

# ยาที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยโรคมายแอสทีเนียกราวิส

สุภัทรา ปุณณนิรันดร์<sup>1</sup>, จันทรจิรา ศักดิ์อรุณชัย<sup>1</sup>, จันทรพร ก่องวัชรพงศ์<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>ฝ่ายเภสัชกรรม, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพมหานคร, 10700.

## บทคัดย่อ

Myasthenia Gravis (MG) เป็นโรคทางระบบประสาท ที่ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ในปัจจุบันการรักษาผู้ป่วย MG แพทย์มักให้การรักษาด้วยยาเป็นการรักษาแรก โดยผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีโรคประจำตัวอื่นร่วมด้วย ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาอื่นๆ ที่จำเป็นต่อการรักษาโรคร่วม ซึ่งยาบางชนิดอาจส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงมากขึ้น หรือมีผลให้อาการ MG กำเริบจนถึงขั้นวิกฤตได้ ดังนั้นผู้ป่วย MG ควรระมัดระวังการใช้ยาเป็นอย่างมาก ในขณะที่ข้อมูลยาที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วย MG มีค่อนข้างน้อย ดังนั้นวัตถุประสงค์หลักของบทความนี้เพื่อรวบรวมยาที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วย MG และกลไกของยาที่ทำให้มีอาการของโรค MG แยกจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ยาที่ห้ามใช้ในผู้ป่วย MG คือ ยา Telithromycin ยาที่ควรหลีกเลี่ยงประกอบด้วย ยา Streptomycin, Gentamicin,

Neomycin, Tobramycin, Procainamide, Propafenone, Quinidine, Chloroquine, และ D-penicillamine, ยาที่ควรระวังในการใช้ประกอบด้วย ยา Azithromycin, Erythromycin, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Propranolol, Ophthalmic-Timolol, Verapamil, Nifedipine, Felodipine, กลุ่มยา Statins: Cholesterol lowering drugs, Phenytoin, Lithium, และ Corticosteroids อย่างไรก็ตามการเลือกใช้ยาขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ให้การรักษาที่จะคำนึงถึงประโยชน์เทียบกับความเสี่ยงที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงหากมีการพิจารณาใช้ยาที่มีความเสี่ยงต่อผู้ป่วยควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

**คำสำคัญ :** ผู้ป่วยมายแอสทีเนียกราวิส, มายแอสทีเนียกราวิส, ยาที่ควรหลีกเลี่ยง, กล้ามเนื้ออ่อนแรง, อะซีทิลโคลีน

## บทนำ

Myasthenia Gravis (MG) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันที่สร้าง acetylcholine receptor antibody (Ach R-Ab)

ที่มีผลยับยั้งการทำงานของ neuromuscular junction (NMJ)<sup>1</sup> Ach R-Ab ที่เกิดขึ้นมีผลต่อส่วนต่างๆ ของ NMJ ทำให้เกิดการอ่อนแรง การเกิดโรค MG เกิดได้จากหลายสาเหตุเช่น

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน ความผิดปกติของต่อมไทมัส โดยอาการแสดงสามารถพบได้หลากหลายเช่น หนังตาตก (ptosis) เห็นภาพซ้อน (diplopia) กลืนลำบาก (dysphagia) พูดไม่ชัด (dysarthria) เป็นต้น ในปัจจุบันการรักษาผู้ป่วย MG จะเริ่มรักษาด้วยการใช้ยาเป็นอันดับแรก โดยหลักการจะแบ่งเป็น 2 ประเภท คือเพิ่มการทำงานของ การส่งกระแสประสาทไปยังกล้ามเนื้อ และลดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันที่ก่อให้เกิด ความผิดปกติของ NMJ ทำให้การดำเนินไปของโรคสงบลง จะเห็นได้ว่าการรักษาทางยามีความสำคัญอย่างยิ่งในผู้ป่วย MG แต่ผู้ป่วย MG นั้น อาจมีภาวะหรือโรคประจำตัวอื่นๆ ที่ต้องได้รับยาอื่นร่วมด้วย ซึ่งยาเหล่านั้นอาจส่งผลให้อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงของผู้ป่วยแย่ลง หรืออาจส่งผลให้อาการของโรค MG กำเริบถึงขั้นวิกฤตจนเสียชีวิตได้ ดังนั้นการพิจารณาเลือกใช้ยาในผู้ป่วย MG จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ยังไม่มีบทความใดรวบรวมข้อมูลยาและกลไกของยาที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วย MG ดังนั้นวัตถุประสงค์หลักของการเขียนบทความในครั้ง นี้ คือ เพื่อรวบรวมข้อมูลยาและกลไกของยาที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วย MG

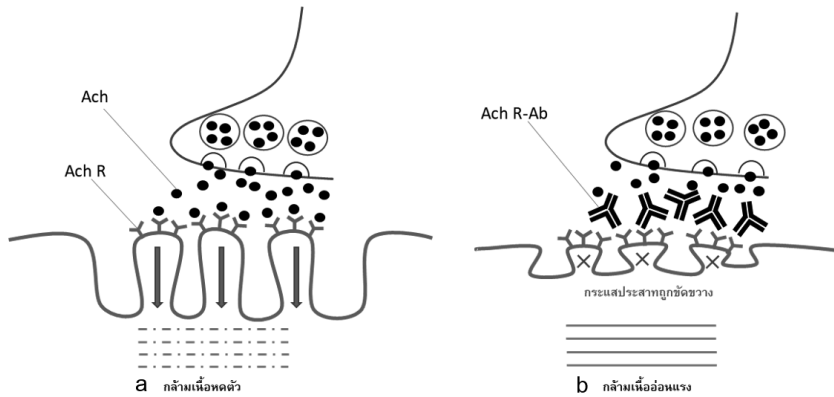
### อุบัติการณ์การเกิดโรคและพยาธิสภาพ

MG เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยในทางประสาทวิทยา แต่พบได้บ่อยกว่าโรคของ NMJ ชนิดอื่นๆ

ในประเทศไทยมีอุบัติการณ์การเกิดโรค MG โดยรวม 2.17 รายต่อประชากร 100,000 คน<sup>1</sup> โดยเพศหญิงพบมากในช่วงอายุ 30 ปี และเพศชายพบมากในช่วงวัยกลางคน<sup>2</sup>

