

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
2. เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
3. เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น ระหว่างสมาชิก

คณะกรรมการ

แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบดี
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน

สำนักงาน

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย
ชั้น 9 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310
โทรศัพท์ 0-2716-6524, 0-2716-6661-4 ต่อ 9002 โทรสาร 0-2716-6525
e-mail toojaisai@yahoo.co.uk

พิมพ์ที่ บริษัท ชิตีพริ้นท์ จำกัด

15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240

| สารบัญ |

บรรณาธิการแถลง	ii
การตั้งครรภกับโรครุมาดิก	1
โรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากยา (Drug-induced Myopathy)	29
Interhospital Rheumatology Conference	58

| บรรณาธิการแถลง |

สวัสดิ์ปีใหม่ 2556

ขออำนาจคุณพระศรีรัตนตรัย และสิ่งศักดิ์สิทธิ์ในสากลโลก จงดลบันดาลให้ประชาชนชาวไทยมีสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรง อยู่เย็นเป็นสุขตลอดไปด้วยเทอญ

วารสารโรคข้อและรูมาติสซั่มฉบับนี้ มีบทความที่น่าสนใจ ได้แก่ การตั้งครรภกับโรครุมาดิก โดยแพทย์หญิงปิ่นหยก ศรีต้นสนีย์ และโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากยา โดยแพทย์หญิงบุษกร ดาราวรรณกุล และ case ที่นำเสนอในการประชุม Interhospital Rheumatology Conference โดยแพทย์หญิงบุษกร ดาราวรรณกุล แพทย์ประจำบ้านต่อยอดจากพระมงกุฎเกล้า

สำหรับวารสารฉบับถัดไป เช่นเคยทางคณะบรรณาธิการจะพยายามคัดสรรให้มีเนื้อหาบทความที่น่าสนใจ ทันสมัย และมีประโยชน์กับการประกอบวิชาชีพแพทย์มานำเสนอให้แก่สมาชิกและแพทย์ที่สนใจต่อไป

แพทย์หญิงไพจิตร อัครนบดี

การตั้งครรภ์กับโรครูมาติก

ปิ่นหยก ศรีศันสนีย์*
ปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ**

บทนำ

ในอดีต หญิงที่เป็นโรครูมาติกมักได้รับคำแนะนำว่าไม่ควรตั้งครรภ์ เนื่องจากมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์และเพิ่มอัตราการตาย ทั้งในมารดาและทารกจากโรครูมาติกและยาที่ใช้ในการรักษา การรักษาโรครูมาติกในปัจจุบันมีการพัฒนามากขึ้นเนื่องจากมีความรู้เกี่ยวกับตัวโรครูมาติกมากขึ้นและมียาใหม่ที่ใช้ในการรักษาโรครูมาติกขึ้น ปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถตั้งครรภ์ได้อย่างปลอดภัย และมีผลการตั้งครรภ์ที่ดีเช่นเดียวกับหญิงปกติหากตั้งครรภ์ในระยะเวลาที่โรคควบคุมได้ดีและไม่ได้รับประทานยาที่มีผลต่อการตั้งครรภ์ มีการวางแผนการตั้งครรภ์ล่วงหน้าและได้รับการตรวจติดตามดูแลระหว่างตั้งครรภ์ การคลอดและระยะหลังคลอดบุตรอย่างใกล้ชิดโดยแพทย์สหสาขา บทความนี้มีจุดประสงค์เพื่อที่จะทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับผลกระทบของการตั้งครรภ์กับโรครูมาติกต่างๆ ได้แก่ โรครูมาติก (Systemic lupus erythematosus, SLE) Antiphospholipid syndrome (APS) โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis, RA) Spondyloarthropathies (SpA) โรคผิวหนังแข็ง (Systemic sclerosis, SSc) โรคหลอดเลือดอักเสบ (Vasculitis) Sjogren's syndrome (SS) และโรคกล้ามเนื้ออักเสบ (Inflammatory myopathy) รวมทั้งผลของยาที่ใช้ในการรักษาโรครูมาติกต่อการตั้งครรภ์และให้นมบุตร ใน 3 ด้าน คือ

1. ผลของโรครูมาติกและยาที่ใช้รักษาต่อการเจริญพันธุ์
2. ผลกระทบของโรครูมาติกต่อการตั้งครรภ์และผลกระทบของการตั้งครรภ์ต่อโรครูมาติก
3. การใช้ยาในผู้ป่วยโรครูมาติกที่ตั้งครรภ์และให้นมบุตร

ผลของโรครูมาติกและยาที่ใช้รักษาต่อการเจริญพันธุ์

ผลของโรครูมาติกต่อการเจริญพันธุ์

โรครูมาติก โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ Spondyloarthropathies โรคหลอดเลือดอักเสบ โรคผิวหนังแข็ง และ Sjogren's syndrome ไม่มีผลโดยตรงต่อการเจริญพันธุ์⁽¹⁾ แม้ว่าผู้ป่วยโรครูมาติกจะมีอัตรา

* พ.บ. แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

** พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

การเจริญพันธุ์ไม่แตกต่างจากประชากรทั่วไป แต่พบว่าอัตราการเจริญพันธุ์หลังได้รับการวินิจฉัยโรคอาจลดลงเมื่อเทียบกับก่อนการวินิจฉัย⁽¹⁾ เนื่องจากการไม่ตกไข่ขณะที่โรคกำเริบหรือการมีภาวะไตวายเรื้อรัง⁽²⁾

Antiphospholipid syndrome อาจมีผลต่อการเจริญพันธุ์เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด ovarian vein thrombosis⁽³⁾ นอกจากนี้ยังพบรายงานความสัมพันธ์ระหว่าง Sjogren's syndrome และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ กับการเกิดภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (endometriosis) ซึ่งหากรุนแรงอาจมีผลลดอัตราการเจริญพันธุ์ได้^(2, 4)

ผลของยาที่ใช้รักษาโรครูมาติกต่อการเจริญพันธุ์

การได้รับ cyclophosphamide เป็นปัจจัยส่งเสริมของการเป็นหมัน⁽²⁾ จากการทำลาย maturing ovarian follicles และทำให้ขบวนการ follicular maturation บกพร่อง มีผลให้ไม่มีประจำเดือนชั่วคราว แต่ถ้า primordial follicles ถูกทำลายทั้งหมดจะทำให้ไม่มีประจำเดือนถาวร (permanent amenorrhea) หรือเกิดภาวะการทำงานของรังไข่ล้มเหลว (premature ovarian failure) ตามมา ซึ่งความเสี่ยงนี้สัมพันธ์กับอายุที่เริ่มได้รับยา ขนาดสะสมของยาและวิธีการให้ยา⁽¹⁾ โดยพบว่า การได้รับยาในขนาดสะสมระหว่าง 3.5 - 7 กรัมในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 25 ปี มีโอกาสเกิดภาวะไม่มีประจำเดือนน้อยมาก ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยอายุ 25 - 30 ปี มีโอกาสเกิดภาวะไม่มีประจำเดือนร้อยละ 12 และในกลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่า 30 ปี มีโอกาสไม่มีประจำเดือนมากถึงร้อยละ 25 เมื่อได้รับยาในขนาดสะสมเท่ากัน⁽⁵⁾ และจะมีความเสี่ยงต่อการเป็นหมันสูงถึง 5 เท่าเมื่อได้รับขนาดยาสะสมที่มากกว่า 20 กรัม 10 กรัม และ 5 กรัมในผู้ป่วยที่มีอายุ 20 ปี 30 ปี และ 40 ปีตามลำดับ^(6,7) เมื่อเทียบกับหญิงวัยเดียวกันที่ไม่ได้รับยา และการให้ยาในรูปแบบกินจะเสี่ยงต่อการเกิดการตั้งครรภ์ล้มเหลวมากกว่าการให้ยาแบบฉีด⁽¹⁾

มีการศึกษาการใช้ Gonadotropin releasing hormone analogue (GnRH) ในการลดความเสี่ยงของการเกิดการตั้งครรภ์ล้มเหลวในผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับยา cyclophosphamide พบว่าสามารถลดความเสี่ยงลงได้จากร้อยละ 30 ในกลุ่มควบคุมเหลือร้อยละ 5 ในกลุ่มที่ได้รับ GnRH analogue⁽⁸⁾ ส่วนการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรวมเพื่อป้องกันภาวะการทำงานของรังไข่ล้มเหลวนั้นไม่มีข้อมูลสนับสนุนเพียงพอ และอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันและทำให้โรคกำเริบมากขึ้น

ควรหลีกเลี่ยงการกระตุ้นการตกไข่และการทำ in vitro fertilization ในผู้ป่วยโรคลูปัส และ Antiphospholipid syndrome (APS) เพราะมีรายงานว่าทำให้โรคลูปัสกำเริบได้ร้อยละ 18 - 74⁽⁹⁾ และเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันใน APS เนื่องจากรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไปและเกิด estrogen surge⁽¹⁰⁾ ถ้ามีความจำเป็นควรเริ่มหลังจากโรคสงบอย่างน้อย 6 เดือนและไม่ควรมีพยาธิสภาพของไต หัวใจ ระบบประสาทหรือภาวะความดันโลหิตสูงที่ยังควบคุมไม่ได้⁽²⁾

การใช้ยากลุ่ม Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) อาจทำให้เป็นหมันชั่วคราว (transient infertility) ได้เนื่องจากยาไปยับยั้งการเกิด rupture of luteinized follicle ทำให้ไม่ตกไข่⁽¹¹⁾

Sulfasalazine ไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์ในผู้หญิง แต่ในผู้ชายจะทำให้การสร้างอสุจิลดลง (oligospermia) การเคลื่อนไหวของอสุจิลดลง ทำให้เป็นหมันชั่วคราวได้ การสร้างอสุจิจะกลับสู่ภาวะปกติเมื่อหยุดยาประมาณ 2 เดือน⁽¹²⁾ สำหรับ Methotrexate และ Azathioprine ไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์⁽¹¹⁾

ผลกระทบของโรคภูมิตกต่อการตั้งครรภ์และผลกระทบของการตั้งครรภ์ต่อโรคภูมิตก โรค lupus และการตั้งครรภ์

➢ ผลของการตั้งครรภ์ต่อโรค lupus

ระหว่างการตั้งครรภ์จะมีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีระวิทยาของร่างกายหลายระบบ ซึ่งบางครั้งอาจมีลักษณะที่คล้ายคลึงกับอาการกำเริบจากโรค lupus ได้ นอกจากนี้หญิงตั้งครรภ์ทั่วไปมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์ ได้แก่ ภาวะครรภ์เป็นพิษ (pre-eclampsia) และ HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzyme, and Low Platelets) ซึ่งอาการ อาการแสดงและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการบางอย่าง อาจใกล้เคียงกับอาการกำเริบจากโรค lupus ได้เช่นเดียวกัน ลักษณะอาการและอาการแสดงทางคลินิกที่อาจช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค หรือภาวะดังกล่าวออกจากกันได้ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบอาการและอาการแสดงทางคลินิกระหว่าง physiological pregnancy, active lupus, pre-eclampsia และ HELLP syndrome (ดัดแปลงจาก Andreoli L และคณะ⁽¹⁴⁾)

Sign & Symptom	Physiologic pregnancy	Active lupus	Pre-eclampsia	HELLP syndrome
Symptoms	Fatigue, Palmar erythema, Hair loss, Dyspnea, Back pain, Non-inflammatory joint effusion	Fatigue, Lupus associated rash, Serositis, Inflammatory arthritis	Headache, Epigastric pain, Visual changes, Confusion, Stroke	Uncommon
Anemia	Dilutional anemia (50% of healthy pregnancies)	Possible hemolytic anemia	Usually absent	Microangiopathic hemolytic anemia
Thrombocytopenia	8% of healthy pregnancies, usually $\geq 100,000$	Normal or low	Normal or low in severe pre-eclampsia	Low, $\leq 100,000$
Serum creatinine	↓	↔ or ↑	↔ or ↑	↔
Proteinuria	≤ 300 mg/24 hr	↔ or ↑	> 300 mg/24 hr	↔ or ↑
Blood pressure	↓	↔ or ↑	↑ up to $\geq 160/110$ in severe pre-eclampsia	↔ or ↑
Liver function test	↔	↔ or ↑	↔ or ↑	↑ (AST, ALT generally $\geq 1,000$)
Complement level	↑	↔ or ↓	↔	↑
Anti-dsDNA	Negative	High	Negative or stable	Negative or stable

↔ : normal, ↑ : increased, ↓ : decreased

การตั้งครรภ์เป็นปัจจัยสำคัญทำให้โรค lupus กำเริบ พบอัตราการกำเริบของโรคขณะตั้งครรภ์อยู่ระหว่างร้อยละ 13 - 68⁽¹⁾ อัตราการกำเริบเฉลี่ยประมาณร้อยละ 37⁽¹³⁾ พบการกำเริบได้ตลอดการตั้งครรภ์จนถึงช่วง 1 ปีหลังคลอด แต่พบมากในช่วงไตรมาสสุดท้าย⁽¹⁴⁾ จึงต้องติดตามอาการอย่างใกล้ชิดในช่วงตลอดการตั้งครรภ์จนถึงระยะหลังคลอด

ปัจจัยสำคัญที่ทำให้โรคกำเริบในขณะตั้งครรภ์ ได้แก่

1. ความรุนแรงของโรคในมารดา (maternal disease activity) ในช่วง 6 - 12 เดือนก่อนการปฏิสนธิ โดยเฉพาะหากโรคยังคงควบคุมไม่ได้จะทำให้ผลการตั้งครรภ์ไม่ดี⁽¹⁵⁾

2. การหยุดยาที่ใช้รักษาเนื่องจากการตั้งครรภ์ รวมทั้ง prednisolone และ Hydroxychloroquine^(16,17)
3. การกำเริบของโรคไตในช่วงที่มีการปฏิสนธิ⁽¹⁸⁾ โดยพบว่าผู้ป่วยโรคไตที่มีอาการกำเริบของโรคไตร่วมด้วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโรคไต ดังนั้นควรแนะนำผู้ป่วยที่มีไตกำเริบให้คุมกำเนิดจนกว่าโรคไตจะสงบ (proteinuria < 500 mg/day และไม่พบ active urine sediment) เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือนก่อน การตั้งครรภ์ขณะอาการทางไตสงบอย่างน้อย 6 เดือน จะลดโอกาสการกำเริบของโรคไตขณะตั้งครรภ์ลงได้ประมาณ 2 - 4 เท่า⁽¹⁸⁾ สำหรับผู้ป่วยที่เคยมีการกำเริบของโรคไต (pre-existing lupus nephritis) พบอุบัติการณ์การกำเริบของโรคไตใหม่ในขณะตั้งครรภ์อยู่ระหว่างร้อยละ 8 - 30^(14,19)

➤ ผลของโรคไตต่อการตั้งครรภ์

1. ผลการตั้งครรภ์ พบว่าอัตราการเกิด Pregnancy loss ลดลงจากร้อยละ 43 ในช่วงปี พ.ศ.2503 เหลือร้อยละ 17 ในช่วงปี พ.ศ.2543 เนื่องจากมีระบบการดูแลรักษาโรคในขณะตั้งครรภ์ และการตรวจติดตามทารกในครรภ์ที่ดีขึ้น⁽²⁰⁾ แต่อุบัติการณ์ของการแท้งเอง (Spontaneous abortion) ทารกตายในครรภ์ (Stillbirth) ภาวะทารกโตช้าในครรภ์ (Intrauterine growth retardation: IUGR) และการคลอดก่อนกำหนดยังคงสูงกว่าการตั้งครรภ์ปกติอย่างน้อย 2 เท่า⁽²¹⁾ ผู้ป่วยโรคไตที่ตั้งครรภ์มีความเสี่ยงของการแท้งบุตรหรือเกิดทารกตายในครรภ์ร้อยละ 11 - 30^(22, 23) ส่วนความเสี่ยงของการคลอดก่อนกำหนดมีรายงานร้อยละ 9 - 60⁽²⁴⁾ สำหรับภาวะทารกโตช้าในครรภ์และหรือทารกน้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์มีรายงานร้อยละ 6 - 35^(25,26)

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด fetal loss และการคลอดก่อนกำหนด คือการเคยเกิด fetal loss มาก่อน การมีโรคกำเริบในระหว่างปฏิสนธิ การเคยมีโรคไตมาก่อน ภาวะความดันโลหิตสูงในมารดา และการตรวจพบผลบวก antiphospholipid antibodies⁽²⁷⁾

ความเสี่ยงของการเกิด IUGR เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูง มีโรคกำเริบ หรือ มี APS ร่วมด้วย^(25, 27, 28)

2. ภาวะแทรกซ้อนต่อมารดา พบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรคไตมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรมต่างๆ มากกว่าหญิงตั้งครรภ์ทั่วไป ได้แก่ pre-gestational diabetes 1.7 เท่า ภาวะความดันโลหิตสูง 3.5 เท่า ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด 6.5 เท่า ภาวะความดันโลหิตสูง 10.9 เท่า และไตวาย 36.9 เท่า รวมทั้งมีโอกาสเสียชีวิตมากกว่าหญิงตั้งครรภ์ทั่วไปสูงถึง 20 เท่า⁽²⁹⁾ มีอัตราการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง (Caesarean section) และการเกิดครรภ์เป็นพิษ (pre-eclampsia and eclampsia) มากกว่าครรภ์ทั่วไป 2 - 4 เท่า โดยเฉพาะในรายที่ได้รับ prednisolone ขนาดสูง มีภาวะความดันโลหิตสูงอยู่ก่อน มีการทำงานของไตบกพร่อง (renal insufficiency)⁽²⁹⁾ และมี antiphospholipid antibodies⁽³⁰⁾ นอกจากนี้ ข้อมูลจาก systematic review และ meta-analysis เกี่ยวกับผลการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยโรคไต⁽³¹⁾ พบว่า lupus nephritis สัมพันธ์กับการเกิดความดันโลหิตสูงในมารดา การเกิดครรภ์เป็นพิษและการคลอดก่อนกำหนด

3. ภาวะแทรกซ้อนต่อทารก ผลของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องต่อทารกที่สำคัญ คือ Neonatal lupus syndrome เกิดจากการส่งผ่าน anti-Ro และหรือ anti-La antibodies จากมารดาผ่านรกมาสู่ทารกในครรภ์โดยเริ่มในช่วงสัปดาห์ที่ 16 - 32 ของการตั้งครรภ์และจับกับเนื้อเยื่อต่างๆ ของทารก ทำให้เกิดภาวะ congenital heart block ตั้งแต่อายุในครรภ์ หรือเกิดอาการทางคลินิกอื่นๆ ในระยะหลังคลอด ได้แก่ ผื่นผิวหนัง, ตับม้ามโต, hepatitis, neurological abnormality โลหิตจาง เม็ดเลือดขาวต่ำและเกร็ดเลือดต่ำ เป็นต้น⁽³²⁾ ซึ่งอาการเหล่านี้เกือบทั้งหมดเป็นอาการที่เกิดขึ้นชั่วคราว มักพบได้ตั้งแต่ช่วง 6 สัปดาห์หลังคลอดและหายไปได้เองภายใน 6 - 8 เดือน ซึ่งเป็นช่วงที่ทารกสามารถกำจัด antibodies จากมารดาออกจากร่างกายได้ทั้งหมด ยกเว้นการเกิด complete congenital heart block ซึ่งเป็นอาการที่เกิดขึ้นอย่างถาวร

ผื่นผิวหนังส่วนใหญ่มีลักษณะเหมือนกับ subacute cutaneous LE ในผู้ใหญ่ คือมักเป็นผื่นแดงรูปวงกลม (annular) หรือวงรี (elliptical) ไวต่อแสง พบบ่อยตามใบหน้า หนึ่งศีรษะ ลำตัว และแขนขา มักปรากฏขึ้นในช่วงอายุ 6 สัปดาห์และหายไปเองโดยไม่ทิ้งรอยแผลเป็น ข้อมูลจาก prospective study⁽³³⁾ พบรายงานการเกิดผื่นผิวหนังใน neonatal lupus ร้อยละ 10 - 20 และพบความผิดปกติของระบบเลือด (anemia, neutropenia, thrombocytopenia) และค่าการทำงานของไต ร้อยละ 27

congenital heart block เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงที่สุด เกิดจากการจับกันระหว่าง anti-Ro และหรือ anti-La antibodies จากมารดากับเนื้อเยื่อหัวใจของทารก ส่งผลให้เกิด transient myocarditis และกลายเป็น fibrosis ของ atrioventricular node พบ congenital heart block ได้ร้อยละ 1 - 2 ของมารดาที่มี anti-Ro antibodies และพบอัตราการกลับเป็นซ้ำในครรภ์ต่อไปได้ร้อยละ 15 - 20⁽³³⁻³⁵⁾ อัตราตายของทารกที่เป็น congenital heart block ตั้งแต่อายุในครรภ์จนถึง 3 เดือนแรกหลังคลอด อยู่ที่ร้อยละ 16 - 30^(35, 36)

ความชุกของผลบวก anti-Ro และหรือ anti-La antibodies ในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องประมาณ ร้อยละ 35 แต่มีเพียงร้อยละ 2 ของผู้ป่วยที่มีผลบวก anti-Ro และหรือ anti-La antibodies เท่านั้นที่เกิด neonatal lupus syndrome ตามมา⁽³⁷⁾ อย่างไรก็ตามพบว่าเกือบร้อยละ 50 ของมารดาที่ทารกเป็น neonatal lupus ยังไม่มีอาการหรือยังไม่ได้รับการวินิจฉัยโรคภูมิแพ้ตนเอง (connective tissue diseases) ในขณะตั้งครรภ์เลย⁽²⁷⁾ นอกจากนี้พบว่า anti Ro antibodies ไม่สัมพันธ์หรือไม่ส่งผลต่อ pregnancy outcome อื่นๆ⁽³⁸⁾

หญิงตั้งครรภ์ทุกคนที่มีผลบวก anti-Ro/SSA และหรือ anti-La/SSB ควรได้รับการดูแลร่วมกันระหว่างอายุรแพทย์และสูติแพทย์โดยตรวจ serial echocardiogram โดยเริ่มตั้งแต่วัยครรภ์ 16 - 24 สัปดาห์ (เนื่องจากเป็นช่วงที่ antibodies จากมารดาผ่านรกได้มากที่สุด) และตรวจซ้ำทุก 2 สัปดาห์ เพื่อค้นหาภาวะ congenital heart block หรือความผิดปกติของหัวใจอื่นๆ ร่วมกับแนะนำมารดาให้สังเกตการดิ้นของทารกในครรภ์ หากพบว่ามี incomplete congenital heart block (first or second degree AV block) ควรให้ fluorinated glucocorticoids (Dexamethasone 4 - 8 มก./วัน หรือ Betamethasone 12 - 24 มก./วัน) แก่มารดาเพื่อรักษาภาวะดังกล่าวในทารก จนกระทั่งคลอดแล้วค่อยๆ ลดขนาดยาลงและหยุดยาได้ ยกเว้นกรณีมีอาการเป็นมากขึ้นจนเกิดภาวะ third

degree AV block ซึ่งแสดงว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษาให้ลดขนาดยาและหยุดยา โดยตรวจติดตามด้วย echocardiography และ obstetrical sonography ทุกสัปดาห์⁽³⁹⁾ หลังคลอดควรตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจของทารกทันที หากพบ complete congenital heart block ควรพิจารณาใส่ pacemaker

การป้องกันการเกิด congenital heart block ในรายที่มีความเสี่ยงสูงได้แก่ high titer of anti-Ro/SSA และหรือ anti-La/SSB ร่วมกับเคยมีประวัติ congenital heart block ของทารกมาก่อน มีรายงานการใช้ยาต่างๆ เช่น dexamethasone, low dose IVIG และ plasmapheresis แต่ไม่สามารถสรุปผลได้ชัดเจนเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยมีน้อย⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ พบว่าการได้รับ hydroxychloroquine ในหญิงโรคภูมิคุ้มกันตัวเองที่มีผลบวก anti Ro/SSA และหรือ anti La/SSB สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด congenital heart block ได้⁽⁴³⁾

Antiphospholipid syndrome (APS) กับการตั้งครรภ์

เป็นกลุ่มอาการทางคลินิกของหลอดเลือดอุดตันเนื่องจากมี autoantibodies ต่อ phospholipid binding protein ซึ่งเป็นโปรตีนที่สามารถจับกับ anionic phospholipid เช่น B₂-glycoprotein I และ prothrombin เป็นต้น ส่งผลทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันทั้งหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ หรือเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์ ได้แก่ การแท้งบุตร ภาวะทารกตายในครรภ์ การคลอดก่อนกำหนดที่สัมพันธ์กับภาวะครรภ์เป็นพิษและรกทำงานไม่สมบูรณ์ (placental insufficiency) เนื่องจากหลอดเลือดในรกอุดตัน โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัย⁽⁴⁴⁾ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัย Antiphospholipid syndrome ซึ่งต้องประกอบด้วย Clinical criteria อย่างน้อย 1 ข้อ ร่วมกับ Laboratory criteria อย่างน้อย 1 ข้อ (ดัดแปลงจาก Miyakis S และคณะ⁽⁴⁴⁾)

Clinical criteria
<p>1. Vascular thromboses :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 clinical episodes of arterial, venous, or small vessel thrombosis, in any tissue or organ. Thrombosis should be supported by objective validated criteria (i.e., appropriate imaging studies or histopathology). For histopathological support, thrombosis should be present without substantial evidence of inflammation in the vessel wall <p>2. Pregnancy morbidity :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 unexplained deaths of a morphologically healthy fetus at or beyond 10th week of gestation, with healthy fetal morphology documented by ultrasound or by direct examination of the fetus, or • ≥ 1 premature births of a morphologically healthy newborn baby before 34th week of gestation because of: eclampsia or severe pre-eclampsia defined according to standard definitions or recognized features of placental failure, or • ≥ 3 unexplained consecutive spontaneous abortions before 10th week of gestation, with maternal anatomical or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded.
Laboratory criteria
<ol style="list-style-type: none"> 1) Lupus anticoagulant (LA) present in plasma, on ≥ 2 occasions at least 12 weeks apart, detected according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. 2) Anticardiolipin antibody (aCL) of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma, present in medium or high titers (i.e., >40 GPL or MPL, or > 99th percentile) on ≥ 2 occasions at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA. 3) Anti β₂-glycoprotein-I antibody (anti-β₂-GPI) of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma (in titers > 99th percentile), present on ≥ 2 occasions at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA, according to recommended procedures.

