

# Common Pitfalls in Myasthenia Gravis

สมศักดิ์ เกียมเก่า

สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Myasthenia Gravis (MG) เป็นโรคของ neuromuscular junction (NMJ) ที่พบบ่อยที่สุด มีความผิดปกติของ neuromuscular junction (NMJ) โดยพบว่า acetylcholine receptor antibody (Ach R-Ab) ทำลาย postjunctional fold และ synaptic cleft ทำให้ Ach ที่หลั่งออกมาจาก pre-synaptic vesicle มี receptor จับที่ post-synaptic ลดลง ผู้ป่วยจึงมีอาการล้า (fatigue) หลังจากออกแรงไปไ้ระยะเวลาหนึ่ง และดีขึ้นเมื่อได้พัก อาการจึงเป็นๆ หายๆ ในระหว่างวัน (fluctuation) โรคนี้เกิดจากความผิดปกติทางภูมิคุ้มกัน ซึ่งพิสูจน์ได้จาก

1. ตรวจพบ Ach R-Ab ในผู้ป่วย MG ประมาณร้อยละ 80
2. เมื่อฉีด Ach R-Ab เข้าไปในสัตว์ทดลอง ทำให้เกิดโรคนี้ได้
3. อาการผู้ป่วยดีขึ้นเมื่อระดับของ Ach R-Ab ลดต่ำลง

แต่ด้วยระยะเวลาที่นักศึกษาแพทย์เรียนในช่วงที่ผ่านภาควิชาอายุรศาสตร์เพียง 12 สัปดาห์ ซึ่งจัดการเรียนการสอนโรคทางระบบประสาทเพียง 3 เรื่องหลักคือ อาการชัก อาการปวดศีรษะ และอาการอ่อนแรง โดยโรค MG อยู่ในส่วนหนึ่งของ

การสอนเรื่องอาการอ่อนแรง และมีโอกาสให้การรักษาผู้ป่วย MG ที่เป็นผู้ป่วยในอีกครั้งช่วงเป็น extern ซึ่งก็มีนักศึกษาแพทย์ส่วนน้อยเท่านั้นที่มีโอกาสได้ดูแลผู้ป่วย MG ดังนั้นนักศึกษาแพทย์จึงมีความรู้และประสบการณ์โรค MG น้อยมาก เมื่อจบเป็นแพทย์ปฏิบัติงานจริงพบผู้ป่วย MG จึงไม่สามารถให้การวินิจฉัย และรักษาได้ถูกต้อง อาจส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสม

การเรียบเรียงบทความนี้ได้จากประสบการณ์จริงเกือบทั้งหมด อาจไม่มีเอกสารอ้างอิง วัตถุประสงค์ของบทความนี้ต้องการนำเสนอข้อผิดพลาดที่พบบ่อยในการดูแลผู้ป่วย MG และวิธีการแก้ไข เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดความผิดพลาดซ้ำอีก โดยแบ่งความผิดพลาดเป็น การวินิจฉัย การตรวจค้นทางห้องปฏิบัติการ การรักษาและการแนะนำผู้ป่วย

## การวินิจฉัย

MG เป็นโรคที่มีลักษณะสำคัญ คือ fatigue และ fluctuation ของกล้ามเนื้อบริเวณ ตา แขนขา รวมทั้งการพูดและกลืนอาหาร ผู้ป่วยจะมีอาการมากขึ้นเมื่อได้ใช้งานหนักที่นั่นๆ ไประยะหนึ่ง และอาการรุนแรงในช่วงเวลาที่ต่างกัน โดยมีอาการมาก

รับต้นฉบับ 5 ธันวาคม 2563, ปรับปรุงต้นฉบับ 12 ธันวาคม 2563, ตอรับต้นฉบับตีพิมพ์ 13 ธันวาคม 2563

ช่วงบ่ายๆ บางครั้งผู้ป่วยมาพบแพทย์ช่วงที่ไม่มีอาการ แพทย์ก็ตรวจไม่พบความผิดปกติ จึงไม่สามารถให้การวินิจฉัยโรคได้ และอาจวินิจฉัยผิดพลาดว่าเป็น anxiety เป็นต้น ดังนั้นแพทย์ต้องคิดถึงโรค MG ไว้เสมอ กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการผิดปกติที่มีลักษณะ fatigue และ fluctuation ถ้าการตรวจร่างกายปกติ ก็ต้องทำ bed side test เช่น entranced ptosis , ice test

กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการเฉพาะ ptosis แพทย์อาจสับสนกับภาวะที่กล้ามเนื้อเปลือกตา orbicularis oculi ทำงานมากกว่าปกติในผู้ป่วย blepharospasm เนื่องจากผู้ป่วยจะมีอาการคล้ายกัน คือ ลืมตาลำบากหรือลืมตาไม่ขึ้น ดังนั้นแพทย์ต้องแยกให้ได้ว่าอาการลืมตาไม่ขึ้นนั้นเป็น ptosis หรือ blepharospasm

กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการกลืนอาหารลำบาก อาจสับสนกับโรคมะเร็งหลอดอาหาร แพทย์จึงส่งตรวจเพิ่มเติมไม่ถูกต้อง และอาจก่อให้เกิดอันตรายได้ เช่น ส่งตรวจกลืนแป้ง barium swallowing ในผู้ป่วย MG ผู้ป่วย MG จะมีปัญหาการกลืนของเหลวลำบากกว่าของแข็ง และสำลักได้ง่ายจึงสำลัก barium ก่อให้เกิดอันตรายต่อชีวิต อาการกลืนลำบากนั้นแพทย์ควรต้องซักประวัติให้ดูว่ามีการกลืนสำลักหรือไม่ ของแข็งหรือของเหลวกลืนยากกว่ากัน มีอาการหนังตาตกมองเห็นภาพซ้อนหรือไม่ ถ้ามีควรก็ควรคิดถึง MG มากกว่า ก็ไม่ควรส่งตรวจ barium swallowing

## วินิจฉัยแยกโรค

โดยทั่วไปแล้วถ้าแพทย์ซักประวัติอย่างละเอียดในผู้ป่วย MG จะได้ลักษณะจำเพาะ คือมี

fatigue และ fluctuation ของอาการข้างต้นก็สามารถให้การวินิจฉัยได้โดยแทบจะไม่มีโรคอื่น ๆ ที่มีลักษณะดังกล่าว โรคที่มีลักษณะทางคลินิกใกล้เคียงกับ MG ได้แก่

1. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) เป็นโรคที่มีความผิดปกติบริเวณ NMJ เช่นเดียวกับ MG แต่เป็นความผิดปกติบริเวณ pre-synaptic ส่วนใหญ่จะพบร่วมกับโรคมะเร็ง เช่น มะเร็งปอด มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อแขน ขาส่วนต้น และมักพบร่วมกับอาการปากแห้ง คอแห้ง ความรู้สึกทางเพศลดลง ตรวจพบลักษณะเด่น คือ รีเฟล็กซ์ลดลง และเมื่อให้ผู้ป่วยออกแรง แล้วตรวจรีเฟล็กซ์ใหม่จะพบรีเฟล็กซ์ไวขึ้น (post-tetanic contraction)

2. Periodic paralysis เช่น hypokalemic periodic paralysis (HPP) ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงเป็นๆ หายๆ เช่นกัน แต่ลักษณะการอ่อนแรงที่เป็นๆ หายๆ นั้นมีความแตกต่างกัน คือ ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงของแขนขาหลังจากตื่นนอน โดยวันก่อนหน้านี้ผู้ป่วยอาจทำงานหนักหรือรับประทานอาหารมื้อใหญ่ หรืองานเลี้ยง อาการอ่อนแรงจะค่อยๆ ดีขึ้นภายในเวลา 1-2 วัน ซึ่งแตกต่างจาก MG พักสักครู่อาการอ่อนแรงก็ดีขึ้น นอกจากนี้ผู้ป่วย HPP จะไม่มีอาการทางตาและกลืนอาหารลำบาก ตรวจพบรีเฟล็กซ์ลดลงได้

3. Multiple sclerosis (MS) ผู้ป่วยอาจมีอาการอ่อนแรงและมองเห็นภาพซ้อนได้ เพราะมีรอยโรคในสมองไขสันหลัง และบริเวณก้านสมอง ซึ่งอาจก่อให้เกิดอาการกลอกตาผิดปกติและแขนขาอ่อนแรงได้ แต่ลักษณะที่ตรวจพบจะเป็นแบบ

upper motor neuron แตกต่างจาก MG ซึ่งเป็นโรคของ lower motor neuron และ MS มักตรวจพบความผิดปกติของ optic nerve ร่วมด้วย

4. Inflammatory myopathy ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงของต้นแขน ต้นขาเหมือนกัน อาจพบการกลืนอาหารลำบาก แต่ไม่พบอาการหนังตาตกหรือกลอกตาไม่ได้ และจะมีอาการปวดกล้ามเนื้อร่วมด้วย

5. Hyperthyroidism ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงของต้นแขน ขา กล้ามเนื้อลีบ ไม่มีอาการหนังตาตก แต่จะมีตาโปน (exophthalmos) ผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีอาการของ sympathetic over activity ซึ่งทำให้วินิจฉัยได้ยาก ลักษณะทางคลินิกที่ช่วยได้ คือ ตรวจพบรีเฟล็กซ์ไว กล้ามเนื้อลีบ และอาการเป็นก้อนข้างเร็ว ในผู้ป่วยบางรายอาจพบทั้งภาวะธัยรอยด์เป็นพิษและ MG ร่วมกันได้ถึงร้อยละ 18

