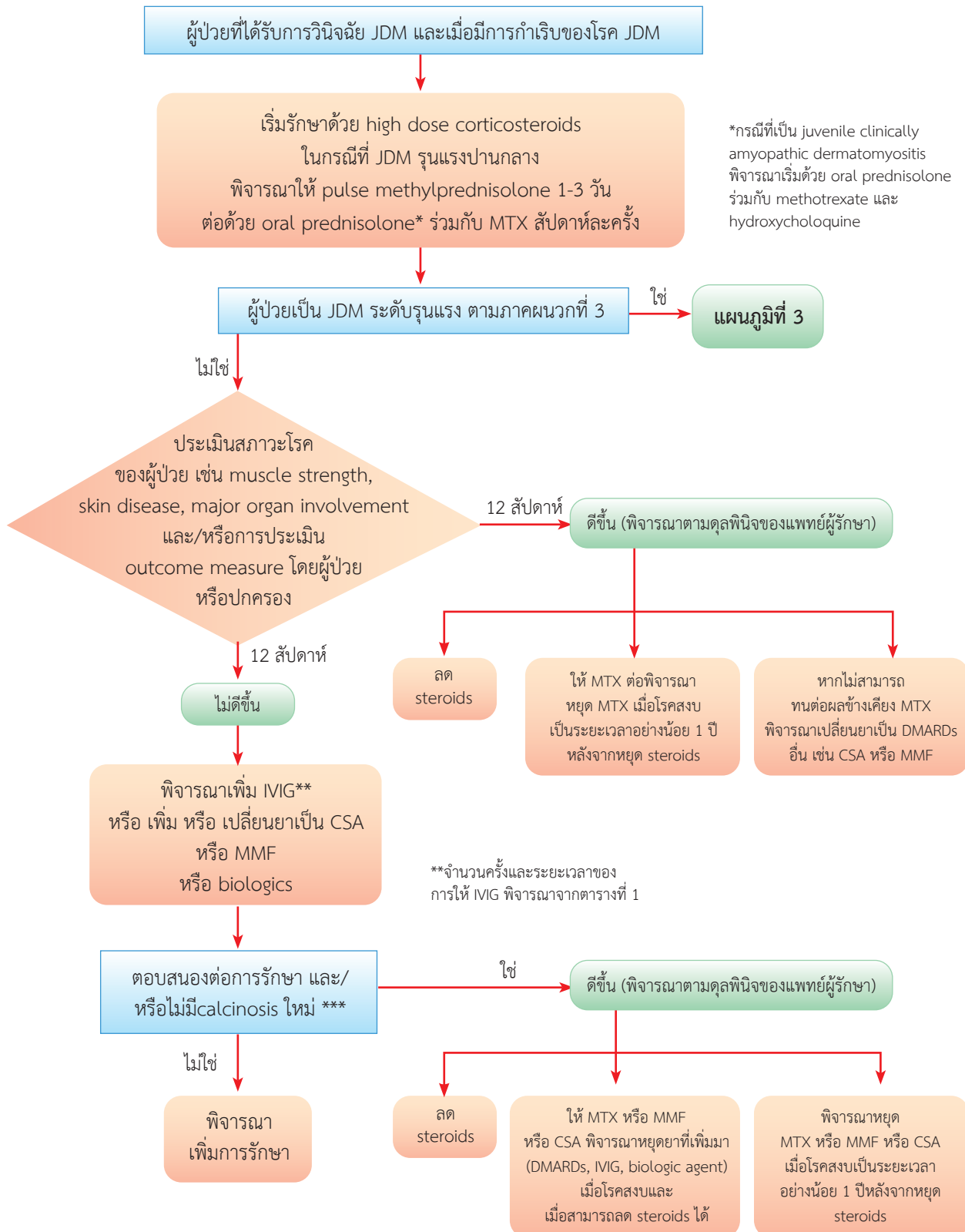
แนวทางการรักษาโรค JDM ระดับรุนแรงน้อยถึงระดับปานกลาง พิจารณาตามแผนภูมิที่ 7.2 และระดับรุนแรง พิจารณาตามแผนภูมิที่ 7.3 แนวทางการเลือกยารักษาโรค JDM ตามคุณภาพหลักฐานและน้ำหนักคำแนะนำ พิจารณาตามตารางที่ 7.1

12. สำหรับการรักษาที่ไม่ใช้ยา และการปฏิบัติตัว ผู้ป่วย JDM ควรได้รับการแนะนำให้หลีกเลี่ยงแสงแดด และทาครีมกันแดดที่มีค่า SPF อย่างน้อย 30 และ protection grade of UVA (PA) อย่างน้อย ++ เพื่อป้องกันแสงยูวี⁽²³⁾ (I, D) ทำกายภาพบำบัดเพื่อป้องกันปัญหา disuse atrophy และ joint contracture อีกทั้งพิจารณาให้ออกกำลังกายอย่างเหมาะสมภายใต้การดูแลของนักกายภาพบำบัด^(1, 5)



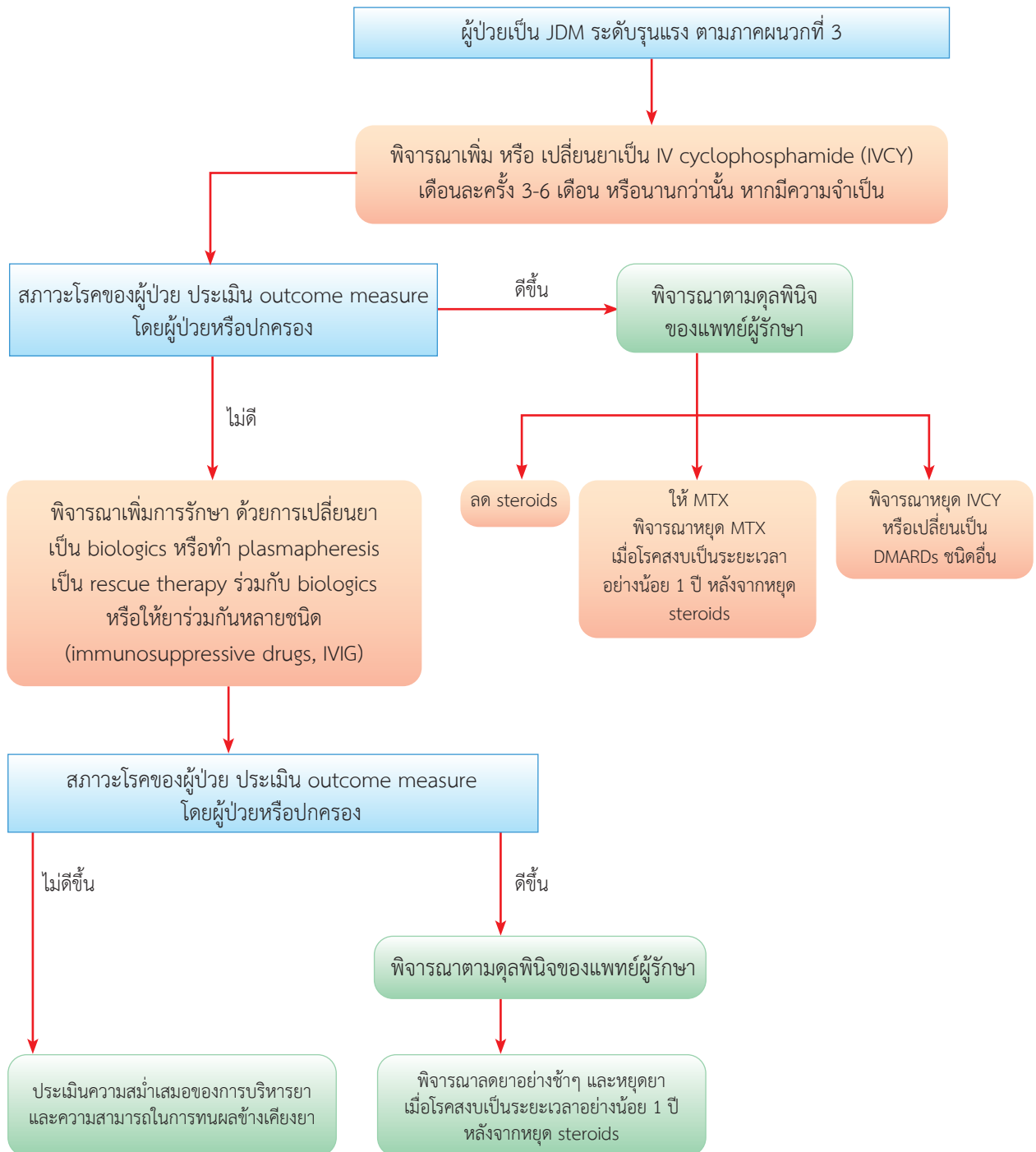
แผนภูมิที่ 7.2 แนวทางการรักษาโรค JDM ระดับรุนแรงน้อยถึงระดับปานกลาง

(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5(5)) (ขนาดยาและวิธีการบริหารยาโดยละเอียดตามตารางที่ 7.1)





แผนภูมิที่ 7.3 แนวทางการรักษาโรค JDM ระดับรุนแรง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5(5))
(ขนาดยาและวิธีการบริหารยาโดยละเอียดตามตารางที่ 7.1)





ตารางที่ 7.1 แนวทางการเลือกการรักษาโรค JDM ตามคุณภาพหลักฐานและน้ำหนักคำแนะนำ

ยา/การรักษา	การบริหารยา	น้ำหนักคำแนะนำ	คุณภาพหลักฐาน	ระดับสถานพยาบาล	คำแนะนำเพิ่มเติม	เอกสารอ้างอิง
Methylprednisolone	Pulse methylprednisolone 15-30 mg/kg/day (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 1 g/day) เป็นระยะเวลา 1-3 วัน แล้วต่อด้วย 1-2 mg/kg/day ขนาดสูงสุดไม่เกิน 60 mg/day ทางหลอดเลือดดำ	I	B	T, S สูงกว่าระดับตติยภูมิ	พิจารณาให้ยาในรูปแบบทางหลอดเลือดดำ กรณีที่มีปัญหาการดูดซึมหรือไม่สามารถบริหารยาทางปากได้	5, 27, 31, 32
Prednisolone	1-2 mg/kg/day (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 60 mg/day)	I	B	T, S สูงกว่าระดับตติยภูมิ	พิจารณาให้ยาในรูปแบบกินต่อเนื่องจากรูปแบบทางหลอดเลือดดำ หรือพิจารณาให้ยาในรูปแบบกินตั้งแต่แรกได้	5, 27, 28, 32
Methotrexate (MTX)	15-20 mg/m ² /ครั้ง (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 25 mg/ครั้ง) สัปดาห์ละครั้ง รูปแบบยาก็ินหรือยาฉีดใต้ผิวหนัง	I	B	T, S สูงกว่าระดับตติยภูมิ	พิจารณาให้ MTX ร่วมกับ prednisolone เนื่องจากผลการรักษาที่ดีกว่าการใช้ prednisolone อย่างเดียว	27, 30, 31, 40, 69-72
Intravenous immunoglobulin (IVIg)	2 g/kg (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 100 g) โดยแบ่งให้ 2 วัน เดือนละครั้ง เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน	I	C	T, S สูงกว่าระดับตติยภูมิ	พิจารณาให้เป็น adjunctive therapy ในผู้ป่วยที่มี refractory disease หรือมี predominant/ persistent skin disease	35, 47-49, 64, 69
Intravenous cyclophosphamide (IVCY)	500-1,000 mg/m ² /ครั้ง (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 1,200 mg/ครั้ง) เดือนละครั้ง เป็นระยะเวลา 3-6 เดือน	I	C	T, S สูงกว่าระดับตติยภูมิ	พิจารณาให้ IVCY ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง	33-35
Mycophenolate mofetil (MMF)	800-1,350 mg/m ² /day แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง รูปแบบยาก็ิน (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 2-3 กรัม/วัน)	I	C	T, S สูงกว่าระดับตติยภูมิ	พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (มี refractory disease), calcinosis cutis หรือ persistent skin disease	41, 42, 64, 73



ตารางที่ 7.1 แนวทางการเลือกการรักษาโรค JDM ตามคุณภาพหลักฐานและน้ำหนักคำแนะนำ (ต่อ)

ยา/การรักษา	การบริหารยา	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน	ระดับ สถานพยาบาล	คำแนะนำเพิ่มเติม	เอกสารอ้างอิง
Azathioprine (AZA)	1-2.5 mg/kg/day แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง รูปแบบยากิน (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 100 mg/day)	II	D	T, S สูงกว่าระดับตติยภูมิ	พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มี refractory disease	22, 40, 43
Cyclosporine A (CSA)	3-5 mg/kg/day แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง รูปแบบยากิน	I	B	T, S สูงกว่าระดับตติยภูมิ	การให้ CSA ร่วม prednisolone ได้ผล การรักษาที่ดีกว่าการให้ prednisolone อย่างเดียว พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มี refractory disease หรือ persistent skin disease ปรับยาตามระดับยาในเลือด (trough level 125-175 ng/ml)	36-40, 64, 69, 70
Tacrolimus	0.1 mg/kg/day	II	D	T, S สูงกว่าระดับตติยภูมิ	พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มี refractory disease ปรับยาตามระดับยาในเลือด (therapeutic range 5-15 µg/l)	44-46
Hydroxychloroquine	2-5 mg/kg/day รูปแบบยากิน วันละครั้ง ไม่เกิน 400 mg/day	I	B	T, S สูงกว่าระดับตติยภูมิ	พิจารณาให้ hydroxychloroquine ในผู้ป่วย ที่มี skin disease เด่นชัด หรือมีข้ออักเสบ	23, 63, 74
Rituximab	375 mg/m ² /ครั้ง ทุกสัปดาห์ จำนวน 4 ครั้ง หรือ 500-750 mg/m ² /ครั้ง (max 1 gram) ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 2 ครั้ง	I	B	สูงกว่าระดับตติยภูมิ	พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มี refractory disease พิจารณาให้ pre-medications ได้แก่ paracetamol, antihistamine และ m ethylprednisolone ก่อนให้ยา Rituximab ทุกครั้งเพื่อป้องกัน infusion reaction	50-54



ตารางที่ 7.1 แนวทางการเลือกการรักษาโรค JDM ตามคุณภาพหลักฐานและน้ำหนักคำแนะนำ (ต่อ)

ยา/การรักษา	การบริหารยา	น้ำหนัก คำแนะนำ	คุณภาพ หลักฐาน	ระดับ สถานพยาบาล	คำแนะนำเพิ่มเติม	เอกสารอ้างอิง
Infliximab	6 mg/kg ที่ 0, 2 สัปดาห์ จากนั้นทุก 4 สัปดาห์	II	C	สูงกว่าระดับตติยภูมิ	พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มี refractory disease พิจารณาให้ร่วมกับ MTX เพื่อป้องกันการเกิด anti-infliximab antibody	54, 55
Adalimumab	24 mg/m ² /ครั้ง ทุก 2 สัปดาห์ ฉีดใต้ผิวหนัง 20 mg/ครั้ง สำหรับน้ำหนัก 15 ถึง 30 กก. 40 mg/ครั้ง สำหรับน้ำหนักมากกว่า 30 กก.	II	C	สูงกว่าระดับตติยภูมิ	พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มี refractory disease	54
Tofacitinib	5 mg/ครั้ง วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา อย่างน้อย 3-6 เดือน	II	D	สูงกว่าระดับตติยภูมิ	พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มี refractory disease หรือ refractory skin disease	56-58
Baricitinib	4-8 mg/day แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง	II	D	สูงกว่าระดับตติยภูมิ	พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มี refractory disease ปรับขนาดยาตามน้ำหนักตัวและค่า renal function	59, 60
Topical calcineurin inhibitor (TCI)	ทาบริเวณผิวหนังที่อักเสบ	I	D	T, S สูงกว่าระดับตติยภูมิ	พิจารณาให้ TCI ในผู้ป่วยที่มี skin disease เฉพาะที่ แดง หรือคันมาก	5, 22
Topical corticosteroids	ทาบริเวณผิวหนังที่อักเสบ	I	D	T, S สูงกว่าระดับตติยภูมิ	พิจารณาให้ TCI ในผู้ป่วยที่มี skin disease เฉพาะที่ แดง หรือคันมาก	5, 22



ภาคผนวก บทที่ 7

ภาคผนวกที่ 7.1 Heliotrope rash และ Gottron's papules



รูปภาพแสดง heliotrope rash ซึ่งเป็นผื่นสีม่วงอมชมพูบริเวณเปลือกตาบน (ได้รับอนุญาตจากผู้ป่วยใช้เพื่อเผยแพร่ความรู้และการเรียนการสอนเท่านั้น)



รูปภาพแสดงผื่น Gottron's papules ซึ่งเป็นผื่นนูนสีแดงอมม่วงบริเวณด้านนอกของ metacarpophalangeal และ interphalangeal joints (ได้รับอนุญาตจากผู้ป่วยใช้เพื่อเผยแพร่ความรู้และการเรียนการสอนเท่านั้น)



ภาคผนวกที่ 7.2

ตารางแสดง MSA และ MAA และความสัมพันธ์กับการทางคลินิกของผู้ป่วย JDM (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

Autoantibodies	Target autoantigen	Frequency (% JDM)	Clinical complications
Myositis-specific autoantibodies (MSAs)			
Anti-p155/140	TIF-1 γ	18-30	Severe cutaneous disease (lipodystrophy, skin ulceration and edema)
Anti-MJ	NXP2	15-20	Predicts poor prognosis; frequent muscle cramps, atrophy, calcinosis cutis, joint contractures, and dysphonia; GI ulcerations and bleeding
Anti-MDA5 (CADM-140)	MDA5	7-33	Rapidly progressive ILD; higher IL-18, IL-6 and ferritin; fever and milder muscle disease (low CK level)
Anti-Mi2	NuRD complex	4-10	Cutaneous features: better prognosis (milder muscle, decreased risk of ILD, malignancy, responds well to standard therapies)
Anti-SAE	SAE	< 1	Initially amyopathic disease in adult DM
Anti-ARS (anti-Jo1, anti-OJ, anti-EJ, anti-KS, anti-PL7, anti-Zo, anti-Ha, anti-PL12)	ARS	6-12	Anti-synthetase syndrome: fever, ILD, RP, mechanics hands, non-erosive arthritis, mortality rate; better prognosis compared to anti-Jo1 negative
Anti-SRP	SRP	Extremely rare	Severe symmetrical muscle weakness, RP, very high CK levels, cardiac disease, dysphagia and ILD



ตารางแสดง MSA และ MAA และความสัมพันธ์กับการทางคลินิกของผู้ป่วย JDM (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10) (ต่อ)

Autoantibodies	Target autoantigen	Frequency (% JDM)	Clinical complications
Myositis-associated autoantibodies (MAAs)			
Anti-PM-Scl	Exome-associated PM-Scl-75	3-5	ILD, cardiac involvement, arthritis, mechanics hands, RP and overlap syndromes (SSc)
Anti-U1-snRNP	U1-snRNPs	3-8	Consider good prognosis in myositis; overlap syndromes, MCTD
Anti-Ku	70-and 80-kDa Ku heterodimers	< 1	ILD, RP, arthralgia, and gastroesophageal reflux
Anti-Ro52	Ro52	6	Commonly occur in myositis patients; associated with other MSAs (especially anti-Jo1 and anti-MDA5 autoantibodies; overlap syndromes)

(ARS aminoacyl-tRNA synthetases, CADM clinically amyopathic dermatomyositis, CK creatinine kinase, DM dermatomyositis, GI gastrointestinal, ILD interstitial lung disease, JM juvenile myositis, MCTD mixed connective tissue disease, MDA5 melanoma differentiation-associated gene 5, NuRD nucleosome remodeling and deacetylase, NXP2 nuclear matrix protein 2, RP Raynaud's phenomenon, SAE small ubiquitin-like modifier activating enzyme, SRP signal recognition particle, SSc systemic sclerosis, TIF-1 γ transcriptional intermediary factor 1 gamma, U1-snRNPs small nuclear ribonucleic proteins)



ภาคผนวกที่ 7.3

เกณฑ์การวินิจฉัย JDM

เกณฑ์ของ Bohan และ Peter (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2 และ 3)

1. ผื่นที่มีลักษณะเฉพาะ (heliotrope rash, Gottron's papules)	Definite JDM: ผื่นลักษณะเฉพาะ + เกณฑ์ข้ออื่นๆ 3 ข้อ
2. กล้ามเนื้อส่วนต้นอ่อนแรง	Probable JDM: ผื่นลักษณะเฉพาะ + เกณฑ์ข้ออื่นๆ 2 ข้อ
3. Muscle enzyme มีค่าสูง	Possible JDM: ผื่นลักษณะเฉพาะ + เกณฑ์ข้ออื่นๆ 1 ข้อ
4. EMG พบลักษณะ myopathy	
5. Muscle biopsy พบลักษณะ myositis	

เกณฑ์ของ EULAR/ACR เพื่อจำแนกโรค idiopathic inflammatory myopathies ในเด็กและผู้ใหญ่

(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 14 และ 15)

เกณฑ์	คะแนนเมื่อไม่มี biopsy	คะแนนเมื่อมี biopsy
1. อายุที่เริ่มมีอาการ 18-40 ปี มากกว่า 40 ปี	1.3 2.1	1.5 2.2
2. กล้ามเนื้ออ่อนแรง กล้ามเนื้ออ่อนแรงแบบสมมาตร โดยมีกล้ามเนื้อที่แขน กล้ามเนื้ออ่อนแรงแบบสมมาตร โดยมีกล้ามเนื้อที่ขา กล้ามเนื้อ neck flexor อ่อนแรงกว่า neck extensor ที่ขามีกล้ามเนื้อส่วนต้นอ่อนแรงมากกว่ากล้ามเนื้อส่วนปลาย	0.7 0.8 1.9 0.9	0.7 0.5 1.6 1.2
3. ผื่น heliotrope rash Gottron's papules Gottron's sign	3.1 2.1 3.3	3.2 2.7 3.7
4. อาการกลืนลำบากหรืออาการของหลอดอาหารทำงานผิดปกติ	0.7	0.6
5. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ Anti-Jo1 antibody เป็นบวก ค่า CPK, LDH, AST หรือ ALT สูง	3.9 1.3	3.8 1.4
6. ผลตรวจ muscle biopsy endomysial infiltration perimysial infiltration perifascicular atrophy rimmed vacuole	- - - -	1.7 1.2 1.9 3.1



โดยการวินิจฉัยโรค JDM ตามเกณฑ์ดังกล่าว ประกอบไปด้วยอาการเริ่มต้นที่อายุน้อยกว่า 18 ปีร่วมกับลักษณะผื่นผิวหนังที่จำเพาะต่อโรค ได้แก่ heliotrope rash, Gottron's papules หรือ Gottron's sign และมีคะแนนรวมได้มากกว่า 5.5 คะแนนกรณีไม่ได้ทำ muscle biopsy หรือคะแนนรวมได้มากกว่า 6.7 คะแนนกรณีทำ muscle biopsy (probable JDM โดยมี sensitivity/specificity = 87%/82% กรณีไม่ได้ทำ muscle biopsy และ sensitivity/specificity = 93%/88% กรณีทำ muscle biopsy)