▶ ผลของการตั้งครรภ์ต่อโรค APS

ช่วงระยะเวลาตั้งแต่เริ่มตั้งครรภ์จนถึง 6 สัปดาห์หลังคลอด ถือเป็นช่วงที่เสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดอุดตัน (thrombotic state) เช่น deep vein thrombosis, pulmonary embolism, stroke สูงกว่าประชากรทั่วไปประมาณ 4 - 5 เท่า โดยเฉพาะในกลุ่มชนผิวขาว พบรายงานอุบัติการณ์ของการเกิดหลอดเลือดอุดตันในหญิงตั้งครรภ์ทั่วไปและหลังคลอดอยู่ระหว่าง 0.49 - 1.72 รายต่อการคลอด 1,000 ครั้ง⁽⁴⁵⁾ ซึ่งไม่ขึ้นกับการมีหรือไม่มี antiphospholipid antibodies^(27, 46) หญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรค APS ทั้งในกลุ่มที่เคยมีประวัติหลอดเลือดอุดตันมาก่อน (thrombotic APS) หรือเคยมีภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์มาก่อน (obstetric APS) จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดอุดตันทั้งในหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำเพิ่มมากกว่าหญิงตั้งครรภ์ทั่วไปประมาณ 2 - 6 เท่า^(1, 47)

ปัจจัยที่จัดเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงต่อการเกิดหลอดเลือดอุดตัน⁽⁴⁸⁾ ได้แก่

1. การตรวจพบผลบวก Lupus anticoagulant (LA) เป็นตัวชี้วัด (predictor) ที่สัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดอุดตันมากที่สุด ประมาณ 5 - 16 เท่า เมื่อเทียบกับ antiphospholipid antibodies ชนิดอื่น^(49, 50)
 2. การตรวจพบผลบวก LA, aCL และ anti- β_2 GPI ทั้งสามชนิด (triple positivity) มีความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดอุดตันสูงสุด และมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์และการคลอดมากที่สุด ประมาณ 33 เท่า^(51, 52) และแม่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดแล้ว ยังพบอัตราการเกิดหลอดเลือดอุดตันซ้ำได้ถึงร้อยละ 30⁽⁵³⁾
 3. การตรวจพบผลบวก aCL ในระดับปานกลางถึงสูงตลอดเวลา (persistent positive aCL at medium-high titer) เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดอุดตันประมาณ 6 เท่า^(48, 54)
- ส่วนการตรวจพบผลบวก aCL, anti- β_2 GPI ในระดับต่ำถึงปานกลางนั้น มีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดหลอดเลือดอุดตัน

▶ ผลของโรค APS ต่อการตั้งครรภ์

หากไม่ได้ให้การรักษา พบการตั้งครรภ์ล้มเหลว (unsuccessful pregnancy) สูงถึงร้อยละ 90⁽⁵⁵⁾ แต่ถ้าได้รับการรักษาที่เหมาะสม ผู้ป่วย APS มากกว่าร้อยละ 70 สามารถคลอดทารกได้อย่างปลอดภัย⁽⁵⁶⁾ ผลของ APS ต่อผลการตั้งครรภ์ มีดังนี้

1. การแท้งและทารกตายในครรภ์ (pregnancy loss) จากการศึกษา cohort ขนาดใหญ่ในทวีปยุโรป⁽⁵⁷⁾ ศึกษากลุ่มผู้ป่วย obstetric APS จำนวนทั้งสิ้น 590 คน ตั้งครรภ์จำนวน 1,580 ครั้ง ที่ได้รับการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดและได้รับการรักษาด้วยแอสไพรินขนาดต่ำและยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระหว่างตั้งครรภ์ การศึกษานี้ไม่ได้รายงานระดับของยาต้านการแข็งตัวของเลือด หรือระดับการแข็งตัวของเลือดขณะได้รับการรักษา พบอัตราแท้งก่อนอายุครรภ์ 10 สัปดาห์ร้อยละ 35.4 อัตราการแท้งและทารกตายในครรภ์หลังอายุครรภ์ 10 สัปดาห์ร้อยละ 16.9 การตรวจพบ antiphospholipid antibodies ในหญิงที่เป็นโรคภูมิแพ้ตนเอง (autoimmune diseases) มีความสัมพันธ์กับการแท้งบุตร คือถ้าตรวจพบ LA หรือ aCL หรือ anti- β_2 GPI ให้ผลบวก มีโอกาสเกิดการแท้งสูงถึงร้อยละ 75⁽⁵⁸⁾ โดยพบว่า การพบผลบวก LA เป็นปัจจัยสำคัญที่ช่วยทำนาย

(predictor) โอกาสการแท้งซ้ำที่ต่ำกว่าการพบผลบวก IgG aCL ระดับสูง และ IgG β_2 GPI โดยมีอัตราส่วนเสี่ยง (Odd ratio) 13.3, 3.5 และ 2.1 ตามลำดับเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีผลลบของ antiphospholipid antibodies⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾ ผู้ป่วยโรคลูปัส พบผลบวก antiphospholipid antibodies ได้ร้อยละ 30 - 80⁽⁶²⁾ โอกาสเสี่ยงต่อการเกิดทารกตายในครรภ์ในกลุ่มที่มีผลบวก LA หรือ aCL IgG มากขึ้นประมาณ 1.4 - 15.4 เท่า และ 0.7 - 58 เท่าตามลำดับเมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีผลลบ LA และ aCL IgG⁽⁶¹⁾

2. ภาวะทารกโตช้าในครรภ์ (IUGR) ข้อมูลจากหลายการศึกษา พบ IUGR ร้อยละ 13.7 - 30^(1, 63-65)
3. การคลอดก่อนกำหนด พบอัตราการคลอดก่อนกำหนดร้อยละ 10 - 33^(57,61,66,67) โดย thrombotic APS มีอัตราการคลอดก่อนกำหนดและทารกน้ำหนักน้อยกว่าอายุครรภ์ (small for gestational age) มากกว่ากลุ่ม obstetric APS⁽⁶⁸⁾

นอกจากนี้ ยังพบภาวะครรภ์เป็นพิษ (pre-eclampsia, eclampsia) ในผู้ป่วย primary และ secondary APS ตั้งแต่ร้อยละ 20 - 50^(14, 66, 67) ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนในมารดาที่พบบ่อยที่สุด หรือประมาณ 3 เท่าเมื่อเทียบกับการตั้งครรภ์ปกติ⁽⁶⁹⁾ โดยช่วงเวลาของการเกิดครรภ์เป็นพิษในผู้ป่วย APS ที่ตั้งครรภ์จะเร็วกว่าการตั้งครรภ์ปกติ คือ มักพบก่อนอายุครรภ์ 34 สัปดาห์ แต่สามารถเกิดได้ทุกช่วงอายุครรภ์ และสามารถพบภาวะ HELLP syndrome ร่วมด้วยได้บ่อยและรุนแรงกว่า HELLP syndrome ในหญิงตั้งครรภ์ทั่วไป⁽⁴⁴⁾ โดยพบได้ร้อยละ 10 - 12 ของผู้ป่วยที่มีภาวะครรภ์เป็นพิษ และเป็น 100 เท่าในผู้ป่วย APS เมื่อเทียบกับหญิงตั้งครรภ์ปกติ⁽⁶¹⁾ มักพบภาวะ HELLP syndrome บ่อยในช่วงไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์ แต่มีรายงานว่าสามารถเกิดช้าที่สุดได้จนถึงช่วงหลังคลอดแล้ว 3 สัปดาห์⁽¹⁴⁾

ภาวะครรภ์เป็นพิษและการเกิด uteroplacental insufficiency จากการมีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดต่างๆ ในรกจนเกิดการขาดเลือด ส่งผลทำให้เกิด IUGR และเพิ่มอัตราการคลอดกำหนดตามมา⁽¹⁴⁾ การพบผลบวก anti- β_2 GPI และ aCL เป็นปัจจัยทำนายการเกิดครรภ์เป็นพิษซ้ำ⁽⁷⁰⁾

จุดประสงค์ของการรักษาผู้ป่วย APS ที่ตั้งครรภ์คือ เพื่อให้การตั้งครรภ์ประสบความสำเร็จ ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ทั้งในมารดาและทารก หลักการดูแลรักษาผู้ป่วย APS ควรให้คำแนะนำตั้งแต่ก่อนการวางแผนการตั้งครรภ์ถึงความเสี่ยงและภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการตั้งครรภ์และการรักษา ผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงในปอดสูง ไม่ควรตั้งครรภ์เพราะอัตราการตายของมารดาจะเพิ่มขึ้นระหว่างตั้งครรภ์ได้ และในรายที่มีภาวะความดันโลหิตสูงที่ยังควบคุมไม่ได้ หรือเพิ่งเกิดหลอดเลือดอุดตันมาไม่นานโดยเฉพาะหลอดเลือดสมอง ควรยึดระยะเวลาการวางแผนการตั้งครรภ์ออกไปก่อน⁽⁷¹⁾ ผู้ป่วยที่เคยตรวจพบ antiphospholipid antibodies มาก่อนควรได้รับการตรวจ antiphospholipid antibodies ซ้ำตั้งแต่ก่อนการตั้งครรภ์ และควรตรวจติดตามอาการทุก 2 - 4 สัปดาห์ในช่วงครึ่งแรกของการตั้งครรภ์ และทุก 1 - 2 สัปดาห์เมื่ออายุครรภ์มากกว่า 20 สัปดาห์ เพื่อเฝ้าระวังอาการ และอาการแสดงของครรภ์เป็นพิษ พิจารณาการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง (Ultrasonography) หรือทำ uterine and umbilical arteries doppler ในรายที่สงสัยหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดครรภ์เป็นพิษและรกทำงานไม่สมบูรณ์ เพื่อติดตามดูการเกิดภาวะทารกโตช้าในครรภ์⁽⁷²⁾

ยาหลักที่ใช้รักษา คือ heparin (unfractionated heparin ; UFH หรือ low molecular weight heparin ; LMWH) โดยเริ่มให้ตั้งแต่ไตรมาสแรกเมื่อตรวจพบตัวอ่อนในครรภ์ ร่วมกับการให้ แอสไพรินขนาดต่ำ (ขนาด 75 - 100 มก./วัน) ซึ่งควรเริ่มให้ตั้งแต่ระยะวางแผนว่าจะตั้งครรภ์เพื่อช่วยในการฝังตัวของตัวอ่อนหลังการปฏิสนธิ⁽⁷³⁾ และให้ต่อเนื่องไปตลอดการตั้งครรภ์จนถึงระยะหลังคลอดแล้ว 4 - 6 สัปดาห์⁽⁷⁴⁾ ข้อมูลจากหลายการศึกษาพบว่า glucocorticoids และ intravenous immunoglobulins (IVIG) ไม่ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์⁽⁷⁵⁻⁷⁸⁾ และพบว่า การให้ IVIG เพิ่มความเสี่ยงของการแท้งและการคลอดก่อนกำหนดเมื่อเทียบกับการให้ heparin และแอสไพรินขนาดต่ำ⁽⁷⁹⁾

คำแนะนำจาก American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines^(74,80) แบ่งการรักษา APS ในหญิงตั้งครรภ์เพื่อป้องกันการการตั้งครรภ์ล้มเหลว (anti-thrombotic prophylaxis) ออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

1. ผู้ป่วย APS ที่เคยมีประวัติหลอดเลือดอุดตันมาก่อน แนะนำให้แอสไพรินขนาดต่ำ ร่วมกับ LMWH ขนาดรักษา (ได้แก่ Enoxaparin ขนาด 1 มก./กก. หรือ dalteparin 100 ยูนิท/กก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 12 ชั่วโมงหรือ Enoxaparin ขนาด 1.5 มก./กก. หรือ dalteparin 200 ยูนิท/กก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละครั้ง) หรือ UFH ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 8 - 12 ชั่วโมง ปรับจน aPTT หรือ anti-Xa activity อยู่ในระดับรักษา (therapeutic rage)
2. ผู้ป่วย APS ที่ไม่เคยมีประวัติหลอดเลือดอุดตันมาก่อน แต่มีประวัติแท้งบุตรครบตามเกณฑ์การวินิจฉัย แนะนำให้แอสไพรินขนาดต่ำร่วมกับ LMWH ขนาดป้องกัน (ได้แก่ Enoxaparin 40 มก. หรือ dalteparin 5,000 ยูนิท ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละครั้ง) หรือ UFH (ขนาด 7,500 - 10,000 ยูนิท ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 12 ชั่วโมงในไตรมาสแรกและขนาด 10,000 ยูนิท ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 12 ชั่วโมงในไตรมาสที่สองและสาม หรือทุก 8 - 12 ชั่วโมงปรับตามระดับ aPTT ที่ 1.5 เท่าของค่าควบคุม)

สำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติแท้งบุตรซ้ำมากกว่า 2 ครั้งแต่ตรวจ antiphospholipid antibodies ไม่พบ หรือไม่ครบตามเกณฑ์การวินิจฉัย APS ไม่จำเป็นต้องให้ยาเพื่อป้องกันการการตั้งครรภ์ล้มเหลว⁽⁸⁰⁾ เพราะข้อมูลจาก meta-analysis พบว่าการให้แอสไพรินขนาดต่ำอย่างเดียวหรือการให้แอสไพรินขนาดต่ำร่วมกับ LMWH ไม่ช่วยลดการแท้ง (miscarriage) และเพิ่มการเกิดเลือดออกผิดปกติ ถ้ามีความเสี่ยงต่อการเกิดครรภ์เป็นพิษอาจพิจารณาให้แอสไพรินขนาดต่ำได้ โดยเริ่มให้ในช่วงไตรมาสที่สองและให้ต่อจนคลอด⁽⁸⁰⁾

การใช้ยาละลายลิ่มเลือดในหญิงตั้งครรภ์ แนะนำให้ใช้ LMWH แทน UFH⁽⁸⁰⁾ เพราะประสิทธิภาพพอกัน แต่ LMWH ใช้ง่ายกว่า สามารถให้วันละครั้ง ความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก ในขณะที่ตั้งครรภ์ รวมทั้งการเกิดภาวะเกร็ดเลือดต่ำจาก heparin (heparin induced thrombocytopenia ; HIT) และภาวะกระดูกพรุนน้อยกว่า UFH ส่วน warfarin นั้นสามารถผ่านรกได้และมีฤทธิ์เป็น teratogenic effect ทำให้เกิดความพิการของตัวอ่อนของสัตว์และทารกในคน ได้แก่ mid-facial hypoplasia, stipple epiphyses, limb hypoplasia ซึ่งมักพบบ่อยในไตรมาสแรก นอกจากนี้ยังเพิ่ม

ความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกผิดปกติของทารกแรกคลอดในมารดาที่ได้รับยาในไตรมาสที่สามหรือช่วงก่อนคลอดด้วย จึงห้ามใช้ยานี้ในหญิงตั้งครรภ์ในช่วงไตรมาสแรกและไตรมาสสุดท้าย ผู้ป่วย APS ที่รับประทาน warfarin อยู่ หากต้องการจะตั้งครรภ์ ควรแนะนำให้ตรวจการตั้งครรภ์บ่อยๆ และเปลี่ยนเป็น LMWH หรือ UFH ฉีดใต้ผิวหนังทันทีที่ทราบว่าจะตั้งครรภ์ หรืออาจเปลี่ยนเป็น LMWH หรือ UFH ตั้งแต่ช่วงเตรียมวางแผนตั้งครรภ์ (ก่อนการปฏิสนธิ) ก็ได้ หลังอายุครรภ์ 13 สัปดาห์ (ไตรมาสที่สองและสาม) สามารถใช้ warfarin ได้โดยไม่มีผลต่อความพิการหรือความผิดปกติของทารก แต่ควรเปลี่ยนกลับเป็น LMWH หรือ UFH ในช่วงอายุครรภ์มากกว่า 34 สัปดาห์หรือใกล้คลอดเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกผิดปกติทั้งในมารดาและทารก

ในระยะหลังคลอดและให้นมบุตร สามารถให้ UFH และ warfarin ได้เพราะยาไม่ขับผ่านทางน้ำนม ส่วน LMWH ผ่านน้ำนมได้เล็กน้อย แต่มี oral bioavailability ต่ำมาก จึงไม่เป็นอันตรายต่อทารกที่เลี้ยงด้วยนมมารดาที่ใช้ยานี้อยู่

สำหรับ fondaparinux และยาละลายลิ่มเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ คือ Direct thrombin inhibitors (เช่น dabigatran) และ Direct anti Xa-inhibitors (เช่น aixaban, rivaroxaban) นั้นไม่มีข้อมูลความปลอดภัยเพียงพอ จึงยังไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร⁽⁸⁰⁾

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และ Spondyloarthropathies (SpA) กับการตั้งครรภ์

▶ ผลของการตั้งครรภ์ต่อโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และ Spondyloarthropathies (SpA)

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ส่วนใหญ่ ร้อยละ 60 - 90⁽⁸¹⁻⁸⁸⁾ มีอาการดีขึ้นในระหว่างการตั้งครรภ์ โดยอาการจะเริ่มดีขึ้นตั้งแต่ช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ และอาจดีขึ้นมากหรือเข้าสู่ระยะสงบได้ (remission) ในช่วงไตรมาสที่สองและสาม^(81,82) ทั้งนี้พบว่าลักษณะทางคลินิกของโรคได้แก่ ระยะเวลาการเป็นโรค ความรุนแรงของโรคในช่วงปฏิสนธิ (disease activity at conception) และการตรวจพบสารรูมาตอยด์แฟกเตอร์ (positive rheumatoid factor) ไม่สัมพันธ์หรือไม่สามารถใช้ทำนายได้ว่าผู้ป่วยจะเข้าสู่ภาวะสงบของโรคในขณะตั้งครรภ์หรือไม่⁽⁸¹⁾

กลไกที่ทำให้อาการของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ดีขึ้น เชื่อว่า เกิดจากการเพิ่มขึ้นของสาร cortisol, estrogen และ progesterone ในขณะตั้งครรภ์⁽⁸⁹⁾ ทำให้ร่างกายตอบสนองต่อ Th2 มากขึ้น มีการหลั่งไซโตไคน์ที่มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ IL-4, IL-10, IL-1 antagonist มากขึ้น และลดการหลั่ง IL-12, TNF- α ซึ่งเป็น proinflammatory cytokines ทำให้การอักเสบของข้อดีขึ้น⁽⁹⁰⁻⁹²⁾ นอกจากนี้ยังเกี่ยวข้องกับปัจจัยด้านพันธุกรรม HLA mismatch ระหว่างมารดากับทารกในครรภ์ ทำให้เกิดภาวะ feto-maternal tolerance ลดการทำงานของ T cell, NK- cell และระบบคอมพลีเมนต์⁽⁹³⁾ อีกทั้งยังมีผลของ alpha fetoprotein ที่ลดการทำงานของ neutrophil ในน้ำไขข้อทำให้ข้ออักเสบลดลงอีกด้วย⁽⁹⁴⁾

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ส่วนใหญ่ ร้อยละ 80 - 90 จะมีอาการกำเริบหลังคลอด โดยเฉพาะในช่วง 3 เดือนแรก⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾ เนื่องจากมีระดับ prolactin ที่สูงขึ้นจากการให้นมบุตร ซึ่งมีฤทธิ์เป็น proinflammatory hormone⁽⁹³⁻⁹⁵⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ใหม่จะเพิ่มมากขึ้น 3 - 5 เท่าในช่วงหลังคลอด⁽¹⁾ ผู้ป่วยที่มีผลการตั้งครรภ์ที่ไม่ดีมาก่อน เช่น เคยมีภาวะแท้ง ทารกตายในครรภ์ หรือต้องยุติการตั้งครรภ์ก่อนกำหนด จะมีโอกาสเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มากขึ้นและมีอัตราการทำลายข้อ (หรือโรครุนแรง) มากขึ้นในอนาคต⁽¹⁾

ส่วนผู้ป่วยโรค spondyloarthropathies (SpA) ขณะตั้งครรภ์พบว่าอาการของข้ออักเสบ (peripheral arthritis) และ uveitis ดีขึ้น แต่ร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่มีอาการเด่นของข้อกระดูกสันหลังเป็นหลักจะมีอาการกำเริบมากขึ้นในระหว่างตั้งครรภ์⁽⁹⁶⁾ โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรค ankylosing spondylitis พบว่าโรคมักกำเริบขึ้นในช่วงไตรมาสที่หนึ่งและสอง โดยอาการอาจดีขึ้นบ้างในไตรมาสที่สามแต่ไม่เข้าสู่ระยะสงบ (remission) เหมือนในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁽⁹⁷⁾ อาการจะกำเริบอีกครั้งหลังคลอด และพบบ่อยในช่วง 3 เดือนแรกหลังคลอดเช่นเดียวกัน โดยไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคข้อในขณะตั้งครรภ์ ระยะเวลาการให้นมบุตรหรือการเริ่มมีประจำเดือนหลังคลอดบุตร⁽⁹⁸⁾

▶ ผลของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และ Spondyloarthropathies (SpA)

ต่อการตั้งครรภ์

ข้อมูลจากรายงานเดิม พบว่าอัตราการแท้งบุตร การคลอดก่อนกำหนด และการเสียชีวิตของทารกไม่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และ Spondyloarthropathies^(27,81,86) แต่ข้อมูลล่าสุดจากหลายประเทศทั้งในทวีปยุโรป อเมริกาและเอเชีย^(30, 99-103) พบอัตราการคลอดก่อนกำหนดและทารกน้ำหนักน้อยกว่าอายุครรภ์มากกว่าการตั้งครรภ์ปกติ 1.5 - 2.3 เท่า แต่อัตราการแท้งและทารกตายคลอดไม่แตกต่างจากครรภ์ปกติ ส่วนภาวะแทรกซ้อนในมารดา พบความเสี่ยงต่อการเกิดความดันโลหิตสูงในมารดา การเกิดถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์และการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้องมากกว่าครรภ์ปกติ นอกจากนี้ หากโรคกำเริบในระหว่างตั้งครรภ์ (high disease activity) ในไตรมาสที่สาม หรือได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการคลอดก่อนกำหนดและทารกน้ำหนักน้อยได้ แต่ถ้าโรคอยู่ในภาวะสงบหรือควบคุมได้ พบว่าผลการตั้งครรภ์ไม่แตกต่างจากครรภ์ปกติ⁽¹⁰⁴⁾

โรคผิวหนังแข็ง (Systemic sclerosis) กับการตั้งครรภ์

▶ ผลของการตั้งครรภ์ต่อโรคผิวหนังแข็ง

การตั้งครรภ์ไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคผิวหนังแข็ง และมีรายงานว่าโอกาสเป็นโรคนี้จะลดลงในหญิงที่ตั้งครรภ์หลายครั้งเมื่อเทียบกับหญิงที่ไม่เคยตั้งครรภ์มาก่อน⁽¹⁰⁵⁾ จาก prospective series ผู้ป่วยโรคผิวหนังแข็ง ที่ตั้งครรภ์ส่วนใหญ่จะมีอาการของโรคคงที่ร้อยละ 60 อาการของโรคจะดีขึ้นร้อยละ 20 และอาการของโรคจะรุนแรงขึ้นร้อยละ 20⁽¹⁰⁶⁾