6. Botulism ผู้ป่วยมีอาการแขนขาอ่อนแรง กลอกตาไม่ได้ และมีประวัติเป็นอย่างรวดเร็ว หลังจากรับประทานอาหารกระป๋อง

7. Blepharospasm มีลักษณะคล้ายกับผู้ป่วย ocular MG แต่เมื่อพิจารณาโดยละเอียด จะพบว่าผู้ป่วย ocular MG ที่มีอาการลืมตาไม่ขึ้นนั้นจะพบอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ levator palpebrae หรือ orbicularis oculi จึงตรวจพบการอ่อนแรงของการลืมตาและหลับตา ซึ่งต่างจาก blepharospasm ผู้ป่วยลืมตาไม่ขึ้นเพราะมีการเกร็งกระตุกของกล้ามเนื้อ orbicularis oculi รวมทั้งกล้ามเนื้อ frontalis บริเวณหน้าผากด้วย จึงตรวจไม่พบการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อการหลับตา

8. Guillain-Barre' syndrome (GBS) ผู้ป่วยมีลักษณะอ่อนแรงแขนขาส่วนต้น อ่อนแรงของกล้ามเนื้อใบหน้าคล้ายกับผู้ป่วย MG แต่สิ่งต่างที่ต่างกัน คือ ผู้ป่วย GBS มีลักษณะการดำเนินโรคแบบรวดเร็ว มีอาการชาปลายมือ ปลายเท้า ร่วมด้วยและตรวจพบรีเฟล็กซ์ลดลง ซึ่งผู้ป่วย MG ตรวจรีเฟล็กซ์ปกติ ผู้ป่วย Miller Fisher syndrome จะมีอาการกลอกตาไม่ได้ (ophthalmoparesis) ร่วมกับ ataxia และรีเฟล็กซ์ลดลง รูม่านตาไม่ตอบสนองต่อแสง ซึ่งแตกต่างจาก MG รูม่านตาจะตอบสนองต่อแสงปกติ ไม่พบ ataxia และรีเฟล็กซ์ปกติ

## การวินิจฉัย

การให้การวินิจฉัยโรค MG ทำได้ไม่ยากในผู้ป่วยส่วนใหญ่เพราะมีลักษณะจำเพาะทางคลินิกที่กล่าวมาแล้วข้างต้น การตรวจเพิ่มเติมเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอนและในรายที่อาการไม่ชัดเจน ได้แก่

1. การตรวจ fatigability ได้แก่ การให้ผู้ป่วยได้ทำกิจกรรมต่อเนื่องที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงได้ เช่น การมองขึ้นนาน 1 นาที แล้วตรวจว่าผู้ป่วยมี ptosis เพิ่มขึ้นหรือไม่ โดยวัดความกว้างของ palpable fissure ที่ตาทั้ง 2 ข้าง การให้ผู้ป่วยเดินขึ้นบันได หรือลูก-นั่ง สลับกันเป็นระยะเวลาหนึ่ง ผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนแรงขึ้นอย่างชัดเจน และอาการอ่อนแรงดีขึ้นเมื่อพักสักครู่ การให้ผู้ป่วยพูดหรืออ่านออกเสียงต่างๆ ผู้ป่วยจะมีอาการเสียงแหบหรือหายไปเมื่อพักแล้วดีขึ้น

2. Ice test โดยการนำน้ำแข็งห่อใส่วัสดุ เช่น นิ้วของถุงมือยาง แล้วนำไปวางที่เปลือกตาของผู้ป่วยนาน 2 นาที ประเมินอาการ ptosis ว่าดีขึ้นหรือไม่ ผู้ป่วย MG จะให้ผลบวก

3. Prostigmin test โดยการฉีด prostigmin ขนาด 1-1.5 มก. ฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อแล้วประเมินที่ 15, 20, 25 และ 30 นาที โดยประเมินอาการ ptosis อาการอ่อนแรงหรือเสียงแหบให้ผลบวกประมาณร้อยละ 90 คือ ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นอย่างชัดเจน ผู้ป่วยอาจเกิดอาการปวดท้องอย่างรุนแรงหรือหัวใจเต้นช้าลงจากฤทธิ์ของยา วิธีแก้ไขคือ ฉีดยา atropine 0.6 มก. ทางหลอดเลือดดำ ซึ่งแพทย์บางท่านแนะนำให้ฉีดยา atropine ก่อนที่จะทำการทดสอบ

