

## Management of Myasthenia Gravis

อ.พญ.กฤษฎิการ์ คงบุญเกียรติ, ศศ.อุว.สมศักดิ์ เกียมเก่า  
 สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

**คำถาม : มีแนวทางการใช้ยา cholinesterase inhibitors ในผู้ป่วย myasthenia gravis (MG) อย่างไรบ้าง?**

**คำตอบ :** ขนาดยาที่ใช้เริ่มต้นคือ 15-30 มก. ทุก 4-6 ชม. โดยปรับขนาดเพิ่มขึ้นตามอาการของผู้ป่วยและให้ผลข้างเคียงน้อยที่สุด (ถ่ายเหลว ปวดท้อง) ในผู้ป่วยที่มีอาการทาง bulbar แนะนำให้ทานยาก่อนอาหารประมาณ 30-60 นาที ยากลุ่ม cholinesterase inhibitors ช่วยบรรเทาอาการได้และเพียงพอสำหรับผู้ป่วยที่อาการไม่มากหรือมีอาการเฉพาะที่ตา โดยยากลุ่มนี้จะไม่ได้เปลี่ยนแปลงการดำเนินโรค ขนาดยาที่เกินกว่า 450 มก. สามารถทำให้เกิดอาการของ cholinergic overdose ได้แก่ hypersalivation, bradycardia, hyperhidrosis, lacrimation และ miosis<sup>1</sup>

**คำถาม : ในผู้ป่วย MG crisis การรักษาด้วย plasma exchange กับ intravenous immunoglobulin วิธีใดมีประโยชน์มากกว่ากัน?**

**คำตอบ :** การทำ plasma exchange

และการให้ intravenous immunoglobulin มีประโยชน์สำหรับ short-term treatment ในผู้ป่วย MG exacerbations โดยประสิทธิภาพของการรักษาด้วยวิธีทั้งสองไม่แตกต่างกัน<sup>2</sup> การทำ plasma exchange จะช่วยลดปริมาณ anti-AChR antibodies<sup>3,4</sup> ควรทำ 4-6 ครั้ง วันเว้นวันภาวะแทรกซ้อนที่พบได้แก่ hypotension paresthesias จาก citrate-induced hypocalcaemia การติดเชื้อและ thrombotic complications จากการแทงหลอดเลือดดำใหญ่<sup>5,6</sup> และภาวะเลือดออกง่ายเพราะการทำ plasma exchange สามารถลด coagulation factors ได้<sup>6</sup> การให้ intravenous immunoglobulin ขนาดมาตรฐานที่แนะนำให้คือ 1-2 ก./กก. (แบ่งให้ 2-5 วัน) โดยมีประสิทธิภาพเท่ากันทั้ง 1 และ 2 ก./กก.<sup>7</sup> ข้อเสียคือยามีราคาสูง ส่วนผลข้างเคียงที่รุนแรงนั้นมีน้อยมาก ได้แก่ อาการแพ้ ภาวะแทรกซ้อนจากการได้รับ large volume และ high viscosity ของยา<sup>8</sup>

### คำถาม :มีแนวทางการใช้ยา long-term immune therapies ในผู้ป่วย MG อย่างไรบ้าง?

**คำตอบ :** ถ้าการใช้เฉพาะยา cholinesterase inhibitors เพียงอย่างเดียวแล้วไม่สามารถควบคุมอาการของผู้ป่วยได้ ก็ควรจะต้องใช้ยา prednisoloneร่วมด้วย<sup>9</sup> โดยสามารถเริ่มให้ในขนาดสูง (0.75-1.0 มก./กก./วัน)แล้วจึงค่อยๆลดช้าๆ หรือคงไว้ที่ขนาดต่ำเป็นเวลาหลายปีได้ ซึ่งประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยจะมีอาการกำเริบได้หลังจากเริ่มยาในขนาดสูงนี้และมักเป็นภายใน 7-10 วันแรกหลังเริ่มยาหรือนานกว่านั้น<sup>10,11</sup> ในผู้ป่วย ocular MG การให้ยา prednisolone ในขนาดต่ำ (20 มก./วัน และเพิ่ม 5-10 มก./วัน ทุก 3 วัน จนอาการดีขึ้น) อาจจะได้ผลดีกว่าการให้เฉพาะยา anticholinesterase<sup>12,13</sup> ควรพิจารณาให้ยา prednisone ในผู้ป่วย ocular MG ที่ยังคงมีอาการหลังจากได้รับยา anticholinesterase แล้ว แม้ว่าจะยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนเพียงพอว่าการให้ยา สเตียรอยด์สามารถลดโอกาสการดำเนินโรคจาก