อาการของโรคที่พบบ่อยหรืออาจเป็นมากขึ้นในระหว่างตั้งครรภ์⁽¹⁰⁷⁾ ได้แก่ภาวะกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) และอาการเหนื่อยง่ายเวลาออกแรง (shortness of breath on exertion) ซึ่งพบบ่อยในไตรมาสที่สาม เนื่องจากมดลูกมีขนาดใหญ่ขึ้น อย่างไรก็ตาม อาการดังกล่าวสามารถพบได้บ่อยในหญิงตั้งครรภ์ปกติเช่นเดียวกัน มีรายงานการเกิด Mallory weiss tear ในรายที่มีโรคของหลอดอาหารร่วมกับอาเจียนบ่อยโดยเฉพาะในไตรมาสแรกหรือไตรมาสสุดท้าย ซึ่งถือเป็นภาวะฉุกเฉินที่ต้องรีบให้การรักษาทันที

ภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายที่สุดทั้งต่อมารดาและทารก และเป็นสาเหตุการตายที่มากที่สุดของหญิงตั้งครรภ์⁽¹⁰⁷⁾ ได้แก่ scleroderma renal crisis ซึ่งเชื่อว่าการตั้งครรภ์อาจเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดภาวะนี้ได้ โดยต้องวินิจฉัยแยกโรคกับภาวะครรภ์เป็นพิษ (severe pre-eclampsia) และ HELLP

syndrome ซึ่งทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงเฉียบพลันร่วมกับภาวะเกร็ดเลือดต่ำได้เช่นเดียวกัน ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่อาจช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย scleroderma renal crisis ได้แก่ ระดับ serum creatinine ที่สูงขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 1 - 2 วันโดยไม่มีภาวะ proteinuria หรือ ระดับ plasma rennin ที่สูงขึ้นอันเป็นผลจาก renal cortical ischemia⁽¹⁰⁸⁾ ในขณะที่การตรวจพบค่าทำงานตับที่สูงขึ้นผิดปกติ ภาวะ proteinuria และ serum uric acid ที่สูงขึ้น จะพบในภาวะครรภ์เป็นพิษ และ HELLP syndrome ได้บ่อยกว่า ยากลุ่ม ACE inhibitors ยังคงเป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษา ภาวะ scleroderma renal crisis และมีรายงานการใช้ยากลุ่มนี้ในหญิงตั้งครรภ์เพื่อรักษาภาวะนี้ได้ผล แต่อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความพิการแต่กำเนิดของทารกในครรภ์⁽¹⁰⁷⁾

อาการของโรคที่อาจดีขึ้นในระหว่างตั้งครรภ์ ได้แก่ Raynaud's phenomenon ซึ่งเป็นผลจาก cardiac output ที่เพิ่มมากขึ้น และ systemic vascular resistance ที่ลดลงในช่วงครึ่งหลังของการตั้งครรภ์⁽²⁷⁾ ส่วนอาการผื่นตึงแข็งของผิวหนัง (sclerodermatous skin change) ส่วนใหญ่มักดีขึ้นในระหว่างตั้งครรภ์ แต่จะรุนแรงขึ้นหลังคลอดได้⁽¹⁰⁶⁾

➤ ผลของโรคผิวหนังแข็งต่อการตั้งครรภ์

มีข้อมูลจาก tertiary center ว่า สัมพันธ์กับอัตราการแท้งบุตรที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการตั้งครรภ์ปกติ โดยพบร้อยละ 15 และร้อยละ 10 ตามลำดับ^(106, 109, 110) กลุ่มที่เป็น diffuse skin type มีอัตราการแท้งเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่เป็น limited skin type⁽¹⁰⁶⁾ จากการศึกษาในอเมริกาเหนือ⁽¹¹¹⁾ ในผู้ป่วยโรคผิวหนังแข็งที่ตั้งครรภ์จำนวน 508 คน พบอัตราการเกิดทารกโตช้าในครรภ์เพิ่มขึ้น 3.7 เท่า เมื่อเทียบกับการตั้งครรภ์ในประชากรทั่วไป และเพิ่มอัตราการเกิดครรภ์เป็นพิษในมารดาสูงกว่าครรภ์ทั่วไป 3.7 เท่า นอกจากนี้ยังพบอัตราการคลอดก่อนกำหนดมากขึ้นเป็นร้อยละ 11 - 39⁽¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾ พบทารกน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ร้อยละ 6 - 50^(110, 111)

ก่อนการตั้งครรภ์จึงควรประเมินชนิดของโรค ระยะเวลาที่เป็นโรค อวัยวะที่เกี่ยวข้อง และความรุนแรงของโรคในแต่ละระบบ เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในขณะตั้งครรภ์ ซึ่งอาจให้ผลการตั้งครรภ์ที่ไม่ดีและเพิ่มอัตราตายในมารดาได้ ปัจจัยเสี่ยง^(107, 108) ได้แก่ rapid progressive diffuse skin involvement, severe cardiomyopathy (Ejection Fraction <30%), pulmonary arterial hypertension, severe restrictive lung disease (FVC < 50%) และ renal insufficiency

โรคหลอดเลือดอักเสบปฐมภูมิ (primary vasculitides) กับการตั้งครรภ์

ความรู้และข้อมูลของโรคหลอดเลือดอักเสบกับการตั้งครรภ์มีน้อยมาก เนื่องจากโรคมีความซุกต่ำและส่วนใหญ่ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ได้อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ ข้อมูลที่มีส่วนใหญ่ได้จากการรายงานผู้ป่วย

1. Takayasu's arteritis กับการตั้งครรภ์

เป็นโรคหลอดเลือดอักเสบปฐมภูมิที่พบบ่อยที่สุดในหญิงวัยเจริญพันธุ์ จึงมีรายงานในหญิงตั้งครรภ์มากที่สุดเมื่อเทียบกับโรคหลอดเลือดอักเสบปฐมภูมิอื่น

➤ ผลของการตั้งครรภ์ต่อโรค Takayasu's arteritis

ส่วนใหญ่ไม่ทำให้โรคกำเริบใหม่ (relapse) ระหว่างการตั้งครรภ์^(112, 113)

▶ ผลของโรค *Takayasu's arteritis* ต่อการตั้งครรภ์

จาก case series พบอัตราการแท้งเองร้อยละ 8 - 16^(112, 113) อัตราทารกตายในครรภ์ร้อยละ 20⁽¹¹²⁾ ในผู้ป่วยที่โรครุนแรงพบทารกโตช้าในครรภ์และคลอดก่อนกำหนด ร้อยละ 30 - 40⁽¹¹²⁻¹¹⁶⁾ พบภาวะแทรกซ้อนในมารดา ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ครรภ์เป็นพิษ หัวใจล้มเหลว ไตทำงานลดลง ตกเลือดหลังคลอด หลอดเลือดสมองตีบ และภาวะติดเชื้อ⁽²²⁾ มากกว่าการตั้งครรภ์ทั่วไป พบอัตราการตายของมารดาและอัตราการตายปริกำเนิดทารกมากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ severe aortic valvular disease, aortic aneurysm และ uncontrolled hypertension^(27,117) จึงควรคุมกำเนิดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ทุกราย⁽¹¹⁷⁾

2. *Polyarteritis nodosa (PAN)* กับการตั้งครรภ์

พบน้อยมากในหญิงตั้งครรภ์ ถ้าเป็นในขณะตั้งครรภ์ อาการและอาการแสดงทางคลินิกจะรุนแรงทำให้ผลการตั้งครรภ์ไม่ดีรวมทั้งมารดามีโอกาสเสียชีวิตได้^(118, 119) แต่ถ้าเป็นอยู่เดิมและโรคสงบแล้ว (remission) สามารถตั้งครรภ์ได้อย่างปลอดภัยโดยโรคมักไม่กำเริบใหม่ หรือหากกำเริบขึ้นในขณะตั้งครรภ์มักเป็นเพียงเล็กน้อย ได้แก่ cutaneous PAN^(120, 121)

3. *Wegener's granulomatosis (WG)* กับการตั้งครรภ์

หากตั้งครรภ์ในขณะที่โรคอยู่ในระยะสงบ พบภาวะแทรกซ้อนหรือโรคกำเริบใหม่ร้อยละ 25⁽¹²⁰⁾ โดยมักกำเริบใหม่ในช่วงไตรมาสแรกหรือไตรมาสที่สองและหลังคลอด⁽¹²¹⁾ ส่วนผลของโรคต่อการตั้งครรภ์ พบอัตราการคลอดก่อนกำหนดร้อยละ 28 - 41⁽¹²²⁻¹²⁵⁾

4. *Churge-Strauss syndrome (CSS)* กับการตั้งครรภ์

การตั้งครรภ์สัมพันธ์กับการกำเริบของโรคในระหว่างตั้งครรภ์และหลังคลอด⁽¹²¹⁾ มีรายงานพบความเสี่ยงต่อการเกิดหอบหืดที่ควบคุมยากขึ้น และอาการทางหัวใจเดิมที่เป็นมากขึ้นร้อยละ 25 - 50 ของผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ โดยเฉพาะในช่วงสัปดาห์สุดท้ายก่อนคลอดและช่วงหลังคลอด^(122, 126) สำหรับผลของโรคต่อการตั้งครรภ์ส่วนใหญ่ให้ผลการตั้งครรภ์ที่ดี พบอัตราการคลอดครบกำหนดมากกว่าร้อยละ 80⁽¹²⁵⁾

5. *Microscopic polyangiitis (MPA)* กับการตั้งครรภ์

พบน้อยมากในหญิงตั้งครรภ์ มีรายงานพบ Anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA) และ anti-myeloperoxidase antibodies (anti-MPO) จากมารดาสามารถผ่านรกและทำให้เกิด transient pulmonary-renal syndrome ในทารกได้^(127, 128)

6. *Behcet' disease* กับการตั้งครรภ์

พบความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันเพิ่มมากขึ้น ซึ่งเป็นผลจากการตั้งครรภ์และโรคร่วมกัน⁽²⁷⁾ และมีรายงานการเกิด central venous thrombosis หนึ่งที่ผู้ป่วยได้รับ heparin ทางหลอดเลือดดำอยู่ ส่วนผลของโรคต่อการตั้งครรภ์จากผลการศึกษาย้อนหลัง^(125, 129) ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อผลการคลอดของทารก ไม่มีรายงานอัตราการตายปริกำเนิดและความพิการของทารก รวมทั้งการเกิดครรภ์เป็นพิษ (pre-eclampsia) ในมารดา แต่จากผลศึกษาแบบ case-control⁽¹³⁰⁾ ในผู้ป่วย Behcet's disease ที่ตั้งครรภ์จำนวน 135 คน พบอัตราการแท้งเองร้อยละ 20

7. *Sjogren's syndrome* กับการตั้งครรภ์

มีข้อมูลในหญิงตั้งครรภ์น้อยมากเนื่องจากส่วนใหญ่โรคนี้พบในหญิงหลังวัยเจริญพันธุ์ ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อทารกในครรภ์คือ anti-Ro/SSA และ/หรือ anti-La/SSB ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิด

neonatal lupus syndrome เช่นเดียวกับใน SLE พบว่า ถ้าโรคควบคุมได้ดีในช่วงตั้งครรภ์ ผลการตั้งครรภ์มักจะดี⁽¹³¹⁾ อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่า เพิ่มอัตราการแท้งและทารกตายคลอดเมื่อเทียบกับครรภ์ปกติ 2 เท่า โดยไม่สัมพันธ์กับ anti-Ro/La หรือ antiphospholipid antibodies^(131,132) แต่ไม่เพิ่มอัตราการคลอดก่อนกำหนด⁽¹³³⁾

โรคกล้ามเนื้ออักเสบ (Inflammatory myopathy) กับการตั้งครรภ์

เนื่องจากมักพบใน 2 ช่วงอายุ คืออายุระหว่าง 9 - 16 ปี และอายุมากกว่า 45 ปีขึ้นไป การตั้งครรภ์ในผู้ป่วยโรคนี้จึงพบได้น้อยมาก ข้อมูลส่วนใหญ่ได้มาจากรายงานผู้ป่วยและรายงานการศึกษาย้อนหลัง ผลการตั้งครรภ์และการคลอดขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคในขณะนั้นเป็นหลัก^(134,135) กลุ่ม juvenile dermatomyositis ให้ผลการคลอดที่ดีกว่า adult form โดยพบอัตราการคลอดครบกำหนดร้อยละ 70 และร้อยละ 50 ตามลำดับ⁽¹³⁴⁻¹³⁷⁾

การกำเริบของโรคขณะตั้งครรภ์ เพิ่มความเสี่ยงของ fetal loss เป็นร้อยละ 43 เมื่อเทียบกับร้อยละ 13 ในกลุ่มที่โรคควบคุมได้ พบภาวะทารกโตช้าในครรภ์และการคลอดก่อนกำหนดร้อยละ 33 ในกลุ่มที่โรคกำเริบด้วย⁽¹³⁵⁾ แต่ถ้าเริ่มมีอาการของโรคในขณะตั้งครรภ์พบ fetal loss ร้อยละ 50 และอัตราการคลอดก่อนกำหนดร้อยละ 20^(136, 138)

สรุปผลกระทบของโรครูมาติกต่างๆ กับการตั้งครรภ์ต่อภาวะแทรกซ้อนทั้งในมารดาและทารก แสดงในตารางที่ 3 และตารางที่ 4 ตามลำดับ

ตารางที่ 3 สรุปผลกระทบของการตั้งครรภ์ในโรครูมาติกต่างๆ ต่อภาวะแทรกซ้อนในมารดา (ดัดแปลงจาก Gayed M และคณะ⁽¹⁾, Lockshin MD และคณะ⁽¹³⁹⁾)

Rheumatic disease	Maternal complications
SLE	Flare during pregnancy and postpartum Hypertension Pre-eclampsia HELLP
Antiphospholipid syndrome	Thrombosis Pre-eclampsia/eclampsia HELLP Thrombocytopenia
Rheumatoid arthritis and other arthritides	Postpartum flare New onset RA post pregnancy
Systemic sclerosis	Deterioration in pulmonary hypertension Mallory Weiss tear Renal crisis Postpartum flare
Vasculitis Takayasu's arteritis	Flare during pregnancy and postpartum Hypertension Congestive heart failure Renal impairment Pre-eclampsia Sepsis
Polyarteritis nodosa, WG,CSS,MPA Behcet's disease	Flare during pregnancy and postpartum Thrombosis
Sjogren syndrome Inflammatory myopathy	Flare during pregnancy and postpartum Flare during pregnancy and postpartum Flare during pregnancy and postpartum

SLE-Systemic lupus erythematosus; WG-Wegener's granulomatosis; CSS-Churge-Strauss syndrome; MPA-Microscopic polyangiitis

ตารางที่ 4 สรุปผลกระทบของการตั้งครรภ์ในโรครุมตติกต่างๆ ต่อภาวะแทรกซ้อนในทารก (ตัดแปลงจาก Gayed M และคณะ⁽¹⁾, Carvalheiras G และคณะ⁽⁶¹⁾, Lockshin MD และคณะ⁽¹³⁹⁾)

Diseases	Miscarriage	Stillbirth	Premature birth	IUGR/SGA	NLE
SLE	++	++	+++	++	+++
Antiphospholipid syndrome	+++	+++	+++	++	NA
Rheumatoid arthritis and other arthritides	-	-	+	+	NA
Systemic sclerosis	+	+	++	++	NA
Vasculitis					
Takayasu's arteritis	++	++	++	++	NA
Polyarteritis nodosa	++	++	+++	NA	NA
WG	+	+	++	NA	NA
CSS	+	+	+++	++	NA
Behcet's disease	+	+	+	NA	NA
Sjogren syndrome	+	+	-	+	+++
Inflammatory myopathy	++	+++	++	++	NA

(+++) very high risk; (++) high risk; (+) low risk ; (-) no difference to the general population; NA-Not available data; IUGR-intrauterine growth retardation; SGA-small for gestational age; NLE-neonatal lupus erythematosus; SLE-Systemic lupus erythematosus; WG-Wegener's granulomatosis; CSS- Churge-Strauss syndrome

การใช้ยาต้านรูมาตติกขณะตั้งครรภ์และให้นมบุตร

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

ส่วนใหญ่จัดอยู่ใน FDA category B สามารถใช้ได้ในช่วงไตรมาสที่หนึ่งและสองของการตั้งครรภ์ โดยไม่พบการเกิดทารกผิดปกติหรือพิการ แม้จะมีรายงานว่าอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการแท้งในไตรมาสแรก (Odd ratio = 1.8, 95% CI 1.0 - 3.2)⁽¹⁴⁰⁾ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้ในช่วง 8 สัปดาห์ก่อนคลอด เนื่องจากยาออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง prostaglandin และการเกาะกลุ่มกันของเกร็ดเลือด (platelet aggregation) ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกผิดปกติโดยเฉพาะในสมองของทารก รวมทั้งอาจทำให้เกิด premature closure of ductus arteriosus และภาวะน้ำคร่ำน้อย (oligohydramnios) จากการลดลงของเลือดที่มาเลี้ยงไตของทารกในครรภ์จึงจัดอยู่ใน FDA category C ในช่วงอายุครรภ์มากกว่า 30 - 32 สัปดาห์ ยกเว้นการใช้ aspirin ขนาดต่ำ (น้อยกว่า 100 มก./วัน) จะไม่เพิ่มผลข้างเคียงดังกล่าว⁽¹¹⁾ ส่วนการใช้ COX-2 selective inhibitors ในหญิงตั้งครรภ์ยังมีข้อมูลจำกัดจึงจัดอยู่ใน FDA category C โดยทั่วไปแนะนำให้เลือก NSAIDs ชนิดที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น และใช้ในขนาดต่ำที่สุดที่ได้ผล

ยาในกลุ่มนี้ผ่านทางน้ำนมในปริมาณเล็กน้อย⁽¹¹⁾ สามารถใช้ในหญิงให้นมบุตรได้ โดยให้นมบุตรก่อนกินยาจะปลอดภัยที่สุด

► Glucocorticoids

Prednisolone และ methylprednisolone สามารถผ่านรกได้แต่จะถูกเปลี่ยนโดยเอนไซม์ 11-β-hydroxysteroid dehydrogenase ในรกให้กลายเป็น inactive form เหลือยาที่เป็น active form ไปยังทารกน้อยกว่าร้อยละ 10 ของขนาดยาที่ให้ในมารดา⁽¹⁴¹⁾ ซึ่งไม่มีผลต่อทารก ส่วน

betamethasone และ dexamethasone จะไม่ถูกเปลี่ยนโดยเอนไซม์ดังกล่าว จึงสามารถผ่านไปยังทารกได้เกือบทั้งหมด Prednisolone จัดอยู่ใน FDA category B ส่วน glucocorticoids ชนิดอื่นๆ จัดอยู่ใน category C

ข้อมูลจาก case control, prospective และ meta-analysis พบว่า การได้รับ prednisolone หรือ hydrocortisone ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเพดานโหว่ของทารกมากกว่าคนที่ไม่ได้รับยา 3 - 4 เท่า⁽¹⁴²⁻¹⁴⁴⁾ แต่การเกิดเพดานโหว่ของทารกในประชากรทั่วไปพบได้ประมาณร้อยละ 0.1 ซึ่งถือว่าน้อยมาก⁽¹¹⁾ มีรายงานผู้ป่วยพบการเกิดต่อกระดูก และ adrenal insufficiency ในทารกที่มารดาได้รับ steroid ในขนาดสูง นอกจากนี้การได้รับ glucocorticoids อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์ (premature rupture of membrane) และทารกโตช้าในครรภ์^(104,145) ผลของยาต่อมารดาพบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความดันโลหิตสูง (pregnancy induced hypertension) ครรภ์เป็นพิษ เบาหวาน (gestational diabetes) ภาวะถุงน้ำและติดเชื้อง่าย

Glucocorticoids ผ่านน้ำนมได้เล็กน้อย ประมาณร้อยละ 5 ของปริมาณยาในมารดา⁽¹¹⁾ จึงสามารถใช้ในหญิงให้นมบุตรได้ โดยไม่ควรเกิน 20 มก./วัน ถ้าใช้ในขนาดสูงกว่านี้ควรให้นมบุตรหลังกินยาไปแล้วอย่างน้อย 4 ชั่วโมง

▶ **Antimalarial drugs**

ในสัตว์ทดลอง พบว่าการให้ chloroquine ขนาดสูง 250 - 1,500 มก./กก. ทำให้เกิดความผิดปกติของตัวอ่อนโดยเฉพาะตาและหูชั้นใน พบความผิดปกตินี้ถึงร้อยละ 45 ในสัตว์ทดลองที่ได้ยาในขนาด 1,000 มก./กก. ข้อมูลในคนพบว่า chloroquine และ hydroxychloroquine สามารถผ่านรกได้ และมีรายงานการเกิดความผิดปกติของหูชั้นในของทารกที่มารดาได้รับ chloroquine ขนาด 500 มก./วัน ซึ่งเป็นขนาดสูงกว่าขนาดที่แนะนำ⁽¹¹⁾ จึงจัดอยู่ใน FDA category C

อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลจากหลายการศึกษา⁽¹⁴⁶⁻¹⁵⁰⁾ พบว่าการให้ chloroquine ขนาด 250 มก./วัน หรือ hydroxychloroquine ขนาด 200 - 400 มก./วัน แก่หญิงตั้งครรภ์ในช่วงไตรมาสแรกไม่เพิ่มความผิดปกติและความพิการของทารกทั้งในเรื่องการมองเห็น การได้ยิน และการนำไฟฟ้าหัวใจ ข้อมูลจาก systematic review^(151, 152) พบว่า hydroxychloroquine ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติและความพิการของทารก รวมทั้งไม่เพิ่มอัตราการแท้ง การตายคลอด และการคลอดก่อนกำหนด แต่พบว่าการหยุดยา antimalarial drugs ในขณะตั้งครรภ์ทำให้โรคลูปัสกำเริบมากขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่หยุดยา^(17,25,153) ดังนั้นสามารถใช้ยากลุ่มนี้ในขณะตั้งครรภ์เพื่อควบคุมอาการได้ และไม่จำเป็นต้องหยุดยาในขณะตั้งครรภ์เพื่อป้องกันไม่ให้โรคกำเริบใหม่ในขณะตั้งครรภ์

ยากลุ่มนี้ผ่านน้ำนมได้เล็กน้อย จากการศึกษาติดตามในทารกที่เลี้ยงด้วยนมมารดาที่ได้รับยานี้จนอายุ 4 ขวบ มีการมองเห็น การได้ยิน การนำไฟฟ้าหัวใจ การเจริญเติบโตและพัฒนาการอยู่ในเกณฑ์ปกติ⁽¹¹⁾ สามารถให้ได้อย่างปลอดภัยในหญิงให้นมบุตร

▶ **Sulfasalazine**

จัดอยู่ใน FDA category B ไม่มีผล teratogenic effect ทั้งในสัตว์ทดลองและในคนสามารถใช้ในหญิงตั้งครรภ์ได้ ข้อมูลจากหลายการศึกษาในผู้ป่วยโรคลำไส้อักเสบ (inflammatory

bowel diseases) ที่ได้รับยานี้ในระหว่างการตั้งครรภ์⁽¹⁵⁴⁻¹⁵⁶⁾ พบว่าไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดทารกผิดปกติหรือพิการ รวมทั้งการแท้ง การตายคลอด การคลอดก่อนกำหนด และทารกน้ำหนักน้อยเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป อย่างไรก็ตามในทางทฤษฎี metabolite ของ sulfasalazine จะแย่ง bilirubin จับกับ albumin จึงอาจทำให้เกิด kernicterus ในทารกได้หากได้รับยาในช่วงไตรมาสที่สามหรือใกล้คลอดแต่ยังไม่พบรายงานผู้ป่วยจริง⁽¹¹⁾ มีรายงานเพิ่มอุบัติการณ์การเกิด neural tube defect ปากแหว่งและความผิดปกติของหัวใจในทารก⁽⁹²⁾ นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้ป่วยพบการเกิด aplastic anemia และ severe neutropenia ในทารกที่มารดาได้รับ sulfasalazine ในขนาด 3 กรัม/วัน⁽¹¹⁾ จึงควรใช้ยาในขนาดไม่เกิน 2 กรัม/วัน และให้ folic acid ทดแทนตั้งแต่ระยะก่อนตั้งครรภ์ไปจนตลอดการตั้งครรภ์เพื่อป้องกันผลข้างเคียงดังกล่าว