4. Electrodiagnosis การตรวจ repetitive nerve stimulation (RNS) ที่ 3 Hz จะพบการลดลงของ amplitude ของ motor unit action potential มากกว่าร้อยละ 10 และการตรวจ single fiber electromyogram (SFEMG)

5. Acetylcholine receptor antibody (AChR-Ab) ตรวจพบร้อยละ 45-65 ในผู้ป่วย ocular MG และร้อยละ 85-90 ในผู้ป่วย generalized MG ผู้ป่วยที่เหลืออาจตรวจพบ muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK) โดยทั่วไปจะไม่ได้ส่งตรวจ AChR-Ab และ MuSK ยกเว้นในกรณีที่การตรวจข้างต้นในข้อ 1-4 ให้ผลลบ และต้องการยืนยันการวินิจฉัยให้แน่นอน

6. การส่งตรวจเพื่อหาโรคหรือภาวะที่อาจพบร่วมกับผู้ป่วย MG ได้แก่ thyroid function test, antinuclear antibody (ANA), rheumatoid factor (RF) เอกซเรย์ปอดและ/หรือ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอด เนื่องจากโรค MG พบร่วมกับภาวะธัยรอยด์เป็นพิษได้ประมาณ

ร้อยละ 18 โรค SLE, rheumatoid arthritis, thymic hyperplasia และ thymoma

7. การส่งตรวจเพื่อเตรียมความพร้อมของผู้ป่วยในการใช้ยา steroid หรือยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ CBC, stool occult blood และ liver function test (LFT) เป็นต้น

### การตรวจค้นทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจเพิ่มเติมในผู้ป่วย MG ประกอบด้วยการตรวจเพิ่มเติมเพื่อให้ได้การวินิจฉัยและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อจากแผนการรักษา

การตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัยเช่นการตรวจ prostigmine test, RNS เป็นการตรวจเพื่อยืนยันว่าเป็นโรคของ neuromuscular junction หรือไม่ การตรวจ RNS ในผู้ป่วย MG มีลักษณะ decremental respond ซึ่งการตรวจจะต้องหยุดยา mestinon อย่างน้อย 6-12 ชั่วโมง อย่างไรก็ตามผลการตรวจก็มีข้อจำกัดด้านความไว และความจำเพาะ ดังนั้นการที่ RNS ให้ผลลบ ก็ไม่สามารถสรุปว่าผู้ป่วยไม่ได้เป็นโรค MG ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการเข้าได้กับ MG แต่ผลการตรวจเบื้องต้น รวมทั้ง RNS ให้ผลลบ อาจมีความจำเป็นต้องตรวจ Ach receptor antibody เพื่อยืนยันว่าเป็น MG หรือไม่ อย่างไรก็ตามผู้ป่วย MG ก็ตรวจพบ Ach receptor antibody ร้อยละ 70 เท่านั้น ถ้าตรวจพบก็สรุปได้ว่าเป็น MG แต่ถ้าผลตรวจเป็นลบก็อาจเป็นกลุ่ม seronegative MG

การส่งตรวจ barium swallowing ในผู้ป่วยที่มีอาการกลืนลำบาก มีโอกาสสำคัญ barium เกิดภาวะแทรกซ้อน aspiration pneumonia

การตรวจ CT - chest ถ้าไม่พบ thymoma ไม่ได้หมายความว่าไม่ต้องรักษาโดยการผ่าตัด thymectomy เพราะการผ่าตัด thymectomy นั้นมีข้อบ่งชี้ กรณีที่เป็น generalized MG ถึงแม้จะไม่มี thymoma ก็ตาม

ผู้ป่วย MG ทุกรายควรตรวจ thyroid function test เพราะเป็นภาวะที่พบร่วมกันได้เกือบร้อยละ 20 ถ้าพบต้องให้การรักษาทั้ง 2 โรคร่วมกัน

## การรักษา

เป้าหมายในการรักษาผู้ป่วย MG คือ การที่ผู้ป่วยหายจากอาการโดยไม่ต้องรับประทานยา ซึ่งมีกลไกในการรักษา 2 ประการคือ

1. เพิ่มการทำงานของ neuromuscular transmission
  2. ลดผลของ autoimmunity ต่อโรค
- การรักษาจะแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มซึ่งมีแนวทางการรักษาแตกต่างกัน

1. Ocular MG ควรเริ่มต้นด้วยยา acetylcholinesterase inhibitors เช่น pyridostigmine (mestinon) ขนาดเม็ดละ 60 มก. ครึ่งถึง 1 เม็ด 3 เวลาหลังอาหาร แล้วดูการตอบสนองว่าอาการหนังตาตก ลืมตาลำบาก ดีขึ้นมากน้อยเพียงใด มีผลแทรกซ้อนจากยาหรือไม่ ผลแทรกซ้อนที่พบบ่อย คือ ปวดท้อง คลื่นไส้ ท้องเสีย น้ำลายมาก ถ้าอาการยังไม่ดีขึ้นควรเพิ่มยา prednisolone ขนาดประมาณ 15-30 มก. ต่อวัน และร่วมกับการปรับขนาดยา mestinon ตามอาการ ซึ่งส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะใช้ยาขนาดไม่สูงประมาณ 180-240 มก. ต่อวัน (3-4 เม็ดต่อวัน)