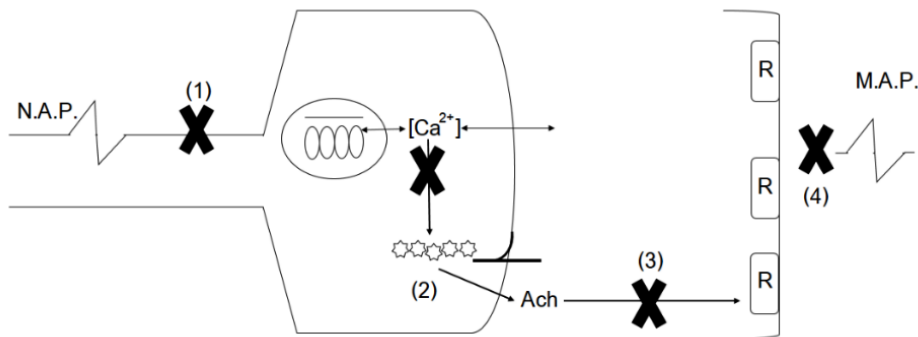
การเกิดโรค MG มีสาเหตุมาจากหลายปัจจัย เช่น ปัจจัยทางภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นร้อยละ 80<sup>3</sup> ซึ่งยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด แต่ที่พบได้บ่อยเกิดจากความผิดปกติของ Ach R-Ab ทำลาย postjunctional fold และ synaptic cleft ทำให้ acetylcholine (Ach) ที่หลั่งมาจาก presynaptic vesicle มี acetylcholine receptor (Ach R) จับที่ postsynaptic ลดลง ส่งผลให้การทำงานของ NMJ จึงลดลง<sup>2</sup> ดังแสดงในภาพที่ 1<sup>4</sup> นอกจากนี้การเกิดโรค MG ยังเกิดได้จากความผิดปกติของต่อมไทมัส (thymus gland) เกิดขึ้นร้อยละ 15 โดยเซลล์เยื่อหุ้มต่อมไทมัสมีรูปร่างที่ผิดปกติ ร่วมกับการเพิ่มจำนวนเซลล์ของ T lymphocyte ทำให้เกิดเนื้องอกบริเวณต่อมไทมัส (thymoma) โดยเนื้องอกต่อมไทมัสชนิด B2 จะสัมพันธ์กับการเกิด MG<sup>5</sup>

หากมีการรบกวนการทำงานของ NMJ ในบริเวณต่างๆ จะส่งผลทำให้กลไกการหดตัวของกล้ามเนื้อลายเกิดความผิดปกติซึ่งบริเวณที่ย้าวมักจะรบกวนการทำงานของ NMJ ดังแสดงในภาพที่ 2 นอกจากนี้ยาบางชนิดอาจมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน (immunologic action) โดยก่อให้เกิดความผิดปกติของ NMJ เช่นเดียวกัน



ภาพที่ 1 แสดงพยาธิสภาพในผู้ป่วย MG

(a. แสดงบริเวณ NMJ ขณะปกติ และ b. แสดงการเปลี่ยนแปลงบริเวณ NMJ ในผู้ป่วย MG) (ดัดแปลงมาจาก Kusner et al., 2015)<sup>4</sup>



ภาพที่ 2 แสดงกลไกของ drug induce neuromuscular blockade

(ดัดแปลงมาจาก Robert W. Barrons, 1997)<sup>6</sup>

**กลไกของ Drug induce neuromuscular blockade**

- (1) ยาที่มีผลทำให้เกิดการขัดขวางการส่งกระแสประสาทของ nerve action potential (N.A.P.) depolarization (local anesthetic-like effect) บริเวณ presynaptic nerve terminal
- (2) ยาที่มีผลต่อการเคลื่อนที่ของ calcium ion บริเวณ presynaptic nerve terminal ขัดขวางการหลั่งของ Ach
- (3) โดยทั่วไป Ach จับ receptor ที่ postsynaptic nerve terminal ยาไปแย่งจับกับ Ach R และยับยั้งการทำงานของ Ach (curare-like action) นอกจากนี้ยาบางชนิดอาจมีผลรวมกันระหว่างการออกฤทธิ์แบบ presynaptic inhibitory activity และ postsynaptic blockage เรียกว่า membrane-stabilizing action
- (4) ยาที่มีผลยับยั้งการเกิด muscle action potential (M.A.P.) บริเวณ postsynaptic

## อาการแสดงของผู้ป่วย MG

ลักษณะอาการที่สำคัญของโรคนี้คือ มีการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อแบบไม่คงที่ อาจมีการเปลี่ยนแปลงของอาการในช่วงระหว่างวัน อาจเกิดเฉพะจุดหรือทั่วร่างกาย โดยอาการจะแย่งลงหลังจากออกแรงไปได้สักระยะหนึ่งและอาการดีขึ้นเมื่อพัก เมื่อตรวจร่างกายพบว่าขนาดของกล้ามเนื้อรีเฟล็กซ์และระบบการรับรู้ความรู้สึกปกติ อาการและอาการแสดงอาจตรวจได้จากบริเวณที่มีพยาธิสภาพ ได้แก่ การกลอกตาผิดปกติ หนังตาตก เห็นภาพซ้อน กลืนลำบาก พูดไม่ชัด กล้ามเนื้อแกนกลางร่างกายหรือกล้ามเนื้อแขนขาอ่อนแรง โดยมักจะแสดงอาการในส่วนต้นมากกว่าส่วนปลาย อาการอาจจะรุนแรงมากขึ้นหากมีผลต่อกล้ามเนื้อหายใจ ทำให้ระบบทางเดินหายใจล้มเหลว เรียกภาวะนี้ว่า myasthenic crisis อาการแสดงทางคลินิกที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย MG แบ่งได้ดังนี้

- 1) Ocular myasthenia gravis มีอาการเฉพะตาเท่านั้น เช่น หนังตาตก เห็นภาพซ้อน
- 2) Generalized myasthenia gravis มีอาการทางตาพร้อมกับอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ อื่นๆ ร่วมด้วย เช่น กล้ามเนื้อใบหน้า กล้ามเนื้อที่ใช้ในการกลืน กล้ามเนื้อแขนขาในส่วนต้น รวมไปถึงกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ<sup>7</sup>
- 3) Myasthenic crisis ระบบทางเดินหายใจล้มเหลวอย่างเฉียบพลันและมีอาการกล้ามเนื้อแขนขาอ่อนแรงร่วมด้วย<sup>8</sup>

อาการอ่อนแรงเหล่านี้อาจถูกกระตุ้นหรือกำเริบขึ้นจากปัจจัยทั้งภายในและภายนอก ปัจจัยกระตุ้นที่สำคัญได้แก่การติดเชื้อ ไข้ โรคของต่อมไทรอยด์ การตั้งครรภ์ และยาที่มีผลต่อการทำงานของ NMJ ซึ่งยาหลายชนิดเมื่อนำมาใช้