ภาคผนวกที่ 7.4

ลักษณะของผู้ป่วย JDM ที่มีระดับความรุนแรงของโรคอยู่ในระดับรุนแรง^(5, 11, 26)

- ค่าคะแนน CMAS <15 หรือ MMT8 <30
- ภาวะ interstitial parenchymatous pulmonary disease ระดับรุนแรง
- มีการอักเสบของเส้นเลือดในระบบทางเดินอาหาร โดยให้การวินิจฉัยเมื่อผู้ป่วยมีอาการถ่ายดำ หรือถ่ายเป็นเลือดสด หรือใช้การส่องตรวจทางรังสี
- มีความผิดปกติของการกลืน ซึ่งอาจมีการสำลัก หรือจำเป็นต้องใส่ NG tube
- มี cutaneous ulcerations แบบรุนแรง
- กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ
- อายุน้อยกว่า 1 ปี
- จำเป็นต้องรักษาอยู่ใน ICU

ผู้ป่วย JDM ที่มีระดับความรุนแรงของโรคอยู่ในระดับปานกลาง ต้อง~~ไม่มี~~ลักษณะของโรคในระดับรุนแรง
ดังกล่าวข้างต้น⁽²⁶⁾



เอกสารอ้างอิง

1. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet*. 2008;371(9631):2201-12.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(7):344-7.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(8):403-7.
4. Huber AM. Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(4):739-56.
5. Bellutti Enders F, Bader-Meunier B, Baildam E, Constantin T, Dolezalova P, Feldman BM, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):329-40.
6. Nitiyaron R, Charuvanij S, Likasitwattanakul S, Thanooophunchai C, Wisuthsarewong W. Juvenile dermatomyositis in Thai children: Retrospective review of 30 cases from a tertiary care center. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2022;88(2):162-70.
7. Tansley SL, McHugh NJ, Wedderburn LR. Adult and juvenile dermatomyositis: are the distinct clinical features explained by our current understanding of serological subgroups and pathogenic mechanisms? *Arthritis Res Ther*. 2013;15(2):211.
8. McCann LJ, Livermore P, Wilkinson MGL, Wedderburn LR. Juvenile dermatomyositis. Where are we now? *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(2):394-403.
9. Tansley SL, Betteridge ZE, McHugh NJ. The diagnostic utility of autoantibodies in adult and juvenile myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(6):772-7.
10. Wu JQ, Lu MP, Reed AM. Juvenile dermatomyositis: advances in clinical presentation, myositis-specific antibodies and treatment. *World J Pediatr*. 2020;16(1):31-43.
11. Bader-Meunier B, Gitiaux C, Belot A, Brochard K, Mouy R, Ponce D, et al. French expert opinion for the management of juvenile dermatomyositis. *Arch Pediatr*. 2019;26(2):120-5.
12. Hinze CH, Oommen PT, Dressler F, Urban A, Weller-Heinemann F, Speth F, et al. Development of practice and consensus-based strategies including a treat-to-target approach for the management of moderate and severe juvenile dermatomyositis in Germany and Austria. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):40.
13. Thyoka M, Adekunle O, Pilkington C, Walters S, Arthurs OJ, Humphries P, et al. Introduction of a novel magnetic resonance imaging-based scoring system for assessing disease activity in children with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(9):1661-8.
14. Malattia C, Damasio MB, Madeo A, Pistorio A, Providenti A, Pederzoli S, et al. Whole-body MRI in the assessment of disease activity in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1083-90.



15. Mathiesen PR, Buchvald F, Nielsen KG, Herlin T, Friis T, Nielsen S. Pulmonary function and autoantibodies in a long-term follow-up of juvenile dermatomyositis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(4):644-9.
16. Schwartz T, Sanner H, Gjesdal O, Flato B, Sjaastad I. In juvenile dermatomyositis, cardiac systolic dysfunction is present after long-term follow-up and is predicted by sustained early skin activity. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1805-10.
17. McCann LJ, Garay SM, Ryan MM, Harris R, Riley P, Pilkington CA. Oropharyngeal dysphagia in juvenile dermatomyositis (JDM): an evaluation of videofluoroscopy swallow study (VFSS) changes in relation to clinical symptoms and objective muscle scores. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(8):1363-6.
18. Orandi AB, Dharnidharka VR, Al-Hammadi N, Baszis KW, Investigators CLR. Clinical phenotypes and biologic treatment use in juvenile dermatomyositis-associated calcinosis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):84.
19. Bottai M, Tjarnlund A, Santoni G, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, et al. EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report. *RMD Open*. 2017;3(2):e000507.
20. Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1955-64.
21. Gerami P, Walling HW, Lewis J, Doughty L, Sontheimer RD. A systematic review of juvenile-onset clinically amyopathic dermatomyositis. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):637-44.
22. Kobayashi I, Akioka S, Kobayashi N, Iwata N, Takezaki S, Nakaseko H, et al. Clinical practice guidance for juvenile dermatomyositis (JDM) 2018-Update. *Mod Rheumatol*. 2020;30(3):411-23.
23. Kim S, Kahn P, Robinson AB, Lang B, Shulman A, Oberle EJ, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus clinical treatment plans for juvenile dermatomyositis with skin predominant disease. *Pediatric rheumatology online journal*. 2017;15(1):1.
24. Huber AM, Feldman BM, Rennebohm RM, Hicks JE, Lindsley CB, Perez MD, et al. Validation and clinical significance of the Childhood Myositis Assessment Scale for assessment of muscle function in the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1595-603.
25. Rider LG, Koziol D, Giannini EH, Jain MS, Smith MR, Whitney-Mahoney K, et al. Validation of manual muscle testing and a subset of eight muscles for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(4):465-72.
26. Huber AM, Robinson AB, Reed AM, Abramson L, Bout-Tabaku S, Carrasco R, et al. Consensus treatments for moderate juvenile dermatomyositis: beyond the first two months. Results of



- the second Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus conference. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):546-53.
27. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet*. 2016;387(10019):671-8.
 28. Huber AM, Giannini EH, Bowyer SL, Kim S, Lang B, Lindsley CB, et al. Protocols for the initial treatment of moderately severe juvenile dermatomyositis: results of a Children's Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Conference. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(2):219-25.
 29. Pachman LM, Nolan BE, DeRanieri D, Khojah AM. Juvenile Dermatomyositis: New Clues to Diagnosis and Therapy. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2021;7(1):39-62.
 30. Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, Parker S, Tran D, Tyrrell PN, et al. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3570-8.
 31. Al-Mayouf S, Al-Mazyed A, Bahabri S. Efficacy of early treatment of severe juvenile dermatomyositis with intravenous methylprednisolone and methotrexate. *Clin Rheumatol*. 2000;19(2):138-41.
 32. Giancane G, Lavarello C, Pistorio A, Oliveira SK, Zulian F, Cuttica R, et al. The PRINTO evidence-based proposal for glucocorticoids tapering/discontinuation in new onset juvenile dermatomyositis patients. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):24.
 33. Riley P, Maillard SM, Wedderburn LR, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(4):491-6.
 34. Deakin CT, Campanilho-Marques R, Simou S, Moraitis E, Wedderburn LR, Pullenayegum E, et al. Efficacy and Safety of Cyclophosphamide Treatment in Severe Juvenile Dermatomyositis Shown by Marginal Structural Modeling. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(5):785-93.
 35. Doudouliaki T, Papadopoulou C, Deakin CT. Use of Rescue Therapy with IVIG or Cyclophosphamide in Juvenile Myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(4):24.
 36. Heckmatt J, Hasson N, Saunders C, Thompson N, Peters AM, Cambridge G, et al. Cyclosporin in juvenile dermatomyositis. *Lancet*. 1989;1(8646):1063-6.
 37. Hamill G, Saunders C, Heckmatt J, Dubowitz V, Stanhope R. "Catch-up" growth in steroid dependent dermatomyositis treated with cyclosporin-A. *Eur J Med*. 1992;1(1):16-8.
 38. Reiff A, Rawlings DJ, Shaham B, Franke E, Richardson L, Szer IS, et al. Preliminary evidence for cyclosporin A as an alternative in the treatment of recalcitrant juvenile rheumatoid arthritis and juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1997;24(12):2436-43.
 39. Pistoia V, Buoncompagni A, Scribanis R, Fasce L, Alpigliani G, Cordone G, et al. Cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic arthritis and childhood polymyositis-dermatomyositis. Results of a preliminary study. *Clin Exp Rheumatol*. 1993;11(2):203-8.



40. Ng YT, Ouvrier RA, Wu T. Drug therapy in juvenile dermatomyositis: follow-up study. *J Child Neurol.* 1998;13(3):109-12.
41. Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, Pachman LM. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(10):1446-51.
42. Dagher R, Desjonqueres M, Duquesne A, Quartier P, Bader-Meunier B, Fischbach M, et al. Mycophenolate mofetil in juvenile dermatomyositis: a case series. *Rheumatol Int.* 2012;32(3):711-6.
43. Jacobs JC. Methotrexate and azathioprine treatment of childhood dermatomyositis. *Pediatrics.* 1977;59(2):212-8.
44. Rao APK, V.; Rajathinam, I.; Rag-huram J. Tacrolimus in refractory juvenile dermatomyositis: Case report and review of literature. *Indian J Rheumatol.* 2020;27:205.
45. Hassan J, van der Net JJ, van Royen-Kerkhof A. Treatment of refractory juvenile dermatomyositis with tacrolimus. *Clin Rheumatol.* 2008;27(11):1469-71.
46. Yamada A, Ohshima Y, Omata N, Yasutomi M, Mayumi M. Steroid-sparing effect of tacrolimus in a patient with juvenile dermatomyositis presenting poor bioavailability of cyclosporine A. *Eur J Pediatr.* 2004;163(9):561-2.
47. Al-Mayouf SM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED, Feldman BM. Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis: efficacy and safety. *J Rheumatol.* 2000;27(10):2498-503.
48. Sansome A, Dubowitz V. Intravenous immunoglobulin in juvenile dermatomyositis--four year review of nine cases. *Arch Dis Child.* 1995;72(1):25-8.
49. Lam CG, Manlhiot C, Pullenayegum EM, Feldman BM. Efficacy of intravenous Ig therapy in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2089-94.
50. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):314-24.
51. Aggarwal R, Bandos A, Reed AM, Ascherman DP, Barohn RJ, Feldman BM, et al. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(3):740-9.
52. Bader-Meunier B, Decaluwe H, Barnerias C, Gherardi R, Quartier P, Faye A, et al. Safety and efficacy of rituximab in severe juvenile dermatomyositis: results from 9 patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1436-40.
53. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, French AR, Shih FF, White AJ. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):3107-11.



54. Campanilho-Marques R, Deakin CT, Simou S, Papadopoulou C, Wedderburn LR, Pilkington CA, et al. Retrospective analysis of infliximab and adalimumab treatment in a large cohort of juvenile dermatomyositis patients. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):79.
55. Riley P, McCann LJ, Maillard SM, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(6):877-80.
56. Kostik MM, Raupov RK, Suspitsin EN, Isupova EA, Gaidar EV, Gabrusskaya TV, et al. The Safety and Efficacy of Tofacitinib in 24 Cases of Pediatric Rheumatic Diseases: Single Centre Experience. *Front Pediatr*. 2022;10:820586.
57. Yu Z, Wang L, Quan M, Zhang T, Song H. Successful management with Janus kinase inhibitor tofacitinib in refractory juvenile dermatomyositis: a pilot study and literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):1700-7.
58. Sabbagh S, Almeida de Jesus A, Hwang S, Kuehn HS, Kim H, Jung L, et al. Treatment of anti-MDA5 autoantibody-positive juvenile dermatomyositis using tofacitinib. *Brain*. 2019;142(11):e59.
59. Kim H, Dill S, O'Brien M, Vian L, Li X, Manukyan M, et al. Janus kinase (JAK) inhibition with baricitinib in refractory juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2020.
60. Papadopoulou C, Hong Y, Omoyinmi E, Brogan PA, Eleftheriou D. Janus kinase 1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of juvenile dermatomyositis. *Brain*. 2019;142(3):e8.
61. Dau PC, Bennington JL. Plasmapheresis in childhood dermatomyositis. *J Pediatr*. 1981;98(2):237-40.
62. Brewer EJ, Jr., Giannini EH, Rossen RD, Patten B, Barkley E. Plasma exchange therapy of a childhood onset dermatomyositis patient. *Arthritis Rheum*. 1980;23(4):509-13.
63. Olson NY, Lindsley CB. Adjunctive use of hydroxychloroquine in childhood dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1989;16(12):1545-7.
64. Huber AM, Kim S, Reed AM, Carrasco R, Feldman BM, Hong SD, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Clinical Treatment Plans for Juvenile Dermatomyositis with Persistent Skin Rash. *J Rheumatol*. 2017;44(1):110-6.
65. Kul Cinar O, Papadopoulou C, Pilkington CA. Treatment of Calcinosis in Juvenile Dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(2):13.
66. Wu Q, Wedderburn LR, McCann LJ. Juvenile dermatomyositis: Latest advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(4):535-57.
67. Hinze CH, Speth F, Oommen PT, Haas JP. Current management of juvenile dermatomyositis in Germany and Austria: an online survey of pediatric rheumatologists and pediatric neurologists. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):38.
68. Coyle K, Rother KI, Weise M, Ahmed A, Miller FW, Rider LG. Metabolic abnormalities and cardiovascular risk factors in children with myositis. *J Pediatr*. 2009;155(6):882-7.



69. Hasija R, Pistorio A, Ravelli A, Demirkaya E, Khubchandani R, Guseinova D, et al. Therapeutic approaches in the treatment of juvenile dermatomyositis in patients with recent-onset disease and in those experiencing disease flare: an international multicenter PRINTO study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3142-52.
70. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet.* 2016;387(10019):671-8.
71. Miller LC, Sisson BA, Tucker LB, DeNardo BA, Schaller JG. Methotrexate treatment of recalcitrant childhood dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(10):1143-9.
72. Fisler RE, Liang MG, Fuhlbrigge RC, Yalcindag A, Sundel RP. Aggressive management of juvenile dermatomyositis results in improved outcome and decreased incidence of calcinosis. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(4):505-11.
73. Cakan M, Karadag SG, Ayaz NA. Complete and sustained resolution of calcinosis universalis in a juvenile dermatomyositis case with mycophenolate mofetil. *Turk J Pediatr.* 2019;61(5):771-5.
74. Ang GC, Werth VP. Combination antimalarials in the treatment of cutaneous dermatomyositis: a retrospective study. *Arch Dermatol.* 2005;141(7):855-9.



ส่วนที่
4

ยาและหัตถการสำหรับโรคระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติ
Immunomodulating therapy



บทที่ 8

ยาและหัตถการสำหรับโรคระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติ Immunomodulating therapy

การรักษาโรคระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติมีปัจจัยการพิจารณาเลือกยาหรือหัตถการเช่น การเปลี่ยนถ่ายพลาสมา ขึ้นกับตัวโรคและระยะของโรค โดยมุ่งเน้นในเรื่องการลดการอักเสบหรือลดระดับของ antibody ก่อโรคในระยะแรก และให้ยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (รายละเอียดของยา รูปแบบยา และหัตถการจะอยู่ท้ายบทนี้) การรักษาใน 2 ระยะนี้มีหลักการดังต่อไปนี้

1. การรักษาในช่วงระยะเฉียบพลัน

การรักษาในระยะนี้ มุ่งเน้นการลดการอักเสบหรือลดระดับ antibody ก่อโรค (pathogenic antibody) รวมถึง cytokines หรือ complement ที่พบในระยะที่มีการอักเสบบริเวณรอยโรค

1.1 การรักษาเพื่อลดการอักเสบ (anti-inflammation) ได้แก่ การใช้ยา corticosteroids ซึ่งมีหลายขนาดและรูปแบบ การเลือกขนาดและรูปแบบการบริหารยาขึ้นกับบริบทของตัวโรค และศักยภาพของโรงพยาบาล โดยส่วนใหญ่จะใช้ steroid ในรูปแบบการฉีด เช่น methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ หรือ dexamethasone ทางหลอดเลือดดำ เนื่องจากเป็นยาที่ออกฤทธิ์ได้เร็วและมีประสิทธิภาพสูงในการลดการอักเสบ เช่น การให้ methylprednisolone 1 g ทางหลอดเลือดดำ จำนวน 5 วัน

1.2 การรักษาเพื่อลดปริมาณของ pathogenic antibody หรือ cytokines หรือ complement (immunodepletion) ได้แก่ การเปลี่ยนถ่ายพลาสมา (therapeutic plasma exchange) และการให้อิมมูโนโกลบูลินทางหลอดเลือดดำ (intravenous immunoglobulin; IVIg) และในปัจจุบันเริ่มมียาที่ออกฤทธิ์ที่เลียนแบบ IVIg เช่น ยาที่มีผลต่อ FcRn receptor เช่น efgartimod

การรักษาด้วยวิธีนี้จะได้ผลการตอบสนองที่เร็วแต่ไม่ได้ป้องกันการเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรค ยกเว้นจะมีการรักษาด้วยวิธีนี้เป็นระยะ ๆ

2. การรักษาในระยะยาว

การรักษาในช่วงนี้เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค จะใช้ยากดภูมิคุ้มกันหรือยาปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกัน โดยชนิดของยาที่ใช้ ขนาดยา และระยะเวลาการให้ยา ขึ้นกับแต่ละโรคและแต่ละบุคคล (ซึ่งจะมีรายละเอียดในต่อบทของแต่ละโรค)

การใช้ยาจำเป็นต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงในระยะสั้นและระยะยาว โดยในบทนี้จะกล่าวถึงลักษณะของยาโดยรวม รวมถึงการตรวจติดตามผลข้างเคียงของยา และการบริหารยา corticosteroids, azathioprine, mycophenolate mofetil (MMF), rituximab, cyclophosphamide, methotrexate, intravenous immunoglobulin (IVIg) และการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา (plasmapheresis)

1. คอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids)

ยากลุ่ม corticosteroids เป็นกลุ่มยาที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายและยาวนาน ยา cortisone เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม corticosteroids ที่สังเคราะห์ขึ้นในปี พ.ศ. 2491 และถูกใช้ครั้งแรกในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์



และหลังจากนั้นมีการสังเคราะห์อนุพันธ์ของยาในกลุ่มดังกล่าวออกมาอีกหลายชนิด ได้แก่ prednisolone, dexamethasone, methylprednisolone และ hydrocortisone

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

ยากลุ่ม corticosteroids มีโครงสร้างโมเลกุลหลักประกอบด้วยคาร์บอนจำนวน 24 อะตอม โดยยาแต่ละชนิดในกลุ่มนี้มีคุณสมบัติแตกต่างกันในหมู่ฟังก์ชัน (side chain)

เนื่องจากยาในกลุ่ม corticosteroids มีหลากหลายชนิดเพื่อให้ง่ายต่อการบริหารยา จึงมีการแบ่งชนิดของยาตามระยะเวลาในออกฤทธิ์ได้เป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มออกฤทธิ์สั้น (short-acting) กลุ่มออกฤทธิ์ปานกลาง (intermediate-acting) และกลุ่มออกฤทธิ์ยาว (long-acting) (ตารางที่ 8.1)

ตารางที่ 8.1 ชนิดของยาในกลุ่ม corticosteroids และคุณสมบัติ^(1,2)

กลุ่มยา	Glucocorticoid potency	Equivalent glucocorticoid dose (mg)	Mineralocorticoid activity	ระยะเวลากด HPA axis ของยา (hr)
กลุ่มออกฤทธิ์สั้น				
Cortisol (hydrocortisone)	1	20	1	8-12
Cortisone	0.8	25	0.8	8-12
Prednisolone	4	5	0.8	18-36
Methylprednisolone	5	4	0.5	18-36
กลุ่มออกฤทธิ์ปานกลาง				
Triamcinolone	5	4	0	48
กลุ่มออกฤทธิ์ยาว				
Betamethasone	25	0.6	0	>48
Dexamethasone	30	0.75	0	>48

คำย่อ: HPA; hypothalamus-pituitary-adrenal, hr; hour(s), mg; milligram

ยากลุ่ม corticosteroids เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะแพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์และจับกับ glucocorticoid receptor (GR) ภายในไซโทพลาซึมของเซลล์ การจับกันของ corticosteroids และ GR จะกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกระบวนการถอดรหัส (transcription) จากดีเอ็นเอเป็นอาร์เอ็นเอ ส่งผลให้เกิดการทำงานของเซลล์ที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามเราพบว่า GR พบได้ในเซลล์หลายชนิดทั่วร่างกาย และการตอบสนองของปฏิกิริยาระหว่าง corticosteroids และ GR มีความแตกต่างกันตามชนิดของเซลล์ จากเหตุผลดังกล่าวอธิบายได้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม corticosteroids เพื่อรักษาอาการอักเสบของอวัยวะหนึ่ง อาจมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาดังปรากฏที่อวัยวะอื่น^(3,4)

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมของยา: ยากลุ่ม corticosteroids สามารถดูดซึมได้ดีผ่านระบบทางเดินอาหาร พบว่า prednisolone ถูกดูดซึมได้ร้อยละ 98



การกระจายตัวของยา: ยากลุ่ม corticosteroids มีการกระจายตัวของยาที่ดี อย่างไรก็ตามยาส่วนใหญ่เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะจับกับโปรตีนในเลือด เช่น โปรตีนอัลบูมินและโปรตีนทรานส์คอร์ทิน (transcortin) พบว่าการจับกับโปรตีนขึ้นอยู่กับระดับโปรตีนในเลือดเป็นสำคัญ โดยพบว่ายา prednisolone จะสามารถจับกับโปรตีนอัลบูมินประมาณร้อยละ 85 เมื่อระดับโปรตีนอัลบูมินในเลือดมีค่าปกติ (มากกว่า 3.5 g/dL) และจะจับได้ลดลงเหลือเพียงร้อยละ 50 เมื่อระดับโปรตีนอัลบูมินในเลือดมีค่า 1 g/dL ดังนั้นผู้ป่วยที่มีระดับโปรตีนอัลบูมินที่ต่ำจึงมักมีผลข้างเคียงจากการใช้ยากลุ่มนี้มากกว่าผู้ที่มีระดับโปรตีนอัลบูมินปกติเมื่อใช้ยาในขนาดที่เท่ากัน นอกจากนี้ยากลุ่ม glucocorticoid สามารถแพร่ผ่านเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้จำกัดเนื่องจากการควบคุมการผ่านเข้าออกของสารของ blood-brain barrier (BBB)

การเปลี่ยนแปลงยา: ยาในกลุ่ม corticosteroids จะออกฤทธิ์โดยตรงผ่านการทำปฏิกิริยากับ GR ในเซลล์
การกำจัดยา: ยากลุ่ม corticosteroids ส่วนใหญ่ถูกกำจัดผ่านไตและมีส่วนน้อยถูกกำจัดออกมาในรูปอุจจาระ