การผ่าตัด thymectomy ในผู้ป่วย ocular MG ไม่นิยมปฏิบัติเพราะผลการรักษาอาจไม่ได้ผลดี และไม่มีความจำเป็น ส่วนใหญ่จะตอบสนองดีต่อยา mestinon และ prednisolone เมื่ออาการดีขึ้นจนเป็นปกติระยะเวลาหนึ่งประมาณ 3-6 เดือนค่อยๆ ลดยา prednisolone ลงอย่างช้าๆ ประมาณ 5 มก. ทุกๆ เดือนจนหยุดยาพร้อมๆ กับ mestinon การลดผลแทรกซ้อนของยา prednisolone โดยการให้ยาวันเว้นวันในผู้ป่วย MG ให้ผลดีเช่นเดียวกัน แต่ในวันที่ผู้ป่วยไม่ได้ยา prednisolone อาจมีอาการของโรค MG ได้ ในกรณีดังกล่าวอาจต้องให้ยา prednisolone 5 มก. 1 เม็ดในวันดังกล่าว ผู้ป่วยบางรายอาจมีการดำเนินโรคเป็น generalized MG โดยมักเกิดขึ้นในปีแรก ก็จะต้องให้การรักษาแบบ generalized MG ต่อไป

2. Generalized MG การรักษาประกอบด้วยยา mestinon ยากดภูมิคุ้มกันและการผ่าตัด thymectomy มีแนวทางการปฏิบัติดังนี้

- 2.1 ผู้ป่วยทุกคนต้องได้รับยา mestinon ขนาดเริ่มต้น 1 เม็ด 3 เวลาหลังอาหารแล้วประเมินผลการตอบสนองว่าดีหรือไม่โดยการประเมินช่วงยาออกฤทธิ์สูงสุดชั่วโมงที่ 1 และ 2 หลังรับประทานยาและประเมินช่วงก่อนรับประทานยาเม็ดต่อไป เพื่อที่จะได้ทราบว่าขนาดของยาและความถี่ของการรับประทานยาเหมาะสมหรือไม่ตามลำดับ สิ่งที่ประเมิน คือ อาการของผู้ป่วย เช่น อาการลืมตาลำบาก อาการอ่อนแรง พุดแล้วเสียงแหบ ควรปรับขนาดยาและความถี่ทุก 2-4 สัปดาห์ ขนาดยาส่วนใหญ่ประมาณ 6-8 เม็ดต่อวัน ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 16 เม็ดต่อวัน

2.2 การผ่าตัด thymectomy ผู้ป่วย generalized MG ที่มีอายุน้อยกว่า 45 ปีทุกราย ควรแนะนำให้ผ่าตัด thymectomy ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยได้ผลดี ประมาณร้อยละ 40 สามารถหยุดยา mestinon หลังผ่าตัดได้ ร้อยละ 50 ลดยา mestinon ลงได้ เพียงร้อยละ 10 เท่านั้นที่ไม่ได้ผล ช่วงเวลาที่ผ่าตัดควรทำในช่วงแรกของการรักษา

2.3 การให้ยากดภูมิคุ้มกัน ที่ใช้บ่อย ได้แก่ prednisolone และ azathioprine (immuran) การให้ยาดังกล่าวมีข้อบ่งชี้ในกรณี

2.3.1 การผ่าตัด thymectomy แล้วไม่ได้ผล ระยะเวลาที่ประเมินว่าการผ่าตัดไม่ได้ผลคือประมาณ 1 ปี หลังผ่าตัด ไม่สามารถลดยา mestinon ลงได้หรืออาการไม่ดีขึ้น ยาที่ใช้ได้ผลทั้ง prednisolone และ azathioprine

2.3.2 ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัด โดยใช้ร่วมกับยา mestinon ยาที่ใช้ได้ผลคือ prednisolone และ azathioprine

2.3.3 ผู้ป่วยที่มีภาวะการหายใจล้มเหลวจากการดำเนินโรคที่รุนแรง ยาที่ใช้ได้ผลคือ dexamethazone และ prednisolone