ในผู้ป่วยโรค MG แล้วมักกลายเป็นสาเหตุหลักในการกระตุ้นให้เกิดการกำเริบจนเกิดภาวะ myasthenia crisis ได้ ซึ่งมีอันตรายถึงชีวิต หากไม่ได้รับการช่วยเหลือในทันที ดังนั้นแพทย์ผู้ทำการรักษาจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการรู้เท่าทันในการเลือกยาที่เหมาะสมกับการรักษาและสภาวะของผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดอาการกำเริบจากยาและทำให้อาการของโรคทรุดลง

## ยาที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วย MG

### กลุ่มยาปฏิชีวนะ (Antibiotics drugs)

กลุ่มยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาอาการติดเชื้อ ยาบางชนิดส่งผลเสียโดยตรงต่อการส่งผ่านระบบประสาทและกล้ามเนื้อ ส่งผลให้คนปกติเกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงและมักทำให้ผู้ป่วย MG มีอาการแย่งชั่วคราว โดยอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เกิดจากการรบกวนบริเวณ NMJ และคงอยู่ในช่วงระยะเวลาอันสั้นเท่านั้น ส่วนใหญ่ขึ้นอยู่กับค่าครึ่งชีวิตของยาและปัจจัยที่เกิดจากตัวบุคคลของผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ การทำงานของไต เป็นต้น

### Aminoglycosides

ยากลุ่มนี้เป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้าง มักใช้ในโรงพยาบาลเพื่อป้องกันการติดเชื้อจากการผ่าตัด แต่มีผลข้างเคียงในการใช้ยากลุ่มนี้ทั้งชนิดรับประทานและการให้ยาเข้าทางหลอดเลือดดำทำให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ ซึ่งอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อในผู้ป่วยแต่ละรายอาจแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับปริมาณยาที่ได้รับและระยะเวลาในการใช้ยา<sup>10</sup> ยาแต่ละตัวในกลุ่มนี้เช่น Streptomycin, Gentamicin, Tobramycin

และ Neomycin ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของการส่งผ่านกระแสประสาทและกล้ามเนื้อผ่านกลไก pre- and postsynaptic membrane stabilizing action<sup>10,11</sup> ดังแสดงในตารางที่ 1

จากการศึกษาผลข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่ม Aminoglycosides ซึ่งประกอบไปด้วย ยา Neomycin, Streptomycin และ Kanamycin โดยให้ยาบริเวณช่องท้อง ช่องเยื่อหุ้มปอด การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และการรับประทาน พบว่าผู้ป่วย 120 ราย แสดงอาการของการปิดกั้นระบบประสาทและกล้ามเนื้อ และมีผู้ป่วยจำนวน 11 ราย เกิดภาวะกดการหายใจ อาการดังกล่าวเกิดขึ้นทันทีหลังจากการผ่าตัด หรือบางรายเกิดกล้ามเนื้ออ่อนแรงที่ปลายแขนขา หายใจลำบากและหยุดหายใจ หลังจากการถอดเครื่องช่วยหายใจ 5 นาที - 48 ชั่วโมง นอกจากนี้ยังพบว่าทำให้เกิดการอ่อนแรงของแขนขาและกล้ามเนื้อใบหน้าจำนวนร้อยละ 64 ยาส่งผลทำให้อาการของโรค MG กำเริบรุนแรง<sup>6</sup> จากการให้ยาในผู้ป่วย MG ทั้งหมด 6 ราย พบว่า หลังจากได้รับยา 15-90 นาทีผู้ป่วยเกิดอาการกำเริบรุนแรง แสดงอาการ กลืนลำบาก กล้ามเนื้ออ่อนแรง ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 1 ราย ได้รับยา Streptomycin 1 กรัม โดยฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อเพียงครั้งเดียว และในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 3 ราย ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา cholinesterase inhibitors และผู้ป่วยอีก 1 ราย ต้องใส่เครื่องช่วยหายใจและอีก 1 รายไม่พบรายงานการติดตามผลการรักษา<sup>12</sup>

จากการศึกษาของ Anthony และคณะ เมื่อเปรียบเทียบความเป็นพิษต่อระบบประสาทและกล้ามเนื้อของยาในกลุ่มนี้ในสัตว์ทดลอง พบว่า

Neomycin เป็นพิษมากที่สุด และ Tobramycin เป็นพิษน้อยที่สุด<sup>10,13</sup>

จากที่กล่าวมาข้างต้นถึงผลข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่ม Aminoglycosides จึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วย MG ที่มีข้อบกพร่องในการส่งผ่านประสาทและกล้ามเนื้ออยู่แล้ว หากมีความจำเป็นต้องใช้ควรใช้ด้วยความระมัดระวังและมีการติดตามอย่างใกล้ชิด

### Macrolides

ยา Azithromycin, Erythromycin และ Telithromycin ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของการส่งผ่านกระแสประสาทและกล้ามเนื้อแตกต่างกัน โดยยา Azithromycin, Erythromycin ส่งผลผ่านกลไก presynaptic local anesthetic like action ส่วนยา Telithromycin ส่งผลผ่านกลไก postsynaptic curare-like action<sup>10,14,15</sup> ดังแสดงในตารางที่ 1

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การให้ยา Erythromycin ขนาด 500 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ เพียงครั้งเดียว ในผู้ป่วย MG จำนวน 2 ราย ระหว่างการให้ยาทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 รายแสดงอาการกำเริบกล้ามเนื้ออ่อนแรงทันที ผู้ป่วย 1 ราย เกิดภาวะทางเดินหายใจล้มเหลว<sup>6</sup> และอีกราย มีอาการกล้ามเนื้อใบหน้าอ่อนแรง หนังตาตก และกล้ามเนื้อต้นแขนต้นขาอ่อนแรง

นอกจากนี้ยังมีรายงานการให้ยา Azithromycin ในผู้ป่วย MG ขนาด 500 มิลลิกรัม พบว่าผู้ป่วยมีอาการของโรคกำเริบรุนแรงตั้งแต่ 1 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา อาการของผู้ป่วยกำเริบหนักจนผู้ป่วยต้องได้รับ

การใส่เครื่องช่วยหายใจเป็นเวลา 6 วัน รวมทั้งผู้ป่วยรายนี้เคยได้รับยา Erythromycin มาก่อน และมีอาการกำเริบคล้ายคลึงกัน<sup>10</sup> ดังนั้นควรระมัดระวังการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วย MG