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ของโรคทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อ

ยาในกลุ่ม corticosteroids ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคในกลุ่มเส้นประสาทและกล้ามเนื้อหลากหลายชนิด อันเนื่องมาจากคุณสมบัติในการช่วยลดการอักเสบของยาดังกล่าว (รายละเอียดเพิ่มเติมในบทแยกเฉพาะในแต่ละโรค)

การบริหารยา

ขนาดยาที่มีจำหน่าย:

Hydrocortisone: ยาฉีด ขนาด 100 mg/vial

Prednisolone: ยารับประทานชนิดเม็ด ขนาด 5 mg

Methylprednisolone: ยาฉีด ขนาด 500 mg/vial และ 1000 mg/vial

Dexamethasone: ยารับประทานชนิดเม็ด ขนาด 0.25 mg, 0.5 mg และ 4 mg

ยาฉีด ขนาด 4 mg/ml และ 5 mg/ml

ขนาดยาเริ่มต้น: ขนาดยาเริ่มต้นที่ใช้ขึ้นอยู่กับชนิดของโรค ความรุนแรง และชนิดของยาที่ใช้ โดยในผู้ป่วยที่โรคยังกำเริบหรือมีการอักเสบอยู่แนะนำให้ใช้ขนาดยาในระดับที่สูงและนิยมบริหารยาโดยแบ่งให้หลายครั้งต่อวัน เนื่องจากพบว่าการบริหารยาลักษณะดังกล่าวจะทำให้มีระดับยาในเลือดสูงที่สุดเมื่อเทียบกับการบริหารยาโดยวิธีอื่น (รายละเอียดเพิ่มเติมในบทแยกเฉพาะในแต่ละโรค)

ข้อปฏิบัติก่อนเริ่มยา

ก่อนเริ่มให้ยาทุกครั้ง แนะนำให้คำนึงถึงปัจจัย ดังต่อไปนี้

1. โรคดังกล่าวมีอาการรุนแรง และมีความจำเป็นต้องใช้ยา corticosteroids หรือไม่ โดยพบว่าโรคบางโรคอาจสามารถรักษาด้วยวิธีการอื่นและยังไม่จำเป็นต้องเริ่มยาในกลุ่ม corticosteroids

2. ระยะเวลาที่ใช้ยา เนื่องจากระยะเวลาได้รับยากลุ่ม corticosteroids ที่นานขึ้น มีผลทำให้มีโอกาสได้รับผลข้างเคียงได้มากขึ้น อีกทั้งผลข้างเคียงบางอย่างจะเกิดขึ้นเมื่อได้รับยาถึงระยะเวลาหนึ่ง ดังนั้นแพทย์ควรพิจารณาให้ยาในกลุ่มดังกล่าวให้สั้นที่สุดเท่าที่จะทำได้เพื่อลดโอกาสเกิดความเสี่ยงดังกล่าว



3. ชนิดและขนาดยาที่ใช้ เนื่องจากผลข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่ม corticosteroids ขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ใช้ แพทย์จึงควรเลือกใช้ยาในกลุ่มนี้ในระดับที่น้อยที่สุดเท่าที่จะทำได้ และโดยส่วนใหญ่หากต้องการผลของยากกลุ่ม corticosteroids ในแง่ของการลดการอักเสบ แนะนำให้ใช้ยาที่มี mineralocorticoids activity ที่น้อยที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ เพื่อลดโอกาสเกิดภาวะบวมน้ำ (salt water retention) ในขณะเดียวกัน ควรเลือกใช้ยาในกลุ่มออกฤทธิ์สั้นก่อนเพื่อลดผลข้างเคียงจาก mineralocorticoid activity

4. ผู้ป่วยมีโรคที่ต้องระวัง เมื่อต้องใช้ยาในกลุ่ม corticosteroids ดังต่อไปนี้หรือไม่

- โรคเบาหวาน
- โรคกระดูกพรุน
- เคยมีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร
- กำลังติดเชื้อหรือมีความเสี่ยงในการติดเชื้อ โดยเฉพาะวัณโรค
- โรคความดันโลหิตสูง
- โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด
- โรคทางจิตเวช

5. พิจารณาการใช้ยาทดแทนสเตียรอยด์ (steroid sparing drugs) ร่วม เพื่อลดขนาดและระยะเวลาที่ใช้ยากกลุ่ม corticosteroids

6. พิจารณาการบริหารยาสูตรวันเว้นวัน (alternating day) จากการศึกษาพบว่าการให้ยากกลุ่ม corticosteroids แบบวันเว้นวันจะมีระดับยาในเลือดน้อยกว่าการให้ยาวันละครั้ง (single daily dose) หรือให้ยาวันละหลายครั้ง (multiple daily dose) ส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับผลข้างเคียงจากการใช้ยากกลุ่มดังกล่าวน้อยกว่า อย่างไรก็ตามก็อาจต้องระมัดระวัง เนื่องจากระดับยาที่มีในเลือดน้อยอาจส่งผลให้ยามีประสิทธิภาพไม่เพียงพอในการรักษาโรคได้ ในปัจจุบันยังมีการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิภาพของการใช้ยากกลุ่ม corticosteroids ระหว่างการให้วันเว้นวันและการให้ทุกวันในผู้ป่วยกลุ่มโรคระบบประสาทและกล้ามเนื้อไม่เพียงพอที่จะสรุปผล ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญโดยส่วนใหญ่จึงแนะนำให้ยากกลุ่ม corticosteroids แบบให้ทุกวันในช่วงเริ่มแรกของการรักษาเพื่อหวังประสิทธิภาพให้มากที่สุด และให้ยาแบบวันเว้นวันในช่วงระหว่างถอนยา (tapering) เพื่อลดผลข้างเคียงที่จะได้รับจากการใช้ยา

เมื่อแพทย์พิจารณาปัจจัยเบื้องต้นพบว่าผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับยากกลุ่ม corticosteroids แนะนำให้ซักประวัติ ตรวจร่างกายและพิจารณาส่งตรวจดังต่อไปนี้

1. น้ำหนักและส่วนสูง
2. ความดันโลหิต
3. ตรวจมวลกระดูก (bone mass density) โดยแนะนำให้ตรวจในผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม corticosteroids ที่มีอายุมากกว่า 40 ปีทุกราย และในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปีที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกพรุน นอกจากนี้แนะนำให้ประเมินโอกาสการเกิดภาวะกระดูกหักใน 10 ปีด้วย FRAX® tool (Fracture Risk Assessment Tool) ร่วมด้วย
4. ตรวจตา (ophthalmic examination) เช่น ตรวจหาภาวะต้อหิน ต้อกระจก ก่อนการเริ่มยา แต่ในกรณีที่จำเป็นต้องให้ยาแบบเร่งด่วน และไม่สามารถทำการส่งตรวจตาก่อนเริ่มให้ยาได้ สามารถให้ยาไปก่อนได้ แล้วจึงทำการตรวจภายหลังเมื่อผู้ป่วยอาการคงที่
5. Complete blood count (CBC)



6. Blood sugar
7. Lipid profile
8. Liver function test (LFT)
9. Chest X-ray
10. Sputum AFB staining ในกรณีที่สงสัยวัณโรคปอด
11. การส่งตรวจวัณโรคแฝง (latent tuberculosis) ในกรณีที่สงสัย การติดเชื้อวัณโรคมาก ทำได้โดยการตรวจ tuberculin test หรือ interferon gamma release assay
12. ตรวจพยาธิทางอุจจาระ (stool concentration for parasite)
13. ตรวจไวรัสตับอักเสบ (hepatitis profile) ได้แก่ HBsAg, anti-HBc, anti-HCV
14. ในผู้ป่วยเด็ก แนะนำให้ประเมินการเจริญเติบโตก่อนเริ่มยาทุกครั้ง

การติดตามผลการใช้ยา

1. การตรวจมวลกระดูก ผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับ corticosteroids ในระดับที่สูงมาก (เทียบเท่ากับ prednisolone ตั้งแต่ 30 mg/day ขึ้นไป หรือมีขนาดยา prednisolone สะสมมากกว่า 5 g ใน 1 ปี) หรือมีความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุน แนะนำให้ตรวจมวลกระดูกทุก 2-3 ปี⁽⁵⁾ ในระหว่างนี้ แนะนำการให้แคลเซียมและวิตามินดีเสริมแก่ผู้ป่วยเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกพรุนไปพร้อมกับการได้ยา corticosteroids
2. ตรวจ lipid profile หลังจากเริ่มยากลุ่ม corticosteroids เป็นเวลา 1 เดือน หลังจากนั้นตรวจติดตามทุก 6 เดือน
3. ตรวจระดับน้ำตาล โดยแนะนำให้ตรวจติดตามเป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง หลังจากเริ่มยา corticosteroids หลังจากนั้นแนะนำให้ตรวจติดตามทุก 3-6 เดือน
4. ตรวจตาอย่างน้อยปีละครั้ง
5. อาจพิจารณาส่งตรวจการทำงานของต่อมหมวกไต **เมื่อต้องการลดระดับยา corticosteroids ลง (optional)** โดยส่งตรวจเป็น serum 8 a.m. morning cortisol หรือ low dose adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation test
6. เฝ้าระวังการติดเชื้อ

การถอยยา (tapering)

หลักการในการถอยยานั้นจะมีหลักพื้นฐานคือ เริ่มปรับยาที่ให้แบ่งให้วันละหลายครั้ง (multiple daily dose) เป็นให้ยาวันละครั้ง (single daily dose) หลังจากนั้นปรับยาจากให้วันละครั้งมาเป็นการบริหารยาแบบวันเว้นวัน (alternating day) อย่างไรก็ดียังไม่มีการสรุปชัดเจนถึงระยะเวลาในการถอยยา ผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่แนะนำให้ประเมินจากอาการของผู้ป่วยรวมถึงความรุนแรงของโรคที่กำลังรักษาเป็นหลัก นอกจากนี้พบว่าการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs) ร่วมจะช่วยประมาณระยะเวลาในการถอยยาได้ กล่าวคือโดยปกติยากดภูมิคุ้มกันจะใช้เวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาจนถึงได้ระดับที่ต้องการประมาณ 3-6 เดือน ดังนั้นจึงนิยมใช้ช่วงเวลาดังกล่าวเป็นหลักในการถอยยา



การใช้ยาและการบริหารยาในกลุ่มประชากรพิเศษ

1. หญิงตั้งครรภ์ จากการศึกษาอย่างเป็นระบบพบว่าการใช้ยาในกลุ่ม corticosteroids อาจเพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่ (cleft lips and cleft palate) เล็กน้อย แต่ยังมีข้อมูลไม่มากพอที่จะสรุปได้ถึงความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาในกลุ่มดังกล่าวกับภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) การคลอดก่อนกำหนด (preterm) ภาวะน้ำหนักแรกคลอดน้อย (low birth weight) อย่างไรก็ตามหากมีความจำเป็นต้องได้รับยาในกลุ่ม corticosteroids ในขณะตั้งครรภ์ แนะนำให้ติดตามอาการของผู้ป่วยและทารกในครรภ์อย่างใกล้ชิด⁽⁶⁾

2. หญิงให้นมบุตร จากรายงานพบว่ายาในกลุ่ม corticosteroids สามารถตรวจพบได้ในน้ำนมในปริมาณที่น้อยมาก และยังไม่มียารายงานถึงผลกระทบต่อทารกที่รับประทานนมจากมารดาที่ได้รับยาในกลุ่ม corticosteroids มีข้อมูลว่าการได้รับยา prednisolone ในขนาดที่ไม่เกิน 40 mg/day ค่อนข้างปลอดภัยต่อทารกและยังไม่มียารายงานถึงผลข้างเคียงต่อทารกดังกล่าว อย่างไรก็ตามหากมีความจำเป็นต้องได้รับยาในกลุ่ม corticosteroids ในขณะให้นมบุตร ควรแนะนำให้มารดาสังเกตอาการผิดปกติของทารกอย่างใกล้ชิด

3. ผู้ป่วยโรคอ้วน ไม่มีความจำเป็นต้องปรับระดับยาให้เพิ่มขึ้นตามน้ำหนักตัว สามารถคำนวณขนาดยาตามน้ำหนักจริงของผู้ป่วยได้ตามปกติ

4. ผู้สูงอายุ ถึงแม้จะมีรายงานว่าผู้สูงอายุจะมีระดับยาในเลือดสูงกว่า อย่างไรก็ตามก็ยังไม่มียาข้อมูลแน่ชัดถึงความจำเป็นในการลดขนาดยาในผู้ป่วยดังกล่าว จึงแนะนำให้ใช้ยา corticosteroids ในผู้สูงอายุอย่างระมัดระวัง

5. ผู้ป่วยโรคตับ ไม่มีความจำเป็นต้องปรับระดับยาตามการทำงานของตับ

6. ผู้ป่วยโรคไต ไม่มีความจำเป็นต้องปรับระดับยาตามการทำงานของไต

ข้อห้ามในการใช้ยา (contraindication)

1. Hypersensitivity
2. การติดเชื้อที่ยังไม่สามารถควบคุมได้ ได้แก่ การติดเชื้อราระยะลุกลาม หรือโรคมาลาเรียขั้นรุนแรง เป็นต้น
3. เบาหวานที่ยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้

ข้อห้ามที่อาจพิจารณาไม่ใช้ยา (relative contraindication)

1. เคยมีประวัติแพ้ในกระเพาะอาหาร
2. เคยมีประวัติหัวใจวาย
3. ประวัติติดเชื้อดื้อยา

ผลข้างเคียงที่อาจพบได้จากยา

1. ผลข้างเคียงในระยะสั้นหรือช่วงระหว่างให้ยา

1.1 ผลข้างเคียงด้านจิตเวช (psychiatric effect) มีรายงานร้อยละ 3-17 โดยมีอาการ euphoria, emotional lability, depression, mania รวมถึง psychotic features อาการดังกล่าวมักเกิดใน 3 สัปดาห์แรกหลังจากได้รับยาในกลุ่ม corticosteroids พบว่าปัจจัยเสี่ยงคือ ผู้ที่ได้รับยาในขนาดที่สูง (เทียบเท่า prednisolone 40 mg/day) มีประวัติป่วยด้วยอาการทางจิตเวชมาก่อน และผู้ที่มีโปรตีนอัลบูมินในเลือดต่ำ



1.2 เลือดออกในทางเดินอาหาร มีข้อมูลถึงความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยา corticosteroids และภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารยังไม่ชัดเจน แต่ผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม corticosteroids ในผู้ที่มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารมาก่อน

1.3 Steroid myopathy พบว่า fluorinate corticosteroids ได้แก่ dexamethasone สัมพันธ์กับการเกิดภาวะนี้ได้มากกว่ายาชนิดอื่น อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงแรงมักพบเด่นที่บริเวณต้นขามากกว่าบริเวณแขน หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิด steroid myopathy และมีความจำเป็นต้องได้รับยาในกลุ่ม corticosteroids โดยเฉพาะ dexamethasone แนะนำให้ผู้ป่วยออกกำลังกายเพื่อลดโอกาสเกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงแรงและกล้ามเนื้อลีบ

1.4 ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม corticosteroids มีโอกาสติดเชื้อชนิดรุนแรงมากกว่าคนปกติ 2.6 เท่า และมีโอกาสติดเชื้อที่ไม่รุนแรงมากกว่าคนปกติ 1.6 เท่า ในบางกรณีการได้รับยาในกลุ่ม corticosteroids อาจทำให้มีการกำเริบของการติดเชื้อบางชนิด เช่น ไวรัสตับอักเสบบี วัณโรค โรคพยาธิเส้นด้าย (Stroglyoides stercoralis) ดังนั้นก่อนให้ยาจึงแนะนำให้ตรวจ HBsAg, sputum AFB, Chest X-ray และ stool concentration for parasite

2. ผลข้างเคียงในระยะยาว

2.1 การกีดการทำงานของต่อมหมวกไต การได้รับยาในกลุ่ม corticosteroids เป็นระยะเวลานานสามารถกีดการทำงานของต่อมหมวกไต ส่งผลให้เมื่อหยุดยาดังกล่าวจะเกิดภาวะถอนยา (withdrawal syndrome) โดยมีอาการเป็นไข้ เบื่ออาหาร คลื่นไส้อาเจียน ปวดข้อ ผิวหนังเป็นขุย น้ำหนักลด และกล้ามเนื้ออ่อนแรงแรง ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม corticosteroids เป็นระยะเวลานานไม่ควรหยุดยาโดยทันที แนะนำให้ค่อย ๆ ลดระดับยาจนจนสามารถหยุดยาได้

2.2 Avascular necrosis อุบัติการณ์ของภาวะดังกล่าวอยู่ที่ร้อยละ 1-40 แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา มักพบบ่อยที่บริเวณข้อสะโพก อาการที่พบได้แก่ อาการปวดบริเวณสะโพกโดยเฉพาะเวลาเดิน การรักษามักใช้วิธีการผ่าตัด

2.3 โรคเบาหวาน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม corticosteroids มีโอกาสเป็นโรคเบาหวานมากกว่าคนปกติ 2.2 เท่า

2.4 โรคกระดูกพรุน พบว่าการได้รับยาในกลุ่ม corticosteroids เพิ่มโอกาสในการเกิดกระดูกพรุนหัก 2 เท่า และเพิ่มโอกาสเกิดกระดูกสันหลังหัก 4-5 เท่า โดยพบว่าการใช้ยาแม้เพียงขนาดต่ำ (เทียบเท่า prednisolone 10 mg/day) ก็มีผลเพิ่มโอกาสเป็นโรคกระดูกพรุน หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคกระดูกพรุนและมีความจำเป็นต้องได้รับยาในกลุ่ม corticosteroids แนะนำให้เสริมแคลเซียมประมาณ 1500 mg/day เสริมวิตามินดี 3 โดยให้เสริมครั้งละ 20,000 หน่วยจำนวน 1 ครั้งต่อสัปดาห์ แนะนำผู้ป่วยให้ออกกำลังกายแบบ weight bearing และอาจพิจารณาใช้ยา alendronate ขนาด 2.5 mg/day เมื่อผู้ป่วยมีภาวะกระดูกพรุนแล้ว

2.5 Cushingoid features มักเกิดขึ้นภายใน 2 เดือนแรกหลังจากการได้รับยา อาการที่พบได้แก่ น้ำหนักขึ้น ใบหน้าบวมคล้ายพระจันทร์ (moon face) ไขมันสะสมตามร่างกายในตำแหน่งที่ผิดปกติ (adiposity redistribution)



2.6 โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular diseases) ได้แก่ ภาวะบวม น้ำ โรคความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยการใช้ corticosteroids ในขนาดที่สูงเป็นระยะเวลานานสัมพันธ์กับการเกิด premature atherosclerosis

2.7 ปัญหาทางผิวหนัง ได้แก่ มีจ้ำเลือด (ecchymosis) ผิวหนังบางลง สิว (acne) ขนดก (hirsutism) แผลหายช้า ผื่นบาง แผลรอบปาก (perioral dermatitis) เป็นต้น

2.8 ปัญหาด้านทางเดินอาหาร การใช้ corticosteroids นอกจากสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารดังที่กล่าวไปแล้ว ยังพบว่าสัมพันธ์กับการเกิดตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) และไขมันพอกตับ (fatty liver) ซึ่งหากได้รับยาดังกล่าวเป็นระยะเวลานานจะส่งผลให้เกิดภาวะตับอักเสบและตับแข็ง (cirrhosis) ได้

2.9 ปัญหาทางตา ได้แก่ ต้อหิน (glaucoma) และต้อกระจก (cataract)⁽⁷⁾

การเกิดอันตรกิริยาของยา (drug interaction)

1. ยาคุมกำเนิดชนิดเม็ด (oral contraceptive pills) ผู้ป่วยที่ได้รับยาคุมกำเนิดจะเพิ่มระดับยาในกลุ่ม corticosteroids ให้สูงขึ้น เนื่องจากยาคุมชนิดเม็ดลดการกำจัดยาและเพิ่มเมแทบอลิซึมของยาที่มีฤทธิ์มากขึ้น

2. ยาด้านเชื้อรา ได้แก่ ketoconazole และ itraconazole ยาด้านเชื้อราในกลุ่มนี้มีผลเพิ่มระดับยา dexamethasone, prednisolone และ methylprednisolone หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาดังกล่าวคู่กัน แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ dexamethasone หรือ ลดขนาดยา methylprednisolone อย่างน้อยร้อยละ 50 จากขนาดปกติ หรือหากทำได้ แนะนำให้เปลี่ยนมาใช้ยา prednisolone เนื่องจากพบว่ามีผลข้างเคียงน้อยกว่า

3. Rifampin มีผลลดระดับยาในกลุ่ม corticosteroids จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มดังกล่าวร่วมกัน หรือหากมีความจำเป็นต้องใช้ แนะนำให้เพิ่มขนาดยา corticosteroids เป็น 2 เท่าของขนาดเดิม

4. isoniazid ระดับยา isoniazid ในเลือดลดลงเมื่อมีการใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม corticosteroids จึงแนะนำให้ตรวจระดับยา isoniazid เมื่อมีความจำเป็นต้องใช้ยาดังกล่าวร่วมกับยาในกลุ่ม corticosteroids

5. ยาในกลุ่ม macrolide ได้แก่ erythromycin และ clarithromycin ไม่แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับยา methylprednisolone เนื่องจากยา erythromycin และ clarithromycin สามารถเพิ่มระดับยา methylprednisolone ในเลือดได้ จึงแนะนำให้ใช้ยา prednisolone แทนการใช้ methylprednisolone เมื่อมีความจำเป็นต้องใช้ยาร่วมกับยา erythromycin และ clarithromycin อย่างไรก็ตามหากจำเป็นต้องใช้ methylprednisolone แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม macrolide ชนิดอื่น เช่น azithromycin แทน

6. ยาด้านไวรัส ritonavir ยาด้านไวรัสดังกล่าวสามารถเพิ่มระดับยาในกลุ่ม corticosteroids ได้ จึงแนะนำว่าหากจำเป็นต้องรับประทานคู่กัน ควรลดขนาดยา corticosteroids ลงอย่างน้อยร้อยละ 25 จากขนาดปกติ⁽⁸⁾

2. ยาเอซาไทโอพรีน (Azathioprine)

ยา azathioprine เป็นยาที่ถูกพัฒนาขึ้นครั้งแรกเพื่อใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะ แต่ด้วยคุณสมบัติในการกดภูมิคุ้มกันจึงทำให้มีการนำยาดังกล่าวมาใช้รักษาโรคทางระบบประสาทที่เกิดจากภูมิคุ้มกันต้านตนเอง (autoimmune diseases)



คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

ยา azathioprine เป็นอนุพันธ์ของยาในกลุ่ม 6-mercaptopurine (6-MP) จึงถูกจัดอยู่ในกลุ่ม purine analogue โดยยา azathioprine เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกร่างกายเปลี่ยนให้อยู่ในรูป 6-MP ซึ่งเป็นเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ (active metabolite) หลังจากนั้น 6-MP จะทำปฏิกิริยากับเอนไซม์ต่าง ๆ คือ 1) ทำปฏิกิริยากับเอนไซม์ thiopurine methyltransferase (TPMT) เกิดเมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์คือ 6-methyl mercaptopurine (6-MMP) 2) ทำปฏิกิริยากับเอนไซม์ xanthine oxidase (XO) เกิดเมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์คือ 6-thiouric acid และ 3) ทำปฏิกิริยากับเอนไซม์ hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) เกิดเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์คือ 6-thioguanine (6-TGN) โดย 6-TGN นี้เองเป็นตัวยับยั้งกระบวนการสร้างดีเอ็นเอผ่านการยับยั้งการสังเคราะห์ purine⁽⁹⁾

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมของยา: ยา azathioprine ถูกดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหาร และมีตรวจพบความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด 1-2 ชั่วโมงหลังจากบริหารยา

การกระจายตัวของยา: ยา azathioprine มีการกระจายตัวของยาได้ดี แต่พบว่ามีเพียงส่วนน้อยที่สามารถแพร่ผ่าน blood brain barrier ประมาณร้อยละ 30 ของยา azathioprine จะจับกับโปรตีนในเลือดเมื่อเข้าสู่ร่างกาย

การเปลี่ยนแปลงยา: ยา azathioprine จะถูกเปลี่ยนเป็นเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์คือ 6-TGN เป็นหลัก โดยเมแทบอลิต์ดังกล่าวเป็นตัวยับยั้งกระบวนการสร้างดีเอ็นเอผ่านการยับยั้งการสังเคราะห์ purine

การกำจัดยา: ประมาณร้อยละ 50 ของยา azathioprine ถูกกำจัดผ่านไตในรูปของเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา และร้อยละ 12.6 จะถูกกำจัดผ่านอุจจาระภายใน 48 ชั่วโมงหลังได้รับยาและพบว่ายาสามารถพบได้ในน้ำนม

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา azathioprine ของโรคทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อ

ยา azathioprine ใช้เป็นยาทดแทนสเตียรอยด์ (steroid sparing drugs) ของโรคทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อ ได้แก่ myasthenia gravis และ myositis เป็นต้น (รายละเอียดเพิ่มเติมในบทแยกเฉพาะในแต่ละโรค)

การบริหารยา

ขนาดยาที่มีจำหน่าย: ยารับประทานชนิดเม็ด ขนาด 25 mg และ 50 mg

ขนาดยา: เริ่มต้นที่ขนาด 0.5-1 mg/kg/day หลังจากนั้นปรับยาทุก 3-4 สัปดาห์เพื่อให้ได้ระดับยาในช่วง 2-3 mg/kg/day

ข้อปฏิบัติก่อนเริ่มยา

แนะนำให้ส่งตรวจดังต่อไปนี้

1. Complete blood count (CBC)
2. Serum creatinine และ electrolyte
3. Liver function test (LFT)
4. Chest X-ray



5. Sputum AFB staining ในกรณีที่สงสัยวัณโรคปอด
6. การส่งตรวจวัณโรคแฝง (latent tuberculosis) ในกรณีที่สงสัยการติดเชื้อวัณโรคมาก ทำได้โดยการตรวจ tuberculin test หรือ interferon gamma release assay
7. ตรวจพยาธิทางอุจจาระ (stool concentration for parasite)
8. ตรวจไวรัสตับอักเสบ (hepatitis profile) ได้แก่ HBsAg, anti-HBc, anti-HCV
9. Serum TPMT activity (optional) - จากรายงานพบว่ามียารายงานการเกิดการกดการทำงานของไขกระดูก (myelosuppression) เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ TPMT หรือมีระดับเอนไซม์ TPMT น้อยกว่าปกติ ในหลายประเทศแนะนำการตรวจระดับเอนไซม์ TPMT ทุก ๆ รายก่อนเริ่มยา อย่างไรก็ตามก็ยังมีรายงานอุบัติการณ์ของภาวะการกดการทำงานของไขกระดูกไม่มากนักในประเทศไทย จึงยังไม่มีคำแนะนำชัดเจนในการส่งตรวจดังกล่าว อาจใช้การติดตามระดับเม็ดเลือดขาวใน CBC ก่อนและหลังให้ยาแทน

การติดตามผลการใช้ยา

หลังจากเริ่มใช้ยา: แนะนำให้ส่งตรวจ CBC, serum creatinine, serum albumin, serum alanine aminotransferase (ALT) และ serum aspartate aminotransferase (AST) ทุก 2 สัปดาห์จนกว่ายาได้ระดับ maintenance dose

หลังจากยาได้ระดับ maintenance dose: แนะนำให้ส่งตรวจ CBC, serum creatinine, serum albumin, ALT และ AST ทุก 1 เดือนติดต่อกันเป็นระยะเวลา 3 เดือน หลังจากนั้นแนะนำให้ส่งตรวจอย่างน้อยทุก ๆ 12 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการกดการทำงานของไขกระดูก สามารถส่งตรวจถี่กว่าที่แนะนำตามความเหมาะสม

ในต่างประเทศมีการแนะนำให้ตรวจติดตามการใช้ยาโดยการตรวจระดับเอนไซม์ 6-MMP และ 6-TG แต่สำหรับประเทศไทย การตรวจดังกล่าวยังไม่แพร่หลาย แนะนำให้ใช้การตรวจ CBC เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของ mean corpuscular volume (MCV) ที่เพิ่มขึ้น 5% จาก baseline แทน^(10,11)

เมื่อมีการปรับขนาดยา: แนะนำให้ส่งตรวจ CBC, serum creatinine, serum albumin, ALT และ AST ทุก 2 สัปดาห์ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ หลังจากนั้นสามารถติดตามเหมือนกรณียาได้ระดับ maintenance dose⁽¹²⁾

การปรับระดับยา

1. หากพบว่าผู้ป่วยมีระดับเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 5,000 cells/mm³ แนะนำให้ลดระดับยา และหากระดับเม็ดเลือดขาวลดต่ำกว่า 1,500 cells/mm³ แนะนำให้หยุดยาจนกว่าระดับเม็ดเลือดขาวจะเพิ่มขึ้น
2. หากพบว่าผู้ป่วยมีระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 120,000 /mm³ แนะนำให้หยุดยาจนกว่าระดับเกล็ดเลือดจะกลับมาปกติ
3. หากพบว่าระดับเอนไซม์ AST และ ALT เกิน 1.5 เท่าของค่าปกติ แนะนำให้ลดยาจนกว่าระดับเอนไซม์ดังกล่าวจะกลับมาปกติ และหากยังสูงเกิน 3 เท่า ให้หยุดยา



การใช้ยาในกลุ่มประชากรพิเศษ

1. หญิงตั้งครรภ์ ในหญิงตั้งครรภ์ที่เคยได้รับยา azathioprine มาตั้งแต่ก่อนตั้งครรภ์ พบว่าสามารถใช้ยา azathioprine ต่อไปได้ จากการศึกษาพบว่า ในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยา azathioprine มีรายงานการเกิดภาวะสภาพวิรูป (malformation) แท้ง (abortion) และภาวะตายคลอด (stillbirth) ไม่แตกต่างจากหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ได้รับยาดังกล่าว แต่ไม่แนะนำให้เริ่มยาเอซาไทโอพรีนหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน เนื่องจากยังขาดข้อมูลด้านความปลอดภัยในกลุ่มดังกล่าว อย่างไรก็ตามแพทย์ควรแนะนำผู้ป่วยในแง่ของผลข้างเคียงและความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยทุกๆ ราย

2. หญิงให้นมบุตร หญิงให้นมบุตรที่มีความจำเป็นต้องใช้ยา azathioprine สามารถใช้ยาต่อได้ แต่ไม่แนะนำให้เริ่มยา azathioprine ในหญิงให้นมบุตรที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน อย่างไรก็ตามแพทย์ควรแนะนำผู้ป่วยในแง่ของผลข้างเคียงและความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยทุกๆ ราย

3. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง แนะนำให้ลดขนาดยาจากขนาดปกติเพื่อหลีกเลี่ยงการกดการทำงานของไขกระดูก อย่างไรก็ตามก็ยังไม่มีความชัดเจนในเรื่องของขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

4. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง แนะนำให้ลดขนาดยาจากขนาดปกติเพื่อหลีกเลี่ยงการกดการทำงานของไขกระดูก อย่างไรก็ตามก็ยังไม่มีความชัดเจนในเรื่องของขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

5. กลุ่มผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 18 kg/m^2 หรือมากกว่า 30 kg/m^2 แนะนำให้ลดขนาดยาจากขนาดปกติเพื่อหลีกเลี่ยงการกดการทำงานของไขกระดูก โดยแนะนำให้เริ่มยาที่ขนาด $1-2 \text{ mg/kg/day}$ และค่อยๆ เพิ่มทุก 2-4 สัปดาห์ จนได้ระดับที่สามารถควบคุมอาการได้ โดยในกรณีอาศัยการตรวจผลเลือดร่วมด้วย⁽¹³⁾

ข้อห้ามในการใช้ยา (contraindication)

1. Hypersensitivity
2. หญิงตั้งครรภ์หรือหญิงให้นมบุตรที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน
3. เป็นมะเร็ง
4. กำลังติดเชื้อและยังไม่สามารถควบคุมการติดเชื้อได้
5. ผู้ที่มีประวัติเป็น hepatic sinusoidal obstruction syndrome มาก่อน

ผลข้างเคียงที่พบได้จากยา

1. ผลข้างเคียงในระยะสั้นหรือช่วงระหว่างการให้ยา

ผลข้างเคียงที่พบบ่อย: คลื่นไส้ (nausea) มีไข้ (fever) อ่อนเพลีย (fatigue) ปวดข้อและกล้ามเนื้อ (arthralgia and myalgia) กดการทำงานของไขกระดูก (myelosuppression) ผื่น (rash) ตับอักเสบ (hepatotoxicity) hypersensitivity ไตวาย (kidney injury)

ผลข้างเคียงที่พบได้ไม่บ่อย: ท้องเสีย (diarrhea) ตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) ผมร่วง (alopecia) Sweet syndrome, upper airway edema, tremor

2. ผลข้างเคียงในระยะยาว

ภาวะติดเชื้อ ผู้ป่วยที่ได้รับยา azathioprine มีความเสี่ยงที่จะติดเชื้อมากกว่าคนปกติ ดังนั้นผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับยาดังกล่าวควรได้รับการแนะนำวิธีในการป้องกันตัวเองและการปฏิบัติตัวเพื่อลดความเสี่ยงดังกล่าว



ภาวะมะเร็ง (malignancy) จากข้อมูลพบว่าผู้ป่วยที่รับยาเอซาไทโอพรีนในระยะยาวเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดมะเร็ง non-Hodgkin's lymphoma และมะเร็งผิวหนังมากขึ้น อย่างไรก็ตามก็ดียังไม่มีการรายงานถึงความเกี่ยวข้องที่ชัดเจนในระยะยาว

การได้รับยาเกินขนาดและภาวะพิษจากยา (overdose and toxicity)

ผู้ป่วยที่ได้รับยา azathioprine เกินขนาดจนเกิดภาวะพิษจากยา มักเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยามากกว่า 1.5 เท่าของขนาดยาปกติที่ควรจะได้รับ โดยมีอาการการทำงานของระบบทางเดินอาหารผิดปกติ (GI disturbance) หัวใจเต้นช้า (bradycardia) การทำงานของตับผิดปกติ (hepatotoxicity) และการกดการทำงานของไขกระดูก (myelosuppression) เมื่อเกิดภาวะพิษจากยาแนะนำให้ activated charcoal ภายใน 2 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาเอซาไทโอพรีน ในรายที่เกิดภาวะพิษจากยารุนแรงแนะนำให้พิจารณาการฟอกไต (dialysis) เนื่องจากยาสามารถถูกกำจัดด้วยวิธีการฟอกไตได้ อย่างไรก็ตามก็ดียังไม่มี antidote ที่สามารถใช้ต้านฤทธิ์ยาเอซาไทโอพรีน

การเกิดอันตรกิริยาของยา (drug interaction)

1. Allopurinol พบว่ายาดังกล่าวมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ xanthine oxidase ส่งผลให้ระดับยา azathioprine เพิ่มขึ้น หากมีความจำเป็นต้องใช้ยา azathioprine ร่วมกับยา allopurinol แนะนำให้ลดขนาดยา azathioprine ลงร้อยละ 25 จากขนาดปกติ
2. ยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) ผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEI ร่วมกับยา azathioprine ร่วมกันมีรายงานการเกิดภาวะซีดและภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำได้ หากมีความจำเป็นต้องใช้ร่วมกันแนะนำให้ติดตามผล CBC ในช่วงที่ใช้ยาเป็นระยะ⁽¹⁴⁾
3. วาร์ฟาริน (warfarin) พบว่ายา azathioprine สามารถลดระดับยา warfarin ในเลือดได้โดยยังไม่ทราบกลไกแน่ชัด ทั้งนี้หากมีความจำเป็นต้องใช้ยา warfarin คู่กับ azathioprine แนะนำให้ติดตามระดับ international normalized ratio (INR) เป็นระยะๆ⁽¹⁵⁾

3. ยามัยโคฟีโนเลต โมฟีทิล (Mycophenolate mofetil, MMF)

Mycophenolate mofetil (MMF) เป็นยาที่ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อใช้ในการปลูกถ่ายอวัยวะและใช้รักษาโรคที่เกิดจากภูมิคุ้มกันต้านตนเองหลากหลายชนิด

คุณสมบัติทางเภสัชศาสตร์

MMF เป็น 2, 4-morpholinoethyl ester ของ mycophenolic acid (MPA) โดยเมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้ว MMF จะถูก hydrolyze เป็น MPA โดย MPA เองเป็นสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญของกระบวนการสังเคราะห์ดีเอ็นเอขึ้นใหม่ (De novo synthesis) การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ IMPDH ส่งผลให้ inosine monophosphate ไม่สามารถเปลี่ยนไปเป็น guanosine monophosphate ท้ายที่สุดส่งผลให้ไม่สามารถสังเคราะห์ดีเอ็นเอผ่านกระบวนการสังเคราะห์ดีเอ็นเอขึ้นใหม่ได้ พบว่าเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T cell และ B cell เป็นเซลล์ที่อาศัยกระบวนการแบ่งเซลล์ผ่านกระบวนการสังเคราะห์ดีเอ็นเอขึ้นใหม่เป็นหลัก ในขณะที่เซลล์อื่น ๆ มักอาศัยกระบวนการ



ผลิตซ้ำจากการย่อยสลายพิวรีน (salvage pathway) ทำให้ MPA ออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งเซลล์ของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดดังกล่าวเป็นหลัก⁽¹⁶⁾

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมของยา: MMF ถูกดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหาร โดยหลังจากได้รับยา MMF เข้าไป MMF จะถูก hydrolyze กลายเป็น MPA จนหมดภายใน 10-30 นาทีหลังจากได้รับยา⁽¹⁷⁾ พบว่า MMF มีค่า oral bioavailability ร้อยละ 94-95^(18,19)

การกระจายตัวของยา: พบว่าเมื่อยาเข้าสู่ร่างกาย MPA ซึ่งเป็นเมแทบอไลต์ที่มีฤทธิ์ของ MMF จะกระจายตัวในพลาสมาเป็นหลักประมาณร้อยละ 99.99 MPA สามารถจับกับโปรตีนอัลบูมินได้ดีมากที่ร้อยละ 97-99 อย่างไรก็ตาม เมแทบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ IMPDH จะอยู่ในรูปอิสระ (free form) เท่านั้น ดังนั้นภาวะที่มีผลทำให้ระดับโปรตีนอัลบูมินในเลือดเปลี่ยนแปลงอาจส่งผลกระทบต่อระดับยาในเลือดได้

การเปลี่ยนแปลงของยา: ยาจะถูกเมแทบอลิซึมผ่าน cytochrome P450 โดยเฉพาะอย่างยิ่ง CYP3A isoforms และ uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGTs) เป็นเมแทบอไลต์ 7-O-MPA- glucuronide (MPAG) ซึ่งเป็นเมแทบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์และ acyl-glucuronide (AcMPAG) ซึ่งเป็นเมแทบอไลต์ที่มีฤทธิ์ อย่างไรก็ตาม พบว่า AcMPAG สามารถกระตุ้นให้เกิดภาวะ Hypersensitivity ได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF บางราย⁽²⁰⁻²³⁾

การกำจัดยา: ประมาณร้อยละ 93 ของยาถูกขับทางไต ที่เหลือจะถูกขับทางอุจจาระ โดยส่วนใหญ่ยาจะถูกขับในรูปของเมแทบอไลต์ MPAG ที่ไม่มีฤทธิ์ อย่างไรก็ตามพบว่ายา MMF สามารถถูกดูดกลับทางน้ำดี (enterohepatic circulation) ได้ประมาณร้อยละ 40⁽²⁴⁾

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา MMF ของโรคทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อ

ยา MMF ใช้เป็นยาทดแทนสเตียรอยด์ (steroid sparing drugs) ของโรคทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อ (รายละเอียดเพิ่มเติมในบทแยกเฉพาะในแต่ละโรค)

การบริหารยา

ขนาดยาที่มีจำหน่าย: ยารับประทานชนิดเม็ด ขนาด 250 mg และ 500 mg

ขนาดยา: เริ่มต้นที่ขนาด 0.5 g/day หลังจากนั้นปรับยาทุก 2-3 สัปดาห์เพื่อให้ได้ระดับยาในช่วง 2 g/day โดยแบ่งให้ 2 ครั้ง ครั้งละ 1 g (25)

ข้อปฏิบัติก่อนเริ่มยา

แนะนำให้ส่งตรวจดังต่อไปนี้

1. Complete blood count (CBC)
2. Serum creatinine และ electrolyte
3. Liver function test (LFT)
4. Chest X-ray



5. Sputum AFB staining ในกรณีที่สงสัยวัณโรคปอด
6. การส่งตรวจวัณโรคแฝง (latent tuberculosis) ในกรณีที่สงสัยการติดเชื้อวัณโรคมาก ทำได้โดยการตรวจ tuberculin test หรือ interferon gamma release assay
7. ตรวจพยาธิทางอุจจาระ (stool concentration for parasite)
8. ตรวจไวรัสตับอักเสบ (hepatitis profile) ได้แก่ HBsAg, anti-HBc, anti-HCV

การติดตามผลการใช้ยา

หลังจากเริ่มใช้ยา: แนะนำให้ส่งตรวจ CBC, serum creatinine, serum albumin, serum alanine aminotransferase (ALT) และ serum aspartate aminotransferase (AST) ทุก 2 สัปดาห์ จนกว่ายาได้ระดับ maintenance dose

หลังจากยาได้ระดับ maintenance dose: แนะนำให้ส่งตรวจ CBC, serum creatinine, serum albumin, ALT และ AST ทุก 1 เดือนติดต่อกันเป็นระยะเวลา 3 เดือน หลังจากนั้นแนะนำให้ส่งตรวจอย่างน้อยทุก ๆ 12 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการกดการทำงานของไขกระดูก สามารถส่งตรวจถี่กว่าที่แนะนำตามความเหมาะสม

เมื่อมีการปรับขนาดยา: แนะนำให้ส่งตรวจ CBC, serum creatinine, serum albumin, ALT และ AST ทุก 2 สัปดาห์ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ หลังจากนั้นสามารถติดตามเหมือนกรณียาได้ระดับ maintenance dose⁽¹²⁾

การปรับระดับยา

หากพบว่าผู้ป่วยมีระดับเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า $5,000 \text{ cells/mm}^3$ แนะนำให้ลดระดับยาลง และหากระดับเม็ดเลือดขาวลดต่ำกว่า $1,500 \text{ cells/mm}^3$ แนะนำให้หยุดยาจนกว่าระดับเม็ดเลือดขาวจะเพิ่มขึ้น

การใช้ยาและการบริหารยาในกลุ่มประชากรพิเศษ

1. หญิงตั้งครรภ์ ไม่แนะนำให้ใช้ยา MMF หญิงที่วางแผนตั้งครรภ์หรือกำลังตั้งครรภ์เนื่องจากมีรายงานการเกิดภาวะสภาพวิรูป (malformation) และแท้งมากขึ้นในช่วง 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์ แนะนำให้แนะนำการคุมกำเนิดในผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์ทุกราย (รายละเอียด ดังตาราง 8.2)

สำหรับหญิงที่ตรวจพบการตั้งครรภ์ขณะกำลังได้รับยา MMF แนะนำให้หยุดยา MMF และเปลี่ยนเป็นยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น และแนะนำให้คัดกรองภาวะสภาพวิรูปตามเกณฑ์ข้อบ่งชี้ทางสูติศาสตร์ อย่างไรก็ตามหากมีความจำเป็นต้องใช้ยา MMF ต่อเนื่อง ควรแนะนำผู้ป่วยถึงประโยชน์และความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะอันไม่พึงประสงค์ทั้งต่อมารดาและทารก

2. หญิงให้นมบุตร ไม่แนะนำให้ใช้ยา MMF ในหญิงให้นมบุตรเนื่องจากยังไม่มีข้อมูลแน่ชัดในเรื่องผลข้างเคียงที่อาจเกิดกับทารก หากมีความจำเป็นต้องใช้ยา MMF ต่อเนื่อง ควรแนะนำผู้ป่วยถึงประโยชน์และความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะอันไม่พึงประสงค์ทั้งต่อมารดาและทารก



3. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไต (Glomerular filtration rate; GFR) ลดลงต่ำกว่า 25 mL/min/1.73 m² มีระดับยาในเลือดสูงขึ้นมากกว่าคนปกติประมาณ ร้อยละ 28-75 จึงแนะนำให้ลดขนาดยาจากขนาดปกติเพื่อภาวะพิษจากยา MMF และไม่ควรใช้ขนาดเกิน 2 g/day อย่างไรก็ตามก็ดียังไม่มีคำแนะนำชัดเจนในเรื่องของขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

4. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา อย่างไรก็ตามก็ดียังแนะนำให้ใช้อย่างระมัดระวัง

ตารางที่ 8.2 การคุมกำเนิดในหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่แนะนำในผู้ป่วยที่ใช้ยา MMF