ocular MG ไปเป็น generalisedMG ก็ตาม<sup>14</sup>

ยา azathioprine ได้ผลประมาณร้อยละ 70-90 ของผู้ป่วย MG แต่การเริ่มออกฤทธิ์อาจจะนานถึง 12 เดือนหลังเริ่มรับประทาน<sup>15,17</sup> ขนาดที่เริ่มใช้คือ 50 มก./วัน ใช้เป็น steroid-sparing agent แต่ถ้าให้ร่วมกับยา prednisolone ก็จะได้ผลดีกว่าการให้ prednisolone เพียงตัวเดียว<sup>18</sup> และถ้าไม่มีผลข้างเคียงแนะนำให้เพิ่มขนาดยา 50 มก. ทุกสัปดาห์จนได้ขนาด 2-3 มก./กก. มีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 15-20 ที่เกิด idiosyncratic reaction with influenza-like symptoms ซึ่งต้องหยุดยา โดยมักมีอาการหลังเริ่มยาไปแล้ว 10-14 วัน ผลข้างเคียงอื่นได้แก่ ตับอักเสบ เม็ดเลือดขาวต่ำ<sup>19</sup> การให้ยาระยะยาวเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งบางชนิด<sup>20</sup> ซึ่งสัมพันธ์กับขนาดและระยะเวลาในการให้ยา ดังนั้นจึงควรให้ยาในขนาดต่ำที่สุดที่ได้ผล ยาตัวอื่นๆ แสดงดังตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** แสดงการใช้ยา long-term immune therapies ในผู้ป่วย Myasthenia Gravis (MG)<sup>1</sup>

ชื่อยา	ขนาดยาเริ่มต้น	หมายเหตุ
Prednisone	0.75-1.0 มก./กก./วัน หรือ 60-100 มก. วันเว้นวัน (ค่อยๆลดลงช้าๆ) หรือ 20-40 มก.ต่อวัน ใน ocular MG	First-line immune therapy; ใช้ขนาดสูงเป็นระยะเวลาสั้นๆ; ผลข้างเคียงพบได้บ่อย
Azathioprine	2-3 มก./กก./วัน	First-line steroid-sparing
Mycophenolate-mofetil	2-2.5 ก./วัน แบ่งให้สองครั้งต่อวัน	First-line steroid-sparing? ใช้มากในสหรัฐอเมริกา
Cyclosporin	4-6 มก./กก./วัน แบ่งให้สองครั้งต่อวัน	Steroid-sparing กรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา azathioprine หรือ mycophenolatemofetil
Tacrolimus	3-5 มก./วัน	Steroid-sparing กรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา azathioprine, mycophenolatemofetil หรือ cyclosporin
Cyclophosphamide	500 มก./ม <sup>2</sup> หรือ 4 x 50 มก./กก.	ใช้กรณี refractory/severe MG
Rituximab	2000 มก.ทางหลอดเลือดดำ (แบ่งให้ใน 2 สัปดาห์)	ใช้กรณี refractory/severe MG