Telithromycin เป็นยาปฏิชีวนะ กลุ่ม Ketolides ซึ่งเป็นกลุ่มใหม่ที่ได้มาจากการพัฒนาตัดแปลงโครงสร้างยาในกลุ่ม Macrolides พบรายงานผลจากการใช้ยา Telithromycin กระตุ้นให้เกิดอาการ MG หรือนำไปสู่อาการกำเริบรุนแรงถึงขั้นระบบหายใจล้มเหลวและเสียชีวิต<sup>13</sup> จากการติดตามผลของการใช้ยา Telithromycin มีรายงานการเกิด MG จำนวน 10 ราย โดยในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 7 ราย แสดงอาการภายใน 2 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาครั้งแรก ซึ่งในจำนวนนี้มีผู้ป่วยบางรายเกิดภาวะหยุดหายใจ<sup>14</sup> จากผลข้างเคียงที่รุนแรง ยา Telithromycin จึงห้ามใช้ในผู้ป่วย MG และถูกถอนออกจากตลาดในเวลาต่อมา<sup>13</sup>

### Fluoroquinolones

ยากลุ่ม Fluoroquinolones ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของการส่งผ่านกระแสประสาทและกล้ามเนื้อผ่านกลไก postsynaptic curare-like action ดังแสดงในตารางที่ 1 เกิดการขัดขวางการจับบริเวณ Ach R<sup>16</sup> ยากลุ่มนี้ประกอบด้วย Ciprofloxacin, Gemifloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin และ Prulifloxacin จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย MG ทั้งหมด 37 คน หลังจากได้รับยากลุ่มนี้ ถูกกระตุ้นให้เกิดอาการกำเริบ จากค่าเฉลี่ยการเกิดอาการกำเริบของผู้ป่วย MG คือ ประมาณ 1 วันหลังจากได้รับยากลุ่มนี้ ผู้ป่วยทั้งสิ้น

37 คนพบว่ามีอาการหายใจลำบากจำนวนร้อยละ 51 เกิดอาการ myasthenia crisis ที่ต้องได้รับการรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจจำนวนร้อยละ 30 และเสียชีวิตจำนวน 2 คน<sup>13</sup> นอกจากนี้ยังพบรายงานหลังจากใช้ยา Ciprofloxacin 48 ชั่วโมงพบว่าผู้ป่วย 1 รายแสดงอาการหายใจลำบากและมีอาการอ่อนแรงทั่วร่างกาย และผู้ป่วยอีก 1 รายแสดงอาการกลืนลำบาก พูดไม่ชัดอย่างรุนแรง และมีอาการหนังตาตกที่ตาข้างหนึ่ง และพบรายงานหลังจากใช้ยา Norfloxacin ทำให้เกิดอาการหายใจตื่นและมีอาการอ่อนแรงมากขึ้น อาการเกิดขึ้น 4 ชั่วโมงหลังได้รับยา นอกจากนี้หลังจากหยุดยาเป็นระยะเวลา 6 เดือน ผู้ป่วยกลับมาใช้ยา Norfloxacin อีกเพียงครั้งเดียว ก็กระตุ้นให้อาการ MG กำเริบขึ้นภายใน 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา<sup>6</sup> ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้เกิดขึ้นหลังจากใช้ยาภายในไม่กี่ชั่วโมงหรืออาจเกิดหลังหยุดยาแล้วหลายสัปดาห์ ส่วนใหญ่อาการจะดีขึ้นหลังหยุดยา<sup>17</sup> แต่ละรายงานที่เกิดขึ้นเกี่ยวกับการกำเริบของผู้ป่วย MG หลังจากใช้ยากลุ่ม Fluoroquinolones แสดงให้เห็นถึงความไม่ปลอดภัยในการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วย MG โดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาจึงได้มีการเพิ่มคำเตือน black box warning ให้กับยากลุ่มนี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Levofloxacin, Ofloxacin และ Ciprofloxacin อาจทำให้อาการกำเริบเฉียบพลัน และรุนแรงได้<sup>13</sup> โดยรวมแล้วควรระมัดระวังการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วย MG หากมีความจำเป็นต้องใช้ควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด

แพทย์ผู้ทำการรักษาควรประเมินประโยชน์และความเสี่ยงอย่างรอบคอบก่อนใช้ยากลุ่มนี้ โดยเฉพาะเมื่อมีความจำเป็นต้องใช้รักษาอาการติดเชื้อในผู้ป่วย MG ในสถานพยาบาลที่ไม่มีเครื่องช่วยหายใจเตรียมพร้อม

## กลุ่มยา Cardiovascular drugs

### Anti-arrhythmics

ยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ Procainamide และ Propafenone พบหลักฐานว่าสามารถเหนี่ยวนำและกระตุ้นให้โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงกำเริบได้ โดย Procainamide เชื่อว่ามีผลต่อการส่งผ่านกระแสประสาทและกล้ามเนื้อผ่านกลไก pre- and postsynaptic membrane stabilizing action ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยลดการหลั่ง Ach และรบกวนกลไกการเกิด action potentials ส่วนยา Propafenone ส่งผลผ่านกลไก presynaptic local anesthetic like action ดังแสดงในตารางที่ 1 ทั้ง Procainamide และ Propafenone มีผลยับยั้งการเข้าเซลล์ของโซเดียมทำให้กล้ามเนื้อไม่สามารถหดตัวได้ ซึ่งอาการแสดงกล้ามเนื้ออ่อนแรงพบได้ทั้งการใช้ยาในระยะสั้นเพียงไม่กี่ชั่วโมงและใช้ระยะยาวประมาณ 8 เดือน เกิดได้จากระดับยาและปริมาณยาหลากหลายที่ใช้แตกต่างกันไป<sup>11</sup> สำหรับ Quinidine พบหลักฐานสามารถกระตุ้นอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงในผู้ป่วย MG ได้ มีรายงานว่า Quinidine สามารถกระตุ้นการแสดงอาการโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงแบบไม่แสดงอาการหรือไม่เคยได้รับการวินิจฉัยมาก่อน<sup>10</sup> ยามีผลบริเวณ pre- and postsynaptic membrane

stabilizing action ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยขัดขวางการสร้างและลดการหลั่ง Ach อย่างไรก็ดีตามการใช้ขนาดยาที่สูงอาจมีผลต่อ postsynaptic ด้วย (curare-like action) ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วย MG แต่หากจำเป็นต้องใช้ควรเฝ้าสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด

### Beta blockers

รายงานผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม Beta blockers ได้แก่ Propranolol, Atenolol, Sotalol, Nadolol และ Ophthalmic-Timolol พบว่าในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็น MG มีอาการและอาการแสดงของ MG ได้แก่ หนังตาตก เห็นภาพซ้อน และผู้ป่วย MG มีอาการกำเริบมากขึ้น โดยส่งผลให้เกิดความผิดปกติผ่านกลไก postsynaptic curare-like action<sup>11</sup> ดังแสดงในตารางที่ 1 จากการทดลองยา Atenolol, Labetalol, Metoprolol, Nadolol, Propranolol และ Timolol ในหนู พบว่ายาทั้งหมดมีผลลดการส่งผ่านกระแสประสาทและกล้ามเนื้อของหนูโดยผลที่เกิดขึ้นขึ้นอยู่กับปริมาณและประเภทของยา เชื่อว่า Propranolol มีผลต่อการส่งผ่านกระแสประสาทมากที่สุด ในขณะที่ Atenolol มีผลน้อยที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับ Beta blockers ตัวอื่น<sup>10</sup> จากการศึกษาปริมาณยาที่ใช้มีหลายขนาดและยังไม่พบข้อมูลขนาดยาที่แน่ชัดที่ทำให้ผู้ป่วย MG มีอาการกำเริบรุนแรง อย่างไรก็ตามจากการใช้ Propranolol ในผู้ป่วย MG ในรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพียงครั้งเดียวหรือรูปแบบรับประทานต่อเนื่องเป็นเวลานาน 14 วัน ยังไม่พบว่าทำให้ผู้ป่วย MG มีอาการแฉ่ง<sup>11</sup> จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการใช้ยาในระยะสั้นจะมีความเสี่ยงน้อยกว่า ดังนั้นอาจต้องระมัดระวัง

การใช้ยาในผู้ป่วย MG ที่ได้รับยา Beta blockers อย่างต่อเนื่อง สำหรับ Ophthalmic-Timolol ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม Beta blockers ที่ใช้ในการรักษา ต้อหินมุมเปิด พบรายงานว่าทำให้ผู้ป่วย MG เห็นภาพซ้อนมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อลูกตา และกล้ามเนื้อทั่วร่างกายเพิ่มขึ้น ยาในกลุ่มนี้ทั้งหมดจะส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยเพียงชั่วคราวขณะใช้ยา เท่านั้น และอาการหายไปเมื่อหยุดใช้ยา<sup>18</sup>

### Calcium channel blockers

หลายการศึกษาซึ่งชี้ว่ายาในกลุ่ม Calcium channel blockers ส่งผลเสียต่อการส่งผ่าน กระแสประสาทและกล้ามเนื้อผ่านกลไก presynaptic local anesthetic like action ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยลดการปลดปล่อย Ach จาก presynaptic และ postsynaptic curare-like action<sup>19</sup> การใช้ยา Felodipine และ Nifedipine ในผู้ป่วยที่ไม่มีความบกพร่องของ ระบบกล้ามเนื้อประสาทพบว่าการใช้ยาดังกล่าวติดต่อกัน นาน 18 เดือน ถึง 12 ปี สามารถกระตุ้นอาการ คล้าย MG ได้คือ เกิดอาการกลืนลำบาก หนังตาตก และอ่อนแรงทั่วร่างกายได้<sup>11</sup> สำหรับยา Verapamil มีส่วนเกี่ยวข้องทำให้ผู้ป่วย MG เกิดระบบ ทางเดินหายใจล้มเหลว แต่อย่างไรก็ตามการศึกษา ของ Jonkers และคณะพบว่า การฉีดยา Verapamil ในขนาด 0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ได้ รับในอัตรา 1 มิลลิกรัมต่อนาที ไม่ส่งผลเสีย ในผู้ป่วย MG<sup>20</sup> รวมทั้งการได้รับยา Verapamil ทางหลอดเลือดดำเพียงครั้งเดียวหรือทางการรับ ประทานเป็นเวลา 14 วัน ก็ไม่ส่งผลให้อาการแย่ลง ในผู้ป่วย MG แม้ว่ายา กลุ่ม Calcium channel blockers จะไม่เป็นข้อห้ามใช้ ในผู้ป่วย MG แต่

ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง และการใช้ในระยะสั้น จะมีความเสี่ยงน้อยกว่าการใช้ในระยะยาว<sup>11</sup>

### กลุ่มยา Statins : Cholesterol lowering drugs

ยาลดคอเลสเตอรอลกลุ่ม Statins มีการใช้ กันมากทางคลินิก แต่พบรายงานผู้ป่วยที่ใช้ยา กลุ่ม Statins ที่สัมพันธ์กับอาการอ่อนแรง MG แบบชั่วคราวได้ไม่บ่อยนัก ผู้ป่วยมักมีอาการอ่อน แรงส่วนใหญ่ที่บริเวณเปลือกตาและกล้ามเนื้อที่ใช้ ในการกลอกตา โดยกลไกการเกิดโรคยังไม่ทราบ ชัดเจน แต่มีการศึกษาอธิบายเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของการใช้ยา Statins กับโรค MG ว่า ยาส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ Th2 interleukins ซึ่งอาจเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยมีอาการ MG<sup>21</sup> และยายับยั้งการสร้าง Coenzyme Q10 ใน ไมโทคอนเดรียมีผลกระทบต่อการทำงานของ ไมโทคอนเดรียส่งผลให้การสร้างพลังงานในเซลล์ กล้ามเนื้อลายจึงลดลงและทำให้เกิด myopathy ผู้ป่วยแสดงอาการอ่อนแรง MG แบบชั่วคราว<sup>22</sup> จากรายงานผู้ป่วยจำนวน 6 รายที่เริ่มการรักษา ด้วยยา Statins มีอาการแสดงของกล้ามเนื้อ อ่อนแรง MG ออกมามากขึ้น ซึ่งผู้ป่วย 5 ใน 6 คน เริ่มมีอาการ MG แสดงภายใน 1 สัปดาห์ถึง 4 เดือนหลังจากเริ่มการรักษา<sup>23</sup> และจากรายงาน กรณีศึกษาในผู้ป่วยหญิงอายุ 50 ปี มีอาการโรค MG ที่ไม่รุนแรง ภายหลังได้รับยา Simvastatin 20 มิลลิกรัม ต่อวัน นาน 2 ถึง 3 สัปดาห์ เกิดอาการ อ่อนแรงของกล้ามเนื้อการพูดและการกลืนแบบ เป็นๆ หายๆ รุนแรงเพิ่มขึ้น แพทย์ให้หยุดยา ภายหลังให้เริ่มรับประทานยา Simvastatin 10 มิลลิกรัม ต่อวัน อาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ



การหยุดและการกลืนเกิดขึ้นอีกครั้ง แพทย์จึงให้หยุดยา และให้ยายับยั้งโคสทินเอสเทอเรสชั่วคราว จากรายงานการศึกษาดังกล่าวควรรอระมัดระวังการใช้ยากลุ่ม Statins ในผู้ป่วย MG แม้จะเปลี่ยนชนิดยากลุ่ม Statins หรือลดขนาดยาลงก็ไม่เกิดประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ นอกจากนี้อาจใช้วิธีการลดคอเลสเตอรอลด้วยวิธีอื่นก่อนหรือใช้ยาอื่นที่ไม่ใช่กลุ่ม Statins แทน<sup>24</sup>