### **การใช้ยา prednisolone มีข้อแนะนำ ดังนี้**

1. การเริ่มให้ในผู้ป่วย generalized MG ควรเริ่มขนาด 5 มก. ต่อวัน และปรับครั้งละ 5 มก. ทุก 4-7 วัน จนกระทั่งอาการเป็นที่พอใจหรือขนาดยาถึง 1-1.5 มก./ก./วัน ถ้าให้ยาขนาดสูง ตั้งแต่ต้นผู้ป่วยอาจแสบลงได้ในช่วง 2-3 สัปดาห์แรก เมื่อขนาดยา prednisolone ได้ตามที่ต้องการ ให้คงขนาดนี้ไว้ 2 เดือน โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมี

อาการดีขึ้นหลังได้ยาประมาณ 1-2 เดือน หลังจากนั้นเปลี่ยนวิธีให้เป็นแบบวันเว้นวัน และเมื่ออาการดีแล้วค่อยๆ ลดขนาดยา prednisolone ลง 5 มก. ต่อวัน ทุกเดือนจนหยุดยา แต่ผู้ป่วยบางรายต้องได้ยาขนาดต่ำๆ ไว้ตลอด ถ้าลดยาเร็วผู้ป่วยอาจมีการกลับเป็นซ้ำได้

2. การใช้ยา steroid กรณีผู้ป่วยมีอาการหายใจล้มเหลว สามารถให้ยา dexamethazone ฉีดทางหลอดเลือดดำขนาด 4-5 มก. ทุก 6 ชั่วโมง และเมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้น จึงเปลี่ยนเป็น prednisolone ขนาด 60 มก. ต่อวัน การให้ยาขนาดสูงในกรณีนี้ไม่ต้องกลัวอาการผู้ป่วยจะทรุดลง เนื่องจากผู้ป่วยได้ใส่ท่อหายใจและเครื่องช่วยหายใจแล้ว

3. ควรเฝ้าระวังผลแทรกซ้อนจากยา steroid เช่น ระดับน้ำตาลในเลือดสูง เลือดออกในกระเพาะอาหาร การติดเชื้อ strongyloid และเชื้ออื่นๆ รวมทั้ง steroid myopathy กระดูกพรุน ความดันโลหิตสูง

### **การใช้ยา azathioprine มีข้อแนะนำ ดังนี้**

1. พิจารณาตามข้อบ่งชี้ข้างต้นอย่างเคร่งครัด โดยส่วนใหญ่มีวัตถุประสงค์เพื่อลดผลแทรกซ้อนของ steroid โดยการลดขนาดยา steroid ลง

2. การให้ยาควรค่อยๆ เริ่มขนาด 50 มก. ต่อวัน (1 เม็ดวันละครั้ง) และปรับเพิ่มขึ้นเป็น 100 มก. และ 150 มก. ตามลำดับ ทุกๆ 2-4 สัปดาห์

3. การประเมินผลของยา azathioprine ต้องรอรยะเวลานานประมาณ 6-12 เดือน จึงไม่ควรใช้ควบคุมโรคในระยะแรก



4. ควรเฝ้าระวังผลแทรกซ้อนของยา azathioprine ซึ่งพบบ่อย ได้แก่ การกดไขกระดูก ก่อให้เกิด neutropenia และ LFT ผิดปกติจากการทำลายเซลล์ตับ จึงควรตรวจ CBC และ LFT เป็นระยะๆ โดยเฉพาะช่วงแรก ผลแทรกซ้อนที่อาจพบได้เมื่อเริ่มให้ยา คือ การแพ้ยา

ยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ ที่ใช้ได้ผล เช่น cyclosporine, cyclophosphamide, methotrexate และ mycophenolate mofetil ข้อที่ควรทราบเกี่ยวกับการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน คือ ห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์

2.4 การรักษาด้วย plasmapheresis โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อขจัด Ach R-Ab ออกจากร่างกาย ข้อบ่งชี้เมื่อผู้ป่วยเกิด myasthenic crisis

2.5 การรักษาด้วย intravenous immunoglobulin (IVIg) วัตถุประสงค์และข้อบ่งชี้ เช่นเดียวกับ plasmapheresis ซึ่งสะดวกและได้ผลดีกว่า ข้อเสีย คือ ค่าใช้จ่ายสูงประมาณ 160,000-200,000 บาท

3. Myasthenic crisis คือ ภาวะที่ผู้ป่วย MG มีภาวะหายใจล้มเหลว ซึ่งเกิดจากโรคที่รุนแรงและส่วนใหญ่มีสิ่งกระตุ้น คือ การติดเชื้อ โดยเฉพาะการติดเชื้อที่ปอด ผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อการกลืน กระบังลมและกล้ามเนื้อทรวงอกที่ทำหน้าที่หายใจทำให้ผู้ป่วยหายใจตื่นเร็ว เสมหะมากเนื่องจากไอไม่ออก และต่อมาหายใจไม่เพียงพอ เกิดการหายใจล้มเหลวต้องใส่ท่อหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจ ซึ่งภาวะ myasthenic crisis คล้ายคลึงกับภาวะ cholinergic crisis ซึ่งเกิดจากได้ยา mestinon