ทางเลือกที่ 1 การคุมกำเนิดวิธีเดียว
เลือก 1 ใน 3 วิธี 1. Intrauterine devices (IUDs) 2. Tubal sterilization 3. Vasectomy (in patient's partner)
ทางเลือกที่ 2 การใช้ฮอร์โมนรวมกับการใช้ Barriers
การคุมกำเนิดด้วยการใช้ฮอร์โมน เลือก 1 จาก 5 วิธีดังต่อไปนี้ 1. ยาเม็ดคุมกำเนิด (oral contraceptive pills; OCPs) 2. ยาคุมกำเนิดชนิดแผ่นแปะ 3. ห่วงอนามัย (vaginal ring) 4. ยาฉีดคุมกำเนิด 5. ยาคุมกำเนิดชนิดฝังใต้ผิวหนัง ร่วมกับ การใช้ Barrier เลือก 1 จาก 5 วิธีดังต่อไปนี้ 1. ฝาครอบปากมดลูก (diaphragm with spermicide) 2. หมวกยางคุมกำเนิด (cervical cap with spermicide) 3. ฟองน้ำคุมกำเนิด (contraceptive sponge) 4. ถุงยางอนามัยสำหรับเพศชาย 5. ถุงยางอนามัยสำหรับเพศหญิง
ทางเลือกที่ 3 ใช้ Barrier
เลือก 1 ใน 3 วิธีดังต่อไปนี้ 1. ฝาครอบปากมดลูก (diaphragm with spermicide) 2. หมวกยางคุมกำเนิด (cervical cap with spermicide) 3. ฟองน้ำคุมกำเนิด (contraceptive sponge) ร่วมกับเลือก 1 ใน 2 วิธีดังต่อไปนี้ 1. ถุงยางอนามัยสำหรับเพศชาย 2. ถุงยางอนามัยสำหรับเพศหญิง



ข้อห้ามในการใช้ยา (contraindication)

1. Hypersensitivity
2. หญิงตั้งครรภ์หรือหญิงให้นมบุตร
3. กำลังติดเชื้อและยังไม่สามารถควบคุมการติดเชื้อได้

ผลข้างเคียงที่พบได้จากยา

1. ผลข้างเคียงในระยะสั้นหรือช่วงระหว่างการให้ยา

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย: คลื่นไส้ (nausea) มีไข้ (fever) ปวดศีรษะ (headache) ชีด (anemia) ระดับเม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) ความดันโลหิตสูง (hypertension) คอเลสเทอรอลในเลือดสูง (hypercholesterolemia) บวม (peripheral edema) ท้องเสีย (diarrhea) ท้องผูก (constipation)

ผลข้างเคียงที่พบได้ไม่บ่อย: หัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) ผมร่วง (alopecia) สิว (acne) ปวดข้อ (arthralgia) ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) การทำงานของตับผิดปกติ (liver injury) ภาวะเลือดเป็นกรด (acidosis)

2. ผลข้างเคียงในระยะยาว

ภาวะติดเชื้อ ผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF มีความเสี่ยงที่จะติดเชื้อมากกว่าคนปกติ ดังนั้นผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับยาดังกล่าวควรได้รับการแนะนำวิธีในการป้องกันตัวเองและการปฏิบัติตัวเพื่อลดความเสี่ยงดังกล่าว

ภาวะมะเร็ง (malignancy) จากข้อมูลพบว่าผู้ป่วยที่รับยา MMF ในระยะยาวเพิ่มอุบัติการณ์การเกิด lymphoma และมะเร็งผิวหนังมากขึ้น ผู้ป่วยควรแนะนำให้หลีกเลี่ยงการได้รับแสงอัลตราไวโอเล็ตเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งผิวหนัง

การได้รับยาเกินขนาดและภาวะพิษจากยา (overdose and toxicity)

ผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF เกินขนาดจนเกิดภาวะพิษจากยามักเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยามากกว่า 4-5 g/day มีอาการการทำงานของระบบทางเดินอาหารผิดปกติ (GI disturbance) คลื่นไส้อาเจียนและการกดการทำงานของไขกระดูก เมื่อเกิดภาวะพิษจากยานำให้ bile acid sequestrants ได้แก่ cholestyramine เพื่อเร่งกระบวนการกำจัดยา อย่างไรก็ตามเนื่องจากยามีคุณสมบัติจับกับโปรตีนอัลบูมินได้ดีจึงไม่สามารถกำจัดยาด้วยวิธีการฟอกไตได้ (non-dialysable)

การเกิดอันตรกิริยาของยา (drug interaction)

1. Acyclovir เนื่องจากพบว่า MMF และ acyclovir ถูกกำจัดผ่านไตด้วยวิธี tubular secretion เช่นเดียวกัน ดังนั้นการให้ยาทั้งสองชนิดพร้อมกันส่งผลให้เกิดการแข่งขันในการกำจัดยา ส่งผลให้ระดับยาทั้งสองชนิดในเลือดเพิ่มสูงขึ้นได้ ทั้งนี้ยังไม่มีขนาดยาแนะนำเมื่อต้องใช้ยา MMF ร่วมกับ acyclovir จึงแนะนำให้ใช้ยาด้วยความระมัดระวัง

2. ยาลดกรดที่มีแมกนีเซียมหรืออะลูมิเนียมเป็นส่วนประกอบ (antacid with magnesium and aluminium hydroxide) พบว่ายาลดกรดชนิดดังกล่าวจะลดการดูดซึมยา ทั้งนี้หากจำเป็นต้องใช้ยา MMF คู่กับยาลดกรดดังกล่าว แนะนำให้บริหารยาทั้งสองห่างกันอย่างน้อย 2-4 ชั่วโมง



3. Proton pump inhibitors (PPIs) พบว่า PPIs จะทำให้ pH ในกระเพาะอาหารเป็นเบสมากขึ้น ส่งผลให้การดูดซึมยา MMF ลดลง อย่างไรก็ตามก็ดียังไม่มีขนาดยาแนะนำเมื่อต้องใช้ยา MMF ร่วมกับ PPIs จึงแนะนำให้ใช้ยาด้วยความระมัดระวัง
4. Cholestyramine ไม่แนะนำให้ใช้ MMF ร่วมกับ cholestyramine เนื่องจากยา cholestyramine รบกวนกระบวนการ enterohepatic circulation ส่งผลให้ระดับยา MMF ในเลือดลดลง
5. Cyclosporin ไม่แนะนำให้ใช้ MMF ร่วมกับ cyclosporin เนื่องจากยา cyclosporin รบกวนกระบวนการ enterohepatic circulation ส่งผลให้ระดับยา MMF ในเลือดลดลง
6. ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม (combined oral contraceptive pills) พบว่า MMF ลดระดับยาคุมกำเนิดในเลือด จึงแนะนำให้ใช้วิธีการคุมกำเนิดชนิดอื่นร่วม (รายละเอียดดังตารางที่ 8.5)
7. Fluoroquinolone ไม่แนะนำให้ใช้ MMF ร่วมกับ fluoroquinolone โดยเฉพาะอย่างยิ่ง norfloxacin เนื่องจาก fluoroquinolone มีผลลดระดับยา MMF ในเลือด
8. Metronidazole ไม่แนะนำให้ใช้ MMF ร่วมกับ metronidazole เนื่องจาก metronidazole มีผลลดระดับยา MMF ในเลือด
9. Rifampin ไม่แนะนำให้ใช้ MMF ร่วมกับ rifampin เนื่องจาก rifampin มีผลลดระดับยา MMF ในเลือด
10. Calcium พบว่า calcium จะรบกวนการดูดซึมยา MMF หากให้คู่กับ calcium ให้บริหารยาทั้งสองให้ห่างกันอย่างน้อย 2-4 ชั่วโมง

4. ยาริทูซิแมบ (Rituximab)

Rituximab เป็นยาในกลุ่ม monoclonal antibody ที่มีกลไกหลักในการจับกับกับ CD20 หรือที่เรียกว่า anti-CD 20 เมื่อยาไปจับกับ CD20 ที่อยู่บน B lymphocyte จะเกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis ผ่านขบวนการใช้แอนติบอดี (antibody-mediated) และหรือผ่านขบวนการที่ไม่ต้องผ่านแอนติบอดี เช่น ลดการทำงานของเม็ดเลือดขาวชนิด granulocyte และการทำงานของ ทีเซลล์ ยา rituximab ในประเทศไทยได้ถูกขึ้นทะเบียนหลักผ่านองค์การอาหารและยาในการรักษาโรคมะเร็ง ได้แก่ non-Hodgkin lymphoma (NHL), chronic lymphocytic leukemia (CLL) หรือโรคภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง บางชนิดเท่านั้น เช่น โรค rheumatoid arthritis ที่ไม่ตอบสนองต่อยากกลุ่ม TNF inhibitors โรคหลอดเลือดอักเสบชนิด granulomatosis with polyangiitis (GPA) หรือชนิด microscopic polyangiitis (MPA) และในผู้ป่วยโรค ผิวน้ำ pemphigus Vulgaris⁽²⁶⁾ แต่ปัจจุบันยารชนิดนี้ได้ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายสำหรับโรคภูมิคุ้มกันทำลายตนเองในโรคระบบประสาทเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำหรืออาการที่เป็นมากขึ้นสำหรับ โรคเส้นประสาท โรครอยต่อของเส้นประสาทกล้ามเนื้อ และโรคกล้ามเนื้อ โดยเฉพาะกลุ่มนี้ไม่ตอบสนองต่อยากลุ่มแรก⁽²⁷⁾

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

- ผ่าน Fc portion โดยกระบวนการ antibody dependent cytotoxic (ADCC) ซึ่งจะทำงานร่วมกับเม็ดเลือดขาว granulocyte และเซลล์ NK และกระบวนการ complement dependent cytotoxic (CDC) โดยใช้คอมพลีเมนต์
- ผ่าน Fab portion ไปจับกับเซลล์ที่มี CD20 บนผิว กระตุ้นให้เกิดกลไก apoptosis
- ผ่านการกระตุ้น cytotoxic T lymphocyte (CTL) โดยเซลล์ที่มี CD20 บนผิวจะถูกเสนอแอนติเจนผ่านทาง dendritic เซลล์ แล้วกระตุ้น CTL ซึ่งกลไกนี้อธิบายว่าการที่ระดับ rituximab ในร่างกายลดลงแล้วแต่ยังสามารถป้องกันโรคกำเริบได้เป็นระยะเวลานาน



คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

Rituximab เป็นยาฉีดเข้าสู่กระแสเลือด ดังนั้นยาจึงเข้าสู่กระแสเลือดเทียบได้ว่า bioavailability = 100% แต่ในกรณีอื่นที่ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง bioavailability ของยาอาจจะอยู่ที่ประมาณ 60% เนื่องจากการสลายตัวก่อนที่จะเข้าสู่ระบบน้ำเหลืองและซึมเข้าสู่กระแสเลือด ตัวยามีค่าครึ่งชีวิตอยู่ที่ประมาณ 3 สัปดาห์ การขจัดยาออกจากร่างกายผ่านกระบวนการ 2 ระบบ ได้แก่

- การขจัดยาในรูปแบบที่ไม่เป็นเส้นตรง (non-linear) พบเมื่อมีการให้ยาในระดับที่มีความเข้มข้นสูงๆ เช่น หลังฉีดยาใหม่ๆ โดยตัวยาคจะจับกับเป้าหมาย ได้แก่ เซลล์หรือส่วนประกอบที่มี CD20 บนผิวเซลล์ เช่น เซลล์มะเร็งหรือเซลล์เม็ดเลือด ขึ้นอยู่กับจำนวน target เซลล์ที่มีอยู่ในร่างกาย
- การขจัดยาแบบเป็นเส้นตรง (linear) ซึ่งเกิดเมื่อมีระดับความเข้มข้นของยาในเลือดต่ำลง เป็นการขจัดยาโดยการย่อยสลายโปรตีน (proteolysis) โดยคัพเฟอร์เซลล์ หรือ การขจัดแบบไม่จำเพาะผ่านทาง FC gamma receptor

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา rituximab ของโรคทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อ

1. โรคเส้นประสาทอักเสบชนิด CIDP ที่ไม่ตอบสนองต่อยามาตรฐาน
2. โรครอยต่อประสาทและกล้ามเนื้อ MG ที่ไม่ตอบสนองต่อยามาตรฐาน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง MG ชนิดมีแอนติบอดีต่อ MuSK
3. โรค vasculitic neuropathy ชนิดกลุ่ม ANCA คือ granulomatosis with polyangiitis (GPA) และโรค microscopic polyangiitis (MPA) และ vasculitis neuropathy กลุ่มอื่นที่ไม่ตอบสนองต่อยามาตรฐาน
4. โรคกล้ามเนื้ออักเสบที่เกิดจากภูมิคุ้มกัน (autoimmune myositis) ได้แก่ dermatomyositis (DM), polymyositis (PM), necrotizing autoimmune myositis, overlap myositis, anti-synthetase syndrome ที่ไม่ตอบสนองต่อยามาตรฐาน

การบริหารยา

ขนาดยาที่มีจำหน่าย: ยาฉีดขนาด 100 mg และ 500 mg

ขนาดยา:

แบบที่ 1 ให้ยาตามจำนวนรอบเดือน โดยให้ในช่วง Induction period 1000 mg ทางหลอดเลือดดำ จำนวน 2 ครั้ง ห่างกัน 2 สัปดาห์

แบบที่ 2 ให้ยาตามระดับ CD19+ หรือ CD19+/CD27+ โดยในช่วง induction period ให้เหมือนกับแบบที่ 1 หลังจากนั้นใช้การติดตาม CD19+ หรือ CD19+/CD27+ ทุก 3 เดือน ถ้าระดับ CD19+ > 1% หรือ CD19+/CD27+ > 0.05% ในช่วง 2 ปีแรก หรือ 0.1% หลังจาก 2 ปีไปแล้ว ให้ยาซ้ำ 1000 mg

การให้ในช่วง induction period ยังสามารถให้ตามขนาดพื้นที่ผิวกายดังนี้ ให้ยา 375 mg/m² ตามขนาดของพื้นที่ผิวกายสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ต่อเนื่องกันเป็นเวลา 4 สัปดาห์⁽²⁷⁾ โดยจุดประสงค์คือต้องการทำให้จำนวนของบีเซลล์ที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคลดลงได้มากที่สุดเพื่อให้โรคเข้าสู่ความสงบเร็วที่สุดจึงจำเป็นต้องให้ยาความถี่มากในช่วงแรก



ส่วนการพิจารณาว่าจำเป็นต้องให้ยาซ้ำหรือไม่ (repeat dose) ขึ้นอยู่กับชนิดของโรคที่ผู้ป่วยเป็นกล่าวคือในกลุ่มเส้นประสาทอักเสบ CIDP หรือโรค MG และ vasculitis neuropathy เนื่องจากธรรมชาติของโรคเป็นโรคที่มีกลับเป็นซ้ำได้จึงพิจารณาการให้ยาซ้ำเพื่อให้โรคสงบ (remission) ซึ่งจะให้ห่างทุก 6 เดือนเนื่องจากเป็นช่วงเวลาที่เป็นเซลล์ของผู้ที่ได้รับยาจะเริ่มเพิ่มจำนวน (re-population) แต่ผู้ป่วยบางรายอาจจะมีโอกาสซ้ำหรือเร็วกว่านี้ได้ต่างจากโรคของกล้ามเนื้อ ซึ่งส่วนใหญ่จะมีลักษณะเป็นแล้วไม่กลับเป็นซ้ำ (monophasic disease) จึงมีคำแนะนำว่าสามารถให้ยารั้งเดียวแต่ต้องมียากดภูมิร่วมด้วย⁽²⁸⁾ อย่างไรก็ตามแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยควรพิจารณาลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วยเป็นรายๆไปเนื่องจากในการศึกษาพบว่าผู้ป่วยบางรายอาจมีความจำเป็นที่ต้องให้ยาซ้ำ^(29,30)

ข้อปฏิบัติก่อนเริ่มยา

แนะนำให้ส่งตรวจดังต่อไปนี้

1. Complete blood count (CBC)
2. Serum creatinine และ electrolyte
3. Liver function test (LFT)
4. Chest X-ray
5. Sputum AFB staining ในกรณีที่สงสัยวัณโรคปอด
6. การส่งตรวจวัณโรคแฝง (latent tuberculosis) ในกรณีที่สงสัยการติดเชื้อวัณโรคมาก ทำได้โดยการตรวจ tuberculin test หรือ interferon gamma release assay
7. ตรวจพยาธิทางอุจจาระ (stool concentration for parasite)
8. ตรวจไวรัสตับอักเสบ (hepatitis profile) ได้แก่ HBsAg, anti-HBc, anti-HCV
9. พิจารณาส่งตรวจ VZV-IgG ในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติเป็นงูสวัด หรือโรคอีสุกอีใสมาก่อนหรือในผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลามากกว่า 2 ปี (ในกรณีที่ได้ยา rituximab ไปแล้ว แต่ตรวจพบว่า VZV-IgG ยัง negative ควรกำหนดระยะเวลาการให้วัคซีนให้ห่างจากยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ ตามตารางท้ายบท)
10. เมื่อให้ยาไปมากกว่า 2 ปี อาจพิจารณาการส่ง Immunoglobulin G level

แนวทางการใช้ยาและการติดตามความปลอดภัย

ประเด็นสำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่จำเป็นต้องให้ยาซ้ำ ได้มีการทำนายโอกาสกลับเป็นซ้ำโดยใช้การติดตาม biomarker เช่น CD19 ซึ่งบ่งบอก re-population บีเซลล์ โดยพิจารณาให้ยาซ้ำ เมื่อ CD19+ มากกว่า 1% หรือ CD 19+/CD27+ ซึ่งบ่งบอก re-population ของเมโมรีบีเซลล์ โดยให้ยาซ้ำเมื่อ CD19+/CD27+ มากกว่า 0.05 % วิธีการดังกล่าวเป็นวิธีที่สามารถทำได้ยากจำนวนน้อยลงโดยที่ยังคงประสิทธิภาพของยาได้เหมือนเดิม⁽²⁷⁾ แต่ต้องเข้าใจว่าการศึกษาดังกล่าวนำมาจากผู้ป่วย NMOSD^(31, 32) มิได้หมายความว่า จะนำมาใช้ในการติดตามการให้ยาซ้ำ หรือนำมาปฏิบัติใช้สำหรับผู้ป่วยโรคเส้นประสาท หรือกล้ามเนื้อจากภูมิคุ้มกันผิดปกติได้เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจน ดังนั้นการพิจารณาติดตาม biomarker ดังกล่าว อาจเป็นเพียงแนวทางที่ช่วยใช้ในการใช้หรือแนะนำแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยหรืออยู่ในระหว่างการพัฒนางานวิจัยมากกว่าเนื่องจากลักษณะของโรคมีได้เหมือนกัน นอกจากนี้การติดตามไปโอมากเอร์ดังกล่าว อาจจะทำให้ยากในสถานที่ที่ไม่สามารถตรวจได้ ดังนั้นจึงพิจารณาให้ยาซ้ำ



(re-dosing) ทุก 6 เดือน สำหรับผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาซ้ำเช่น กลุ่ม CIDP, MG, vasculitis neuropathy ที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ยากดภูมิ หรือมีอาการดีขึ้นแล้วกลับเป็นซ้ำสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาครั้งแรก

สำหรับวิธีให้ยา rituximab จะให้ทางหลอดเลือดดำเป็นหลัก เนื่องจากการให้ยาอาจทำให้เกิดปฏิกิริยาจากการให้ยา (infusion related reaction) ดังนั้นการให้ยาจำเป็นต้องได้รับการให้ยาก่อน (premedication) ประกอบไปด้วย methylprednisolone 100 mg ทางหลอดเลือดดำ หรือทางโรงพยาบาลที่มีข้อจำกัดอาจจะเป็น dexamethasone 8 mg ทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับให้ยา paracetamol 1000 mg และยา antihistamine เช่น chlorpheniramine (CPM) 4 mg ส่วนการบริหารยานั้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งการให้ครั้งแรก ควรให้ยาช้าๆ เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาจากการให้ยา กล่าวคือชั่วโมงแรกไม่ควรเกิน 50 mg/h และสามารถขึ้นได้ทีละ 50 mg/h ได้จนสูงที่สุดคือ 400 mg/h ซึ่งในกรณีดังกล่าวสำหรับการให้ยา 1000 mg ยาจะหมดในเวลาไม่เกิน 6 ชั่วโมง หรือมากกว่าจึงมีความจำเป็นต้องให้ผู้ป่วยนอนสังเกตอาการในโรงพยาบาล อย่างไรก็ตามถ้าผู้ป่วยไม่เกิดปฏิกิริยาจากการให้ยาในครั้งแรก สามารถให้ยาได้รวดเร็วขึ้นที่ 250 mg/h ในช่วง 30 นาทีแรก หลังจากนั้นตามด้วย 600 mg/h ใน 90 นาทีต่อมาซึ่งการบริหารอย่างดังกล่าวจะทำให้ได้รับยาเร็วภายใน 2 ชั่วโมง ผู้ป่วยสามารถให้ยาเป็น ผู้ป่วยนอกได้⁽²⁸⁾ สำหรับการให้ยาในขนาดต่ำเช่น เช่น 100 mg ทุกเดือน มีการศึกษาพบว่ามีความปลอดภัยในผู้ป่วย NMOSD หรือ MS^(33,34) แต่เนื่องจากการศึกษาที่มีลักษณะเป็นรายงานผู้ป่วยจำนวนไม่มาก จึงไม่แนะนำการใช้การให้ยาขนาดต่ำ ควรใช้ขนาดยาตามมาตรฐานตามที่กล่าวข้างต้น

สำหรับผลข้างเคียงของการให้ยา rituximab แบ่งออกเป็นผลข้างเคียงตั้งแต่ระยะให้ยาหรือที่เรียกว่าเกิดปฏิกิริยาจากการให้ยา (infusion related reaction) เป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยประมาณ 36% ผู้ป่วยมักจะมีอาการความดันตก คลื่นไส้ อาเจียน มีผื่นแดง มีไข้ มีผื่นคันตามตัว ในกรณีที่รุนแรงอาจมีอาการของ angioedema หรือแพ้แบบรุนแรงได้ (anaphylaxis) ซึ่งปฏิกิริยาดังกล่าวพบประมาณ 1%⁽²⁸⁾ สำหรับวิธีป้องกันก็คือ ให้หลีกเลี่ยงการรับประทานยาความดันในวันที่ให้ยา และให้ยา premedication ทุกครั้งตามที่กล่าวข้างต้น ในกรณีที่เกิดปัญหาขึ้นแล้วแต่อาการไม่รุนแรงสามารถพักการให้ยาหรือลด ความเร็วของการให้ยาลงมาครึ่งหนึ่งพร้อมกับให้ยารักษาตามอาการ กลุ่ม antihistamine ร่วมกับ dexamethasone 8 mg ถ้าอาการดีขึ้นสามารถให้ยาต่อได้ แต่ในกรณีที่อาการรุนแรงถึงขั้น anaphylaxis อาจจะต้องหยุดยาและรีบให้การช่วยเหลือผู้ป่วย