### กลุ่มยา Antirheumatic drugs

Chloroquine ใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาโรคไขข้ออักเสบรูมาตอยด์ มาลาเรีย แต่บางครั้งก็ใช้ในการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน พบภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่อาจเกิดขึ้น ปลายประสาทอักเสบ และมีอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นกับกล้ามเนื้อเป็นผลกระทบจากการเกิดความผิดปกติในการส่งผ่านกระแสประสาทและกล้ามเนื้อ กลไกการเกิดความผิดปกติอาจเกิดจากหลายปัจจัย โดยยาอาจส่งผลผ่านกลไก presynaptic local anesthetic like action ในการลดแอมพลิจูด Miniature end-plate potential (MEPP) รวมถึงบริเวณ postsynaptic curare-like action มีผลแย่งจับกับ receptor บริเวณ postsynaptic (post junctional blockade)<sup>10</sup> ดังแสดงในตารางที่ 1 และยังคงลดความสามารถในการกระตุ้นเยื่อหุ้มกล้ามเนื้อโดยตรง นอกจากนี้จากหลักฐานทางคลินิกของเภสัชวิทยา Chloroquine ก่อให้เกิด MG คาดว่าเกิดจากยามีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน (immunologic action) เกิดการสร้าง Ach R-Ab ซึ่งหลังจากหยุดยาอาการและความผิดปกติต่างๆ

หายไปในช่วงระยะเวลาสัปดาห์ ถึง เดือน และยาเกิด direct toxic effect เป็นกลไกที่เกิดขึ้นได้โดยตรงจากการใช้ยาเป็นเวลานานหรือใช้ในขนาดสูง ยาส่งผลโดยตรงต่อการส่งผ่านระบบประสาทและกล้ามเนื้อ ทำให้เกิดอาการ MG ซึ่งหลังจากหยุดยา อาการยังคงอยู่<sup>25</sup> จากการทบทวนวรรณกรรมผู้ป่วยจำนวน 12 รายที่เกิดอาการ MG กำเริบหรือแสดงอาการ MG ออกมาเมื่อใช้ยา Chloroquine ประมาณครั้งหนึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการรักษาด้วยยาในระยะยาวในขณะที่ส่วนที่เหลือเกิดจากการรักษาด้วยยาในขนาดต่ำ<sup>10</sup> จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในผู้ป่วย MG

D-Penicillamine ใช้สำหรับการรักษาโรคภูมิคุ้มกันผิดปกติต่างๆ โดยพบรายงานการเกิด MG ในผู้ป่วยที่ได้รับยานี้จำนวนร้อยละ 1-7 ซึ่งเกิดจากกลไก immunologic action ดังแสดงในตารางที่ 1 การเพิ่มจำนวนของ Ach R-Ab ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงได้ รายงานส่วนใหญ่ของ MG ที่สัมพันธ์กับยา D-Penicillamine ระบุระยะเวลาในการแสดงอาการแตกต่างกันออกไป โดยปกติจะเกิดขึ้น 2-12 เดือนหลังจากเริ่มยาอาการเหล่านี้ และ Ach R-Ab มักจะหายไปภายใน 2-6 เดือนหลังหยุดยา<sup>26</sup> ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในผู้ป่วย MG หากจำเป็นต้องใช้ควรติดตามอาการอย่างใกล้ชิด

### กลุ่มยา Neurological drugs

จากการศึกษาในห้องทดลองพบว่า Phenytoin ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของการส่งผ่านกระแสประสาทและกล้ามเนื้อผ่านกลไก pre- and postsynaptic membrane stabilizing

action ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยลดการปล่อย Ach ที่บริเวณ motor nerve terminal และลดความสามารถในการจับกับ Ach R ที่บริเวณ postsynaptic<sup>27</sup> จากทั้งสองกลไกนี้ทำให้ผู้ป่วยเกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ ดังแสดงในตารางที่ 1 จากรายงานกรณีศึกษาผู้ป่วย 2 คนที่ใช้ยา Phenytoin นาน 4-6 ปี พบว่าทำให้เกิดอาการของโรค MG เมื่อหยุดยา Phenytoin และให้การรักษาด้วยยา Pyridostigmine อาการดังกล่าวดีขึ้นในระยะเวลา 2-3 เดือน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยรายหนึ่งได้กลับไปใช้ยา Phenytoin พบว่าภายใน 2 สัปดาห์หลังได้รับยาเกิดอาการกำเริบของโรค MG อีกครั้งและอาการดีขึ้นภายใน 5 เดือน<sup>6</sup>

ความอ่อนแรงของกล้ามเนื้อเป็นผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้จากยา Lithium นอกจากนี้ยังพบรายงานทำให้ผู้ป่วย MG เกิดอาการกำเริบหรือผู้ที่ยังไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น MG มีอาการแสดงออกมา<sup>28</sup> Lithium ส่งผลผ่านกลไก presynaptic local anesthetic like action ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยลดการสร้างและการหลั่ง Ach อาจเป็นผลมาจากการทำงานของ Lithium สะสมภายในเซลล์ประสาท และกลายเป็นไอออนบวกที่แข่งขันกับโซเดียม การสร้างและการหลั่ง Ach จึงลดลง<sup>29</sup> หลังจากเริ่มให้ยา Lithium พบว่าความอ่อนแรงในผู้ป่วย MG เกิดขึ้นภายในไม่กี่วัน และอาการดีขึ้นหลังหยุดยา<sup>6</sup> จึงควรระมัดระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วย MG

## กลุ่มยา Endocrine drugs

### Corticosteroids

ยากลุ่ม Corticosteroids ได้รับการพิจารณาว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรค

MG เนื่องจากกกระบบภูมิคุ้มกัน โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการตอบสนองในการสร้างแอนติบอดีและการตอบสนองผ่านเซลล์โดยลดการกระตุ้นการสร้างและการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาว ยับยั้งการทำงานของ Ach R ในทางกลับกันยากลุ่มนี้อาจทำให้เกิดกล้ามเนื้ออ่อนแรงได้เช่นกัน<sup>11</sup> ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วย MG ที่ได้รับยากลุ่ม Corticosteroids ขนาดสูงตั้งแต่ต้นมีอาการกำเริบทันที โดยประมาณร้อยละ 10 มีอาการกำเริบรุนแรงจนต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ การเริ่มต้นใช้ยาที่ขนาดยาต่ำๆ โดยเพิ่มขึ้นทีละน้อยอาจลดความเสี่ยงของการกำเริบในช่วงต้นได้ ความอ่อนแรงของกล้ามเนื้อจากการใช้ยากลุ่ม Corticosteroids ผ่านกลไก presynaptic local anesthetic like action ดังแสดงในตารางที่ 1 เกิดจากลดการหลั่ง Ach และเกิดการเปลี่ยนแปลง MEPPs ลดปริมาณโพแทสเซียมในเซลล์<sup>10</sup> นอกจากนี้การกำเริบของอาการ MG ในผู้ป่วยที่ได้รับ Corticosteroids มักเกิดในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการ bulbar symptoms<sup>11</sup> นอกจากนี้ควรระมัดระวังการใช้ยากลุ่ม Corticosteroids ในผู้ป่วย MG ที่มีอาการกำเริบของโรคและอยู่ในภาวะวิกฤต เนื่องจากอาจเป็นตัวกระตุ้นให้อาการรุนแรงขึ้นได้<sup>30</sup>