สำหรับหญิงให้นมบุตรที่ได้รับยานี้ โดยทั่วไปสามารถให้นมได้อย่างปลอดภัยในทารกที่คลอดครบกำหนดและสุขภาพแข็งแรง พบว่ายาสสามารถผ่านน้ำนมได้ร้อยละ 30- 60 ของระดับยาในมารดาแต่เป็น inactive form มีรายงานการเกิดผื่น ท้องเสียและถ่ายอุจจาระเป็นเลือดในทารกที่เลี้ยงด้วยนมมารดาที่ได้รับยานี้⁽¹¹⁾ ควรหลีกเลี่ยงการให้นมบุตรกรณีทารกคลอดก่อนกำหนด มีภาวะเจ็บป่วย ตัวเหลือง หรือ G6PD-deficiency⁽¹⁵⁷⁾

▶ **Methotrexate**

จัดอยู่ใน FDA category X ห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์ มีหลักฐานว่าทำให้เกิด teratogenic effect ทั้งในสัตว์ทดลองและในคน ทำให้เกิดความพิการของทารกหลายอวัยวะเรียกว่า Aminopterin syndrome ได้แก่ ระบบประสาทส่วนกลาง (hydrocephalus, anencephaly, meningoencephalopathy) ใบหน้า (cleft palate, low set ear, micrognathia) แขนขา (congenital stenosis of long bone, delay ossification)^(158,159) โดยเฉพาะถ้าได้ยาในช่วงอายุครรภ์ 8 - 10 สัปดาห์ และขนาดยามากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์⁽¹⁶⁰⁾ สำหรับการได้รับยาในไตรมาสที่สองและสาม จะมีโอกาสเกิดความพิการของทารกร้อยละ 5 - 10 แต่อย่างไรก็ตามถือเป็นข้อห้ามของการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์ จึงต้องแนะนำการคุมกำเนิดในหญิงและชายที่ได้รับยานี้ และควรหยุดยาอย่างน้อย 3 - 6 เดือนก่อนการมีบุตร⁽¹⁶¹⁾ และให้ folic acid ทดแทนให้เพียงพอตั้งแต่ช่วงก่อนการตั้งครรภ์และตลอดการตั้งครรภ์

ยาขับผ่านทางน้ำนมได้ในปริมาณเล็กน้อย แต่สามารถสะสมในเนื้อเยื่อของทารกได้ จึงห้ามใช้ในหญิงที่ให้นมบุตร

▶ **Leflunomide**

จัดอยู่ใน FDA category X มีข้อมูลในสัตว์ทดลองว่าทำให้เกิดความพิการของระบบประสาทส่วนกลางและกระดูกของตัวอ่อน ส่วนในคนแม้ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนเพียงพอ แต่มีรายงานผู้ป่วยที่ได้รับยา leflunomide ระหว่างการตั้งครรภ์คลอดทารกที่มีสมองพิการ (cerebral palsy) และตาบอด⁽¹⁶²⁾ จึงห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์ ยาสามารถสะสมอยู่ใน serum ได้นานถึง 2 ปี เนื่องจากมี enterohepatic circulation จึงต้องคุมกำเนิดหลังหยุดยาอย่างน้อย 2 ปี จึงจะตั้งครรภ์ได้ ในทางปฏิบัติหากผู้ป่วยต้องการตั้งครรภ์ก่อน แนะนำให้เร่งการขับยาออกด้วยการรับประทาน cholestyramine ครั้งละ 8 กรัม วันละ 3 ครั้ง นาน 11 วัน หรือ activated charcoal วันละ 50 กรัม นาน 11 วัน และรออย่างน้อย 3

menstrual circles ก่อนจึงหยุดคุมกำเนิดและตั้งครรภ์ได้⁽¹⁶³⁾ สำหรับชายที่ต้องการมีบุตร แนะนำให้หยุดยาและเว้นการขับยาออกเช่นเดียวกับหญิงดังกล่าวข้างต้น

ไม่มีข้อมูลการขับยาออกทางน้ำนม จึงไม่ควรใช้ในหญิงให้นมบุตร⁽¹¹⁾

▶ **Azathioprine**

จัดอยู่ใน FDA category D มีหลักฐานว่าทำให้เกิดความผิดปกติและพิการของตัวอ่อนในสัตว์ทดลอง ได้แก่ เพดานโหว่, hydrocephalus และความผิดปกติของกระดูก แต่ไม่มีข้อมูล teratogenic effect ที่เพียงพอในคน จากการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตและโรคลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel diseases) ที่ได้รับยานี้ในระหว่างตั้งครรภ์ พบว่าการเกิดทารกผิดปกติและภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์ไม่แตกต่างจากประชากรทั่วไป^(154,164) โดยมีรายงานการกดไขกระดูก เม็ดเลือดขาวต่ำ ชั่วคราวและการติดเชื้อ CMV เพิ่มมากขึ้นในทารกแรกเกิดที่มารดาได้รับ azathioprine ในขนาดมากกว่า 2 มก./กก./วัน⁽¹¹⁾ ดังนั้นสามารถให้ยานี้แก่หญิงตั้งครรภ์ได้หากจำเป็นหรือมีข้อบ่งชี้ในขนาดไม่เกิน 2 มก./กก./วัน

ยาสามารถผ่านทางน้ำนมได้ในปริมาณร้อยละ 0.1 ของปริมาณยาในมารดา แต่ไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงให้นมบุตรเพราะในทางทฤษฎีอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการกดภูมิคุ้มกัน การก่อมะเร็งและรบกวนการเจริญเติบโตของทารกได้⁽¹¹⁾

▶ **Cyclophosphamide**

เป็น alkylating agent จัดอยู่ใน FDA category D มีฤทธิ์ teratogenic effect ในสัตว์ทดลองทุกชนิด ทำให้เกิดความผิดปกติและความพิการของสมอง ใบหน้าและแขนขา⁽¹¹⁾ ในคนทำให้เกิดความพิการของทารก เรียกว่า cyclophosphamide embryopathy ทำให้น้ำหนักตัวน้อย พัฒนาการช้า กระโหลกศีรษะผิดปกติ (craniosynostosis) เปลือกตาติดกัน (blepharophymosis) จมูกแบน (flat nasal bridge) หูชั้นนอกผิดปกติ และนิ้วกุด⁽¹⁶⁵⁾ ห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์โดยเฉพาะในไตรมาสแรก และควรหยุดยาอย่างน้อย 3 เดือนก่อนจึงจะตั้งครรภ์ได้

ยาขับผ่านทางน้ำนม มีรายงานการกดไขกระดูกในทารกที่เลี้ยงด้วยนมมารดาที่ได้รับยานี้⁽¹⁶⁶⁾ จึงไม่ควรใช้ในหญิงให้นมบุตร

▶ **Chlorambucil**

เป็น alkylating agent เช่นเดียวกับ cyclophosphamide จัดอยู่ใน FDA category D ในสัตว์ทดลองพบความผิดปกติของกระดูกและไต^(167, 168) ในคนมีรายงานเกิดไตฝ่อ (renal agenesis) ในทารก⁽¹⁶⁹⁾ ห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร เพราะไม่มีข้อมูลการขับยาทางน้ำนม

▶ **Cyclosporine A และ tacrolimus**

จัดอยู่ใน FDA category C ข้อมูลในสัตว์ทดลองพบ embryotoxic effect หากใช้ขนาดสูง 25 - 100 มก./กก./วัน แต่ไม่พบความผิดปกติของตัวอ่อนในขนาด 10 มก./กก./วัน⁽¹¹⁾ สำหรับข้อมูลในคนซึ่งส่วนใหญ่ได้จากผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ พบว่าไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการแท้งบุตรและทารกผิดปกติในครรภ์เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป^(170, 171) แต่มีรายงานว่าเพิ่มอัตราการคลอดก่อนกำหนดและทารกน้ำหนักน้อยกว่าอายุครรภ์ ซึ่งน่าจะสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคในมารดามากกว่าการได้รับ

ยา⁽¹¹⁾ สามารถให้ได้ในหญิงตั้งครรภ์ถ้าจำเป็นหรือมีข้อบ่งชี้ โดยควรติดตามความดันโลหิตและการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด

ยาถูกขับออกทางน้ำนม ไม่ควรใช้ในหญิงให้นมบุตร

▶ *Mycophenolate mofetil (MMF)*

จัดอยู่ใน FDA category D มีรายงานว่า เพิ่มอัตราการแท้งบุตรในไตรมาสแรก และพบความผิดปกติและพิการแต่กำเนิดของทารกหลายอวัยวะ ได้แก่ ปากแหว่ง เพดานโหว่ ความผิดปกติของใบหน้า หู ปลายแขนขา หัวใจ หลอดอาหารและไต⁽¹⁷²⁻¹⁷⁴⁾ ห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์และควรหยุดยาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ก่อนการตั้งครรภ์ เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตยาว⁽¹⁷⁵⁾

ไม่ควรใช้ในหญิงให้นมบุตร เพราะไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการขับยาทางน้ำนม และความปลอดภัยของยาต่อทารก⁽¹¹⁾

▶ *Intravenous immunoglobulin (IVIg)*

จัดอยู่ใน FDA category C ไม่มีข้อมูลความผิดปกติของตัวอ่อนในสัตว์ทดลอง ในคนพบว่าสามารถผ่านรกได้ในช่วงไตรมาสที่สองและมากที่สุดไนไตรมาสที่สาม ยังไม่มีรายงานผลข้างเคียงต่อทารกในครรภ์ และยังไม่มีข้อมูลในหญิงให้นมบุตร⁽¹¹⁾

สารชีวภาพ (Biologic agents)

▶ *Tumor necrosis factor alpha antagonist (Anti-TNF- α agents)*

อาจแบ่งยาได้เป็น 2 กลุ่ม คือ monoclonal antibodies ได้แก่ Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certulizumab และกลุ่ม fusion proteins ได้แก่ Etanercept โดยยาในกลุ่ม monoclonal antibodies ผ่านรกได้มากกว่ากลุ่ม fusion proteins⁽¹⁷⁶⁾ ปัจจุบันยาในกลุ่มนี้ที่มีรายงานการใช้ในหญิงตั้งครรภ์มี 3 ชนิด คือ Infliximab, Etanercept และ Adalimumab ซึ่งจัดอยู่ใน FDA category B ส่วนข้อมูลของ Golimumab และ Certulizumab ยังมีน้อยมาก ในสัตว์ทดลองไม่พบหลักฐานของการเกิด embryotoxicity และ teratogenicity^(11,170) ในหญิงตั้งครรภ์ พบว่า Infliximab สามารถผ่านรกได้ในช่วงไตรมาสที่สองและสาม โดยตรวจพบระดับยาในทารกแรกเกิดเท่ากับระดับยาในมารดาและสามารถตรวจพบได้จนทารกอายุถึง 6 เดือน⁽¹⁷⁵⁾ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากหลายการศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรคลำไส้อักเสบ Crohn's disease ที่ได้รับยา infliximab ในช่วงระยะเวลา 3 เดือนก่อนการปฏิสนธิจนถึงช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ มีอัตราการแท้งบุตร และอัตราการคลอดก่อนกำหนดไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา นอกจากนี้ยังไม่พบความผิดปกติหรือความพิการแต่กำเนิดของทารกในครรภ์ด้วย^(175,177-179) ในกลุ่มผู้ป่วย rheumatoid arthritis และโรครูมาติกอื่นๆ พบว่า การใช้ Infliximab, Etanercept หรือ Adalimumab ในช่วงก่อนการตั้งครรภ์จนถึงเมื่อทราบว่าตั้งครรภ์แล้วหยุดยา (อายุครรภ์ไม่เกิน 12 สัปดาห์) ไม่พบความผิดปกติหรือความพิการแต่กำเนิดของทารก แต่พบว่าอัตราการแท้งและการคลอดก่อนกำหนดเพิ่มสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เคยได้รับยาเหล่านี้มาก่อน⁽¹⁸⁰⁻¹⁸⁴⁾ มีรายงานพบกลุ่มอาการความผิดปกติแต่กำเนิดหลายอวัยวะของทารกในมารดาที่ใช้ Infliximab และ Etanercept ขณะตั้งครรภ์ เรียกว่า VACTERL syndrome ได้แก่

Vertebral anomaly, Anal atresia, Cardiovascular anomaly, Tracheo-esophageal fistula, Esophageal atresia, Renal and Limb anomaly⁽¹⁸⁵⁾ อย่างไรก็ตามอัตราการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดนี้ไม่ได้มากกว่าอัตราการเกิดในประชากรทั่วไป และพบความผิดปกตินี้ในผู้ป่วย rheumatoid arthritis ที่ได้รับยา anti TNF- α ตั้งแต่ก่อนตั้งครรภ์และขณะตั้งครรภ์ทุกไตรมาส จึงไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าเกิดจาก anti TNF- α หรือไม่⁽¹⁸⁶⁻¹⁸⁸⁾ เนื่องจากไม่มีข้อมูลยืนยันความปลอดภัยที่มากพอ ผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่จึงแนะนำให้หยุดยาขึ้นก่อนการตั้งครรภ์หรือทันทีที่ตรวจพบว่าตั้งครรภ์ และไม่ควรรักษาในระหว่างตั้งครรภ์ แต่หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาขึ้นเพื่อควบคุมโรครูมาติกในมารดา ควรหยุดยาก่อนอายุครรภ์ 30 สัปดาห์ถ้าสามารถหยุดได้โดยเฉพาะยากกลุ่ม monoclonal antibodies เพราะมีรายงานการกดภูมิคุ้มกันของทารกในครรภ์⁽¹⁷⁶⁾

มีรายงานว่า Infliximab และ Etanercept สามารถผ่านน้ำนมได้ และยังไม่มีการศึกษาถึงผลของยานี้ในทารกที่ชัดเจน จึงไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในหญิงให้นมบุตร⁽¹¹⁾

▷ **Anakinra (IL-1 receptor antagonist)**

จัดอยู่ใน FDA category B ข้อมูลจากสัตว์ทดลองไม่เพิ่มอัตราการเกิดทารกผิดปกติ ไม่มีข้อมูลที่เพียงพอในหญิงตั้งครรภ์ จึงไม่ควรใช้เมื่อตั้งครรภ์ และหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในหญิงให้นมบุตร เพราะไม่มีข้อมูลความปลอดภัยของยานี้ในทารกที่เลี้ยงด้วยนมมารดา⁽⁸³⁾

▷ **Rituximab (anti CD20 monoclonal antibodies)**

ใช้ใน refractory rheumatoid arthritis และ SLE จัดอยู่ในกลุ่ม FDA category C มีรายงานการเกิด congenital malformation, reversible B cell depletion, lymphopenia และ neonatal infection ผู้ป่วยไม่ควรตั้งครรภ์ภายในระยะเวลา 6 - 12 เดือน หลังจากครั้งสุดท้ายที่ได้รับยานี้⁽¹⁸⁹⁻¹⁹¹⁾ ไม่มีข้อมูลยาในน้ำนม จึงไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงให้นมบุตร⁽¹⁹²⁾

▷ **Belimumab (anti-BLys monoclonal antibodies)**

จัดอยู่ในกลุ่ม FDA category C ไม่มีข้อมูลเพียงพอในหญิงตั้งครรภ์ แนะนำให้หยุดยาอย่างน้อย 4 เดือนก่อนการตั้งครรภ์⁽¹⁹³⁾

▷ **Abatacept (CTLA-4 inhibitors)**

พบว่าสามารถผ่านรกได้ แต่ไม่พบความผิดปกติหรือพิการแต่กำเนิดในสัตว์ทดลอง ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในคน จัดอยู่ในกลุ่ม FDA category C แนะนำให้หยุดยาอย่างน้อย 10 สัปดาห์ก่อนการตั้งครรภ์⁽¹⁹⁴⁾ ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการขับยาออกทางน้ำนม จึงไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงให้นมบุตร⁽¹⁹²⁾

▷ **Tocilizumab (anti IL-6 receptor monoclonal antibodies)**

มีรายงานว่าเพิ่มอัตราการแท้งและทารกผิดปกติในสัตว์ทดลองที่ได้รับยานี้ในขนาดที่สูงกว่าขนาดที่ใช้ในคนถึง 100 เท่า แต่ยังไม่มียางานความผิดปกติของทารกในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยาในขนาดปกติ⁽¹⁹⁵⁾ แนะนำให้หยุดยาอย่างน้อย 3 เดือนก่อนการตั้งครรภ์ และไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงให้นมบุตร เนื่องจากไม่มีข้อมูลเพียงพอ⁽¹⁹⁶⁾

ตารางที่ 5 สรุปการใช้ยาต้านรูมาติกต่างๆ ในขณะตั้งครรภ์และให้นมบุตร
(ตัดแปลงจาก Østensen M และคณะ^(11,175), Jain V และคณะ⁽¹¹⁴⁾)

Drug	FDA risk category	Risk assessment	Fetal outcome	During pregnancy	During lactation
NSAIDs	B/D			Allowed, but avoid	Allowed
COX-2 inhibitor	C			during 3 rd trimester	Avoid (no information is available)
Prednisolone	B	Safe at low dose	> 15 mg/day: preterm delivery, increased risk of oral cleft and palate	Allowed	Allowed
Chloroquine/hydroxychloroquine	C/C	Safe	None	Allowed	Allowed
Sulfasalazine	B	Safe (required folic acid supplement)	Increased of oral cleft and cardiovascular anomaly	Allowed	Allowed in healthy full term baby
Methotrexate	X	Contraindication	Congenital abnormalities (CNS, limb, palate) and IUGR	Stop 3 - 6 mo. before a planned pregnancy	Avoid
Leflunomide	X	Contraindication	Embriotoxic and teratogenic in animals	Stop ≥ 2 yr before a planned pregnancy or washout with cholestyramine	Avoid
Azathioprine	D	Safe (<2 mg/kg/day)	>2 mg/kg/day: depresses hematopoiesis	Allowed	Allowed
Cyclophosphamide/Chlorambucil	D/D	Contraindication	Growth defect, delayed development, craniofacial and limb defect	Stop ≥ 3mo before a planned pregnancy	Avoid
Cyclosporine A	C	Safe (<2.5mg/kg/day)	IUGR	Allowed	Allowed
Tracolumis	C	Safe	None	Allowed	Allowed
Mycophenolate mofetil	D	Contraindication	Congenital abnormalities (craniofacial, limb, CVS, CNS, renal)	Stop ≥ 6 wk before a planned pregnancy	Avoid
IVIg	C	Safe	Small for gestational age	Allowed	Allowed
Anti TNF-α	B	Apparent safe Not recommended	No evidence; insufficient data	Discontinuation at the moment of positive pregnancy test	Avoid (no information is available)
Anakinra	B	Apparent safe Not recommended	No evidence; insufficient data		Avoid (no information is available)
Rituximab	C	Not recommended	No evidence; insufficient data	Stop ≥ 6 - 12 mo before a planned pregnancy	Avoid (no information is available)
Berlimumab	C	Not recommended	No evidence; insufficient data	Stop ≥ 4 mo before a planned pregnancy	Avoid (no information is available)
Tocilizumab	C	Not recommended	No evidence; insufficient data	Stop ≥ 3 mo before a planned pregnancy	Avoid (no information is available)
Abatacept	C	Not recommended	No evidence; insufficient data	Stop ≥ 10 wk before a planned pregnancy	Avoid (no information is available)

บทสรุป

การตั้งครรภ์ในหญิงที่เป็นโรครูมาติกนั้นต้องอาศัยความร่วมมือกันระหว่างอายุรแพทย์และสูติแพทย์ ในการวางแผนและเตรียมการดูแลรักษาอย่างใกล้ชิดตั้งแต่ในระยะก่อนการตั้งครรภ์ ขณะตั้งครรภ์ จนถึงระยะหลังคลอด เพื่อให้ผลการตั้งครรภ์ที่ดีที่สุด ลดภาวะแทรกซ้อนให้น้อยที่สุด เกิดความปลอดภัยทั้งในมารดาและทารก ในระยะก่อนการตั้งครรภ์ควรควบคุมโรครูมาติกให้สงบก่อนอย่างน้อย 6 เดือน เพราะผลการตั้งครรภ์และการคลอดขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคในช่วงปฏิสนธิเป็นหลัก หากโรคสงบหรือควบคุมได้แล้วควรหยุดยาที่มีผลต่อทารกในครรภ์ก่อน หญิงโรครูมาติกที่วางแผนว่าจะตั้งครรภ์ไม่ควรมียาพิษสภาพของไต ภาวะความดันโลหิตสูงหรือภาวะความดันโลหิตสูงที่ยังควบคุมไม่ได้ ในขณะที่ตั้งครรภ์ ควรตรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอและเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ ได้แก่ การเกิดครรภ์เป็นพิษ การเกิดลิ่มเลือดอุดตัน และภาวะทารกโตช้าในครรภ์ ให้การดูแลรักษาอย่างทันทั่วทั้งที่และพิจารณาระยะเวลาของการคลอดที่เหมาะสมเพื่อไม่ให้เกิดแท้งหรือภาวะทารกตายในครรภ์ ในระยะหลังคลอด ควรแนะนำเกี่ยวกับยาที่ใช้ในกรณีให้นมบุตร การคุมกำเนิด และการกำเริบซ้ำของโรครูมาติกส่วนใหญ่ในระยะนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2007;46:1634-40.
2. Costa M, Colia D. Treating infertility in autoimmune patients. *Rheumatology*. 2008;47:iii38-41.
3. André M, Delèveaux I, Amoura Z, Corbi P, Courthaliac C, Aumaitre O, et al. Ovarian vein thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004;50(1):183-6.
4. Haga H, Gjesdal C, Irgens L, Ostensen M. Reproduction and gynaecological manifestations in women with primary Sjögren's syndrome: a case-control study. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(45-8).
5. Boumpas D, Austin H, Vaughan E, Yarboro C, Klippel J, Balow J. Risk of sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med*. 1993;119:366-9.
6. Harel S, C F, Poirot C. Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2011;96(11):1692-9.
7. Fatnoon N, Azarisman S, Zainal D. Prevalence and risk factors for menstrual disorders among systemic lupus erythematosus patients. *Singapore Med J*. 2008;49(5):413-8.
8. Somers E, Marder W, Christman G, Ognenovski V, McCune W. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2761-7.
9. Bellver J, Pellicer A. Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Fertil Steril*. 2009;92(6):1803-10.
10. Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaut P, Costedoat N, Lefebvre G, et al. Importance of planning ovulation induction therapy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a single center retrospective study of 21 cases and 114 cycles. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32:174-88.
11. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:209-27.
12. O'Morain C, Smethurst P, Dore CJ, Levi AJ. Reversible male infertility due to sulphasalazine : study in man and rat. *Gut*. 1984;25:1078-84.
13. Yuen S, Krizova A, Ouimet J, Pope J. Pregnancy Outcome in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is Improving : Results from a Case Control Study and Literature Review. *Open Rheumatol J*. 2008;2(89-98).
14. Andreoli L, Fredi M, Nalli C, Reggia R, Lojacono A, Motta M, et al. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2012;38:J197-208.
15. Doria A, Tincani A, Lockshin M. Challenges of lupus pregnancies. *Rheumatology*. 2008;47:iii9-iii12.
16. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest* 2011;41(6):672-8.
17. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3640.

18. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, Doria A, Moroni G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):519-25.
19. Rahman FZ, Rahman J, Al-Suleiman SA, Rahman MS. Pregnancy outcome in lupus nephropathy. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;271:222-6.
20. Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol*. 2005;32(9):1709-12.
21. Smyth A, Garovic V. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Minerva Urol Nefrol* 2009;61:457-74.
22. Arfaj AS, Khalil N. Pregnancy outcome in 396 pregnancies in patients with SLE in Saudi Arabia. *Lupus*. 2010;19:1665-73.
23. Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatol*. 2002;41:643-50.
24. Kitridou R, Goodwin T. The fetus in systemic lupus erythematosus. In: Wallace D, Hahn B, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 7 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1039-57.
25. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol* 2006;107:293-9.
26. Clark C, Spitzer K, Nadler J, Laskin C. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30(10):2127-32.
27. Gordon C. Pregnancy and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18(3):359-79.
28. Clowse M, Magder L, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum*. 2005;52:514-21.
29. Clowse MEB, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:127.e1-e6.
30. Chakravarty E, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:899-907.
31. Smyth A, Oliveira G, Lahr B, Bailey K, Norby S, Garovic V. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(11):2060-8.
32. Lee L. Neonatal lupus: clinical features and management. *Paediatr Drugs*. 2004;6:71-8.
33. Cimaz R, Spence D, Hornberger L, Silverman E. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J Pediatr* 2003;142:678-83.
34. Buyon J, Hiebert R, Copel J, Craft J, Friedman D, Katholi M, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1658-66.
35. Brucato A, Cimaz R, Caporali R, Ramoni V, J B. Pregnancy outcomes in patients with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40:27-41.
36. Eronen M, Sirén M, Ekblad H, Tikanoja T, Julkunen H, Paavilainen T. Short- and long-term outcome of children with congenital complete heart block diagnosed in utero or as a newborn. *Pediatrics* 2000;106:86-91.
37. Buyon J, Clancy R. Neonatal lupus syndromes. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:535-41.
38. Brucato A, Doria A, Frassi M, Castellino G, Franceschini F, Faden D, et al. Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: a prospective controlled study. *Lupus*. 2002;11:716-21.
39. Buyon JP, Clancy RM. Neonatal Lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*, 7th Edition Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
40. Friedman D, Llanos C, Izmirly P, Brock B, Byron J, Copel J, et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):1138-46.
41. Pisoni C, Brucato A, Ruffatti A, Espinosa G, Cervera R, Belmonte-Serrano M, et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum* 2010;62(4):1147-52.
42. Makino S, Yonemoto H, Itoh S, Takeda S. Effect of steroid administration and plasmapheresis to prevent fetal congenital heart block in patients with systemic lupus erythematosus and/or Sjögren's syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(9):1145-6.
43. Izmirly P, Kim M, Llanos C, Le P, Guerra M, Askanase A, et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro/SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1827-30.
44. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branch D, Brey R, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
45. James AH. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:277-85.
46. Thuong DLT, Tieulié N, Costedoat N, Andreu M-R, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis* 2005;64:273-8.