มากเกินไป ซึ่งอาการต่างๆ ใกล้เคียงกันมาก มีลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างกัน คือ ผู้ป่วย cholinergic crisis ต้องมีประวัติการใช้ยา mestinon ชัดเจน ขนาดสูง รูม่านตาเล็ก มีอาการกล้ามเนื้อเต้นกระตุก (fasciculation) ต้องเสียส่วนอาการเสมหะ น้ำลายมากไม่สามารถใช้แยก 2 ภาวะดังกล่าวได้ การรักษา คือ การใส่ท่อช่วยหายใจ เครื่องช่วยหายใจและถ้าไม่แน่ใจในการแยก 2 ภาวะดังกล่าวให้หยุดยา mestinon ไว้ก่อน เพราะอย่างไรก็ตามผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจ ที่สำคัญ คือ ต้องหาปัจจัยกระตุ้น และรีบให้การรักษาปัจจัยกระตุ้น การรักษาอื่นๆ ถ้าอยู่ในโรงพยาบาลที่สามารถให้ยา IVIg หรือ plasmapheresis ได้ ก็เป็นการรักษาที่ได้ประโยชน์

4. ผู้ป่วย MG ในบางสถานการณ์ เช่น ยาที่ควรระวังในการใช้เพราะอาจก่อให้เกิดอาการที่แยกลงเมื่อได้รับยาดังกล่าว รายละเอียดดังตารางที่ 1 อีกภาวะหนึ่งที่พบในผู้ป่วย MG คือ การตั้งครรภ์ พบว่าผู้ป่วย MG สามารถตั้งครรภ์ได้ถ้าไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เมื่อตั้งครรภ์ผู้ป่วยอาจมีอาการดีขึ้น เลวลงหรือคงเดิมก็ได้ ยาที่ผู้ป่วยได้รับ คือ mestinon อาจส่งผลกระทบต่อทารกมีการบีบตัวและอาจคลอดก่อนกำหนดได้ ส่วน prednisolone สามารถให้ได้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ การคลอดนั้นสามารถทำได้ตามปกติและให้นมบุตรได้ ทารกที่คลอดออกมาบางรายอาจเกิดอาการอ่อนแรงชั่วคราวไม่เกิน 2 สัปดาห์ (transient neonatal myasthenia) ดังนั้นควรต้องมีการวางแผนในการดูแลเด็กที่คลอดออกมาด้วย

## ตารางที่ 1 แสดงยาที่มีผลทำให้ผู้ป่วย MG มีอาการทรุดลง

Anti-infective Agents	Cardiovascular Agents	Other Agents
Aminoglycosides	Acebutolol hydrochloride	Chloroquine
Ampicillin	Oxprenolol hydrochloride	Corticosteroids
Ciprofloxacin	Practolol	d-penicillamine
Erythromycin	Procainamide hydrochloride	Interferon $\alpha$ (INF- $\alpha$ )
Imipenem	Propafenone hydrochloride	Mydriatics
Kanamycin	Propranolol hydrochloride	Phenytoin sodium
	Quinidine	Trihexyphenidyl hydrochloride
	Timolol maleate	
	Verapamil hydrochloride	Trimethadione

แนวทางการรักษาผู้ป่วย MG แบ่งผู้ป่วย เป็น 3 กลุ่ม คือ

1. Ocular MG 2. Generalized MG และ 3. Myasthenia crisis

1. การรักษาผู้ป่วย ocular MG มักต้องได้ยา mestinon 1-3 เม็ดร่วมกับ prednisolone 15 มก/วัน ข้อผิดพลาดที่พบ คือ การใช้ mestinon ขนาดสูงโดยไม่ได้ให้ร่วมกับ prednisolone หรือการให้ prednisolone ขนาดสูงเกิน จนเกิดภาวะแทรกซ้อน ผู้ป่วยบางรายอาจไม่ตอบสนองต่อการรักษาเลย ก็อาจหยุดยาเพราะถ้าให้ยาก็ไม่ได้ประโยชน์ แต่มีผลแทรกซ้อนจากการรักษา

2. การรักษา generalized MG กรณี ความรุนแรงระดับ Osserman grade IIa มักจะตอบสนองดีต่อ mestinon ไม่ค่อยจำเป็นต้องให้ steroid หรือ immunosuppressive drug และ ไม่จำเป็นต้องทำ thymectomy ทุกๆ ราย ให้พิจารณาเป็นรายๆ เช่น ต้องใช้ยา mestinon ขนาดสูง และตอบสนองไม่ค่อยดีการให้ยา

immunosuppressive drug ควรพิจารณาหลังจากผ่าตัด thymectomy แล้ว 1 ปี แต่อาการไม่ดีขึ้น ไม่สามารถลดขนาดยา mestinon ลงได้