สาเหตุอื่นที่พบหลังจากให้ยาคือการติดเชื้อ ซึ่งรายงานการติดเชื้อของการให้ยา rituximab เจอได้ประมาณ 94 รายต่อ 100 ผู้ป่วยต่อปี (patients-year) แต่ในจำนวนนี้มีแค่เพียง 4 จาก 94 เท่านั้นที่มีอาการรุนแรงจนถึงขั้นต้องให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือด⁽²⁸⁾ อย่างไรก็ตามการเกิดการติดเชื้อรุนแรงมากสัมพันธ์กับการมีภาวะ neutropenia หรือ hypogammaglobulinemia ซึ่งอาจจำเป็นต้องได้รับการป้องกันและแก้ไขก่อนที่จะนำไปสู่เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เช่นปอดอักเสบรุนแรงหรือการติดเชื้อในกระแสเลือด

การป้องกันการติดเชื้อ

ตรวจหาและแก้ไขภาวะ neutropenia หรือ hypogammaglobulinemia ซึ่งภาวะ hypogammaglobulinemia สามารถติดตามได้โดยการตรวจระดับ IgG ของผู้ป่วยตั้งแต่อ่อนรับยาและติดตามหลังการให้ยาในกรณีที่สามารถตรวจได้ หรืออาจจะเลือกตรวจในผู้ป่วยที่มีปัญหาการติดเชื้อซ้ำบ่อย ๆ



ภาวะ hypogammaglobulinemia พิจารณาให้ IVIg 0.4-0.6 g/kg ต่อเดือนทุกเดือนเป็นเวลาต่อเนื่อง 6 เดือน หลังจากนั้นจึงจะติดตามระดับ IgG (≥ 6 g/L)

ภาวะ neutropenia มักจะเกิดหลังจากให้ยาที่ 3-6 เดือน พบอุบัติการณ์ที่ 1.3-2.3% ควรตรวจ complete blood count ก่อนให้ยาครั้งถัดไป และพิจารณาให้ G-CSF เมื่อผู้ป่วยมีภาวะเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า $0.5/10^9$ ต่อลิตร

ผลข้างเคียงจากการติดเชื้ออื่นที่อาจพบได้แก่ progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) อุตบัติการณ์ 1 ต่อ 30,000 รายที่ได้รับยา มักจะมีได้เกิดจากการใช้ยา rituximab เพียงอย่างเดียว แต่มักเกิดจากผู้ป่วยที่มีการใช้ยากดภูมิหลายชนิดร่วมกับยา rituximab การตรวจหาระดับ JCV antibody index (ไม่ใช่การตรวจ JCV DNA) ก่อนให้ยา rituximab อาจจะช่วยในการบอกความเสี่ยงของการเกิดโรค PML แต่ไม่ได้เป็นข้อห้ามสำหรับการให้ยา rituximab

การเตรียมตัวก่อนการให้ยา

ก่อนได้รับยา rituximab ควรรับวัคซีนเพื่อป้องกันการติดเชื้อที่รุนแรง (ตารางที่ 8.4, 8.5) ประกอบไปด้วย คอนจูเกตนิวโมคอคคัสสัสด์ซิน (PCV13) และต่อด้วยนิวโมคอคคัสสัสด์ซินชนิด PPV 23 ห่างกัน 8 สัปดาห์ และรวมไปถึง การฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ประจำปี

ในกรณีที่โรคมีความรุนแรง มีความจำเป็นต้องให้ยาทันทีที่สามารถให้ยาไปก่อนและไปรับวัคซีนป้องกันการติดเชื้อสัปดาห์ในภายหลัง (ตารางที่ 8.4, 8.5)

กรณีที่ไม่มีภูมิต่อเชื้องูสวัดหรือสุกใส (VZV) แนะนำให้ได้รับการฉีดวัคซีนด้วยเช่นกัน โดยการฉีดวัคซีนนั้น ควรจะทำก่อนให้ยา 4 สัปดาห์หรือหลังการให้ยาไปแล้ว 6 เดือน เนื่องจากถ้าฉีดวัคซีนขณะให้ยาการกระตุ้นภูมิที่ได้อาจจะไม่ได้ ที่สำคัญคือการรับวัคซีนชนิดเชื้อเป็นจะเป็นข้อห้ามสำหรับผู้ที่รับยา rituximab

กรณีของการตั้งครรภ์โดยปกติการให้ยา rituximab มีความจำเป็นจะให้ตรวจสอบการตั้งครรภ์ก่อนว่า ไม่ได้ตั้งครรภ์จึงจะสามารถให้ยาได้ แต่อย่างไรก็ดีข้อมูลสนับสนุนพบว่าการเกิดภาวะแท้งหรือภาวะผิดปกติของทารก มิได้แตกต่างไปจากกลุ่มประชากรทั่วไปเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา rituximab ดังนั้นในผู้ป่วยที่พบว่าตั้งครรภ์และมีความจำเป็นต้องให้ยาเนื่องจากยา rituximab อาจจะไปทางรกได้ตั้งแต่ ไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ ปัจจุบันเราพบว่าการให้ยาหลังจากไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ อาจจะทำให้เกิดภาวะ neonatal hypogammaglobulinemia ได้ แต่จะหายเองภายใน 3 ถึง 6 เดือน

เนื่องจากภาวะการตั้งครรภ์ถือว่าเป็นข้อพิจารณาสำคัญสำหรับผู้หญิง ดังนั้นผู้ที่มีความจำเป็นต้องใช้ยา rituximab สามารถวางแผนเพื่อที่จะให้ตั้งครรภ์ระหว่างให้ยา rituximab ได้ โดยอาจจะให้ยาก่อนที่จะเริ่มตั้งครรภ์ แล้วค่อยให้ผู้ป่วยตั้งครรภ์จนคลอด หลังจากนั้นสามารถให้ยาหลังจากที่คลอดแล้วได้แต่ต้องมีการพูดคุยกับผู้ป่วยก่อน เนื่องจากภาวะดังกล่าวอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำได้

สำหรับการให้นมบุตร

ยา rituximab เป็นโมเลกุลใหญ่ไม่สามารถผ่านไปทางน้ำนมและไม่สามารถซึมผ่านทางเดินอาหารของทารกได้ ถึงแม้ว่าจะดูเหมือนปลอดภัยสำหรับการให้นมบุตรในช่วงให้ยา rituximab แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่าปลอดภัยต่อทารก ดังนั้นแนะนำให้หลีกเลี่ยงการให้นมบุตรขณะให้ยา หากแม่พิจารณาจะให้นมบุตรก็ยังสามารถให้ได้และควรจะมีการพูดคุยกับผู้ดูแลก่อน



5. ยาไซโคลฟอสฟาไมด์ (Cyclophosphamide)

ยา cyclophosphamide เป็น alkylating agent ที่มีประสิทธิภาพสูงในการกดภูมิคุ้มกัน มีข้อดีอย่างแพร่หลายในโรคทางข้อและรูมาติซึมและใช้ในการปลูกถ่ายอวัยวะ ตัวยาจะอยู่ในรูป prodrug แล้วเปลี่ยนเป็นยา active form โดยตับ สามารถบริหารยาได้ทั้งรูปแบบฉีดและการรับประทาน โดยในรูปแบบฉีดนั้นจะให้ปฏิกิริยาเป็นช่วง (pulse therapy) เช่น ทุก 2-4 สัปดาห์ ส่วนในรูปแบบรับประทานจะให้ทุกวัน ถึงแม้ว่ายานี้จะมีประสิทธิภาพสูงแต่ก็มีผลข้างเคียงทั้งในระยะสั้นและระยะยาว โดยผลข้างเคียงดังกล่าวอาจอยู่ยาวนานถึงแม้ว่าจะหยุดการใช้ยาไปสักระยะแล้วก็ตาม

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

เมื่อผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมที่ตับแล้ว จะถูกเปลี่ยนให้เป็น 4-hydroxy CYC และ aldophosphamide ซึ่งสารตัวหลังถูกเปลี่ยนให้เป็น active metabolite phosphoramidate mustard และ acrolein ซึ่งเป็นสารที่ก่อให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อกระเพาะปัสสาวะและหัวใจ

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ตัวยาในรูปแบบรับประทาน สามารถดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว สาร acrolein สามารถพบได้ในปัสสาวะนานถึง 24 ชั่วโมงหลังให้ยา สำหรับ active metabolite จับกับโปรตีนค่อนข้างสูงและมีการกระจายของยาไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี รวมถึงสมองและน้ำไขสันหลัง และยังสามารถส่งผ่านไปยังรกและน้ำนมของมารดาได้ ทั้ง active และ nonactive metabolite จะถูกกำจัดออกผ่านทางปัสสาวะได้หมดภายใน 48 ชั่วโมง

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา cyclophosphamide ของโรคระบบประสาทและกล้ามเนื้อ

ยา cyclophosphamide เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในกรณีที่โรคทางระบบประสาทภูมิคุ้มกันที่มีอาการรุนแรงหรือไม่ตอบสนองต่อยากดภูมิคุ้มกันโดยทั่วไป ได้แก่ vasculitic neuropathy, refractory CIDP, refractory MG (รายละเอียดเฉพาะของแต่ละโรคเพิ่มเติมในเฉพาะบท)

การบริหารยา

ขนาดยาที่มีจำหน่าย: ยารับประทานชนิดเม็ด ขนาด 50 mg ยาชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ powder: 100, 200, 500, 1000, 2000 mg/vial

คำแนะนำการให้ยาเป็นแบบ intermittent (pulse) therapy โดยทั่วไปมีวิธีการบริหารยาดังนี้

1. การให้ยาแบบ intermittent (pulse) cyclophosphamide เป็นการให้ยาทางหลอดเลือดดำทุก 2-4 สัปดาห์ ข้อดีของการบริหารยาโดยวิธีนี้คือ ลดปริมาณของขนาดยาสะสมในระยะยาวและช่วยลดผลข้างเคียงต่อกระเพาะปัสสาวะ

ขนาดยาที่แนะนำ คำนวณตาม body surface area (BSA; m^2)

- ขนาดยาเริ่มต้น 500-750 mg/m^2 ขนาดยาสูงสุดคือ 1200 $mg/dose$
- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อสูง เช่น อายุมากกว่า 70 ปี หรือมี creatinine clearance น้อยกว่า 40 mL/min พิจารณาให้ยาในขนาดต่ำที่ 500 mg/m^2



2. การบริหารยาในรูปแบบอื่น อาจปรับเปลี่ยนตามหลักฐานเชิงประจักษ์ในแต่ละโรค สามารถดูรายละเอียดเพิ่มเติมการให้ยาในแต่ละโรคตามบทต่าง ๆ

ข้อปฏิบัติก่อนเริ่มยา cyclophosphamide

1. ให้ข้อมูลผู้ป่วยเกี่ยวกับผลข้างเคียงของยา การตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อน ระหว่างและหลังให้ยา การปฏิบัติตัวและสังเกตอาการผลข้างเคียง ภาวะเสี่ยงต่อการมีบุตรยากหรือการมีบุตรพิการ และการคุมกำเนิด ในช่วงของการรักษาด้วยยา และอาจจำเป็นต้องปรึกษากับผู้เชี่ยวชาญด้าน infertility ในการวางแผนการมีบุตร ทั้งในผู้ชายและผู้หญิงที่จำเป็นต้องได้รับยา cyclophosphamide

2. ตรวจสอบยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่ว่ามี drug interaction กับยา cyclophosphamide หรือไม่ เนื่องจากยา cyclophosphamide จะถูก metabolite ด้วย cytochrome P450 (CYP2B6) ที่ตับเพื่อเปลี่ยนเป็น active form (4-hydroxycyclophosphamide) ดังนั้นยาที่มีผลต่อ microsomal enzyme CYP2B6 จะส่งผลต่อระดับของยา

- ยาที่เหนี่ยวนำให้ CYP2B6 ทำงานมากขึ้น เช่น carbamazepine, barbiturates, phenytoin หรือ Rifampin จะทำให้ระดับ active metabolite สูงขึ้น ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษจากยา cyclophosphamide ได้มากขึ้น
- ยาที่ยับยั้งการทำงานของ CYP2B6 เช่น clopidogrel, desipramine, paroxetine หรือ rertraline จะทำให้ยา cyclophosphamide ถูกเปลี่ยนเป็น active metabolite ลดลง ผลของการรักษาด้วยยา cyclophosphamide จะลดลง
- ยา anticholinergic เช่น tricyclic antidepressants จะทำให้เกิดกระเพาะปัสสาวะบีบตัวลดลง ระยะเวลาในการขับปัสสาวะ (bladder emptying time) ยืดยาวออก ส่งผลให้กระเพาะปัสสาวะสัมผัสกับ acrolein ที่เป็นพิษกับกระเพาะปัสสาวะนานขึ้น

3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการให้ยา cyclophosphamide

- Complete blood count (CBC)
- Serum creatinine และ electrolyte
- Liver function test (LFT)
- Chest X-ray
- Sputum AFB staining ในกรณีที่สงสัยวัณโรคปอด
- การส่งตรวจวัณโรคแฝง (latent tuberculosis) ในกรณีที่สงสัยการติดเชื้อวัณโรคมาก ทำได้โดยการตรวจ tuberculin test หรือ interferon gamma release assay
- ตรวจพยาธิทางอุจจาระ (stool concentration for parasite)
- ตรวจไวรัสตับอักเสบ (hepatitis profile) ได้แก่ HBsAg, anti-HBc, anti-HCV
- Urinalysis
- ตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก และ การติดเชื้อ Human papilloma virus (HPV)

4. การป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาส เช่น การติดเชื้อ *P. jirovecii* (รายละเอียดการให้ยาในหัวข้อผลข้างเคียงจากยา)



การติดตามผลการใช้ยาและการปรับระดับยา

การให้ยาในครั้งถัดไป พิจารณาจากผลการตอบสนองของผู้ป่วย ผลข้างเคียงจากยา และปริมาณเม็ดเลือดขาว ในวันที่ 10 หลังการให้ยา หากระดับเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า $3500/\text{mm}^3$ และหรือระดับ absolute neutrophil น้อยกว่า $1500/\text{mm}^3$ ให้ลดขนาดยาลงประมาณ 20-25%

ตรวจ UA เพื่อดูว่ามี hematuria หรือไม่ในวันที่ 1, 3 เนื่องจากอาจเกิด hemorrhagic cystitis

การใช้ยาและบริหารยาในกลุ่มประชากรพิเศษ

ในผู้ป่วยสูงอายุ (>70 ปี) หรือ CrCl น้อยกว่า 40 mL/min หรือผู้ป่วยที่มีภาวะเสี่ยงต่อการติดเชื้อได้ง่าย ให้ยาเริ่มต้นที่ 500 mg/m^2

ข้อห้ามในการใช้ยา (Contraindication)

1. Hypersensitivity
2. หญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร
3. มีภาวะการกดไขกระดูกแบบรุนแรง
4. มีการอุดตันของระบบทางเดินปัสสาวะ

ผลข้างเคียงที่พบได้จากยา

1. ผลข้างเคียงในระยะสั้น หรือช่วงระหว่างการให้ยา

- Hemorrhagic cystitis การเลือกวิธีการให้ยา cyclophosphamide โดยให้เป็นแบบ intermittent dosing จะลดการเกิด drug-induced cystitis ได้ดีกว่าการให้ยาในรูปแบบรับประทานทุกวัน โดยให้ผู้ป่วยดื่มน้ำเพิ่มขึ้นในวันก่อนที่จะได้รับยา ในกรณีที่ให้ยาแบบ intermittent dosing อาจให้ผู้ป่วยดื่มน้ำมากขึ้นร่วมกับการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ 24 ชั่วโมงก่อนการให้ยา และในกรณีที่ให้ยา cyclophosphamide แบบ intermittent dosing ควรให้ยา 2-Mercaptoethane sodium sulphonate (mesna) ซึ่งจะช่วยลดภาวะเป็นพิษต่อกระเพาะปัสสาวะจาก acrolein^(35,36) ขนาดยาที่ให้ 20% ของขนาดยา cyclophosphamide แบ่งให้ 2-3 ครั้ง

2. ผลข้างเคียงในระยะยาว

- การติดเชื้อ Pneumocystis jirovecii การให้ยา cyclophosphamide ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันอื่น ๆ เช่น สเตียรอยด์ จะเพิ่มโอกาสการติดเชื้อ Pneumocystis jirovecii สูงขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากได้รับคู่กับสเตียรอยด์ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 20 มิลลิกรัมต่อวันของ prednisolone หรือเทียบเท่ามากกว่า 1 เดือนขึ้นไป^(37,38) การให้ยาด้านเชื้อจะช่วยลดโอกาสการติดเชื้อ *P. jirovecii* ได้ประมาณ 85%⁽³⁹⁾ แนะนำให้ยา trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX) single-strength (80/400) 1 เม็ดต่อวัน ทุกวัน หรือ double-strength (160/800) 1 เม็ดต่อวัน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ในกรณีที่แพ้ยา อาจใช้ยา dapsone ร่วมกับ pyrimethamine⁽³⁹⁾

ข้อควรระวังระหว่างยา cyclophosphamide และยาชนิดอื่น

ยาที่มีผลเพิ่มภาวะความเป็นพิษของ cyclophosphamide : allopurinol, amiodarone, azathioprine, fluconazole



6. ยาเมโธเทรกเซท (methotrexate)

ยา methotrexate เป็นยาที่นำมาใช้ทดแทนการใช้ยาสเตียรอยด์ ในโรคทางระบบประสาทมักใช้เป็นอันดับรอง

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

มีลักษณะของตัวยาคือ analogue กับ folic acid ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง thymidylate synthetase (ลดกระบวนการสังเคราะห์ pyrimidine) กระตุ้นการหลั่ง adenosine (สารต้านกระบวนการอักเสบ) และยับยั้ง dihydrofolate reductase (รบกวนกระบวนการ transmethylation ซึ่งมีผลต่อการอยู่รอดของเซลล์)

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ยา methotrexate มีทั้งรูปแบบรับประทานและยาฉีด สามารถดูดซึมจากระบบทางเดินอาหารได้รวดเร็ว การดูดซึมไม่ถูกรบกวนโดยอาหารยกเว้น นม ที่จะลดการดูดซึมได้ ตัวยาคับกับโปรตีนได้ประมาณ 50-60% และถูกกำจัดออกผ่านทางไต การดูดซึมของยาที่มีขนาดสูงมากกว่า 15 mg ต่อสัปดาห์ จะลดลงได้มากถึง 30% ดังนั้นการให้ยา methotrexate ที่มากกว่า 15 mg ต่อสัปดาห์จะแนะนำให้มีการแบ่งมียาให้ห่างอย่างน้อย 6-12 ชั่วโมง

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา methotrexate ในผู้ป่วยโรคระบบประสาทและกล้ามเนื้อ

มีข้อมูลการใช้ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออักเสบ polymyositis และ dermatomyositis^(40,41)

การบริหารยา

ขนาดยาที่มีจำหน่าย: ยารับประทานชนิดเม็ด ขนาด 2.5, 5, 7.5, 10, 15 mg

ในโรคทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อ จะใช้ขนาดต่ำ 15 mg ต่อสัปดาห์ โดยให้ครั้งเดียว โดยอาจเริ่มต้นด้วยขนาดต่ำ เช่น 5-7.5 mg ต่อสัปดาห์แล้วปรับขนาดยาขึ้นทุก 4-8 สัปดาห์ และอาจให้ได้สูงสุด 25 mg ต่อสัปดาห์ แต่ขนาดยาที่มากกว่า 15 mg ต่อครั้งจะมีผลต่อการดูดซึม แนะนำให้แบ่งขนาดยาครั้งหนึ่งให้ห่างกัน 6-12 ชั่วโมง ควรให้ folic acid 1-3 mg ต่อวันเพื่อลดผลข้างเคียงจากยา methotrexate เช่น คลื่นไส้ อาเจียน หรือ stomatitis และช่วยลดภาวะ hyperhomocysteinemia ซึ่งจะช่วยลดภาวะเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด การให้ folic acid เสริมนี้ไม่มีผลต่อการลดประสิทธิภาพของยาในการควบคุมอาการของโรค

ข้อปฏิบัติก่อนเริ่มยา

แนะนำให้ส่งตรวจสิ่งต่อไปนี้เป็นพื้นฐาน

1. Complete blood count (CBC)
2. Serum creatinine
3. Liver function test (LFT)
4. HBsAg, anti-HCV
5. Chest-x-ray



การตรวจติดตามระหว่างการให้ยา

ระยะเวลาในการตรวจติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการขึ้นกับระยะเวลาที่เริ่มให้การรักษา หากเป็นในช่วง 0-3 เดือนแรกที่มีการเริ่มให้ยา แนะนำให้ตรวจติดตามทุก 2-4 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้ตรวจติดตามทุก 8-12 สัปดาห์ สำหรับอาการทางปอดหากมีอาการ เช่น ไอแห้ง ๆ หายใจหอบเหนื่อย หรือมีไข้ จึงทำ Chest X-ray

ขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

ผู้ป่วยสูงอายุ เนื่องจากดัชนีมวลกายลดลง และมักมีโรคร่วมรวมถึงยาที่ใช้สำหรับโรคอื่น ๆ มากขึ้น จึงแนะนำให้ปรับขนาดยาตาม CrCl ดังนี้ ถ้า CrCl 61-80 mL/min ให้ลดขนาดยาลง 25% ถ้า CrCl 51-60 mL/min ให้ลดขนาดยาลง 30% ถ้า CrCl 30-50 mL/min ให้ลดขนาดยาลง 50-80% และห้ามใช้ในกรณีที่ GFR < 30 mL/min โดยแนะนำให้เริ่มในขนาดต่ำเช่น 5-7.5 mg ต่อสัปดาห์ และสูงสุดไม่ควรเกิน 20 mg ต่อสัปดาห์

ข้อห้ามในการใช้ยา (Contraindication)

1. Hypersensitivity
2. หญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร
3. ภาวะโลหิตจางหรือมีการกดไขกระดูก
4. โรคตับเรื้อรัง

ผลข้างเคียงจากยา

ผลข้างเคียงในระยะสั้น

- Methotrexate-flu จะมีอาการคล้ายเป็นไข้หวัด ปวดเมื่อยตามตัว อ่อนเพลีย บางรายมีหนาวสั่น จะเกิดอาการหลังรับประทานยา methotrexate ไปไม่นาน ซึ่งการรับประทาน folic acid เสริมจะช่วยลดอาการดังกล่าว หรือปรับเวลาการรับประทานยาไปเป็นก่อนนอน

ผลข้างเคียงในระยะสั้นหรือระยะยาว

- ผลต่อระบบทางเดินอาหารและตับ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร สามารถลดผลข้างเคียงดังกล่าวโดยให้ folic acid สำหรับภาวะตับอักเสบ อาจพบเอนไซม์ตับขึ้นสูงสองเท่าจากค่าปกติ ได้ประมาณ 20-30% หรือสามเท่าจากค่าปกติได้ประมาณ 1-2%