47. Gris J-C, Bouvier S, Molinari N, Galanaud J-P, Cochery-Nouvellon Ev, Mercier Er, et al. Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: the NOH-APS observational study. *Blood*. 2012;119(11):2624-32.
48. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado M, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus*. 2011;20:206-18.
49. Tektonidou M, Laskari K, Panagiotakos D, Moutsopoulos H. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2009;61:29-36.
50. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003;101:1827-32.
51. Pengo V, Biasiolo A, Pegorar C, Cucchini U, Noventa F, Iliceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemast*. 2005;93(6):1147-52.
52. Ruffatti A, Calligaro A, Hoxha A, Trevisanuto D, Ruffatti A, Gervasi M, et al. Laboratory and clinical features of pregnant women with antiphospholipid syndrome and neonatal outcome. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 302–07. 2010;62:302-7.
53. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8:237-42.
54. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2009;61(1):29-36.
55. Vashisht A, Regan L. Antiphospholipid syndrome in pregnancy — an update. *J R Coll Physicians Edinb*. 2005;35:337-9.
56. Bramham K, Hunt B, Germain S, Calatayud I, Khamashta M, Bewley S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010;19:58-64.
57. Cervera R, Piette J-C, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MaT, et al. Antiphospholipid Syndrome: Clinical and Immunologic Manifestations and Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1,000 Patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1019-27.
58. Carp H, Meroni P, Shoenfeld Y. Autoantibodies as predictors of pregnancy complications. *Rheumatology*. 2008;47:iii6-8.
59. Østensen M, Brucato A, Carp H, Chambers C, Dolhain R, Doria A, et al. Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2011;50:657-64.
60. Opatmy L, David M, Kahn S, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol*. 2006;33:2214-21.
61. Carvalheiras G, Faria R, Braga J, Vasconcelos C. Fetal outcome in autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2012;11:A520-30.
62. Mecacci F, Bianchi B, Pieralli A, Mangani B, Moretti A, Cioni R, et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus complicated by anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology*. 2009;48:246-9.
63. Cervera R, Khamashta M, Shoenfeld Y, Camps M, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: amulticentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1428-32.
64. Yasuda M TK, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86:555-9.
65. Polzin W, Kopelman J, Robinson R, Read J, Brady K. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 1991;78:1108-11.
66. Branch D, Silver R, Blackwell J. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome : an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol*. 1992;8:614-20.
67. Lima F, Khamashta M, Buchanan N, Kerslake S, Hunt B, Hughes G. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14:131-6.
68. Brahman K, Hunt B, Germain S, Calatayud I, Khamashta M, Bewley S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010;19:58-64.
69. Nodler J MS, Ledger EM, Nuwayhid BS, Mulla ZD. Elevated antiphospholipid antibody titers and adverse pregnancy outcomes: analysis of a population-based hospital dataset. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:11-8.
70. Clark E, Silver R, Branch D. Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome? . *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9(3):219-25.
71. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus*. 2008;17:416-20.
72. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498-509.
73. Carmona F, Font J, Azulay M. Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis. *Am J Reprod Immunol* 2001;46:274-79.

74. Bates S, Greer I, Palbinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 8th edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2008;133:844S-86S.
75. Silver R, MacGregor S, Sholl J, Hobart J, Neerhof M, Ragin A. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. Am J Obstet Gynecol. 1993;169:1411-7.
76. Cowchock F, Reece E, Balaban D, Branch D, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin. Am J Obstet Gynecol. 1992;166:1318-23.
77. Branch DW PA, Druzin M. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000;182:122-7.
78. Vaquero E, Lazzarin N, Valensise H. Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin. Am J Reprod Immunol. 2001;45:174-9.
79. Empson M, Lassere M, Craig J, J S. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant Cochrane Database Syst Rev. 2005;18:CD002859.
80. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos A-M, Vandvik PO. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:691S-736S.
81. Nelson J, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1997;23:195-212.
82. Ostensen M, Forger F, Nelson J, Schuhmacher A, Hebisch G, Villiger P. Pregnancy in patients with rheumatic disease: anti-inflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum. Ann Rheum Dis. 2005;64:839-44.
83. Golding A, Haque U, Giles J. Rheumatoid arthritis and reproduction. Rheum Dis Clin North Am 2007;33:319-43.
84. Hargreaves E. A survey of rheumatoid arthritis in West Cornwall; a report to the Empire Rheumatism Council. Ann Rheum Dis. 1958;17:61-75.
85. Oka M. Effect of pregnancy on the onset and course of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1953;12:227-9.
86. Klipple G, Cecere F. Rheumatoid arthritis and pregnancy. Rheum Dis Clin North Am. 1989;15:213-39.
87. Nelson J, Hughes K, Smith A, Nisperos B, Branchaud A, Hansen J. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. N Eng J Med. 1993;329:466-71.
88. Ostensen M, Aune B, Husby G. Effect of pregnancy and hormonal changes on the activity of rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1983;12:69-72.
89. Straub R, Buttgerit F, Cutolo M. Benefit of pregnancy in inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis. 2005;64:801.
90. Munoz-Valle J, Vazquez-Del M, Garcia-Iglesias T. T(H)1/T(H)2 cytokine profile, metalloprotease-9 activity and hormonal status in pregnant rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. Clin Exp Immunol. 2003;131:377-84.
91. Doria A, Ghirardello A, Iaccarino L. Pregnancy, cytokines, and disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2004;51:989-95.
92. Hazes JMW, Coulie PG, Geenen V, Vermeire Sv, Carbonnel F, Louis E, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy : evolution of disease activity and pathophysiological of drug use. Rheumatology. 2011;50:1955-68.
93. Brennan P, Silman A. Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1994;37:808.
94. Chikanza I, Petrou P, Chrousos G. Excessive and dysregulated secretion of prolactin in rheumatoid arthritis: immunopathogenetic and therapeutic implications. Br J Rheumatol 1993;32(455).
95. Barrett J, Brennan P, Fiddler M, Silman A. Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. Arthritis Rheum. 2000;43:1010.
96. Østensen M, Fuhrer L, Mathieu R, Seitz M, Villiger P. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. Ann Rheum Dis. 2004;63:1212-7.
97. Østensen M, Østensen H. Ankylosing spondylitis - the female aspect J Rheumatol. 1998;25:120-4.
98. Mitchell K, Kaul M, Clowse M. The management of rheumatic diseases in pregnancy. Scand J Rheumatol. 2010;39:99-108.
99. Reed S, Vollan T, Svec M. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington State. Maternal and Child Health Journal 2006;10:361-6.
100. Lin H, Chen S, Chen Y. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. Ann Rheum Dis 2010;69:715-7.
101. Wallenius M, Skomsvoll J, Irgens L. Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth. Arthritis Rheum. 2011;63:1534-42.
102. Nørgaard M, Larsson H, Pedersen L. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. Journal of Internal Medicine. 2010;268:329-37.
103. Barnabe C, Faris P, Quan H. Canadian Pregnancy Outcomes in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. Int J Rheumatol 2011;2011(345727).
104. de Man Y, Hazes J, van der Heide H, Willemsen S, de Groot C, Steegers E, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. Arthritis Rheum. 2009;60:3196-206.

105. Pisa F, Bovenzi M, Romeo L. Reproductive factors and the risk of scleroderma: an Italian case-control study. *Arthritis Rheum.* 2002;46:451-6.
106. Steen VD. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Obstet Gynecol.* 1999;94(1):15-20.
107. Steen VD. Pregnancy in Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33:345-58.
108. Lidar M. Pregnancy issues in scleroderma. *Autoimmun Rev.* 2012;11:A515-9.
109. Steen VD, Conte C, Day N, Ramsey-Goldman R, Medsger Jr T. Pregnancy in women with systemic sclerosis. 1989;32:151-7. *Arthritis Rheum.* 1989;32:151-7.
110. Chung L, Flyckt R, Colón I, Shah A, Druzin M, Chakravarty E. Outcome of pregnancies complicated by systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Lupus.* 2006;15(9):595-9.
111. Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol.* 2008;111:927-34.
112. Sharma BK, Jain S, Vasishta K. Outcome of pregnancy in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 2000;75(Suppl. 1):S159-S62.
113. Matsumura A, Moriwaki R, Numano F. Pregnancy in Takayasu arteritis from the view of internal medicine. *Heart Vessels Suppl.* 1992;7:120-4.
114. Jain V, Gordon C. Managing pregnancy in inflammatory rheumatological diseases. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:206.
115. Hernández-Pacheco JA, Estrada-Altamirano A, Valenzuela-Jirón A, Maya-Quiñones JL, Carvajal-Valencia JA, Chacón-Solís AR. Takayasu's arteritis in pregnancy: report seven cases. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79:143-51.
116. Doria A, Bajocchi G, Tonon M, Salvarani C. Pre-pregnancy counselling of patients with vasculitis. *Rheumatology.* 2008;47:13-5.
117. Mandal D, Mandal S, Dattaray C, Banerjee D, Ghosh P, Ghosh A, et al. Takayasu arteritis in pregnancy: an analysis from eastern India. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285:567-71.
118. Nagey DA, Fortier KJ, Linder J. Pregnancy complicated by periarteritis nodosa: induced abortion as an alternative. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:103-5.
119. Pitkin RM. Polyarteritis nodosa. *Clin Obstet Gynecol* 1983;26:579-83.
120. Pagnoux C, Le Guern V, Goffinet F, Diot E, Limal N, Pannier E, et al. Pregnancies in systemic necrotizing vasculitides: report on 12 women and their 20 pregnancies. *Rheumatology.* 2011;50:953-61.
121. Ramsey-Goldman R. The effect of pregnancy on the vasculitides. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1998;107:116-7.
122. Koukoura O, Mantas N, Linardakis H. Successful term pregnancy in a patient with Wegener's granulomatosis: case report and literature review. *Fertil Steril.* 2008;89:457.
123. Lima F, Buchanan N, Froes L. Pregnancy in granulomatous vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:604-6.
124. Auzary C, Le Thi Huong D, Wechsler B. Pregnancy in patients with Wegener's granulomatosis: report of five cases in three women. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:800-4.
125. Pagnoux C. Grosseesse et vascularites (Pregnancy and vasculitides). *Press Med.* 2008;37:1657-65.
126. Corradi D, Maestri R, Facchetti F. Postpartum Churg-Strauss syndrome with severe cardiac involvement: description of a case and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2009;28:739-43.
127. Bansal PJ, Tobin MC. Neonatal microscopic polyangiitis secondary to transfer of maternal myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody resulting in neonatal pulmonary hemorrhage and renal involvement. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93:398-401.
128. Silva F, Specks U, Sethi S. Successful pregnancy and delivery of a healthy newborn despite transplacental transfer of antimyeloperoxidase antibodies from a mother with microscopic polyangiitis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:542-5.
129. Marsal S, Falga C, Simeon CP. Behçet's disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheumatol* 1997;36:234-8.
130. Jadaon J, Shushan A, Ezra Y, Sela HY, Ozcan C, Rojansky N. Behçet's disease and pregnancy. *Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:939-44.
131. Siamopoulou-Mavridou A, Manoussakis MN, Mavridis AK, Moutsopoulos HM. Outcome of pregnancy in patients with autoimmune rheumatic disease before the disease onset. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:982-7.
132. Julkunen H, Kaaja R, Kurki P, Palosuo T, Friman C. Fetal outcome in women with primary Sjögren's syndrome. A retrospective case-control study. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:65-71.
133. Hussein SZ, Jacobsson LT, Lindquist PG, Theander E. Pregnancy and fetal outcome in women with primary Sjogren's syndrome compared with women in the general population: a nested case-control study. *Rheumatology.* 2011;50:1612-7.
134. Linardaki G, Cherouvim E, Goni G, Boki KA. Intravenous immunoglobulin treatment for pregnancy-associated dermatomyositis. *Rheumatol Int.* 2011;31:113-5.
135. Silva CA, Sultan SM, Isenberg DA. Pregnancy outcome in adult-onset idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology* 2003;42:1168-72.
136. de Man YA, Hazes JMW. Pregnancy in rheumatic diseases: an overview. 3rd ed. de Man YA, Hazes D, Woo P, Glass D, Breedveld F, editors: Oxford University Press; 2004.
137. Tincani A, Nuzzo M, Motta M, Zatti S, Lojacono A, Faden D. Autoimmunity and pregnancy: autoantibodies and pregnancy in rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:346-52.
138. Vánca A, Ponyi A, Constantin T, Zeher M, Dankó K. Pregnancy outcome in idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatol Int.* 2007;27:435-9.
139. Lockshin MD. Pregnancy and rheumatic disease. 15 ed. Koopman WJ, editor: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

-
140. Li D-K, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *Br Med J* 2003;327:368.
 141. Benediktsson R, Calder AA, Edwards CR, Seckl JR. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46(2):161-6.
 142. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Teratology*. 1999;86:242-4.
 143. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P. Contributors to the MADRE database: First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:963-70.
 144. Park-Wyllie L, Mazzotta , Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 2000;62:385-92.
 145. Bowden AP, Barrett JH, Fallow W, Silman AJ. Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight. *J Rheumatol*. 2001;28:355.
 146. Levy M, Buskila D, Gladman DD, Urowitz MB, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to chloroquine. *Am J Perinatol* 1991;8:174-8.
 147. Parke AL, B W. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;23:1715-8.
 148. Buchanan NMM, Toubi E, Khamashta KE, Lima F, Kerslake S, Hughes GRV. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:486-8.
 149. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DLT, Sebbough D, Wechsler B, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirtythree cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2003;48:3207-11.
 150. Borden MB, Parke AL. Antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus. Use in pregnancy. *Drug Safety*. 2001;24:1055-63.
 151. Sperber K, Hom C, Chao CP, Shapiro D, Ash J. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatr Rheumatol*. 2009;7:9.
 152. Abarientos C, Sperber K, Shapiro DL, Aronow WS, Chao CP, Ash JY. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and its safety in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(5):705-14.
 153. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:20-8.
 154. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004;99:656-61.
 155. Nørgard B, Pedersen L, Christensen LA, Sørensen HT. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1406-13.
 156. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008;25:271-5.
 157. Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics: The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001;108:776-89.
 158. Chapa JB, Hibbard JU, Weber EM, Abramowicz JS, Verp MS. Prenatal diagnosis of methotrexate embryopathy. *Obstet Gynecol*. 2003;101:1104-7.
 159. Buckley LM, Bullaboy CA, Leichtman L, Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheum* 1997;40:971.
 160. Lewden B, Vial T, Elefant E, Nelva A, Carlier P, Descotes J. Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: results of a French collaborative study. *J Rheumatol* 2004;31:2360-5.
 161. Marti'nez Lopez JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:678-84.
 162. Neville CE, McNally J. Maternal exposure to leflunomide associated with blindness and cerebral palsy. *Rheumatology*. 2007;46:1506.
 163. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:112-21.
 164. Alstead EM, Ritchie JK, Leonard-Jones JE, Farthing MJG. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1990;99:443-6.
 165. Enns GM, Roeder E, Chan RT, Ali-Khan CZ, Cox VA. Apparent cyclophosphamide embryopathy: a distinct phenotype? . *Am J Med Gen*. 1999;86:237-41.
 166. Durodola JI. Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: a case report. *J Nat Med Ass*. 1979;71:165-6.
 167. Brummett ES, Johnson EM. Morphological alterations in the developing fetal rat limb due to maternal injection of chlorambucil. . *Teratology*. 1979;20:279.
 168. Kavlock RJ, Rehnberg BF, Rogers EH. Chlorambucil induced congenital renal hypoplasia: effects on basal renal function in the developing rat. *Toxicology* 1986;40:247.
 169. Steege JF, Caldwell DS. Renal agenesis after first trimester exposure to chlorambucil. *South Med J*. 1980;73:1414.
-

170. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after CsA therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001;71:1051-5.
171. Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl*. 2006;12:1138-43.
172. Naqvi R, Noor H, Ambareen S. Outcome of pregnancy in renal allograft recipients: SIUT experience. *Transplant Proc*. 2006;38:2001-2.
173. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Mortiz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplant Proc*. 2006;82:1698-702.
174. Sebaaly ZE, Charpentier B, Snanoudi R. Fetal malformations associated with mycophenolate mofetil for lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2722.
175. Østensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology*. 2008;47(suppl 3):iii28-iii31.
176. Østensen M, Förger F. Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(3):293-8.
177. Vinet E, Pineau C, Gordon C, Clarke AE, Bernatsky S. Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2009;61(5):587-92.
178. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacob SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2385-92.
179. Lichtenstein GR, Cohen RD, Feagan BG, Sandbom WJ, Salzberg BA, Chen DM, et al. Safety of infliximab in Crohn's disease: data from the 5000 patient TREAT registry [abstract]. *Gastroenterology*. 2004;126:A54.
180. Cush JJ. Biological drug use: US perspectives on indications and monitoring. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 4):iv18-23.
181. Chambers CD, Johnson DL, Jones KL. Pregnancy outcome in women exposed to anti-TNF- α medications: the OTIS Rheumatoid Arthritis in Pregnancy Study [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2004;50Suppl S479.
182. Hyrich KL, Watson KD, Dixon WG, Silman AJ, Symmons DP. Pregnancy experience in women with rheumatic diseases exposed to biologic agents: results from the BSR biologic register [abstract]. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:S321.
183. Chambers CD, Johnson DL, Jones KL. Pregnancy outcome in women exposed to adalimumab: the OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. *Arthritis Rheum*. 2011;63 (Suppl 10):1874.
184. Verstappen SM, King Y, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:823-6.
185. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol*. 2009;36:635-41.
186. Koren G, Inoue M. Do tumor necrosis factor inhibitors cause malformations in humans? *J Rheumatol*. 2009;36:465-6.
187. Winger EE, Reed JL. Was risk properly assessed in Carter, et al. Safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy? *J Rheumatol*. 2009;36:2122-3.
188. Crijns HJ, Jentink J, Garne E. The distribution of congenital anomalies within the VACTERL association among tumor necrosis factor antagonist-exposed pregnancies is similar to the general population. *J Rheumatol*. 2011;38:1871.
189. Pham T, Fautrel B, Gottenberg JE, Goupille P, Hachulla E, Masson C, et al. Rituximab (MabThera) therapy and safety management. *Clinical tool guide*. *Joint Bone Spine* 2008;75(Suppl. 1):S1-99.
190. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011;117(5):1499-506.
191. Partlett R, Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatol Int*. 2010;31:445-9.
192. Ischer-Betz RE, Schneider M. Biologics during pregnancy and breast-feeding. *Z Rheumatol*. 2010;69:780-7.
193. Benlysta-(Belimumab). Package insert. USA: Human Genome Sciences and GlaxoSmithKline. 2011;March.
194. Østensen M, Förger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nature reviews Rheumatology* 2009;5:382-90.
195. Mahadevan U, Kane S. Use of infliximab in pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:219-20.
196. Pham T, Claudepierre P, Constantin A. Tocilizumab: therapy and safety management. *Joint Bone Spine*. 2010;77(Suppl. 1):S3-100.

โรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากยา (Drug-induced Myopathy)

บุษกร ดาราวรรณกุล *

ไพจิตร อัครนบดี **

สุมาภา ชัยอำนวย ***

พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิณ ****

บทนำ

โรคหรือความผิดปกติของกล้ามเนื้อที่เกิดจากยา อาจเกิดได้หลากหลายรูปแบบ โดยอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยก็มีความรุนแรงหลายระดับ ตั้งแต่ไม่มีอาการ มีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหรือเป็นตะคริวบ่อย ผู้ป่วยอาจมีกล้ามเนื้ออ่อนแรงเพียงเล็กน้อย หรืออาจรุนแรงจนเกิดภาวะ rhabdomyolysis การตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยโรคนี้อาจพบระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อในซีรัมสูงขึ้นโดยผู้ป่วยอาจจะมีอาการหรือไม่มีอาการก็ได้ ในปัจจุบันมียาจำนวนมากที่ก่อให้เกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อ โดยยาบางชนิดมีกลไกการเกิดโรคเฉพาะตัว ในขณะที่ยาบางชนิดอาจมีกลไกที่ก่อให้เกิดความผิดปกติได้หลายอย่างซึ่งอาจมีปัจจัยทางพันธุกรรมเข้ามาเกี่ยวข้อง

บทความนี้เป็นผลจากการรวบรวมข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันที่เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาชนิดต่างๆ โดยเฉพาะยาที่ก่อให้เกิดความผิดปกติต่อกล้ามเนื้อที่พบบ่อย เช่น กลุ่มยาลดระดับไขมันรวมทั้งแนวทางในการวินิจฉัย และการวางแผนการรักษาต่อไป

คำจำกัดความ

โรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากยา (drug-induced myopathy) หมายถึง อาการและอาการแสดงที่เกิดจากความผิดปกติของกล้ามเนื้อ เช่น กล้ามเนื้ออ่อนแรง ปวดกล้ามเนื้อ ระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อ Creatine Kinase (CK) สูงขึ้น หรือมีภาวะ myoglobinuria ที่เกิดในผู้ป่วยหลังจากได้รับยาบางชนิด โดยผู้ป่วยไม่มีโรคกล้ามเนื้อมาก่อน⁽¹⁾ สมาคมวิชาชีพ 2 แห่งและองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. Food and Drug Administration, US FDA) ได้ให้คำจำกัดความของอาการทางกล้ามเนื้อที่เกิดจากยาไว้แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1

* พ.บ. แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยรุมาดิก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

** พ.บ. พันเอก (พิเศษ) หน่วยรุมาดิก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

*** พ.บ. พันโท หน่วยรุมาดิก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

**** พ.บ. พันตรี หน่วยรุมาดิก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ตารางที่ 1 แสดงคำจำกัดความของอาการทางกล้ามเนื้อตามที่ได้บัญญัติไว้โดยสถาบันต่างๆ

Clinical terms	ACC/AHA/NHLBI	NLA	FDA
Myopathy	Any disease of muscles	Myalgia (muscle pain and soreness), weakness or cramps, plus CK >10 times ULN	CK ≥10 times ULN
Myalgia	Muscle ache/weakness in absence of CK elevation	Not defined	Not defined
Myositis	Muscle symptoms with CK elevation	Not defined	Not defined
Rhabdomyolysis	Muscle symptoms with significant CK elevation (typically >10 times ULN) and creatinine elevation (with brown urine/urinary myoglobin)	CK >10,000 IU/L or CK >10 times ULN plus elevated serum creatinine or medical intervention with intravenous hydration	CK >50 times ULN and evidence of organ damage (eg, renal compromise)

ACC American College of Cardiology; AHA American Heart Association; CK creatine kinase; FDA US Food and Drug Administration; NHLBI National Heart, Lung, and Blood Institute; NLA National Lipid Association; ULN upper limit of normal

ดัดแปลงจาก Joy TR, Hegele RA. *Ann Intern Med.* 2009;150(12):858-68.