**คำถาม :** การทำ thymectomy มีประโยชน์สำหรับผู้ป่วย MG ทุกรายหรือไม่?

**คำตอบ :** การทำ thymectomy ได้ประโยชน์ในผู้ป่วย MG เฉพาะรายที่เหมาะสม<sup>21</sup> มีคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญว่าการทำจะได้ผล กรณี anti-AChR-positive, generalised MG และเริ่มมีอาการก่อนอายุ 50 ปี แต่ก็มีบางส่วนที่แนะนำให้ทำในผู้ป่วยที่ไม่พบ anti-AChR antibodies ได้การศึกษาเพิ่มเติมที่เป็น prospective,

single-blinded randomised trial ถึงผลของการทำ thymectomy ในผู้ป่วย non-thymomatous MG กำลังอยู่ระหว่างการศึกษา ส่วนข้อมูลในปัจจุบันมาจาก observational studies คาดว่าการทำน่าจะมีประโยชน์ ส่วนที่เป็นประโยชน์ชัดเจนคือการทำ thymectomy ในผู้ป่วย MG ที่มี thymoma

**คำถาม :** ยาที่ทำให้กระตุ้นการเกิด **exacerbate MG** มีอะไรบ้าง?

**คำตอบ :**

**ยาที่ห้ามใช้ (contraindicated):**  
D-penicillamine<sup>1</sup>

**ยาที่ใช้ด้วยความระมัดระวัง :**  
Telithromycin<sup>1</sup>

**ยาที่ทำให้เกิดการอ่อนแรงในผู้ป่วย MG ส่วนใหญ่:** Curare and related drugs, Botulinum toxin, Aminoglycosides (gentamycin, kanamycin, neomycin, streptomycin, tobramycin), Macrolides (erythromycin, azithromycin), Fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, norfloxacin), Quinine, quinidine, procainamide, Interferon-alfa, Magnesium salts (intravenous magnesium replacement)<sup>(1)</sup>

**ยาที่อาจทำให้เกิดอาการอ่อนแรงในผู้ป่วย MG บางส่วน:** Calcium channel blockers, Beta-blockers, Lithium, Iodinated contrast agents, Statins<sup>1</sup>

## เอกสารอ้างอิง

- Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009;8:475-90.
- Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997;41:789-96.
- Newsom-Davis J, Pinching AJ, Vincent A, Wilson SG. Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: investigation by plasma exchange. *Neurology* 1978;28:266-72.
- Batocchi AP, Evoli A, Dischino C, Tonali P. Therapeutic apheresis in myasthenia gravis. *Ther Apher* 2000;4:275-9.
- Yeh JH, Chiu HC. Double filtration plasmapheresis in myasthenia gravis—analysis of clinical efficacy and prognostic parameters. *Acta Neurol Scand* 1999;100:305-09.
- Seybold ME. Plasmapheresis in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:584-7.
- Gajdos P, Tranchant C, Clair B, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin 1 g/kg versus 2 g/kg: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol* 2005;62:1689-93.
- Brannagan TH III, Nagle KJ, Lange DJ, Rowland LP. Complications of intravenous immune globulin treat-

- ment in neurologic disease. *Neurology* 1996;47:674-7.
9. Vincent A, Drachman DB. Myasthenia gravis. *Adv Neurol* 2002;88:159-88.
  10. Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984;15:291-8.
  11. Evoli A, Batocchi AP, Palmisani MT, Lo Monaco M, Tonali P. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis. *Eur Neurol* 1992;32:37-43.
  12. Kupersmith MJ, Moster M, Bhuiyan S, Warren F, Weinberg H. Beneficial effects of corticosteroids on ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1996;53:802-4.
  13. Bhanushali MJ, Wu J, Benatar M. Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:1335-41.
  14. Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2003;60:243-8.
  15. Witte AS. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1984;15:602-5.
  16. Kuks JBM. Azathioprine in myasthenia gravis: observations in 41 patients and a review of the literature. *Neuromuscul Disord* 1991;1:423-31.
  17. Mantegazza R. Azathioprine as a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol* 1988; 235: 449-53.
  18. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998;50:1778-83.
  19. Kissel JT, Levy RJ, Mendell JR, et al. Azathioprine toxicity in neuromuscular disease. *Neurology* 1986;36:35-9.
  20. Confavreux C, Sadiere P, Grimaud J, et al. Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology* 1996;46:1607-12.
  21. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55:7-15.