- ผลต่อเม็ดเลือดและไขกระดูก มักเป็นลักษณะของ dose-dependent และตอบสนองต่อการให้ folic acid อาจทำให้เกิดเม็ดเลือดทุกชนิดต่ำ หรือเม็ดเลือดขาวต่ำ หรือภาวะซีด หรือภาวะเกล็ดเลือดต่ำ การกดไขกระดูกอาจให้การรักษาด้วย folinic acid (leucovorin) ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา methotrexate ที่คงที่และไม่เคยมีปัญหาเรื่องการกดไขกระดูกมาก่อน หากพบความผิดปกติของเม็ดเลือด อาจต้องตรวจดูเรื่องปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ระดับยาสูงขึ้น เช่น การทำงานของไตลดลง ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำลง การรับประทานยาผิดขนาด หรือมีการใช้ยาร่วมแล้วมีผลต่อการขับของยา เช่น probenecid หรือ trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX)

- ผลต่อปอด กลุ่มอาการของปอดที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา methotrexate ได้แก่ acute interstitial pneumonitis, interstitial fibrosis, non-cardiogenic pulmonary edema, pleuritis/pleural effusion, pulmonary nodules ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีปัญหา myositis จาก anti-synthetase syndrome อาจหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้เพราะการเกิด interstitial fibrosis อาจเป็นจากตัวโรคเองได้



- ผลต่อเยื่อและผิวหนัง พบภาวะ stomatitis หรือ mucositis ได้สูงถึง 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่ใช้ยา methotrexate
- ผลต่อการเกิดมะเร็ง การศึกษาในส่วนนี้ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนว่ายา methotrexate เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งมากขึ้นหรือไม่

7. Intravenous immunoglobulin (IVIg)

เป็นสาร immune globulin ที่เตรียมจากการรวมของพลาสมาที่ได้รับบริจาคจากผู้บริจาคโลหิตที่สุขภาพแข็งแรง พลาสมาที่เกิดจากการรวมกันนี้จะมี antibody repertoires และความจำเพาะที่หลากหลาย เดิมทีใช้ในการรักษาผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องปฐมภูมิ (primary immunodeficiency) หรือให้เพื่อป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันได้ ต่อมาพบว่าประโยชน์ของการให้ immunoglobulin นอกจากจะช่วยในเรื่องการทดแทนแอนติบอดีที่ขาดไป แต่ยังสามารถทำให้ผู้ป่วยที่มีโรค immune thrombocytopenia สามารถมีระดับเกล็ดเลือดขึ้นมาเป็นปกติได้⁽⁴²⁾ จึงได้มีการศึกษาและนำ immunoglobulin มาใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคภูมิคุ้มกันทำงานผิดปกติ

กลไกการออกฤทธิ์

มีหลายทฤษฎีแต่ทฤษฎีที่เป็นที่ยอมรับมากที่สุดคือ การเพิ่ม catabolism ของ pathogenic immunoglobulin ผ่านการทำให้เกิดการอิ่มตัวของ FcRN ซึ่งโดยปกติ FcRN จะเป็นตัวรับที่พบในเซลล์บุผนังหลอดเลือดที่ผิวหนังและกล้ามเนื้อ โดย IgG ที่จับกับ FcRN จะถูกปกป้องจากกระบวนการทำลายใน lysosome แล้ว IgG นั้นก็จะถูกนำกลับคืนสู่กระแสเลือด เมื่อ FcRN ถูกจับโดย immunoglobulin ที่มีปริมาณมากจากการให้ทางการรักษา จะทำให้ FcRN เกิดภาวะอิ่มตัว (saturation) ทำให้ pathogenic antibody ไม่สามารถจับกับ FcRN ได้ pathogenic antibody นั้นก็จะถูกทำลายใน lysosome ต่อไป เป็นการเพิ่มการอัตราเร็วในการทำลาย pathogenic antibody⁽⁴³⁾ นอกจากนี้ยังมีทฤษฎีอื่น เช่น การลดการจับของ complement หรือการขัดขวางการทำงานของ FcγR receptor ที่เซลล์แมโครฟาจ สามารถอ่านรายละเอียดเพิ่มเติมได้ในเอกสารอ้างอิง⁽⁴⁴⁾

ข้อบ่งชี้ในการใช้ IVIg ของโรคระบบประสาทและกล้ามเนื้อ

เนื่องจาก immunoglobulin ที่ใช้ในการรักษาโรคทางระบบประสาท มีราคาที่สูงมาก ยาได้ถูกบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ จ2 ซึ่งต้องสั่งยาโดยผู้เชี่ยวชาญและตรงตามข้อบ่งชี้ของโรคที่กำหนด โดยโรคทางระบบประสาทกล้ามเนื้อที่มีข้อบ่งชี้ในปัจจุบัน (มีนาคม 2567) ได้แก่

- o โรคเส้นประสาทอักเสบเฉียบพลัน (Guillain Barre syndrome) ที่มีอาการรุนแรง
- o โรคมิยแอสติเนียเกรวิสที่มีอาการรุนแรง
- o โรคกล้ามเนื้ออักเสบ Dermatomyositis ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาพื้นฐาน
- o โรคเส้นประสาทอักเสบเรื้อรังที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาพื้นฐาน (refractory chronic immune demyelinating polyneuropathy; CIDP)
- o โรคเส้นประสาทสั่งการหลายระยะ (multifocal motor neuropathy)



การบริหารยา

รูปแบบยาเป็นยาในขวดบรรจุ 5% IVIg 2.5 g หรือ 5 g

ขนาดยาที่ใช้: 0.4 g/kg/day จำนวน 5 วัน (รวม 2 g/kg ต่อการรักษา 1 ครั้ง) โดยคำนวณตามน้ำหนักจริงของผู้ป่วย

ขนาดยาในแต่ละโรค: ดูในรายละเอียดแต่ละโรคตามรายบท

ข้อปฏิบัติก่อนการให้ยา

1. ปกติไม่มีความจำเป็นต้องให้ยาแก้แพ้หรือการให้ยาป้องกันก่อนให้ยา IVIg ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหรือภาวะไตวายเฉียบพลัน เช่น ผู้ป่วยที่มีปัญหาของไตทำงานบกพร่องอยู่เดิม เพราะการให้ IVIg อาจทำให้เกิดภาวะ hyperviscosity ได้ ให้พิจารณาการให้สารน้ำ (normal saline 10-20 mL/Kg) ก่อนการให้ IVIg

2. ในกรณีที่เคยเกิดผื่นคัน ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามตัว หรือมีหนาวสั่นจากการให้ครั้งก่อน พิจารณาการให้ยา acetaminophen 500-1000 mg ในผู้ใหญ่ หรือ NSAIDs เช่น Ibuprofen 400 mg ก่อนการให้ IVIg อาจให้ร่วมกับ diphenhydramine (50 mg ทางการรับประทานหรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ) หรือไม่ได้ ควรหลีกเลี่ยงการให้สเตียรอยด์ถ้าไม่จำเป็น

3. ตรวจระดับ IgA level ซึ่งการส่งตรวจนี้อาจไม่สามารถทำได้ในทุกสถานพยาบาล และผลตรวจก็ไม่สามารถออกผลได้เร็ว แต่เนื่องจากผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยา IVIG อย่างเร่งด่วน จึงอาจเลือก IVIg ที่มีปริมาณ IgA ต่ำหรือที่กำจัด IgA ออกไปจนเหลือปริมาณที่น้อยมาก แต่โดยทั่วไปมักจะแนะนำให้มีการส่งตรวจระดับ IgA level เพราะหากผู้ป่วยมีภาวะของ IgA deficiency การได้รับ IVIg ที่อาจมี IgA ปนเปื้อนมานั้นอาจทำให้เกิดภาวะแพ้อย่างรุนแรงได้⁽⁴⁵⁾

ข้อปฏิบัติระหว่างการให้ยา

1. ในการเริ่มให้ครั้งแรก ควรให้ด้วยอัตราที่ช้า ประมาณ 0.01 mL/kg/min (mL/kg/hr) และค่อย ๆ ปรับเพิ่มอัตราเร็วทุก ๆ 20-30 นาที โดยความเร็วสูงสุดคือ 0.08 mL/kg/min (4 mg/kg/min สำหรับ 5% IVIG) ในกรณีที่ผู้ป่วยมี BMI ที่สูง ไม่มีข้อมูลเพียงพอว่าควรคำนวณการให้ให้ปริมาณของ IVIg อย่างไร แนะนำให้เริ่มให้โดยคำนวณตาม ideal body weight ก่อนแล้วปรับขนาดยาตามการตอบสนองทางคลินิก⁽⁴⁶⁾

2. ควรเฝ้าสังเกตสัญญาณชีพ ระบุ การตรวจวัด เช่น สัญญาณชีพ รวมทั้งภาวะ anaphylaxis และการแพ้อื่น ๆ ระหว่างการให้ยา เพิ่มการบริหารยา เช่น ไม่ควรผสมกับยาชนิดอื่น

การเฝ้าระวังและการตรวจติดตามหลังการให้ยา

1. เฝ้าระวังภาวะลิ่มเลือดอุดตัน สัมพันธ์กับปริมาณที่ให้และอัตราการให้ที่เร็ว ปฏิกิริยาเสี่ยงได้แก่ สิบบุหรืมีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง เบาหวาน ความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดสูง โดยจะมีภาวะเสี่ยงที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหากมีปัจจัยดังกล่าว 4 ชนิดหรือมากกว่า⁽⁴⁷⁾ และเกิดได้สูงในช่วง 2 สัปดาห์แรกหลังการให้ยา⁽⁴⁸⁾



2. ผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลัน ปัจจัยเสี่ยงได้แก่ อายุมากกว่า 65 ปี มีโรคไตเรื้อรัง ($\text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$) เบาหวาน มีภาวะขาดน้ำ มีการใช้ยาที่มีผลต่อไต ใช้ปริมาณ IVIg ขนาดสูง และมีระดับ rheumatoid factor ที่สูง ในกรณีที่มีการเพิ่มขึ้นของ creatinine ให้หยุดการให้ยาใน dose ถัดไป และมักจะดีขึ้นหลังให้การรักษ เช่น การให้สารน้ำ ภายใน 4-10 วันหลังการหยุดยา⁽⁴⁹⁾ นอกจากนี้ยังอาจพบ hyponatremia อันเป็นผลเนื่องมาจากที่ไตไม่สามารถขับน้ำออก

ข้อห้ามในการใช้ยา (Contraindication)

1. Hypersensitivity
2. ผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยหัวใจวายเรื้อรัง ผู้ป่วยที่มีภาวะ hypercoagulable หรือผู้ป่วยไตวาย เนื่องจาก IVIg จะทำให้เกิดภาวะ volume overload และ hyperviscosity

ผลข้างเคียงจากยา IVIg

พบได้ประมาณ 5-15% ส่วนใหญ่จะพบตามหลังการให้ยาไม่กี่ชั่วโมง โดยมักจะเกิดขึ้นในการให้ครั้งแรกหรือมีการเปลี่ยนชนิดของ IVIg ผลข้างเคียงมักสัมพันธ์กับปริมาณและความเร็วของการให้ยา โดยภาวะแทรกซ้อนมักจะมีอาการไม่มาก ไม่อันตรายร้ายแรง เช่น ปวดศีรษะ หนาวสั่น หรืออาการรบกวน โดยผู้ป่วยที่มีโรคร่วม เช่น ไมเกรน จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะปวดศีรษะหรือเยื่อหุ้มสมองอักเสบหลอดเลือดดำมากกว่าคนที่ไม่เป็นไมเกรน⁽⁵⁰⁾

1. Anaphylaxis และ anaphylaxis-like reaction ให้รีบหยุดยาและให้การรักษามาตรฐานของ anaphylaxis ในกรณีที่ผู้ป่วยมีผื่นแพ้ โดยที่ไม่มีความดันต่ำหรือหลอดลมอุดตัน ถ้ามีอาการน้อยอาจพิจารณาหยุดการให้ยาชั่วคราวแล้วเริ่มการให้ยาใหม่ด้วยอัตราการให้ยาที่ช้ากว่าเดิม

2. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) เป็นภาวะการหายใจล้มเหลวตามหลังการให้ IVIg มีอาการคล้าย anaphylaxis แต่อาการทางระบบทางเดินหายใจส่วนบนน้อยกว่า ไม่เกิดอาการของผื่น หรืออาการของระบบทางเดินอาหาร

3. ปวดศีรษะ ซึ่งอาจปวดช่วงระหว่างการให้ยา หรือเกิดตามหลังการให้ยาไป 48-72 ชั่วโมง
4. ภาวะ volume overload
5. เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน
6. ภาวะไตวายเฉียบพลัน
7. ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ
8. ภาวะเม็ดเลือดแดงแตก

8. การเปลี่ยนถ่ายพลาสมา (Plasmapheresis)

Apheresis มีรากศัพท์มาจากคำศัพท์ภาษากรีกว่า ‘aphairesis’ ซึ่งมีความหมายว่า เอาออก apheresis จึงหมายถึงกระบวนการในการนำส่วนประกอบของเลือดออกและนำส่วนประกอบเลือดที่เหลือกลับคืนสู่ผู้ป่วย plasmapheresis หมายถึง กระบวนการนำพลาสมาออกจากผู้ป่วย ส่วนอีกคำที่มีความหมายใกล้เคียงกันคือ therapeutic plasma exchange (TPE) คือกระบวนการนำเลือดผ่านเครื่องมือซึ่งสามารถแยกพลาสมาออกจากส่วนประกอบเลือดที่เป็นเซลล์ พลาสมาที่แยกออกมาจะถูกนำไปทิ้ง และมีการทดแทนด้วยสารน้ำทดแทน⁽⁵¹⁾



หลักการการทำงานของเครื่องมือ

เครื่องมือที่ใช้ในกระบวนการทำ therapeutic plasma exchange มี 2 หลักการใหญ่ๆ คือ การปั่นแยก (centrifugation) และการกรอง (filtration)

การปั่นแยก ในเครื่องมือมีเครื่องปั่นอยู่ภายใน เมื่อดึงเลือดครบส่วน (whole blood) ออกจากผู้ป่วยและทำการปั่น จะเกิดการแยกชั้นของส่วนประกอบเลือดตามความถ่วงจำเพาะของแต่ละส่วนประกอบ ได้เป็นชั้นของพลาสมา เกล็ดเลือด เม็ดเลือดขาวและเม็ดเลือดแดง หลังจากนั้น พลาสมาจะถูกดึงออก และทดแทนด้วยสารน้ำทดแทน (replacement fluid) สารน้ำทดแทนผสมกับส่วนประกอบเลือดอื่นๆที่ไม่ได้ถูกดึงออกจะถูกใส่กลับไปที่ผู้ป่วย

การกรอง ในเครื่องมือมีแผ่นกรองซึ่งมีรูให้โปรตีนผ่านได้ แต่ส่วนประกอบเลือดที่เป็นเซลล์ผ่านไม่ได้ พลาสมาที่ผ่านแผ่นกรองจะถูกแยกจากส่วนประกอบเลือดที่เป็นเซลล์ได้ หลังจากนั้นอาจจะถูกนำไปทิ้ง หรืออาจจะนำไปผ่านแผ่นกรองอีกชั้น ซึ่งแผ่นกรองชั้นที่สองนี้เรียกว่า plasma fractionators⁽⁵²⁾ กระบวนการแยกพลาสมาแบบผ่านแผ่นกรองสองชั้นเรียกว่า double filtration plasmapheresis (DFPP) แผ่น plasma fractionator สามารถแยกสารได้ตามขนาดโมเลกุล สารโมเลกุลใหญ่ถูกกรองออก แต่สารที่มีโมเลกุลเล็ก เช่น อัลบูมิน จะผ่านแผ่นกรองไปได้และนำกลับสู่ผู้ป่วย การทำ TPE ด้วยวิธีนี้ลดการใช้สารน้ำทดแทน เนื่องจากหลังการกรอง อัลบูมินถูกคืนกลับให้ผู้ป่วย ผู้ป่วยจึงไม่จำเป็นต้องได้รับสารน้ำทดแทน

การศึกษา randomized prospective trial เปรียบเทียบการใช้การปั่นแยกและการกรองสำหรับการทำ TPE ในผู้ป่วย 21 รายพบว่า ประสิทธิภาพในการนำสารออกไม่มีความแตกต่างกัน แต่การใช้วิธีการปั่นแยกใช้เวลาในการทำหัตถการน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁵³⁾

การดูดแบบคัดเลือก (selective adsorption, immunoadsorption)

เป็นกระบวนการพิเศษที่สามารถดึงสารในพลาสมาออกได้อย่างจำเพาะโดยใช้ affinity column ซึ่งมีความสามารถในการจับกับสารจำเพาะ เช่น immunoglobulin G (IgG), specific autoantibody หรือ low-density lipoprotein พลาสมาที่ผ่านการดูดสารจำเพาะแล้ว จะถูกใส่กลับคืนให้ผู้ป่วย วิธีการนี้มีข้อดีคือ สามารถนำสารที่ต้องการเอาออกได้อย่างจำเพาะ แต่มีราคาแพง

ตัวอย่างของการดูดแบบคัดเลือกที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย คือ การใช้ column ซึ่งมี staphylococcal protein A (SPA) สามารถดูด immunoglobulin ออกจากพลาสมาได้ เนื่องจาก SPA เป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์ของ Staphylococcal aureus และมีแรงดึงดูดสูง (high affinity) ต่อส่วน Fc ของ IgG โดย SPA จับ กับ IgG1, IgG2 และ IgG4 ได้อย่างแข็งแรง ส่วนการจับกับ IgG3, IgM และ IgA มีความแรงแตกต่างกันไป⁽⁵⁴⁾ นอกจากนี้ การใช้การดูดแบบคัดเลือกยังมีผล immunomodulatory affect สามารถลด immune complex ในกระแสเลือดได้

สารกันเลือดแข็ง (anticoagulant)

สาร acid-citrate-dextrose solution A (ACD-A) เป็นสารกันเลือดแข็งที่นิยมใช้มากที่สุด ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับเป็นปกติ citrate จะถูก metabolize ได้อย่างรวดเร็วและมีโอกาสต่ำในการเกิด systemic anticoagulation การใช้ heparin เป็นสารกันเลือดแข็ง จะมีประโยชน์กรณีผู้ป่วยที่สามารถเกิดภาวะ hypocalcemia ได้ง่าย ตัวอย่างเช่น ในเด็กเล็ก หรือในผู้ป่วย metabolic alkalosis รุนแรง



สารน้ำทดแทน (replacement fluid)

สารทดแทนที่นิยมใช้มากที่สุดคือ 5% albumin การใช้สารทดแทนด้วยน้ำเกลือร่วมกับอัลบูมินไม่เป็นที่นิยมใช้เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับการเกิด hypovolemic reaction ได้สูงกว่าการใช้ 5% albumin อย่างเดียว การใช้พลาสมาเป็นสารทดแทนมีข้อบ่งชี้ในการรักษา thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) นอกจากนี้อาจใช้พลาสมาเป็นสารทดแทนในผู้ป่วยที่มีปัญหา coagulopathy หรืออยู่ในช่วง 12-24 ชั่วโมงก่อนและหลังการทำหัตถการที่ invasive

ปริมาณพลาสมาที่นำออกในการทำ TPE แบบมาตรฐาน คือ 1-1.5 ของปริมาณพลาสมาในร่างกาย หรือ 40 มิลลิลิตร/กิโลกรัม สามารถนำสารออกได้ร้อยละ 60-70 ของปริมาณสารในกระแสเลือด⁽⁵⁵⁾

ภาวะแทรกซ้อน

การทำ TPE โดยทั่วไปเป็นหัตถการที่ปลอดภัย แต่ผู้ป่วยอาจมีภาวะแทรกซ้อนได้ ดังนี้

1. ภาวะพิษจากซิเตรท (citrate toxicity) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุด⁽⁵⁶⁾ ผู้ป่วยมีอาการจากการเกิด hypocalcemia เนื่องจาก citrate จับกับ ionized calcium ส่งผลให้ระดับ ionized calcium ในเลือดลดลง (hypocalcemia) จึงส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ neuronal excitability ผู้ป่วยจะมีอาการ ชา รอบปาก หน้า ชา ปลายนิ้วมือและเท้า หนาวสั่น กล้ามเนื้อเกร็ง คลื่นไส้ หัวใจเต้นผิดจังหวะและอาจมี คลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ยาว (prolongation of QT interval) ได้ การรักษาให้ calcium supplement ด้วย 10% calcium gluconate

2. ภาวะความดันเลือดต่ำ (hypotension) ผู้ป่วยอาจมีความดันเลือดต่ำได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่ hypovolemia ภาวะพิษจากซิเตรท vasovagal reaction หรือ allergic reaction ผู้ป่วยอาจเกิดความดันเลือดต่ำจาก hypovolemia เนื่องจากการให้สารทดแทนไม่พอเพียง ในขณะการทำ therapeutic plasma exchange จำเป็นต้องบันทึกปริมาณเลือดที่ถูกดึงออก และปริมาณที่ผู้ป่วยได้รับกลับคืน ผู้ป่วยที่ได้รับยา angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor อยู่อาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะความดันเลือดต่ำได้มากกว่าปกติ อาจหยุดยา ACE inhibitor 24-48 ชั่วโมงก่อนการเริ่มการทำ TPE⁽⁵⁵⁾

3. ภาวะแพ้ (allergic reaction) ผู้ป่วยมักมีอาการผื่น urticaria ส่วนใหญ่เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับสารทดแทนเป็นพลาสมาแต่ผู้ป่วยที่ได้รับสารทดแทนเป็นอัลบูมินก็สามารถเกิดขึ้นได้ หากผู้ป่วยมีอาการรุนแรงอาจมีอาการทางเดินหายใจ เช่น หอบ wheezing ให้การรักษาด้วย diphenhydramine IV การเกิด anaphylaxis เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบได้น้อยมาก

4. อาการทางเดินหายใจ (respiratory difficulty) เช่น pulmonary edema, pulmonary embolism, transfusion-related acute lung injury (TRALI) โดย pulmonary edema เกิดจากผู้ป่วยมีปริมาณน้ำมากเกินไป หรือผู้ป่วยมีภาวะหัวใจล้มเหลว

5. สูญเสีย coagulation factor กรณีที่ผู้ป่วยได้สารทดแทนเป็นอัลบูมินจะไม่มีสารทดแทน coagulation factor ที่สูญเสียไปในการทำ TPE 1 plasma volume มีการลดระดับของ coagulation factor ประมาณร้อยละ 25 ถึง 50 หากผู้ป่วยมีการทำงานของตับเป็นปกติ ระดับ coagulation factor จะกลับสู่ระดับปกติภายใน 2 วัน⁽⁵⁷⁾ ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการมี coagulation factor ระดับต่ำ อาจให้สารทดแทนเป็นพลาสมาในช่วงจบการทำหัตถการ TPE



ข้อบ่งชี้สำหรับการทำ plasmapheresis ในโรคระบบประสาทและกล้ามเนื้อในประเทศไทย (ใช้ข้อบ่งชี้เดียวกับ IVIg ยกเว้น dermatomyositis ที่ไม่มีข้อมูลเชิงประจักษ์ที่ใช้การรักษาด้วย plasmapheresis) ได้แก่

- Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy ที่มีอาการรุนแรง
- Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy ที่ไม่ตอบสนองต่อยา corticosteroids
- Myasthenia gravis ที่มีอาการรุนแรงหรือมีผลต่อระบบกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ

ชนิดของวัคซีนและคำแนะนำสำหรับการให้วัคซีนในผู้ป่วยกลุ่มเส้นประสาทกล้ามเนื้อ^(58,59)

ตารางที่ 8.3 ชนิดของวัคซีน (ดัดแปลงจาก www.hhs.gov/immunization/basics/types/index.html)

Inactivated vaccine	Live attenuated vaccine	Viral-vector vaccine	mRNA vaccine	Subunit, recombinant vaccine	Toxoid vaccine
Inactivated influenza, Hepatitis A, Inactivated polio, Rabies, COVID-19	Mumps, measles, rubella (MMR), Smallpox, Varicella zoster, Yellow fever	COVID-19	COVID-19	Recombinant zoster, Hemophilus influenza type B, Human papilloma virus, Hepatitis B, Pertussis, Pneumococcal, Meningococcal,	Diphtheria, Tetanus

1. ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำการฉีดวัคซีน ประโยชน์และผลข้างเคียงของวัคซีน
2. แผนการให้วัคซีนสำหรับช่วงอายุ ให้เป็นไปตามคำแนะนำของ WHO
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ ห้ามให้วัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (live-attenuated vaccine)
4. ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน หลังได้รับวัคซีนอาจจะกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้ไม่เต็มที่ ผู้ป่วยควรได้รับวัคซีนให้ครบตามกำหนดเวลา โดยถ้าเป็นวัคซีนชนิด inactivated vaccine, subunit หรือ recombinant vaccine, mRNA vaccine, viral vector vaccine, toxoid vaccines ให้วัคซีนก่อนเริ่มยากดภูมิคุ้มกัน 2 สัปดาห์ หรือถ้าเป็น live-attenuated vaccine ควรให้วัคซีนก่อนเริ่มยากดภูมิคุ้มกัน 4 สัปดาห์ และหากผู้ป่วยได้รับวัคซีนภายหลังเริ่มให้ยากดภูมิคุ้มกันไปแล้วภายใน 2 สัปดาห์ ควรให้วัคซีนซ้ำอย่างน้อย 3 เดือนหลังหยุดยากดภูมิคุ้มกัน สำหรับยา rituximab หรือ B cell depleting therapy อื่น ๆ แนะนำให้วัคซีนก่อนเริ่มยา rituximab 4 สัปดาห์ หรือ 12-14 สัปดาห์หลังให้ยา rituximab⁽⁶⁰⁾

5. ผู้ป่วยที่ได้รับ IVIg การสร้างภูมิต่อเชื้อ varicella และ measles/mumps/rubella อาจเกิดขึ้นได้ไม่ดี แนะนำให้วัคซีนดังกล่าว 14 วันก่อนการให้ยา IVIg ครั้งถัดไป หรือให้วัคซีนซ้ำ 8 เดือนหลังการรักษาด้วย IVIg ครบถ้วน

6. ก่อนเริ่มยากดภูมิคุ้มกัน ควรทำการคัดกรองโรคติดเชื้อแอบแฝง (latent infection) เช่น hepatitis B, hepatitis C, HIV และ tuberculosis ในผู้ป่วยที่ได้รับยา corticosteroids มากกว่าหรือเท่ากับ 15 mg ต่อวันของ prednisolone หรือเทียบเท่า จะมีภาวะเสี่ยงสูงต่อการเกิด reactivation ของ latent tuberculosis



7. ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงควรได้รับคำปรึกษาจากผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อหากคัดกรองแล้วพบการติดเชื้อแอบแฝง เพื่อให้การดูแลรักษาก่อนเริ่มยากดภูมิคุ้มกันและติดตามการเกิดโรคติดเชื้อที่ถูกระงับระหว่างการให้ยากดภูมิคุ้มกัน

ตารางที่ 8.4 การฉีดวัคซีนในผู้ป่วยที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน (ดัดแปลงจาก แนวทางการให้บริการในคลินิกวัคซีนผู้ใหญ่ กองโรคป้องกันด้วยวัคซีน กรมควบคุมโรค ฉบับปรับปรุงวันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2562 และคำแนะนำฉบับที่ 4 สำหรับแพทย์ผู้ให้การดูแลผู้ป่วยโรค Neuromyelitis optica (NMO) และ Multiple Sclerosis (MS) หรือโรคที่เกี่ยวข้อง ฉบับอัปเดต 14 มิถุนายน 2564 โดยชมรมเอ็มเอสแห่งประเทศไทย ภายใต้สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย)

Vaccine	คำแนะนำสำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน	หมายเหตุ
Influenza (inactivated, live)	1 เข็มทุกปี (เฉพาะวัคซีนเชื้อตายเท่านั้น)	
Tetanus, diphtheria, pertussis (Tdap or td)	1 เข็มสำหรับ tetanus, diphtheria, pertussis (Tdap), หลังจากนั้นให้ tetanus, diphtheria หรือ tetanus, diphtheria, pertussis (td/Tdap) กระตุ้นทุก 10 ปี	
Measles, mumps and rubella (MMR)	ห้ามให้	อาจพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา low-dose immunosuppression (prednisolone < 20 mg/day)
Varicella	ห้ามให้	อาจพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา low-dose immunosuppression (prednisolone < 20 mg/day)
Zoster recombinant (RZV)	ควรฉีดก่อนที่จะเริ่มยากดภูมิคุ้มกัน	
Human papillomavirus vaccine	3 เข็ม ระยะห่าง 0, 1-2, 6 เดือน สำหรับผู้ใหญ่ อายุถึง 26 ปี	
Pneumococcal vaccine (PCV13, PPSV23)	PCV13 1 เข็ม และตามด้วย PPSV23 1 เข็ม โดยให้ห่างจาก PCV13 อย่างน้อย 8 สัปดาห์ หลังจากนั้นอีก 5 ปี ให้ PPSV23 อีก 1 เข็ม ในกรณีอายุ ≥ 65 ปี ให้ PPSV23 1 เข็ม อย่างน้อย 5 ปี หลังการให้ PPSV23 ครั้งล่าสุด	
Hepatitis A	ให้ 2 เข็ม ระยะห่าง 6-12 เดือน	
Hepatitis B	ให้ 3 เข็ม ระยะห่าง 0, 1, 6 เดือน	
Meningococcal vaccine	Complement inhibitor (eculizumab) ให้ 2 เข็ม ระยะห่างอย่างน้อย 2 เดือน และกระตุ้นทุก 5 ปี	
<i>Hemophilus influenza</i> type B (HiB)	ให้ 1 เข็ม	
Covid vaccine	ให้ตามคำแนะนำของชนิดของวัคซีนโควิด และปรับตามคำแนะนำของกระทรวงสาธารณสุข	



ตารางที่ 8.5 แสดงระยะเวลาของการให้วัคซีนและการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน^(61,62)

ยาหรือหัตถการ	ระยะเวลาจากวัคซีนจนถึง การให้ยา (สัปดาห์)		การให้ Live vaccine ระหว่าง การใช้ยา	ระยะเวลาจากการใช้ยา ถึงการฉีดวัคซีน
	Inactivated vaccine	Live vaccine		
Corticosteroids (Prednisolone < 20 mg/day)	0	0	ให้ได้	0
Corticosteroids (ให้ต่อเนื่อง > 2 สัปดาห์)	2-4	4	ห้ามให้	> 2 เดือน
Azathioprine	2-4	4	ห้ามให้	> 3 เดือน
Mycophenolate mofetil	2-4	> 4-6	ห้ามให้	> 2 เดือน
Methotrexate	2-4	4	ห้ามให้	> 3 เดือน
Rituximab	> 4	> 4	ห้ามให้	6-12 เดือน
Cyclophosphamide	2-4	4	ห้ามให้	> 3 เดือน
IVIg	2-4	2-4	ให้ได้	> 3 เดือน (สำหรับ measles vaccine อาจลดการตอบสนอง นานถึง 1 ปี)
Plasma exchange	2-4	2-4	ไม่แนะนำ	0

การให้ยา prophylaxis สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน แนะนำให้มีการตรวจการติดเชื้อซ่อนเร้นก่อนได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ Stool exam for parasite, TB screening by CXR + PPD or interferon gamma assay, HBsAg, anti-HBc, anti-HCV

ตารางที่ 8.6 การให้ยาป้องกันการติดเชื้อ (prophylaxis) สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน

ยา	Prophylaxis or treatment
Corticosteroids เทียบเท่ากับ Prednisolone < 20 mg/day	- Hepatitis virus screening: หากตรวจพบผลบวกของ HBsAg, anti-HBc หรือ anti-HCV ให้ทำการตรวจประเมินอื่น ๆ เพิ่มเติม ร่วมกับปรึกษาผู้เชี่ยวชาญในการตรวจติดตามและให้ยารักษา - การตรวจอวัยวะพบ parasite หรือสงสัยการติดเชื้อวัณโรค ให้ทำการรักษาโรคนั้น ๆ ตามข้อบ่งชี้
Corticosteroids เทียบเท่ากับ Prednisolone ≥ 20 mg/day และให้นานกว่า 4 สัปดาห์ขึ้นไป	- Hepatitis virus screening: หากตรวจพบผลบวกของ HBsAg, anti-HBc หรือ anti-HCV ให้ทำการตรวจประเมินอื่น ๆ เพิ่มเติม ร่วมกับปรึกษาผู้เชี่ยวชาญในการตรวจติดตามและให้ยารักษา - การตรวจอวัยวะพบ parasite หรือสงสัยการติดเชื้อวัณโรค ให้ทำการรักษาโรคนั้น ๆ ตามข้อบ่งชี้ - PCP prophylaxis: trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX) single-strength (80/400) 1 เม็ดต่อวัน ทุกวัน หรือ double-strength (160/800) 1 เม็ดต่อวัน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ในกรณีที่แพ้ยา อาจใช้ยา dapsone ร่วมกับ pyrimethamine



ยา	Prophylaxis or treatment
Azathioprine, Mycophenolate, Methotrexate (แต่หากมีการให้ร่วมกับ corticosteroids อาจจำเป็นต้องพิจารณาการให้ยาป้องกันการติดเชื้อเพิ่มเติม เช่นเดียวกับการให้ corticosteroids เทียบเท่ากับ Prednisolone ≥ 20 mg/day)	- Hepatitis virus screening: หากตรวจพบผลบวกของ HBsAg, anti-HBc หรือ anti-HCV ให้ทำการตรวจประเมินอื่น ๆ เพิ่มเติม ร่วมกับปรึกษาผู้เชี่ยวชาญในการตรวจติดตามและให้ยารักษา - การตรวจอุจจาระพบ parasite หรือสงสัยการติดเชื้อวัณโรค ให้ทำการรักษาโรคนั้น ๆ ตามข้อบ่งชี้
Cyclophosphamide	- Hepatitis virus screening: หากตรวจพบผลบวกของ HBsAg, anti-HBc หรือ anti-HCV ให้ทำการตรวจประเมินอื่น ๆ เพิ่มเติม ร่วมกับปรึกษาผู้เชี่ยวชาญในการตรวจติดตามและให้ยารักษา การตรวจอุจจาระพบ parasite หรือสงสัยการติดเชื้อวัณโรค ให้ทำการรักษาโรคนั้น ๆ ตามข้อบ่งชี้ - PCP prophylaxis: trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX) single-strength (80/400) 1 เม็ดต่อวัน ทุกวัน หรือ double-strength (160/800) 1 เม็ดต่อวัน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ในกรณีที่แพ้ยา อาจใช้ยา dapsone ร่วมกับ pyrimethamine
Anti-CD20 e.g., Rituximab	- Hepatitis virus screening: หากตรวจพบผลบวกของ HBsAg, anti-HBc หรือ anti-HCV ให้ทำการตรวจประเมินอื่น ๆ เพิ่มเติม ร่วมกับปรึกษาผู้เชี่ยวชาญในการตรวจติดตามและให้ยารักษา ในกรณีที่ตรวจพบผลบวกของ anti-HBc เพียงอย่างเดียว ควรพิจารณาการให้ยา tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 300 mg วันละ 1 ครั้ง หรือ tenofovir alafenamide (TAF) 25 mg วันละ 1 ครั้ง หรือ lamivudine 100-150 mg วันละ 1 ครั้ง แต่ lamivudine เป็นยาที่มีความเสี่ยงดื้อยาสูงกว่า TDF หรือ TAF และควรติดตามระดับไวรัสตับอักเสบบีเป็นระยะ - การตรวจอุจจาระพบ parasite หรือสงสัยการติดเชื้อวัณโรค ให้ทำการรักษาโรคนั้น ๆ ตามข้อบ่งชี้ - เนื่องจากประเทศไทยเป็น endemic สำหรับ strongyloid อาจพิจารณาการให้ Strongyloidiasis eradication: albendazole 400 mg 2 ครั้งต่อวันต่อเนื่อง 7 วัน หรือ Ivermectin 200 ug/kg ต่อวัน 2 วัน และให้ขนาดเดียวกันอีกครั้งอีก 2 วัน ห่างจากครั้งแรก 2 สัปดาห์ - พิจารณาตรวจ Tuberculous skin test (เฉพาะในรายที่มีภาวะเสี่ยงหรือสงสัยวัณโรค) ถ้าให้ผลบวก (> 10 mm อ่านผลที่ 48-72 ชม) หรือมีผลบวกจาก interferon-gamma release assay และ CXR ปกติ ควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคปอดหรือโรคติดเชื้อเพื่อพิจารณาการให้ isoniazid 300 mg/day ร่วมกับ pyridoxine or rifampicin 450-600 mg/day ก่อนเริ่มการให้ยา rituximab (หาก CXR ผิดปกติ ให้ปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญให้เริ่มการรักษาวัณโรค)



เอกสารอ้างอิง

1. Meikle AW, Tyler FH. Potency and duration of action of glucocorticoids: effects of hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on human pituitary-adrenal function. *The American journal of medicine*. 1977;63(2):200-207.
2. Axelrod L. Glucocorticoid therapy. *Medicine*. 1976;55(1):39-65.
3. Oakley RH, Cidlowski JA. Cellular processing of the glucocorticoid receptor gene and protein: new mechanisms for generating tissue-specific actions of glucocorticoids. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(5):3177-3184.
4. Oakley RH, Cidlowski JA. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(5):1033-1044.
5. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-Induced osteoporosis. *Arthritis & rheumatology*. 2017;69(8):1521-1537.
6. Bandoli G, Palmsten K, Smith CJF, Chambers CD. A review of systemic corticosteroid use in pregnancy and the risk of select pregnancy and birth outcomes. *Rheumatic Disease Clinics*. 2017;43(3):489-502.
7. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *The American journal of medicine*. 1994;96(2):115-123.
8. Van Matre ET, Satyanarayana G, Page RL. Pharmacokinetic drug–drug interactions between immunosuppressant and anti-infective agents: Antimetabolites and corticosteroids. *Annals of Transplantation*. 2018;23:66.
9. McWilliam M, Khan U. Azathioprine and the neurologist. *Practical Neurology*. 2020;20(1):69-74.
10. Nielsen O, Vainer B, Rask-Madsen J. the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2001;15(11):1699-1708.
11. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(17):1714.
12. Ledingham J, Gullick N, Irving K, et al. BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology*. 2017;56(6):865-868.
13. Holt DQ, Strauss BJ, Moore GT. Weight and body composition compartments do not predict therapeutic thiopurine metabolite levels in inflammatory bowel disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2016;7(10):e199.



14. Gossmann J, Thürmann P, Bachmann T, et al. Mechanism of angiotensin converting enzyme inhibitor-related anemia in renal transplant recipients. *Kidney international*. 1996;50(3):973-978.
15. Ng HJ, Crowther MA. Azathioprine and inhibition of the anticoagulant effect of warfarin: evidence from a case report and a literature review. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2006;4(1):75-77.
16. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*. 2000;47(2-3):85-118.
17. Lee WA, Gu L, Mikszta AR, Chu N, Leung K, Nelson PH. Bioavailability improvement of mycophenolic acid through amino ester derivatization. *Pharmaceutical research*. 1990;7(2):161-166.
18. Bullingham R, Monroe S, Nicholls A, Hale M. Pharmacokinetics and bioavailability of mycophenolate mofetil in healthy subjects after single-dose oral and intravenous administration. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1996;36(4):315-324.
19. Armstrong VW, Tenderich G, Shipkova M, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of mycophenolic acid after intravenous administration and oral administration of mycophenolate mofetil to heart transplant recipients. *Therapeutic drug monitoring*. 2005;27(3):315-321.
20. Picard N, Ratanasavanh D, Prémaud A, Le Meur Y, Marquet P. Identification of the UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in mycophenolic acid phase II metabolism. *Drug metabolism and disposition*. 2005;33(1):139-146.
21. Bowalgaha K, Miners JO. The glucuronidation of mycophenolic acid by human liver, kidney and jejunum microsomes. *British journal of clinical pharmacology*. 2001;52(5):605-609.
22. Shipkova M, Armstrong VW, Wieland E, et al. Identification of glucoside and carboxyl-linked glucuronide conjugates of mycophenolic acid in plasma of transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. *British journal of pharmacology*. 1999;126(5):1075-1082.
23. Schütz E, Shipkova M, Armstrong VW, Wieland E, Oellerich M. Identification of a pharmacologically active metabolite of mycophenolic acid in plasma of transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. *Clinical chemistry*. 1999;45(3):419-422.
24. Bullingham R, Nicholls A, Hale M. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil (RS61443): a short review. Paper presented at: Transplantation proceedings 1996.
25. Vermersch P, Stojkovic T, De Seze J. Mycophenolate mofetil and neurological diseases. *Lupus*. 2005;14(3_suppl):42-45.
26. http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C10B2600000411C. Accessed 31st January, 2022.
27. Whittam DH, Tallantyre EC, Jolles S, et al. Rituximab in neurological disease: principles, evidence and practice. *Pract Neurol*. 2019;19(1):5-20.



28. Berghen N, Vulsteke JB, Westhovens R, Lenaerts J, De Langhe E. Rituximab in systemic autoimmune rheumatic diseases: indications and practical use. *Acta Clin Belg.* 2019;74(4): 272-279.
29. Fasano S, Gordon P, Hajji R, Loyo E, Isenberg DA. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: a review. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(1):26-36.
30. Unger L, Kampf S, Lütthke K, Aringer M. Rituximab therapy in patients with refractory dermatomyositis or polymyositis: differential effects in a real-life population. *Rheumatology.* 2014;53(9):1630-1638.
31. Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol.* 2011;68(11):1412-1420.
32. Kim S-H, Huh S-Y, Lee SJ, Joung A, Kim HJ. A 5-Year Follow-up of Rituximab Treatment in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurology.* 2013;70(9):1110-1117.
33. Yang CS, Yang L, Li T, et al. Responsiveness to reduced dosage of rituximab in Chinese patients with neuromyelitis optica. *Neurology.* 2013;81(8):710-713.
34. Nielsen AS, Miravalle A, Langer-Gould A, Cooper J, Edwards KR, Kinkel RP. Maximally tolerated versus minimally effective dose: the case of rituximab in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18(3):377-378.
35. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):9-21.
36. Yilmaz N, Emmungil H, Gucenmez S, et al. Incidence of Cyclophosphamide-induced Urotoxicity and Protective Effect of Mesna in Rheumatic Diseases. *J Rheumatol.* 2015;42(9):1661-1666.
37. Gupta D, Zachariah A, Roppelt H, Patel AM, Gruber BL. Prophylactic antibiotic usage for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus on cyclophosphamide: a survey of US rheumatologists and the review of literature. *J Clin Rheumatol.* 2008;14(5):267-272.
38. Mecoli CA, Saylor D, Gelber AC, Christopher-Stine L. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in rheumatic disease: a 20-year single-centre experience. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(4):671-673.
39. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(10):CD005590.
40. Wilke WS. Methotrexate use in miscellaneous inflammatory diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23(4):855-882.
41. Choy EH, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2005(3): CD003643.



42. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*. 1981;1(8232):1228-1231.
43. Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 1999;340(3):227-228.
44. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 2012;367(21):2015-2025.
45. Williams SJ, Gupta S. Anaphylaxis to IVIG. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017;65(1):11-19.
46. Hodkinson JP. Considerations for dosing immunoglobulin in obese patients. *Clinical and experimental immunology*. 2017;188(3):353-362.
47. Caress JB, Hobson-Webb L, Passmore LV, Finkbiner AP, Cartwright MS. Case-control study of thromboembolic events associated with IV immunoglobulin. *Journal of neurology*. 2009;256(3):339-342.
48. Funk MB, Gross N, Gross S, et al. Thromboembolic events associated with immunoglobulin treatment. *Vox Sang*. 2013;105(1):54-64.
49. Fakhouri F. [Intravenous immunoglobulins and acute renal failure: mechanism and prevention]. *Rev Med Interne*. 2007;28 Spec No. 1:4-6.
50. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Annals of internal medicine*. 1994; 121(4):259-262.
51. Reeves HM, Winters JL. The mechanisms of action of plasma exchange. *Br J Haematol*. 2014;164(3):342-351.
52. Siami GA, Siami FS. Membrane plasmapheresis in the United States: a review over the last 20 years. *Ther Apher*. 2001;5(4):315-320.
53. Hafer C, Golla P, Gericke M, et al. Membrane versus centrifuge-based therapeutic plasma exchange: a randomized prospective crossover study. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(1):133-138.
54. Paroder-Belenitsky M, Pham HP. *Immunoabsorption*. 3 ed: Elsevier; 2019.
55. Pham HP, Staley EM, Schwartz J. Therapeutic plasma exchange - A brief review of indications, urgency, schedule, and technical aspects. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(3):237-246.
56. Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, Brunetta B, Bubic-Filipi L, Puretic Z. Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments. *Ther Apher Dial*. 2005;9(5): 391-395.
57. Andrzejewski C, Davenport R. *Therapeutic Apheresis*. 19 ed. United States 2017.
58. Zivkovic SA, Gruener G, Narayanaswami P, Quality A, Patient Safety C. Doctor-Should I get the COVID-19 vaccine? Infection and immunization in individuals with neuromuscular disorders. *Muscle Nerve*. 2021;63(3):294-303.



59. Ezeanolue E, Harriman K, Hunter P, Kroger A, Pellegrini C. General best practice guidelines for immunization. Best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Centers for Disease Control and Prevention [en línea][consultado el 09/09/2020]* Disponible en www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf. 2019.
60. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52.
61. Winkelmann A, Loebermann M, Barnett M, Hartung HP, Zettl UK. Vaccination and immunotherapies in neuroimmunological diseases. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(5):289-306.
62. Tanriover MD, Akar S, Turkcapar N, Karadag O, Ertenli I, Kiraz S. Vaccination recommendations for adult patients with rheumatic diseases. *Eur J Rheumatol*. 2016;3(1):29-35.