โรคกล้ามเนื้อเนื้อที่เกิดจากยา ยังหมายถึงรวมถึงภาวะ rhabdomyolysis ซึ่งเป็นภาวะกล้ามเนื้อตายอย่างรุนแรง (fulminant necrotizing myopathy) และเฉียบพลัน ผู้ป่วยมักจะมีอาการปวดกล้ามเนื้ออย่างรุนแรงเนื่องจากการบวมน้ำแทรกอยู่ในชั้นกล้ามเนื้อทำให้เกิดการดึงรั้งชั้นพังผืด (fascial plane) ร่วมกับมีอาการกล้ามเนื้อบวมและอ่อนแรง ระดับ CK ในซีรัมอาจสูงขึ้นถึง 2,000 เท่าของค่าปกติ และมักพบร่วมกับภาวะ myoglobinuria หรือ pigmenturia ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดไตวายเฉียบพลัน และรุนแรงจนถึงขั้นเสียชีวิตได้⁽²⁻³⁾

อุบัติการณ์ (Incidence)

อุบัติการณ์ของโรคกล้ามเนื้อเนื้อที่เกิดจากยา ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เนื่องจากอาการและอาการแสดงมีความหลากหลาย ผู้ป่วยและแพทย์อาจจะไม่ได้ให้ความสำคัญกับอาการที่ไม่รุนแรง เช่น อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ โดยเฉพาะรายที่ระดับเอนไซม์กล้ามเนื้ออยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่พบมากที่สุด งานวิจัยส่วนมากจึงรายงานเฉพาะอุบัติการณ์ของอาการที่รุนแรง เช่น ระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อขึ้นสูงกว่าปกติหลายเท่า ภาวะ myoglobinuria หรือ rhabdomyolysis นอกจากนี้คำจำกัดความของโรคกล้ามเนื้อเนื้อที่เกิดจากยาซึ่งมีแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา จึงทำให้อุบัติการณ์ในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกันยิ่งกว่านั้นโรคกล้ามเนื้อเนื้อที่เกิดจากยาก็พบในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาหลายชนิดซึ่งอาจเกิดจากอันตรกิริยาของยา (drug interaction) ต่างๆ ขึ้น จึงทำให้ไม่สามารถบ่งชี้ชัดได้อย่างชัดเจนว่าความผิดปกติของกล้ามเนื้อนั้นเกิดจากยาชนิดใด

ข้อมูลจากการศึกษาชนิดสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial, RCT) ของยาสแตติน (statin) ได้รายงานการเกิดภาวะแทรกซ้อนของยาที่เกี่ยวข้องกับกล้ามเนื้อว่า อาการปวดกล้ามเนื้อ เป็นภาวะแทรกซ้อนของยาที่เกี่ยวข้องกับกล้ามเนื้อที่พบบ่อยที่สุด โดยมีอุบัติการณ์ร้อยละ 1.5 - 3.0 ซึ่งพบได้ใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก⁽⁴⁻⁵⁾ แต่อย่างไรก็ตามภาวะแทรกซ้อนนี้อาจมี

อุบัติการณ์ต่ำกว่าความเป็นจริงเนื่องจากในการศึกษาส่วนใหญ่มักจะไม่นับรวมผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อและผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนอาการข้างเคียงของยาสแตตินไว้⁽⁶⁾ โดยมีรายงานจากข้อมูลในเวชปฏิบัติพบว่าอาการปวดกล้ามเนื้ออาจพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาสแตตินได้บ่อยถึงร้อยละ 9 - 25⁽⁷⁻⁹⁾ ซึ่งเป็นตัวเลขที่สูงกว่าที่พบจากการศึกษาชนิดสุ่มและมีกลุ่มควบคุมอย่างชัดเจน นอกจากนี้ การศึกษาในประเทศเยอรมนีก็พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มสแตตินมีความสัมพันธ์กับอาการทางระบบกระดูกและกล้ามเนื้อมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาถึง 1.5 เท่า⁽¹⁰⁾ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสแตตินมีอัตราความชุก (prevalence ratio) ของอาการปวดในระบบกระดูกและกล้ามเนื้อมากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยา 1.33 เท่า (95% confidence interval 1.06 - 1.67)⁽¹¹⁾

อุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงพบน้อยกว่าอาการปวดกล้ามเนื้อมาก จากการรวบรวมข้อมูลของ RCT จำนวน 21 การศึกษาพบผู้ป่วยมีอาการทางกล้ามเนื้อรุนแรงจนต้องหยุดยาสแตตินจำนวน 5 ราย ต่อผู้ป่วย 100,000 ราย-ปี (patient-years) และพบภาวะ rhabdomyolysis ในผู้ป่วย 1.6 รายต่อผู้ป่วย 100,000 ราย-ปี⁽⁵⁾ ซึ่งใกล้เคียงกับข้อมูลจากการศึกษาตามแผน (cohort study) ซึ่งพบผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin, atorvastatin และ pravastatin ที่เกิดภาวะ rhabdomyolysis และจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจำนวน 4.4 รายต่อผู้ป่วย 100,000 ราย-ปี ทั้งนี้อุบัติการณ์จะเพิ่มสูงขึ้นเป็น 5.98 รายต่อผู้ป่วย 100,000 ราย-ปี หากผู้ป่วยได้รับยาสแตตินคู่กับยา fibrate⁽¹²⁾ ข้อมูลเหล่านี้มีความสอดคล้องกับข้อมูลจาก Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Report System (AERS) ของประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งได้รายงานผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อเนื้อจำนวน 0.3 - 2.2 ราย และภาวะ rhabdomyolysis 0.3 - 13.5 รายต่อใบสั่งยาจากแพทย์ 1 ล้านใบ⁽¹³⁾

กลไกการเกิด (Mechanism)

โรคกล้ามเนื้อที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาเกิดขึ้นได้จากหลายกลไก^(1-2,14) โดยอาจเป็นผลของยาต่อที่ส่งผลต่อกล้ามเนื้อทั้งระบบหรือผลต่อกล้ามเนื้อเฉพาะที่

ผลต่อกล้ามเนื้อทั้งระบบ (Systemic effect)

1) เกิดการทำลายเซลล์กล้ามเนื้อโดยตรง (direct myotoxicity) แบ่งเป็นประเภทต่างๆ ตามความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับเซลล์กล้ามเนื้อซึ่งจะพบได้จากการตรวจพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อ ดังแสดงในตารางที่ 2

ลักษณะทางพยาธิสภาพบางประเภทในตารางที่ 2 อาจพบได้ในโรค หรือภาวะอื่นๆ ยกตัวอย่างเช่น necrotizing myopathy สามารถพบได้ในหลายภาวะ เช่น muscular dystrophy, เกิดจากยาหรือสารพิษ และจำเป็นจะต้องแยกออกจาก paraneoplastic syndrome และโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เช่น scleroderma และ mixed connective tissue disease (MCTD)⁽¹⁵⁾

นอกจากนี้ ยาที่มีผลต่อกล้ามเนื้อบางชนิดยังสามารถก่อให้เกิดความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral neuropathy) ร่วมด้วย เช่น สแตติน, colchicine, chloroquine และ

L-tryptophan ซึ่งจะส่งผลให้อาการทางระบบกล้ามเนื้อส่วนประสาท (neuromuscular system) รุนแรงมากขึ้น

2) เกิดจากการกระตุ้นภูมิคุ้มกันทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้ออักเสบ (immune-mediated inflammatory myopathy) ยابางชนิดกระตุ้นให้เกิดโรคกล้ามเนื้อเนื่องจากภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (auto-immune myositis) ได้แก่ polymyositis, dermatomyositis และ necrotizing autoimmune myositis (NAM) หรือ immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) ซึ่งแต่ละโรคจะมีพยาธิสภาพที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 2) ปัจจุบันมีรายงานของยามากกว่า 40 ชนิดที่สามารถก่อให้เกิด inflammatory myopathy ดังแสดงในตารางที่ 3 โดยยาที่มีรายงานผู้ป่วยมากที่สุดได้แก่ ยาด้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) และยา D-penicillamine

3) เกิดการทำลายเซลล์กล้ามเนื้อทางอ้อม (indirect muscle damage) เช่น ยามีผลต่อภาวะขาดสารอาหาร หรือค่าอิเล็กโทรไลต์ ทำให้การทำงานของกล้ามเนื้อผิดปกติตามมา เช่น ยาขับปัสสาวะที่อาจทำให้เกิดภาวะ hypokalemia และ hypophosphatemia เป็นต้น

ตารางที่ 2 แสดงการแบ่งประเภทของโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากยาตามลักษณะทางพยาธิสภาพ

ประเภทของโรคกล้ามเนื้อ	ลักษณะทางพยาธิวิทยา	ชนิดของยา
Necrotizing myopathy	Scattered necrotic fibers invaded by macrophages; absence of widespread MHC-1 upregulation	HMG-CoA reductase inhibitors (statins), fibrates, alcohol
Inflammatory myopathy	Non-necrotic muscle cells surrounded and invaded by T lymphocytes and macrophages; MHC-1-expressing fibers	Statins, D-penicillamine, interferon- α , procainamide
Necrotizing autoimmune myopathy	Marked muscle necrosis with regeneration surrounded with macrophages, absence or few of inflammatory cells infiltration; variable MHC-1 upregulation	Statins
Mitochondrial myopathy	"Ragged red" or "ragged blue" fibers, COX-negative fibers, increased lipid accumulation	Zidovudine, germanium statins
Antimicrotubular myopathy	Lysosome accumulation, autophagic vacuoles	Colchicine, vincristine
Lysosomal storage myopathy	Storage of myeloid structures within lysosomes in the form of autophagic vacuoles	Chloroquine, hydroxychloroquine, perhexiline, amiodarone
Myofibrillar myopathy	Disruption of Z discs, breakdown of myofilaments, accumulation of myofibrillar proteins	Emetine, ipecac, corticosteroids
Thick filament loss myopathy (myosin loss myopathy)	Myosin loss in muscle fibers on ATPase stain (ATPase, pH 9.4 & 4.3), atrophic muscle fibers	Corticosteroids in combination with neuromuscular blocking agents
Type II muscle fiber atrophy	Atrophy of type II fibers	Corticosteroids

COX cytochrome C oxidase; MHC-I major histocompatibility complex class I

ดัดแปลงจาก Valiyil R, Christopher-Stine L. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(3):213-20. และ MYOSIN-LOSS (Acute Quadruplegic; Critical Illness) MYOPATHIES.; Available from: <http://neuromuscular.wustl.edu/msys/resp.html>.

ตารางที่ 3 แสดงยาที่กระตุ้นให้เกิด inflammatory myopathy

ยา	ADM	DM	PM	M	E
Analgesics/antirheumatics/NSAIDs					
Acidumacetylsalicylicum	+				
Diclofenac	+				
Niflumic acid	+				
D-penicillamine	+	+	+	+	+
Phenylbutazone		+			
Ibuprofen		+		+	
Anti-infectious					
Penicillins		+			
Sulfonamides		+	+		
Isonazid		+			
Zidovudine			+	+	+
Lipid-lowering agents					
Gemfibrozil			+		
Fenofibrate			+		
Atorvastatin		+			
Pravastatin		+		+	+
Lovastatin				+	+
Simvastatin		+		+	
Antineoplastic					
Hydroxyurea	+				
Tamoxifen		+			
Tegafur		+			
Cyclophosphamide	+				
Etoposide	+				
Nifumic acid (Nifuril®) Radiotherapy	+	+			
Others					
Chlorpromazine		+			
Antazoline		+			
Clemizole		+			
Mephenytoin		+			
Phenytoin		+			
Alfuzosin		+			
Interferon alpha		+			
Vaccines (BCG, polymyelitis, influenza)		+			

ADM = amyopathic DM; DM = dermatomyositis; PM = polymyositis; M = myopathy; E = serum enzyme changes (CK, AST, ALT)

ดัดแปลงจาก Dourmishev LA, Dourmishev AL. Drug-induced dermatomyositis. In: Dourmishev LA, Dourmishev AL, eds. *Dermatomyositis: Advances in recognition, Understanding and management*. 2009. p. 170

ผลต่อกล้ามเนื้อเฉพาะที่ (Local effects)

การฉีดยาเข้ากล้ามเนื้ออาจทำให้เกิดอาการบวม ปวด เลือดออกในบริเวณที่ฉีด เกิดการบาดเจ็บต่อกล้ามเนื้อจากเข็มที่ฉีด (needle myopathy) หรือเกิดปฏิกิริยาเฉพาะที่จากยาที่ฉีดซึ่งอาจทำให้เกิดอาการอักเสบของกล้ามเนื้อได้นานถึง 1 เดือน จึงควรหลีกเลี่ยงการตัดชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจทางพยาธิสภาพหรือการตรวจคลื่นกล้ามเนื้อ (electromyography, EMG) ในบริเวณที่มีการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ⁽¹⁾

การฉีดยาซ้ำในบริเวณเดิมหลายครั้งโดยเฉพาะยาในกลุ่ม opiates และยาปฏิชีวนะ จะก่อให้เกิดการสร้างพังผืด (fibrotic reaction) ที่ชั้นผิวหนังและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เกิดกล้ามเนื้อหดค้ำง (contracture) และกล้ามเนื้อฝ่อลีบตามมา

ภาวะ Nicolau syndrome, embolia cutis medicamentosa, หรือ livedoid dermatitis เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อย เกิดขึ้นในบริเวณที่ฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อโดยผู้ป่วยจะเริ่มจากมีอาการปวดบริเวณที่ฉีด จากนั้นมีการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังโดยรอบกลายเป็นสีแดง ลักษณะเป็น livedoid หรือ hemorrhagic patch และตามด้วยการตายจากการขาดเลือดของชั้นผิวหนัง ไชมันใต้ผิวหนัง และกล้ามเนื้อเป็นวงกว้าง พยาธิกำเนิดยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่อาจจะเกี่ยวข้องกับการบาดเจ็บของเส้นเลือดจากการฉีดยา ปัจจัยสำคัญของภาวะนี้เกิดจากการฉีดยาที่เกินไป มีรายงานว่าเกิดจากยาได้หลายชนิด โดยยาที่พบบ่อยได้แก่ ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) กลูโคคอร์ติคอยด์ และยา penicillin การรักษาคือการตัดแต่งแผล (debridement) ทำแผล และผ่าตัดปิดแผล เมื่ออาการดีขึ้นอาจพิจารณาทำ skin graft หรือ flap reconstruction⁽¹⁶⁾

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากยามีอาการและอาการแสดงได้หลายรูปแบบ และความรุนแรงหลายระดับ ได้แก่

- ค่า CK สูงขึ้นโดยไม่มีอาการ (asymptomatic hyperCKaemia) มีการตรวจเลือดพบว่าระดับ CK ในซีรัมสูงขึ้นกว่าปกติ โดยที่ผู้ป่วยไม่มีอาการอ่อนแรง หรือปวดกล้ามเนื้อ
- อาการปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) เป็นตะคริว (cramp) เมื่อยล้า (fatigue) อาจเป็นตลอดเวลา หรือเป็นหลังจากการใช้งานกล้ามเนื้อ เช่น การออกกำลังกาย และถ้าเป็นรุนแรงอาจมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงร่วมด้วยโดยเฉพาะกล้ามเนื้อส่วนต้น
- ในกรณีที่กล้ามเนื้อมีการตายหรืออักเสบที่รุนแรงมาก อาจเกิดภาวะ rhabdomyolysis และมักจะตามมาด้วยภาวะ myoglobinuria และไตวายเฉียบพลันซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางชีวเคมี (Biochemistry) โดยตรวจระดับเอนไซม์ของกล้ามเนื้อ (muscle enzymes)

เอนไซม์กล้ามเนื้อมีหลายชนิดที่สามารถตรวจวัดได้จากซีรัม ได้แก่ creatine kinase (CK), aldolase, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) และ lactic dehydrogenase (LDH) โดย CK เป็นเอนไซม์ที่นิยมใช้ในการวินิจฉัยและติดตามการดำเนินโรคของกล้ามเนื้อมากที่สุด เนื่องจากมีการตอบสนองต่อภาวะบาดเจ็บของกล้ามเนื้อเร็วที่สุดและมีความจำเพาะต่อโรคของกล้ามเนื้อมากกว่าเอนไซม์ชนิดอื่น

การออกกำลังกายอย่างหนัก รอยฟกช้ำจากอุบัติเหตุ หรือการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้ออาจทำให้ระดับของ CK สูงขึ้นในช่วง 12 - 48 ชั่วโมงแรก และจะค่อยๆ ลดลงสู่ระดับปกติ ค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของ CK ประมาณ 24 ชั่วโมง ดังนั้นถ้ามีสาเหตุที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อ และสาเหตุนั้นได้ถูกกำจัดออกไป ระดับของ CK ควรลดลงมากกว่าร้อยละ 95 ภายใน 5 - 7 วัน⁽²⁾

ระดับ CK ในภาวะปกติของแต่ละบุคคลจะแตกต่างกันขึ้นอยู่กับ เพศ อายุ เชื้อชาติ และลักษณะการใช้งานกล้ามเนื้อ⁽¹⁷⁾ ดังนั้นการตรวจระดับ CK ในซีรัมของผู้ป่วยก่อนการเริ่มใช้ยาจึงอาจเป็นสิ่งสำคัญที่จะช่วยในการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากยาเมื่อผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงของกล้ามเนื้อร่วมกับตรวจพบระดับ CK ที่สูงขึ้นจากเดิม

การตรวจไฟฟ้าวินิจฉัย (Electrodiagnostic study)

ประกอบด้วยการตรวจการชักนำกระแสประสาท (nerve conduction study, NCS) และการตรวจคลื่นไฟฟ้ากล้ามเนื้อ (electromyography, EMG) เพื่อหาตำแหน่งที่ผิดปกติในระบบประสาทส่วนปลาย ว่าเป็นความผิดปกติของเซลล์ประสาท เส้นประสาท neuromuscular junction หรือกล้ามเนื้อ โรคกล้ามเนื้อบางชนิดอาจไม่พบความผิดปกติจากการตรวจ EMG โดยเฉพาะโรคของส่วนกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหดตัว (contractile apparatus) แต่ไม่เกี่ยวข้องกับคุณสมบัติทางไฟฟ้า เช่น โรคกล้ามเนื้อตั้งแต่กำเนิด โรคกล้ามเนื้อจากต่อมไร้ท่อทำงานผิดปกติหรือโรคกล้ามเนื้อจากการใช้ยาสเตียรอยด์ (steroid myopathy)

การเปลี่ยนแปลงของ EMG ที่พบในโรคของกล้ามเนื้อและระบบประสาทจะมีความแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 4

การแปลผลของ EMG ที่ผิดปกติอย่างเดียวไม่เพียงพอในการวินิจฉัยโรค เนื่องจากขาดความจำเพาะเจาะจง ดังนั้นการวินิจฉัยโรคยังคงจำเป็นต้องอาศัยการซักประวัติตรวจร่างกายเป็นสำคัญ และใช้ EMG เพื่อประกอบการยืนยันการวินิจฉัยโรคหรือใช้ในการวินิจฉัยแยกโรคเท่านั้น ประโยชน์อื่นของการตรวจ EMG ได้แก่ ใช้หาตำแหน่งของรอยโรคเพื่อตัดชิ้นเนื้อมาตรวจทางพยาธิสภาพหรือการตรวจทางพันธุกรรม โดยทั่วไปจะนิยมตัดชิ้นเนื้อของกล้ามเนื้อมัดเดียวกันในด้านตรงข้ามกับที่ทำ EMG เนื่องจากเข็มที่ใช้ในการตรวจ EMG อาจมีผลทำให้เกิดพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อได้

ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการตรวจ EMG ซึ่งพบได้บ่อย คือ อาการปวดกล้ามเนื้อในบริเวณที่ตรวจ ส่วนการมีเลือดออกหรือติดเชื้อในบริเวณที่ตรวจนั้นพบได้น้อยมาก นอกจากนี้การตรวจ EMG ยังอาจทำให้ค่า CK ในซีรัมสูงขึ้นในช่วง 4 - 48 ชม.ภายหลังจากการตรวจได้⁽¹⁸⁾

ตารางที่ 4 แสดงลักษณะการเปลี่ยนแปลงของ EMG ที่พบในโรคกล้ามเนื้อ และโรกระบบประสาท

	โรคกล้ามเนื้อ	โรกระบบประสาท
Voluntary activity		
Motor unit action potential (MUAP)		
- Duration	ลดลง	เพิ่มขึ้น
- Amplitude	ลดลง	เพิ่มขึ้น
- Polyphasia	เพิ่มขึ้น	เพิ่มขึ้น
- Recruitment	เร็วขึ้น (ระยะแรก)	ลดลง
Spontaneous activity		
Fibrillation / Positive sharp wave	พบในบางภาวะ	พบ
Myotonia	พบในบางภาวะ	พบได้น้อย
Complex repetitive discharge	พบได้น้อย	พบบางครั้งในกรณีเรื้อรัง
Peripheral nerve hyperexcitability	พบได้น้อย	พบบางครั้ง

ดัดแปลงจาก Lynch MC, Cohen JA. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011;37(2):253-68, vii.

การตรวจทางรังสี (Imaging)

มีวิธีการตรวจทางรังสีเพื่อประเมินโรคกล้ามเนื้อหลายวิธี แต่วัตถุประสงค์และข้อบ่งชี้ของแต่ละวิธีแตกต่างกัน การถ่ายภาพรังสีเอ็กซเรย์และการตรวจอัลตราซาวด์เพื่อดูกล้ามเนื้ออาจไม่ได้ประโยชน์ในกรณีที่สงสัยโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากยา ในขณะที่เดียวกันการถ่ายภาพรังสีส่วนตัดอาศัยคอมพิวเตอร์ (computed tomography, CT) ก็มีข้อจำกัดเนื่องจากคุณสมบัติในการแยกความแตกต่างของเนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue) ค่อนข้างต่ำ

การตรวจด้วยสนามแม่เหล็ก (magnetic resonance imaging, MRI) เป็นเทคนิคการตรวจที่มีความไวในการตรวจหาโรคหรือร่องรอยบาดเจ็บของกล้ามเนื้อ จึงนิยมนำมาใช้ในการประเมินความรุนแรงของโรคกล้ามเนื้อ ใช้หาตำแหน่งรอยโรคเพื่อทำการตรวจเพิ่มเติม เช่น การตัดชิ้นเนื้อเพื่อตรวจทางพยาธิสภาพ และใช้ในการประเมินและติดตามผลการรักษากล้ามเนื้อที่กำลังมีการอักเสบจะพบสัญญาณที่มากขึ้น (hypersignal intensity) จากเทคนิคการตรวจแบบ T2-weight หรือ T1-short tau inversion recovery (STIR) ซึ่งเกิดจากการบวมน้ำ และไม่พบการฟลูอิดของกล้ามเนื้อในทางตรงกันข้าม ถ้าโรคกล้ามเนื้อเป็นแบบเรื้อรังจะตรวจพบกล้ามเนื้อฟลูอิดและมีไขมันเข้ามาแทรกอยู่ในมัดกล้ามเนื้อมากขึ้นโดยจะมีสัญญาณที่มากขึ้นในเทคนิค T1-weight

การตัดชิ้นเนื้อและการตรวจพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อ

(Muscle biopsy and histology)

การตัดชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจพยาธิสภาพเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญสำหรับโรคกล้ามเนื้อหลายโรค และในบางกรณีก็ใช้เป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยโรค (gold standard) แต่มักจะเลือกตรวจเฉพาะในผู้ป่วยที่ยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยโรคได้แม้จะตรวจด้วยวิธี non-invasive มาแล้ว เนื่องจากการตัดชิ้นเนื้อกล้ามเนื้ออาจมีผลข้างเคียงซึ่งได้แก่ความเจ็บปวดและการติดเชื้อในบริเวณที่ตัดชิ้นเนื้อ⁽¹⁹⁾

นอกจากนี้ การตรวจพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อยังมีประโยชน์ในการแสดงถึงลักษณะการทำลายเซลล์กล้ามเนื้อและช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคกับโรคกล้ามเนื้อชนิดอื่นๆ โดยทั่วไปการตรวจทางพยาธิสภาพจะประกอบด้วย 3 ขั้นตอน ได้แก่

- การย้อมด้วยสี hematoxylin และ eosin (H&E) ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานในการตรวจวิเคราะห์พยาธิสภาพ โรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากยาอาจมี ลักษณะที่พบได้หลายรูปแบบดังแสดงในตารางที่ 2
- การตรวจวิเคราะห์ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (electron microscope)
- การย้อมชิ้นเนื้อด้วย histochemical staining ซึ่งมีหลายวิธี และมีข้อบ่งชี้ในการเลือกใช้แตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับโรคที่สงสัยในผู้ป่วยแต่ละราย ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงการย้อมพิเศษในการตรวจพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อ

Category	Method	Utility
Morphology	Hematoxylin and eosin	Muscle fiber pathology; Nuclei
	Verhof van Giesson (VVG)	Connective tissue; vessel structure; Intramuscular nerve
	Gomoritrichrome	Connective tissue; Nemaline rods
Fiber Type Enzymes	Myofibrillar ATPase	Muscle fiber type grouping or atrophy
	ATPase pH 9.4	Myosin loss; Type 1 or 2 fiber atrophy
	ATPase pH 4.6	Type 2B muscle fibers
	ATPase pH 4.3	Type 2C (Immature) muscle fibers, blood vessels
Oxidative Enzymes	NADH-TR	Muscle fiber internal architecture; tubular aggregates; cores
	Succinate dehydrogenase	Mitochondrial pathology; nuclear DNA encoded complex
	Cytochrome oxidase	Mitochondrial pathology; mitochondrial & nuclear DNA encoded
Glycolytic enzymes	Phosphorylase	Phosphorylase deficiency
	Phosphofructokinase (PFK)	PFK deficiency
Hydrolytic Enzymes	Acid phosphatase	Macrophages; lysosomes; lipofuscin
	Non-specific esterase	Macrophages; lysosomes; neuromuscular & myotendinous junctions denervated (small angular) muscle fibers
	Acetylcholinesterase	Neuromuscular & myotendinous junctions
	Alkaline phosphatase	Regenerating or immature muscle fibers; immune disease of connective tissue or capillaries; muscle fiber necrosis
Storage material	PAS	Glycogen & carbohydrate disorders
	Alcian blue	Mucopolysaccharine
	Sudan black B	Lipid storage
	Oil red O	Lipid storage
Other	Congo red	Amyloid; inflammation; vacuoles
	Myoadenylatedeaminase	AMPDA deficiency
	Methyl green pyronine	RNA
	Acridine orange	RNA
	Von Kossa	Calcium
	Alizarin red	Calcium

ดัดแปลงจาก MUSCLE BIOPSY STAINS. ;Available from: <http://neuromuscular.wustl.edu/lab/mbiopsy.htm>.