จากการทบทวนวรรณกรรมข้างต้นเกี่ยวกับการรวบรวมข้อมูลยาที่ใช้บ่อยและอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของระบบต่างๆ ในร่างกาย โดยปกติผู้ป่วย MG ที่ควบคุมอาการได้ดีจะแสดงอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงแบบค่อยเป็นค่อยไป แต่เมื่อได้รับการรักษาโรคร่วมเหล่านี้ อาจส่งผลให้ผู้ป่วย MG

มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงรุนแรงมากขึ้น นอกจากนี้ยังได้จัดทำตารางสรุปแสดงยาที่อาจส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยในตารางที่ 2<sup>31</sup> ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ผู้ทำการรักษาควรระมัดระวังการใช้ยารวมถึงเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น อย่างไรก็ตามการเลือกใช้ยาขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ให้การรักษาที่จำเป็น

ถึงประโยชน์เทียบกับความเสี่ยงที่จะได้รับอย่างรอบคอบก่อนใช้ยาในผู้ป่วย MG

นอกจากนี้ผู้ป่วยควรหลีกเลี่ยงปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงมากขึ้น ได้แก่ อุณหภูมิที่ร้อนหรือเย็นมากเกินไป การนอนพักผ่อนไม่เพียงพอ ความเครียด การออกกำลังกายมากเกินไป การติดเชื้อ การผ่าตัด การฉายแสง ความไม่สมดุลของอิเล็กโทรไลต์ในร่างกาย เป็นต้น

**ตารางที่ 1** กลไกของ Drug induce neuromuscular blockade<sup>6,10,11,13</sup>

กลุ่มยา/ชื่อยา	กลไกของ Drug induce neuromuscular blockade					*หมายเหตุ
	Presynaptic local anesthetic like action	Postsynaptic curare-like action	Pre- and postsynaptic membrane stabilizing action	Immunologic action	Other mechanisms	
<b>กลุ่มยา Antibiotics</b>						
Aminoglycosides						
▪ Streptomycin			✓			
▪ Gentamicin			✓			
▪ Neomycin			✓			
▪ Tobramycin			✓			
Macrolides						
▪ Azithromycin	✓					
▪ Erythromycin	✓					
▪ Telithromycin		✓				
Fluoroquinolones						
▪ Ciprofloxacin		✓				
▪ Norfloxacin		✓				
▪ Ofloxacin		✓				

ตารางที่ 1 กลไกของ Drug induce neuromuscular blockade<sup>6,10,11,13</sup> (ต่อ)

กลุ่มยา/ชื่อยา	กลไกของ Drug induce neuromuscular blockade					*หมายเหตุ
	Presynaptic local anesthetic like action	Postsynaptic curare-like action	Pre- and postsynaptic membrane stabilizing action	Immunologic action	Other mechanisms	
<b>กลุ่มยา Cardiovascular drugs</b>						
Anti-arrhythmics						
▪ Procainamide			✓			
▪ Propafenone	✓					
▪ Quinidine			✓			
Beta blockers						
▪ Propranolol		✓				
▪ Ophthalmic-Timolol		✓				
Calcium Channel Blockers						
▪ Verapamil	✓	✓				
▪ Nifedipine	✓	✓				
▪ Felodipine	✓	✓				
<b>กลุ่มยา Antirheumatic drugs</b>						
▪ Chloroquine	✓	✓		✓		
▪ D-penicillamine				✓		
<b>กลุ่มยา Neurological drugs</b>						
▪ Phenytoin			✓			
▪ Lithium	✓					
<b>กลุ่มยา Cholesterol lowering drugs</b>						
▪ Statins				✓ *		*เพิ่ม Th2 interleukins และลด Coenzyme Q10
<b>กลุ่มยา Corticosteroids</b>	✓			✓		

**ตารางที่ 2** แสดงยาที่อาจส่งผลกระทบต่อผู้ป่วย MG (ดัดแปลงมาจาก Murray, 2018)<sup>31,32</sup>

ยาที่ห้ามใช้	ยาที่ควรหลีกเลี่ยง	ยาที่ควรระวัง
<b>กลุ่มยา Antibiotics</b>		
Telithromycin	Streptomycin Gentamicin Neomycin Tobramycin	Azithromycin Erythromycin Ciprofloxacin Norfloxacin Ofloxacin
<b>กลุ่มยา Cardiovascular drugs</b>		
	Procainamide Propafenone Quinidine	Propranolol Verapamil Nifedipine Felodipine Statins (Class effect)
<b>Ophthalmology</b>		
		Ophthalmic-Timolol
<b>กลุ่มยา Antirheumatic drugs</b>		
	Chloroquine D-penicillamine	
<b>กลุ่มยา Neurological drugs</b>		
		Lithium Phenytoin
<b>กลุ่มยา Endocrine drugs</b>		
		Corticosteroids

## สรุป

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่ามียาหลายชนิดที่มีผลต่อ NMJ แพทย์จึงควรตระหนักถึงความสำคัญ และระมัดระวังการใช้ยาแก่ผู้ป่วยให้มากขึ้น จากการทบทวนวรรณกรรมสามารถจัดแบ่งกลุ่มยาที่ผู้ป่วย MG ควรหลีกเลี่ยง ตามระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานที่สนับสนุนได้เป็น **ยาที่ห้ามใช้** ในผู้ป่วย MG คือ ยา Telithromycin **ยาที่ควรหลีกเลี่ยง** ประกอบด้วย ยา Streptomycin, Gentamicin, Neomycin, Tobramycin,

Procainamide, Propafenone, Quinidine, Chloroquine, และ D-penicillamine **ยาที่ควรระวังในการใช้** ประกอบด้วย ยา Azithromycin, Erythromycin, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Propranolol, Ophthalmic-Timolol, Verapamil, Nifedipine, Felodipine, กลุ่มยา Statins: Cholesterol lowering drugs, Lithium, Phenytoin, และ Corticosteroids อย่างไรก็ตาม การเลือกให้ยาขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ให้การรักษาโปรดพิจารณาถึงประโยชน์เทียบกับความ