การแยกระหว่าง myasthenia crisis กับ cholinergic crisis คือ การหยุดยา mestinon และ on respirator ถ้าเป็น cholinergic crisis อาการก็จะดีขึ้น ไม่แนะนำให้ฉีด prostigmin แล้วประเมินว่าดีขึ้นหรือไม่ ถ้าดีขึ้นวินิจฉัยเป็น myasthenia crisis เพราะการทดสอบอาจให้ผลลบได้บ่อยใน myasthenia crisis ที่รุนแรง จึงทำให้แปลผลผิดได้ ผู้ป่วยที่เป็น myasthenia crisis ส่วนใหญ่จะมีภาวะติดเชื้อเป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญ ได้แก่ pneumonia ช่วงแรกของการรักษา นั้น คือ การให้ antibiotic และคงขนาดยา mestinon เท่าเดิมไว้ก่อน ถึงแม้อาการจะยังไม่ดีขึ้น ไม่จำเป็นต้องเพิ่มขนาดยา mestinon ให้รักษาภาวะ pneumonia ให้ดีขึ้น เมื่อ pneumonia ดีแล้ว แต่ยังไม่สามารถ wean respirator ได้ จึงค่อยปรับยา mestinon หรือร่วมกับการให้ยา steroid หรือ IVIg หรือ plasmapheresis



## การแนะนำ

การแนะนำโรคลักษณะการดำเนินโรค และการรักษาเป็นสิ่งที่สำคัญข้อผิดพลาดที่พบบ่อยคือการแนะนำวิธีการรักษาด้วย thymectomy เพราะผู้ป่วยจะเข้าใจว่าเมื่อผ่าตัดจะหายขาด ซึ่งจริงๆ แล้วการตอบสนองต่อการทำ thymectomy ร้อยละ 50 ตอบสนองดีหยุดยา mestinon ได้ ร้อยละ 25-30 สามารถลดยาลงได้ ร้อยละ 10-20 ไม่ตอบสนองต่อการผ่าตัด

ผู้ป่วย MG อาจมีอาการรุนแรงมากขึ้นช่วงมีรอบเดือน หรือมีปัจจัยกระตุ้นผู้ป่วยสามารถปรับเพิ่มยา mestinon ได้ตามอาการ ก็จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น แต่ต้องบอกด้วยว่าขนาดยาแค่ไหนที่อาจก่อให้เกิดอันตราย เช่น ถ้าเพิ่มขนาดแล้วมีอาการปวดท้อง ถ่ายเหลว มีกล้ามเนื้อกระตุก ก็ไม่ควรเพิ่มยาอีก

## สรุป

แพทย์ควรต้องคิดถึงโรค MG ในผู้ป่วยที่มีอาการ ptosis, dysphagia หรือ motor weakness ที่มีลักษณะ fatigue และ fluctuation ของอาการ การวินิจฉัยสามารถทำได้ง่ายโดยการทำ bedside เช่น enhanced ptosis, ice test หรือ fatigue ability test ไม่ควรทำ barium swallowing ในผู้ป่วยที่มี dysphagia ร่วมกับอาการสำคัญ

## เอกสารอ้างอิง

1. สมศักดิ์ เทียมเก่า, ศิริพร เทียมเก่า, วีรจิตต์ โชติมงคล, สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ. ความชุกและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย myasthenia gravis อย่างเดียว และ myasthenia gravis ที่มี hyperthyroidism. Srinagarind Med J 1994;9:8-13.
2. Ciafaloni E, Massey JM. The management of myasthenia gravis in pregnancy. Semin Neurol 2004;24:95-100.
3. Dillon FX. Anesthesia issues in the perioperative management of myasthenia gravis. Semin Neurol 2004;24:83-94.
4. Hughes BW, Moro De Casillas ML, Kaminski HJ. Pathophysiology of myasthenia gravis. Semin Neurol 2004; 24:21-30.
5. Jaretzki A, Steinglass KM, Sonett JR. Thymectomy in the management of myasthenia gravis. Semin Neurol 2004; 24:49-62.
6. Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. Semin Neurol 2004;24:75-81.
7. Kothari MJ. Myasthenia gravis. JAOA 2004;104:377-84.
8. Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. Semin Neurol 2004; 24:17-20.
9. Meriggioli MN, Sanders DB. Myasthenia gravis: diagnosis. Semin Neurol 2004;24:31-9.
10. Saperstein DS, Barohn RJ. Management of myasthenia gravis. Semin Neurol 2004;24:41-8.