เสี่ยงที่จะได้รับอย่างรอบคอบก่อนให้ยาในผู้ป่วย MG รวมถึงหากมีการพิจารณาเลือกให้ยาที่มีความเสี่ยงต่อผู้ป่วยควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

### เอกสารอ้างอิง

1. Tiamkao S, Pranboon S, Thepsuthammarat K, Sawanyawisuth K. Prevalence of factors associated with poor outcomes of hospitalized myasthenia gravis patients in Thailand. *J Neurosci* 2014; 19:286-90.
2. Deenen JC, Horlings CG, Verschuuren JJ, Verbeek AL, van Engelen BG. The epidemiology of neuromuscular disorders: a comprehensive overview of the literature. *J Neuromuscul Dis* 2015;2:73-85.
3. Tiamkao S. Common pitfalls in myasthenia gravis. *J North-Eastern Neurosci* 2011;6:159-68.
4. Kusner LL, Kaminski HJ. Chapter 10 - myasthenia gravis. *Neurobiology of brain disorders* [Internet]. 2015 [cited 2019 Dec 5]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123982704000100>
5. Kumar R. Myasthenia gravis and thymic neoplasms: A brief review. *World J Clin Cases* 2015;3:980-3.
6. Barrons RW. Drug-induced neuromuscular blockade and myasthenia gravis. *Pharmacotherapy* 1997;17:1220-32.
7. Nair AG, Patil-Chhablani P, Venkatramani DV, Gandhi RA. Ocular myasthenia gravis: a review. *Indian J Ophthalmol* 2014;62:985-91.
8. วินิตา เฝ้าสันเทียะ, สุทธิวรรณ ธรรมวัตร, จินติตา จิตติวัฒน์. โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดไมแอสทีเนียกราวีส. *เภสัชศาสตร์อีสาน* 2561;14:16-25.
9. ก้องเกียรติ ภูณท์กันทรากกร. Standard treatment in myasthenia gravis. *Thai Journal of Neurology* 2017;33:1-8.
10. Mehrizi M, Fontem R, Gearhart T, Pascuzzi R. Medications and myasthenia gravis (a reference for health care professionals) [Internet] 2012 [cited 2019 Jun 15]. Available from: [https://myasthenia.org/portals/0/draft\\_medications\\_and\\_myasthenia\\_gravis\\_for\\_MGFA\\_website\\_8%2010%2012.pdf](https://myasthenia.org/portals/0/draft_medications_and_myasthenia_gravis_for_MGFA_website_8%2010%2012.pdf)
11. Ahmed A, Simmons Z. Drugs which may exacerbate or induce myasthenia gravis a clinician’s guide. *Internet Journal of Neurology* 2018;10:1-8.
12. Hokkanen E. The aggravating effect of some antibiotics on the neuromuscular blockade in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 1964;40:346-52.

13. Krenn M, Grisold A, Wohlfarth P, Rath J, Cetin H, Konecny I, et al. Pathomechanisms and clinical implications of myasthenic syndromes exacerbated and induced by medical treatments. *Front Mol Neurosci* 2020;13:156.
14. Perrot X, Bernard N, Vial C, Antoine JC, Laurent H, Vial T, et al. Myasthenia gravis exacerbation or unmasking associated with telithromycin treatment. *Neurology* 2006;67:2256.
15. Pradhan S, Pardasani V, Ramteke K. Azithromycin-induced myasthenic crisis: Reversibility with calcium gluconate. *Neurol India* 2009;57:352-3.
16. Roquer J, Cano A, Seoane JL, Pou Serradell A. Myasthenia gravis and ciprofloxacin. *Acta Neurol Scand* 1996; 94:419-20.
17. Jones SC, Sorbello A, Boucher RM. Fluoroquinolone-associated myasthenia gravis exacerbation: evaluation of postmarketing reports from the US FDA adverse event reporting system and a literature review. *Drug Saf* 2011; 34:839-47.
18. Verkijk A. Worsening of myasthenia gravis with timolol maleate eyedrops. *Ann Neurol* 1985;17:211-2.
19. Ribera AB, Nastuk WL. The actions of verapamil at the neuromuscular junction. *Comp Biochem Physiol C* 1989;93:137-41.
20. Jonkers I, Swerup C, Pirskanen R, Bjelak S, Matell G. Acute effects of intravenous injection of beta-adrenoreceptor- and calcium channel at antagonists and agonists in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1996;19:959-65.
21. Milani M, Ostlie N, Wang W, Conti-Fine BM. T cells and cytokines in the pathogenesis of acquired myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998: 284-307.
22. Vaklavas C, Chatzizisis YS, Ziakas A, Zamboulis C, Giannoglou GD. Molecular basis of statin-associated myopathy. *Atherosclerosis* 2009;202:18-28.
23. Oh SJ, Dhall R, Young A, Morgan MB, Lu L, Claussen GC. Statins may aggravate myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;38:1101-7.
24. Pasutharnchat N, Phanthumchinda K. Statin-associated myasthenic weakness. *J Med Assoc Thai* 2011;94:256-8.
25. De Bleecker J, De Reuck J, Quatacker J, Meire F. Persisting chloroquine-induced myasthenia. *Acta Clin Belg* 1991;46:401-6.

26. HU R. Drug effects on myasthenia gravis. *J Clin Case Rep* 2014;4:1-2.
27. Adams SL, Mathews J, Grammer LC. Drugs that may exacerbate myasthenia gravis. *Ann Emerg Med* 1984;13:532-8.
28. Yasri S, Wiwanitkit V. Myasthenia gravis exacerbation and diarrhea associated with erythromycin treatment. *J Acute Dis* 2017;6:85-86.
29. Vizi ES, Illés P, Rónai A, Knoll J. Effect of lithium on acetylcholine release and synthesis. *Neuropharmacology* 1972; 11:521-30.
30. Roper J, Fleming ME, Long B, Koyfman A. Myasthenia gravis and crisis: evaluation and management in the emergency department. *J Emerg Med* 2017;53: 843-53.
31. Murray L. Myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenia syndrome-medicines that may affect patients. NHS Greater Glasgow and Clyde [Internet]. 2018 [cited 2020 Jan 19]. Available from: <https://www.smn.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/09/Myasthenia-Gravis-or-Lambert-Eaton-Myasthenia-Syndrome-Medicines-that-may-affect-patients.pdf>
32. Foster J. Drugs that may aggravate Myasthenia Garvis. Myasthenia gravis friends and support group [Internet]. [cited 2020 Apr 13]. Available from: [http://www.myastheniawa.info/MGA\\_FLYER.pdf](http://www.myastheniawa.info/MGA_FLYER.pdf)