การวินิจฉัยและการวินิจฉัยแยกโรค

การวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากยา จะต้องอาศัยหลายปัจจัยประกอบกัน ทั้งจากประวัติการใช้ยา อาการ อาการแสดง ระดับ CK ในซีรัมที่สูงขึ้นกว่าค่าปกติหรือสูงกว่าระดับ CK พื้นฐานของผู้ป่วย และในบางครั้งอาจจำเป็นต้องอาศัยการตรวจทางพยาธิสภาพเพิ่มเติม เพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคหรือภาวะอื่นที่ทำให้เกิดโรคกล้ามเนื้อได้ ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 การวินิจฉัยแยกโรคกล้ามเนื้อจากสาเหตุอื่น

ตัวอย่างโรคหรือภาวะที่ทำให้เกิดอาการปวดหรืออ่อนแรงของกล้ามเนื้อ
<ul style="list-style-type: none"> • Physical exertion (particularly in unaccustomed individuals) • Viral illness • Vitamin D deficiency • Hypo- or hyperthyroidism • Cushing syndrome or adrenal insufficiency • Hypoparathyroidism • Fibromyalgia • Polymyalgia rheumatica • Polymyositis • Systemic lupus erythematosus • Tendon or joint disorder • Trauma • Seizures or severe chills • Peripheral arterial disease
ตัวอย่างโรคหรือภาวะที่ทำให้ระดับ creatine kinase สูงขึ้น
<ul style="list-style-type: none"> • Physical exertion • Hypothyroidism • Metabolic or inflammatory myopathies • Seizure or severe chills • Trauma • Idiopathic hyperCKemia • Ethnicity (black Americans may have elevated baseline CK levels) • Neuropathy or radiculopathy

ดัดแปลงจาก Joy TR, Hegele RA. *Ann Intern Med.* 2009;150(12):858-68.

ยาและสารพิษที่ก่อให้เกิดโรคกล้ามเนื้อที่พบบ่อย

• กลุ่มยาลดระดับไขมัน

ยากลุ่มสแตติน (Statin)

ยาสแตตินเป็นกลุ่มของยาที่พัฒนามากจากเชื้อรา มีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase (HMG-CoA reductase inhibitors) ซึ่งใช้ในการเปลี่ยน HMG-CoA เป็น mevalonic acid เพื่อเป็นสารตั้งต้นของคอเลสเตอรอล ยาชนิดนี้ใช้ในการลดระดับคอเลสเตอรอลรวม และไขมันชนิด low-density lipoprotein (LDL) พบโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากยากลุ่มนี้พบได้บ่อย เนื่องจากเป็นยาที่ใช้รักษาโรคไขมันสูงในเลือดกันอย่างแพร่หลาย จึงมีข้อมูลและการศึกษาเกี่ยวกับผลข้างเคียงทางกล้ามเนื้อมากที่สุดในปัจจุบัน

ยาที่มีรายงานว่า เป็นพิษต่อกล้ามเนื้อเรียงตามลำดับความรุนแรงดังนี้ cerivastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, pravastatin, และ fluvastatin (ตารางที่ 7) ซึ่งยา cerivastatin ได้ถูกถอนออกจากตลาดตั้งแต่ปี.ศ. 2001 เนื่องจากมีรายงานเกี่ยวข้อกับ rhabdomyolysis ที่รุนแรงจนทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหลายราย^(7,12,20)

การศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากยากลุ่มนี้มีจำนวนมาก โดย ACC/AHA/NHLBI ได้รวบรวมข้อมูลและนำเสนอปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากยากลุ่มนี้ดังตารางที่ 8

ตารางที่ 7 แสดงอุบัติการณ์การเกิดโรคกล้ามเนื้อจากยาสแตตินแต่ละชนิด

	Muscle related symptom* (%)	Fatal rhabdomyolysis** (case/prescriptions)
Cerivastatin	NA	1/316,000
Lovastatin	NA	1/5,200,000
Simvastatin	18.2	1/8,300,000
Atorvastatin	14.9	1/23,400,000
Pravastatin	10.9	1/27,100,000
Fluvastatin	5.1	No case report

NA : not available

ดัดแปลงจาก * Bruckert E, et al. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19(6):403-14.** Staffa JA, et al. *N Engl J Med.* 2002;346(7):539-40.

ตารางที่ 8 แสดงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากยากลุ่มสแตติน (statin-related myopathy)

ปัจจัยเสี่ยงจากผู้ป่วย
<ul style="list-style-type: none"> • Advanced age • Female sex • Small body frame and frailty • Multisystem disease (particularly involvement of liver, kidney, or both) • Hypothyroidism • Alcoholism • Grapefruit juice consumption (>1 qt/d) • Major surgery or perioperative period • Excessive physical activity • History of myopathy while receiving another lipid-lowering therapy • History of creatine kinase elevation • Unexplained cramps • Family history of myopathy • Family history of myopathy while receiving lipid-lowering therapy
ปัจจัยเสี่ยงจากการใช้ยา
<ul style="list-style-type: none"> • High-dose statin therapy • Interactions with concomitant drugs • Fibrates • Cyclosporine • Antifungals • Macrolide antibiotics • HIV protease inhibitors • Nefazodone • Amiodarone • Verapamil

ดัดแปลงจาก Pasternak RC, et al. *Circulation.* 2002;106(8):1024-8.

อาการและอาการแสดง

โรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากการใช้ยากลุ่มสแตตินมีได้หลายรูปแบบ⁽¹⁾ ได้แก่

- ระดับ CK ในซีรัมสูงขึ้นโดยผู้ป่วยไม่มีอาการพบได้สูงถึงร้อยละ 5 จากผู้ป่วยที่ได้รับยาสแตตินทั้งหมด ส่วนใหญ่ค่า CK จะสูงขึ้นไม่เกิน 5 - 6 เท่าของค่าปกติ มีเป็นส่วนน้อยที่จะสูงถึง 10 เท่าของค่าปกติ และระดับของ CK อาจแกว่งขึ้นลงโดยขึ้นสูงที่สุดในช่วงหลังออกกำลังกาย การตรวจทางพยาธิสภาพอาจไม่พบความผิดปกติ หรืออาจจะพบความผิดปกติที่ไม่จำเพาะเจาะจง เช่น ragged-red fiber หรือกล้ามเนื้อตาย (necrotic fiber)

- อาการปวดกล้ามเนื้อโดย CK อาจจะมีปกติหรือสูงขึ้น ส่วนมากจะปวดในบริเวณกล้ามเนื้อต้นขาและน่อง ร้อยละ 25 มีอาการปวดทั่วทั้งตัว ร้อยละ 38 อาการปวดมีผลต่อการออกกำลังกายในชีวิตประจำวัน และร้อยละ 4 มีอาการปวดรุนแรงจนต้องพักงาน⁽⁹⁾ โดยอาการปวดมักดีขึ้นหลังจากหยุดยาอาจพบการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพเพียงเล็กน้อยและเป็นการเปลี่ยนแปลงที่ไม่จำเพาะเจาะจงเช่นเดียวกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ

- กล้ามเนื้ออ่อนแรงร่วมกับระดับ CK ในซีรัมที่สูงขึ้น โดยอาจเกิดขึ้นแบบกึ่งเฉียบพลัน (subacute) หรือเรื้อรังก็ได้ซึ่งจำเป็นต้องแยกว่าอาการดังกล่าวเป็นจากยาสแตติน หรือการใช้ยาสแตตินอาจเป็นเพียงปัจจัยกระตุ้นให้โรคกล้ามเนื้อที่มีอยู่เดิมของผู้ป่วยแสดงอาการชัดเจนขึ้น เช่น muscular dystrophy หรือ metabolic myopathy การตรวจทางพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อที่อ่อนแรงจากยาสแตตินอาจพบลักษณะของ necrotizing myopathy, mitochondrial myopathy (ตารางที่ 2), กล้ามเนื้อฝ่อลีบ หรือมีการสะสมของไขมันภายในเซลล์กล้ามเนื้ออาการอ่อนแรงและระดับ CK จะดีขึ้นหลังจากการหยุดยา

- ภาวะ rhabdomyolysis เป็นภาวะที่พบได้น้อยมาก แต่รุนแรงและอันตราย มักพบร่วมกับอาการปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง และ myoglobinuria โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญได้แก่ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตลดลงภาวะขาดฮอร์โมนไทรอยด์ (hypothyroidism) โรคเบาหวาน⁽¹²⁾ และการใช้ยาที่มีอันตรกิริยากับยาสแตติน (ตารางที่ 8) ความเสี่ยงต่อภาวะนี้จะสูงขึ้นเป็น 10 เท่าเมื่อใช้ยาสแตตินร่วมกับยา gemfibrozil การใช้ยา cerivastatin จะเพิ่มความเสี่ยง 13 เท่า และความเสี่ยงจะสูงที่สุดเป็น 3,000 เท่าเมื่อใช้ยา cerivastatin ร่วมกับยา gemfibrozil⁽⁵⁾

- ความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลายพบได้น้อยจากการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) จาก cohort study 4 การศึกษา พบว่ายาสแตตินเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการทางกล้ามเนื้อ คิดเป็น odd ratio (OR) 1.8 (95% CI, 1.1 - 3.0; p = 0.001)⁽⁵⁾ มีอุบัติการณ์ประมาณ 12 รายต่อผู้ป่วย 100,000 ราย-ปี และมีความชุก 60 รายต่อผู้ป่วย 1000,000 ราย ส่วนใหญ่เป็นความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลายชนิดรับความรู้สึก (small-fiber sensory neuropathy) ซึ่งเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาสแตตินเป็นเวลา 2 - 3 เดือน⁽²¹⁾

- ภาวะโรคกล้ามเนื้อจากการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immune-mediated myopathy) ผู้ป่วยจะมีอาการทางกล้ามเนื้อและระดับค่า CK ในซีรัมไม่ดีขึ้นหรืออาจเป็นมากขึ้น แม้จะหยุดยาสแตตินไปแล้ว แบ่งออกเป็น 2 ประเภท⁽²²⁾ ได้แก่

- 1) กล้ามเนื้ออักเสบจากภาวะภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune myositis) โดยยาสแตตินมีบทบาททำให้โรคกล้ามเนื้อที่ซ่อนอยู่แสดงอาการออกมาชัดเจนมากขึ้น หรือยาสแตตินเองอาจจะเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดภาวะภูมิคุ้มกันตนเอง โดยมีรายงานผู้ป่วยที่ใช้ยาสแตตินมีอาการของโรค polymyositis และ dermatomyositis โดยการตรวจทางพยาธิสภาพจะพบ inflammatory cell แทรกอยู่ในเส้นใยกล้ามเนื้อเป็นจำนวนมาก
- 2) ภาวะ necrotizing autoimmune myositis (NAM) หรือ immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) จากยาสแตตินผู้ป่วยจะมีอาการกล้ามเนื้อส่วนต้นอ่อนแรงมากขึ้นเรื่อยๆ แบบกึ่งเฉียบพลัน ร่วมกับค่า CK ในซีรัมที่สูงขึ้น โดยอาจสูงมากกว่า

10 เท่า การตรวจทางพยาธิสภาพจะพบกล้ามเนื้อตายมาก ร่วมกับการซ่อมแซม (regeneration) แต่ไม่ค่อยพบ inflammatory cell แทรกอยู่ในกล้ามเนื้อ และมีการทำงานของ major histocompatibility complex class 1 (MHC-1) มากขึ้น

จากการศึกษาของ Mammen และคณะ พบว่าภาวะ NAM มีความสัมพันธ์กับแอนติบอดีต่อโปรตีน HMG-CoA reductase (anti-HMGCR) ร้อยละ 66.7 ของผู้ป่วยที่มีแอนติบอดีชนิดนี้เคยได้รับยาสเตตินมาก่อนและในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปีมีถึงร้อยละ 92.3 ที่เคยได้รับยาสเตติน โดยยาสเตตินอาจส่งเสริมให้มีการแสดงออกของโปรตีน HMGCR มากขึ้นโดยเฉพาะในเซลล์กล้ามเนื้อที่ซ่อมแซมขึ้นมาใหม่ จึงมีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้เกิดการทำลายเซลล์กล้ามเนื้ออย่างต่อเนื่องถึงแม้จะหยุดยาสเตตินไปแล้ว และพบว่าความชุกของ rs4149056 C allele ไม่ได้เพิ่มมากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มี anti-HMGCR อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถอธิบายถึงการพบ anti-HMGCR ในผู้ป่วยบางรายที่ไม่เคยได้รับยาสเตตินมาก่อน⁽²³⁾

นอกจากการได้รับยาสเตตินที่อาจเกี่ยวข้องกับแอนติบอดี anti-HMGCR แล้ว ภาวะ NAM ยังพบว่ามีความสัมพันธ์กับแอนติบอดี anti-signal recognition particle (anti-SRP), มะเร็ง และการติดเชื้อไวรัส เช่น เชื้อเอชไอวี และไวรัสตับอักเสบบีอีกด้วย⁽²⁴⁾

ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้จะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งส่วนใหญ่จำเป็นต้องใช้ยากดภูมิคุ้มกันอย่างน้อย 2 ชนิดขึ้นไป นอกจากนี้การลดยาเร็วเกินไปหรือการลองใช้ยาลดไขมันชนิดอื่นก็อาจทำให้โรคกำเริบได้⁽¹⁵⁾

- มีรายงานเกี่ยวกับการใช้ยาสเตตินในผู้ป่วยโรค myasthenia gravis ว่ายาอาจกระตุ้นให้เกิดโรค หรือกระตุ้นให้โรคที่เป็นอยู่เดิมกำเริบมากขึ้น⁽²⁵⁻²⁶⁾ โดยมีการศึกษารวบรวมผู้ป่วยที่เป็น myasthenia gravis ทั้งหมด 170 ราย พบว่าร้อยละ 11 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตตินมีอาการอ่อนแรงมากขึ้นและร้อยละ 13 มีอาการปวดกล้ามเนื้อภายใน 4 เดือนหลังจากได้รับยาโดยที่ไม่พบสาเหตุอื่น ดังนั้นแม้การใช้ยาสเตตินในผู้ป่วย myasthenia gravis จะค่อนข้างปลอดภัยแต่ก็จำเป็นต้องเฝ้าระวังการกำเริบของโรคที่อาจเกิดขึ้น⁽²⁷⁾

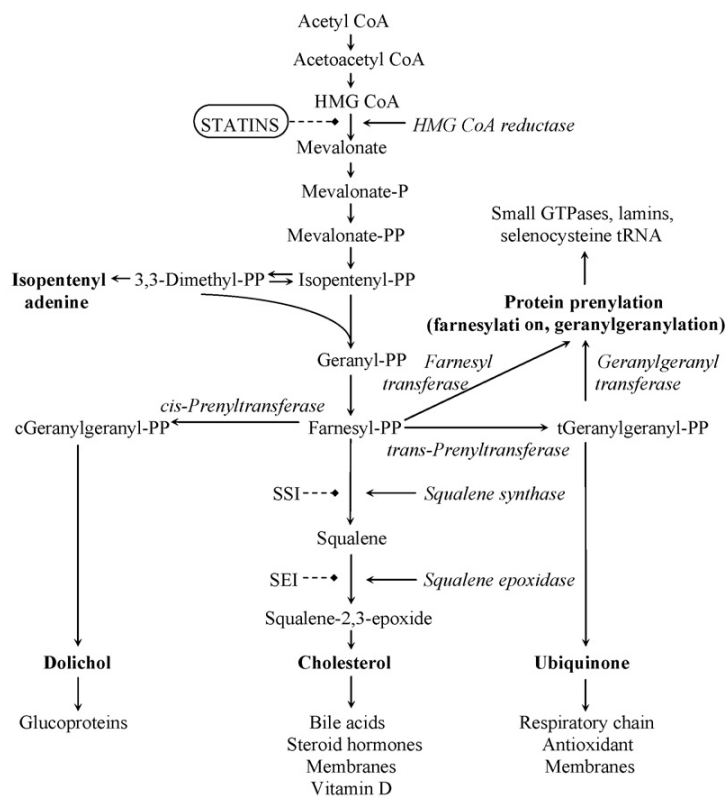
พยาธิกำเนิดของโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากการใช้ยาในกลุ่มสเตติน

(Pathogenesis of statin-induced myopathy)⁽²⁸⁾

ปัจจุบันยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดที่แน่ชัดของโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากการใช้ยาในกลุ่มสเตติน แต่จากการศึกษาต่างๆ พบว่าเกี่ยวข้องกับหลายปัจจัย ได้แก่ ยาสเตตินมีผลต่อเซลล์กล้ามเนื้อทั้งในระดับโมเลกุลและการทำงานของเซลล์ ปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรม และอันตรกิริยาจากยาอื่นที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) ของยาสเตติน

ผลของยาสเตตินต่อเซลล์กล้ามเนื้อ

นอกเหนือจากประสิทธิภาพที่ช่วยลดการสร้างคอเลสเตอรอลแล้ว ยาสเตตินยังสามารถลดการสร้าง metabolite ที่สำคัญต่อการทำงานของเซลล์กล้ามเนื้ออีกหลายชนิด ซึ่งรวมถึง ubiquinone หรือ coenzyme Q10 (CoQ10), dolichol และ สารประกอบ isoprenoid ที่สำคัญอีก 2 ชนิด คือ farnesyl pyrophosphate (F-PP) และ geranylgeranyl pyrophosphate (GG-PP) ดังรูปที่ 1



PP=Pyrophosphate, SSI=Squalene Synthase Inhibitors, SEI=Squalene Epoxidase Inhibitors

รูปที่ 1 แสดง biosynthetic pathway ของคอเลสเตอรอล และ co-metabolite ตัดแปลงจาก Vakilavac C, et al. Atherosclerosis. 2009;202(1):18-28.

- Isoprenoid ที่สำคัญ 2 ชนิด คือ F-PP และ GG-PP ซึ่งใช้ในกระบวนการ post-translational prenylation ของโปรตีน เช่น GTPase, lamin และ selenocysteine RNA เพื่อให้ทำงานได้ตามปกติ
- Dolichol เป็นอนุพันธ์ของ F-PP และ isopentenyl pyrophosphate มีบทบาทในกระบวนการ glycosylation ของโปรตีนเพื่อให้ทำงานได้อย่างถูกต้อง
- Ubiquinone หรือ coenzyme Q10 เป็นส่วนประกอบสำคัญใน mitochondrial respiratory chain และ mitochondrial electron transport

ปัจจุบันมีข้อมูลที่น่าสนับสนุนว่า metabolite เหล่านี้ น่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากยากลุ่มสแตตินโดยเกี่ยวข้องผ่านหลายกลไก ดังแสดงในตารางที่ 9

ระดับของ CoQ10 ในเลือดจะลดลงหลังจากการรักษาด้วยยาสแตตินอันเป็นผลมาจากการลดลงของ LDL ซึ่งใช้ในการขนส่ง CoQ10 แต่ระดับของ CoQ10 ในเซลล์กล้ามเนื้อไม่ได้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งการรักษาโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากการใช้ยาในกลุ่มสแตตินด้วย CoQ10 ก็ไม่ค่อยได้ผล ดังนั้นระดับของ CoQ10 ที่ลดลงอาจจะไม่ใช่กลไกหลักในการเกิดโรคนี้แต่เป็นเพียงปัจจัยส่งเสริมให้เกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อ โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ และผู้ที่มีภาวะขาด CoQ10 อยู่แล้ว⁽²⁹⁾

ตารางที่ 9 แสดง molecular effect และ cellular effect ของยาสแตตินที่ก่อให้เกิดโรคกล้ามเนื้อ

Molecule	Statin effect	Consequences at molecular level	Consequences at cellular level
Ras small GTPases	Dysprenylation	Impaired signal transduction	Deprivation of growth signals and impaired intracellular signaling
Rab small GTPases	Dysprenylation	Altered intracellular trafficking	Loss of physiologic cellular function and impaired translocation of receptors to the plasma membrane
Lamins	Dysprenylation	Nuclear fragility, heterochromatin disruption, impaired gene transcription	Susceptibility to mechanical stress and altered gene expression
Selenocysteine RNA	Dysprenylation	Premature termination of translation	Production of truncated and dysfunctional selenoproteins
Dolichols	Impaired post-translational <i>N-glycosylation</i>	Impaired expression of membrane receptors and alteration of structural proteins	Production of dysfunctional proteins and alteration or decrease of membrane receptors
Dystroglycans	Altered post-translational modification	Impaired extracellular matrix-cytoskeleton communication	Muscular dystrophy (?)
Coenzyme Q10	Decreased synthesis	Impaired oxidative phosphorylation	Impaired energy production

ดัดแปลงจาก Vaklavas C, et al. *Atherosclerosis*. 2009;202(1):18-28.

ปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรม

ปัจจุบันมีหลายการศึกษาได้แสดงถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากการใช้ยาในกลุ่มสแตตินโดยปัจจัยทางพันธุกรรมอาจส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic) ของยาสแตติน ยีนส์ที่มีข้อมูลมากที่สุดในปัจจุบันคือยีนส์ *SLCO1B1* มีหน้าที่ในการสร้าง organic anion-transporting polypeptide (OATP1B1) ซึ่งทำหน้าที่ในการลำเลียงยาหลายชนิดเข้าสู่ตับ ซึ่งรวมทั้งยาสแตตินด้วย⁽³⁰⁾

จากการศึกษาขนาดใหญ่ของ The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) trial ซึ่งเป็นการศึกษาข้อมูลทางพันธุกรรม (genome-wide study) ในประเทศอังกฤษ พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากการใช้ยา simvastatin ในขนาดสูง 80 มก.ต่อวันโดยพบว่าในผู้ที่มีการทำงานของ single nucleotide polymorphism (SNP) rs4149056 ของยีนส์ *SLCO1B1* บนโครโมโซมคู่ที่ 12 ลดลงแบบ heterozygote มี 1 C allele จะมีอัตราส่วน (odds ratio, OR) ต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากยากลุ่มสแตตินสูงกว่าคนที่ไม่มี SNP ดังกล่าว 4.5 เท่า แต่ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงแบบ homozygote เป็น CC จะมี OR สูงถึง 16.9 เท่า ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของยีนส์ดังกล่าวอาจเป็นสาเหตุของโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากยากลุ่มสแตตินของผู้ป่วยมากถึงร้อยละ 60 นอกจากนี้ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากยากลุ่มสแตตินและ SNP อื่นๆ โดยเฉพาะของยีนส์ *CYP3A4* ซึ่งใช้ในการขับยา simvastatin ออกจากร่างกาย⁽³¹⁾

การศึกษาทางพันธุกรรมของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา Heart Protection Study ในประเทศอังกฤษซึ่งเปรียบเทียบการใช้ยา simvastatin ขนาด 40 มก. เทียบกับยาหลอก ได้ผลการศึกษาไปในแนวทางเดียวกันกับ SEARCH study คือ พบว่าการเปลี่ยนแปลงของ SNP ของยีน *SLCO1B1* เพิ่มความเสี่ยง (relative risk) ในการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจที่เกิดจากยากลุ่มสแตตินไม่มากนักคือ 2.6 เท่า โดยมีผู้ป่วยที่เกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจที่เกิดจากยากลุ่มสแตตินเพียงครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยใน SEARCH study⁽³¹⁻³²⁾ และจากการศึกษาต่อมาก็ยังพบความสัมพันธ์ระหว่าง variant allele *SLCO1B1*5* และอาการปวดกล้ามเนื้อที่ค่า CK ไม่สูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin และ atorvastatin ด้วย⁽³³⁾

อย่างไรก็ตามข้อมูลในปัจจุบันยังไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างยีน *SLCO1B1* กับโรคกล้ามเนื้อหัวใจที่เกิดจากการใช้ยาสแตตินชนิดอื่น จึงอาจกล่าวได้ว่า โรคกล้ามเนื้อหัวใจที่เกิดจากการใช้ยาสแตตินไม่ใช่ class effect แต่อาจมีความโน้มเอียงทางพันธุกรรม (genetic predisposition) ที่แตกต่างกันไปในแต่ละชนิดของสแตติน⁽³⁾

นอกจากนี้ยังมีหลายการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับความหลากหลายทางพันธุกรรม และความเสี่ยงในการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจที่เกิดจากยากลุ่มสแตตินแต่จำนวนผู้ป่วยยังไม่มาก และข้อมูลยังไม่ชัดเจน เช่น

- ยีน *ABCB1* เกี่ยวข้องกับ efflux transporter ของยาสแตตินที่ลำไส้และตับ อาจมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) ของยาสแตติน⁽³⁴⁾
- ยีนที่เกี่ยวข้องกับระบบเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ซึ่งมีผลต่อกระบวนการสลาย (metabolism) ของยาสแตติน เช่น *CYP2D6*, *CYP3A5*3*, *CYP2C8*⁽³⁵⁾
- SNP ในยีน *COQ2* เกี่ยวข้องกับการสร้าง coenzyme Q10⁽³⁶⁾
- Polymorphism ของยีน *5HT-receptor (HTR)* family อาจมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการปวดกล้ามเนื้อ⁽³⁷⁾
- ผู้ที่เป็นพาหะ (carrier) ของภาวะผิดปกติของเอนไซม์กล้ามเนื้อเช่น myophosphorylase, α -glucosidase, carnitine palmitoyltransferase-2 (CPT-2) และ myoadenylate-deaminase (MAD) มีโอกาสเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจที่เกิดจากยากลุ่มสแตตินมากขึ้น⁽³⁸⁾

อันตรกิริยาจากยาอื่นที่มีผลต่อยาสแตติน

ภาวะอันตรกิริยาจากยา (drug interaction) เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่สำคัญซึ่งส่งเสริมให้เกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจที่เกิดจากการใช้ยาสแตตินโดยเฉพาะยา simvastatin, atorvastatin และ lovastatin ซึ่งถูกสลายที่ตับโดยเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) ผู้ป่วยอาจจะได้รับยาสแตตินอื่นร่วมด้วยซึ่งอาจออกฤทธิ์เป็นสารยับยั้ง CYP3A4 และมีผลทำให้ระดับของยาสแตตินในเลือดสูงขึ้น (ตารางที่ 10) ซึ่งต่างจาก rosuvastatin และ fluvastatin ซึ่งถูกสลายด้วยเอนไซม์ CYP2C9 และ pravastatin ที่เป็นยาสแตตินเพียงชนิดเดียวที่ไม่ถูกสลายด้วยเอนไซม์ในระบบ cytochrome P-450 ดังนั้นยา rosuvastatin, fluvastatin และ pravastatin จึงมีโอกาสดังกล่าวอันตรกิริยาจากยาอื่นน้อยกว่า

ตารางที่ 10 แสดงยาที่มีผลต่อกระบวนการสลายของยาสแตติน

ชนิดยา	ชนิดของยาสแตตินที่มีผลกระทบ
Glucuronidation inhibitor	
Gemfibrozil	All
CYP3A4 Inhibitors	
Itraconazole, ketoconazole	Atorvastatin, lovastatin, simvastatin
Macrolide antibiotics	Atorvastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin
Protease inhibitors	Lovastatin, simvastatin affected more than atorvastatin Rosuvastatin
Verapamil, diltiazem	Simvastatin, lovastatin, atorvastatin
Amiodarone	Simvastatin, lovastatin, atorvastatin
CYP2C9 Inhibitors	
Fluconazole, ketoconazole	Fluvastatin, rosuvastatin
Various Mechanisms	
Cyclosporine	All except fluvastatin
Colchicine	Lovastatin, simvastatin affected more than atorvastatin Pravastatin, fluvastatin

ดัดแปลงจาก Venero CV, Thompson PD. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009;38(1):121-36.

ในกระบวนการสลายยา (metabolism) ยาสแตตินนอกจากจะอาศัยระบบเอนไซม์ cytochrome P450 แล้วยังต้องผ่านกระบวนการ glucuronidation ซึ่งพบว่ายา gemfibrozil จะเพิ่มระดับของยาสแตตินในเลือดเนื่องจากแย่งกันผ่านกระบวนการ (competitive inhibition) glucuronidation เช่นเดียวกัน มีรายงานการเพิ่มระดับ area under the concentration-time curve (AUC) ของยาสแตตินเมื่อให้ร่วมกับยา gemfibrozil โดยยา cerivastatin มี AUC เพิ่มขึ้นเป็น 5.6 เท่า, simvastatin, lovastatin และ pravastatin มี AUC เพิ่มขึ้น 2 - 3 เท่า และเพิ่มขึ้นเป็น 1 - 1.5 เท่าในยา rosuvastatin และ atorvastatin แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเมื่อให้ยา gemfibrozil ร่วมกับยา fluvastatin⁽³⁹⁾ สำหรับ fenofibrate ไม่มีผลต่อ glucuronidation ของยาสแตติน⁽⁴⁰⁾ ข้อมูลดังกล่าวไปในทิศทางเดียวกันกับรายงานของ US FDA ที่พบว่าความเสี่ยงในการเกิดภาวะ rhabdomyolysis จากการใช้ยา gemfibrozil คู่กับยาสแตตินสูงกว่าการใช้ยา fenofibrate คู่กับยาสแตตินถึง 15 เท่า⁽⁴¹⁾ ดังนั้นถ้าจำเป็นต้องใช้ยาสแตตินร่วมกับยา fibrate ควรเลือกใช้ fenofibrate เป็นอันดับแรก

องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ได้มีประกาศเตือนเกี่ยวกับความปลอดภัยในการใช้ยา simvastatin เมื่อวันที่ 6 สิงหาคม พ.ศ.2554 โดยจำกัดขนาดยา simvastatin และยาที่ห้ามใช้คู่กับยา simvastatin ดังนี้⁽⁴²⁾

- ผู้ป่วยที่รับประทานยา simvastatin ขนาด 80 มก.ต่อวัน นานมากกว่า 12 เดือนโดยไม่พบหลักฐานความผิดปกติของกล้ามเนื้อสามารถใช้ยาต่อได้ เนื่องจากความเสี่ยงต่อโรคกล้ามเนื้อ หรือภาวะ rhabdomyolysis จากยา simvastatin ในขนาดนี้จะสูงที่สุดในช่วง 1 ปีแรกของการใช้ยาเท่านั้น
- ในผู้ป่วยที่ไม่เคยใช้ยา simvastatin หรือใช้ยาในขนาดที่ต่ำกว่าไม่ให้เริ่ม หรือเพิ่มยา simvastatin เป็นขนาด 80 มก. ต่อวัน ถ้ายังไม่สามารถลดระดับของไขมัน LDL ใน

เลือดได้ตามเป้าหมายให้เปลี่ยนไปใช้ยาสชนิดอื่นที่มีประสิทธิภาพในการลดไขมัน LDL ได้มากกว่าดังแสดงในตารางที่ 11

- จำกัดขนาดและการใช้ยา simvastatin ในกรณีที่ต้องใช้ร่วมกับยาที่อาจก่อให้เกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อเนื่องจากอันตรกิริยาดังแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 11 แสดงการเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดไขมัน LDL ของยาสแตติน

Atorva	Fluva	Pitava	Lova	Prava	Rosuva	Vytorin*	Simva	% LDL-C
---	40 mg	1 mg	20 mg	20 mg	---	---	10 mg	30%
10 mg	80 mg	2 mg	40 or 80 mg	40 mg	---	---	20 mg	38%
20 mg	---	4 mg	80 mg	80 mg	5 mg	10/10 mg	40 mg	41%
40 mg	---	---	---	---	10 mg	10/20 mg	80 mg	47%
80 mg	---	---	---	---	20 mg	10/40 mg	---	55%
---	---	---	---	---	40 mg	10/80 mg	---	63%

Atorva=Atorvastatin;

Prava=Pravastatin;

Fluva=Fluvastatin

Rosuva=Rosuvastatin;

Pitava=Pitavastatin;

Simva=Simvastatin.

Lova=Lovastatin;

* No incremental benefit of Vytorin on cardiovascular morbidity and mortality over and above that demonstrated for simvastatin has been established.

ดัดแปลงจาก FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor

(simvastatin) to reduce the risk of muscle injury.2011; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/Drugsafety/ucm256581.htm>.

ตารางที่ 12 แสดงการจำกัดขนาดและการใช้ยา simvastatin

<p>ห้ามใช้คู่กับยา simvastatin :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Itraconazole • Ketoconazole • Posaconazole • Erythromycin • Clarithromycin • Telithromycin • HIV protease inhibitors • Nefazodone • Gemfibrozil • Cyclosporine • Danazol
<p>ใช้คู่กับ simvastatin ขนาดไม่เกิน 10 มก. ต่อวัน :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amiodarone • Verapamil • Diltiazem
<p>ใช้คู่กับ simvastatin ขนาดไม่เกิน 20 มก. ต่อวัน:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amlodipine • Ranolazine
<p>หลีกเลี่ยงการรับประทานน้ำเกรฟฟรุต (grape fruit juice) ในปริมาณมาก (> 1 คอต หรือ 946 มิลลิลิตรต่อวัน)</p>

ดัดแปลงจาก FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor

(simvastatin) to reduce the risk of muscle injury.2011; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/Drugsafety/ucm256581.htm>.

การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากการใช้ยาสแตติน

ก่อนเริ่มให้ยาสแตตินควรซักประวัติครอบครัวเกี่ยวกับอาการทางกล้ามเนื้อที่เกี่ยวข้องกับยาสแตติน ประวัติภาวะขาดฮอร์โมนไทรอยด์ ประวัติเคยมีระดับค่า CK สูงขึ้นกว่าปกติ ซึ่งประวัติดังกล่าวอาจสัมพันธ์กับความถี่ที่เพิ่มขึ้นของอาการปวดกล้ามเนื้อจากยาสแตติน⁽⁹⁾

ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการแนะนำเกี่ยวกับอาการทางกล้ามเนื้อที่อาจเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาแอสเตตินผู้ป่วยที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อทั้งที่มีค่า CK ในซีรัมสูงขึ้นและอยู่ในเกณฑ์ปกติ ควรได้รับการประเมินหาสาเหตุอื่นด้วย⁽⁴³⁻⁴⁴⁾ เช่น โรดโฟโบรมัยอัลเจีย (fibromyalgia) ภาวะขาดฮอร์โมนไทรอยด์ โรคกล้ามเนื้อที่อาจมีอยู่เดิมของผู้ป่วย ภาวะขาดวิตามินดี และการออกกำลังกายอย่างหนักซึ่งเป็นสาเหตุที่พบบ่อย ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากยากลุ่มสแตตินส่วนมากจะมีอาการดีขึ้นและหายเป็นปกติในช่วงระยะเวลา 2 - 3 เดือนหลังจากหยุดยา⁽⁴⁵⁾ ในกรณีที่ผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้น หรืออาการอ่อนแรงเป็นมากขึ้นหลังจากหยุดยา ควรพิจารณาการตัดชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิสภาพเพื่อหาภาวะ NAM หรือ inflammatory myopathy ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มโคอร์ติโคอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกัน⁽¹⁵⁾

ACC/AHA/ NHLBI⁽⁴⁴⁾ และ NLA⁽⁴³⁾ ได้เสนอแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากการใช้ยาแอสเตตินซึ่งมีรายละเอียดบางอย่างที่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 13

ตารางที่ 13 แสดงการเปรียบเทียบข้อแตกต่างแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากการใช้ยาแอสเตตินของ ACC/AHA/ NHLBI† และ NLA‡

	ACC/AHA/NHLBI	NLA
การวัดระดับ CK ก่อนเริ่มให้ยา	ผู้ป่วยทุกราย	เฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง* ต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อ
การติดตามการรักษา	สอบถามอาการทางระบบกล้ามเนื้อ วัดระดับ CK เมื่อมีอาการทางกล้ามเนื้อ ไม่จำเป็นต้องเจาะ CK เป็นประจำ	สอบถามอาการทางระบบกล้ามเนื้อ วัดระดับ CK เมื่อมีอาการทางกล้ามเนื้อ ไม่จำเป็นต้องเจาะ CK เป็นประจำ
ค่า CK สูงขึ้น 3-10 เท่า โดยไม่มีอาการทางกล้ามเนื้อ	ติดตามอาการและค่า CK อย่างใกล้ชิด	ให้คงการรักษาต่อด้วยขนาดเดิมหรือลดขนาดยาลง
ค่า CK สูงขึ้น 3-10 เท่า และมีอาการทางกล้ามเนื้อ	ติดตามอาการและค่า CK สัปดาห์ละครั้ง ถ้าอาการมากขึ้น หรือ ค่า CK สูงขึ้น พิจารณาหยุดยาชั่วคราว หรือลดขนาดยา	คงการรักษาเดิม ถ้าผู้ป่วยทนอาการข้างเคียงได้
หยุดยาแอสเตติน	CK สูงเกิน 10 เท่า หรือ มากกว่า 10,000 IU/L โดยมีอาการหรือไม่มีอาการทางกล้ามเนื้อ	ไม่สามารถทนอาการข้างเคียงได้ โดยไม่คำนึงถึงค่า CK หรือภาวะ rhabdomyolysis**
เริ่มการรักษาอีกครั้ง	เริ่มยาแอสเตตินอีกครั้งในขนาดที่ลดลงหลังจากค่า CK กลับสู่ปกติ	-

ACC American College of Cardiology; AHA American Heart Association; CK creatine kinase; NHLBI National Heart, Lung, and Blood Institute; NLA National Lipid Association

* ปัจจัยเสี่ยง : อายุมาก, รับประทานยาอื่นร่วมด้วย, การทำงานของตับหรือไตลดลง

** Rhabdomyolysis : ระดับ CK สูงกว่า 10,000 IU/L, หรือระดับ CK สูงกว่า 10 เท่าของค่าปกติร่วมกับค่าครีเอตินินในซีรัมสูงขึ้นหรือจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยสารนำทางหลอดเลือด

† ตัดแปลงจาก † Pasternak RC, et al. *Circulation*. 2002;106(8):1024-8. และ

‡ McKenney JM, et al. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):89C-94C.

ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปถึงแนวทางการรักษาว่าหลังจากที่ผู้ป่วยอาการดีขึ้นแล้วควรจะใช้ยาเดิมในขนาดที่ต่ำลงอีกครั้งหรือเปลี่ยนชนิดของยาแอสเตตินเป็น fluvastatin ซึ่งมีรายงานว่าทำให้เกิดโรคกล้ามเนื้อน้อยที่สุด หรือเปลี่ยนเป็น rosuvastatin ที่มีข้อมูลว่าปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ แม้ในขนาดยาที่ค่อนข้างต่ำ⁽⁶⁾

การศึกษา RCT เปรียบเทียบระหว่างการให้ยา fluvastatin แบบ extended-release ขนาด 80 มก.ต่อวัน, ezetimibe และให้ยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกันในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนผลข้างเคียงของ

ยาสแตตินได้ (statin intolerant) พบว่าการใช้ยา fluvastatin เพียงอย่างเดียวหรือใช้ร่วมกับยา ezetimibe มีประสิทธิภาพในการลดไขมัน LDL ได้ร้อยละ 33 และ 46 ตามลำดับโดยเกิดอาการทางกล้ามเนื้อจนต้องหยุดยาเพียงร้อยละ 4 ในกลุ่มที่ใช้ fluvastatin และ ร้อยละ 3 ในกลุ่มที่ใช้ยา fluvastatin ร่วมกับ ezetimibe⁽⁴⁶⁾

มีการศึกษาและรายงานการใช้ยา rosuvastatin ในผู้ป่วย statin intolerance โดยปรับลดขนาดยาเหลือ 5 - 10 มก.ต่อวัน หรือปรับเปลี่ยนวิธีการบริหารยาเป็นแบบวันเว้นวัน หรือ 1 - 3 ครั้งต่อสัปดาห์เนื่องจากยา rosuvastatin เป็นยาที่ค่าครึ่งชีวิตนาน 20 ชม. ก็พบว่ามีประสิทธิภาพในการลดระดับไขมัน LDL ได้โดยไม่เพิ่มอาการทางกล้ามเนื้อ⁽⁴⁷⁻⁵¹⁾

แต่ยังไม่มีความเกี่ยวข้องกับการลดความเสี่ยงของโรคทางระบบหลอดเลือดและหัวใจ การใช้ยา atorvastatin ในแบบวันเว้นวันก็มีข้อมูลว่าสามารถลดระดับไขมัน LDL ได้ดีเช่นเดียวกัน แต่ยังไม่มีความชัดเจนในกลุ่มผู้ป่วย statin intolerance⁽⁶⁾

จากพยาธิสรีรวิทยาในการเกิดภาวะกล้ามเนื้อที่เกิดจากการใช้ยาสแตติน ที่คาดว่าอาจจะเกี่ยวข้องกับระดับของ ubiquinone ที่ลดลง จึงได้มีการให้รับประทาน CoQ10 เสริม แต่จากข้อมูลในปัจจุบันรวมทั้งการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบว่ายังไม่สามารถสรุปได้ว่า CoQ10 มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากการใช้ยาสแตติน^(29, 52-54)

Red yeast rice เป็นข้าวที่ผ่านการหมักกับเชื้อรา *Monascus purpureus* มีลักษณะเป็นสีม่วงแดง ใช้เป็นส่วนประกอบในการทำอาหารจีนเพื่อให้เกิดสีแดงและใช้ทำไวน์ข้าว (rice wine) ใน red yeast rice จะมีสารประกอบที่มีชื่อว่า monacolin K ซึ่งมีคุณสมบัติเหมือน lovastatin คือสามารถยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase จึงมีการนำ red yeast rice มาใช้เป็นอาหารเสริมเพื่อลดระดับของ LDL ในเลือด จึงอาจเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยที่มีคอเลสเตอรอลในเลือดสูงที่ไม่สามารถทนกับอาการข้างเคียงของยาสแตตินได้ มีการศึกษาแบบ RCT ขนาดเล็กพบว่า การรับประทาน red yeast rice ขนาด 1,800 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยทุกคนจะได้รับยาควบคู่กับการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตพบว่า red yeast rice สามารถลดระดับ LDL ได้ โดยระดับของ CK ไม่สูงขึ้นและไม่เพิ่มอาการปวดกล้ามเนื้อ⁽⁵⁵⁾ แต่ในปัจจุบันยังไม่ได้รับการรับรองจาก US FDA และมีประกาศเตือนเกี่ยวกับความปลอดภัยในการบริโภค red yeast rice เพื่อลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือด เมื่อวันที่ 9 สิงหาคม พ.ศ.2550⁽⁵⁶⁾ เนื่องจากสารประกอบ monacolin K ใน red yeast rice อาจก่อให้เกิดโรคกล้ามเนื้อเช่นเดียวกับยา lovastatin⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾ นอกจากนี้มีรายงานจากประเทศอิตาลีพบว่า red yeast rice สามารถก่อให้เกิดโรคกล้ามเนื้อได้เช่นเดียวกันโดยพบว่าผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อที่อาจเกี่ยวข้องกับ red yeast rice จำนวน 4 รายในระยะเวลา 5 ปี⁽⁵⁸⁾ โดยระดับ CK สูงขึ้นในช่วง 288 - 401 IU ต่อลิตร และกลับสู่ระดับปกติหลังจากหยุดยา ในขณะที่ผู้ป่วยไม่ได้รับประทานยาชนิดอื่นที่อาจก่อให้เกิดโรคกล้ามเนื้อ ซึ่งคล้ายกับรายงานผู้ป่วยก่อนหน้านี้⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾

ในผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาสแตติน และมีความเสี่ยงทางโรคระบบหลอดเลือดและหัวใจสูงอาจจะต้องอาศัยยาในกลุ่มอื่นเพื่อช่วยลดระดับของไขมัน LDL แทน ซึ่งได้แก่ยา ezetimibe, niacin, fenofibrate และกลุ่ม bile acid-binding resins เช่น colestipol หรือ cholestyramine⁽⁶²⁾

Ezetimibe

Ezetimibe เป็นยาลดระดับไขมัน LDL ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง NPC1L1 transporter มีผลลดการดูดซึมคอเลสเตอรอลจากลำไส้ โดยใช้ควบคู่กับยาสแตตินมีรายงานผู้ป่วยที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อ และค่า CK สูงขึ้นหลังจากการใช้ยา ezetimibe⁽⁶¹⁻⁶²⁾ แต่ผลการศึกษา meta-analysis จาก RCT 18 การศึกษา ว่าการใช้ยา ezetimibe คู่กับยาสแตตินไม่ได้เพิ่มอัตราการเกิดโรคกล้ามเนื้ออาการปวดกล้ามเนื้อ หรือภาวะ rhabdomyolysis อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบระหว่างการรับประทานยาตัวใดตัวหนึ่งเพียงชนิดเดียว⁽⁶³⁾

Fibrates

มีประสิทธิภาพดีในการลดไขมันไตรกลีเซอไรด์ จากข้อมูลของ US FDA พบว่าการใช้ยา gemfibrozil มีอัตราการเกิดภาวะ rhabdomyolysis มากกว่า fenofibrate 10 เท่า และความเสี่ยงเพิ่มมากขึ้นมากเมื่อใช้คู่กับยาสแตตินตั้งได้กล่าวไปข้างต้น⁽⁴¹⁾

• ยาต้านไวรัส (Antiviral agents)

Antinucleoside analogues

ยา nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor (NRTI) มีบทบาทในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ γ -DNA polymerase ในไมโทคอนเดรีย ทำให้หยุดการสร้างดีเอ็นเอภายในไมโทคอนเดรีย (mitochondrial DNA, mtDNA) ส่งผลให้ระดับของ mtDNA ภายในเซลล์กล้ามเนื้อลดลงถึงร้อยละ 78 และเกิดขึ้นกับ mtDNA ภายในแกนประสาท (axon) และ Schwann cell เช่นเดียวกัน ยา NRTI จึงสามารถก่อให้เกิดความผิดปกติได้ทั้งระบบประสาทส่วนปลาย และระบบกล้ามเนื้อในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูงมาเป็นเวลานาน แบ่งตามลักษณะอาการทางคลินิก ดังนี้

1. ยาที่ทำให้เกิดโรคกล้ามเนื้อ ได้แก่ zidovudine (AZT)
2. ยาที่ทำให้เกิดความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลาย ได้แก่ zalcitabine (ddC), didanosine (ddl) และ lamivudine (3TC)
3. ยาที่ทำให้เกิดได้ทั้งโรคกล้ามเนื้อ ระบบประสาทส่วนปลาย ร่วมกับภาวะ lactic acidosis ได้แก่ stavudine (d4T) และ fialuridine (FIAU)

ภาวะโรคกล้ามเนื้อจากยา AZT (zidovudine myopathy) มักพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูง โดยเฉพาะในช่วง 6 - 12 เดือนแรกหลังจากเริ่มยา ผู้ป่วยอาจมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงบริเวณกล้ามเนื้อส่วนต้น อาการปวดกล้ามเนื้อซึ่งเป็นมากในบริเวณต้นขาและน่อง การตรวจทางห้องปฏิบัติการ EMG อาจพบลักษณะความผิดปกติของกล้ามเนื้อ และมีค่า CK ในซีรัมสูงขึ้น การตรวจทางพยาธิสภาพอาจพบลักษณะของ mitochondrial myopathy (ตารางที่ 2) อาการและความผิดปกติต่างๆ ที่ตรวจพบจะดีขึ้นหลังจากการหยุดยาภายใน 5 สัปดาห์ซึ่งแตกต่างจากโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากยา FIAU ซึ่งจะทำให้เกิดความผิดปกติต่อ mtDNA อย่างถาวร โรคกล้ามเนื้อที่เกิดขึ้นจากยา FIAU จึงไม่สามารถย้อนคืนสู่สภาพปกติได้ถึงแม้จะหยุดยา⁽⁶³⁻⁶⁶⁾ อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อจากยาต้านไวรัส HIV จำเป็นจะต้องแยกออกจากภาวะ HIV-associated myopathy ซึ่งเกิดขึ้นได้ในทุกระยะของการติดเชื้อ HIV และลักษณะทางพยาธิสภาพจะคล้ายกับ autoimmune polymyositis⁽⁶⁷⁾

Clevudine

เป็น pyrimidine nucleoside analogue ใช้ในการรักษาไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง ทำให้เกิด mitochondrial myopathy จากการลดลงของ mtDNA เช่นเดียวกับกับยาต้านไวรัส HIV⁽⁶⁸⁾ จากรายงานผู้ป่วย 36 รายของ Won Young Tak และคณะ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 83 จะมีอาการกล้ามเนื้อขาส่วนต้นอ่อนแรง ร้อยละ 75 มีความสามารถในการออกกำลังกายลดลง และร้อยละ 55.3 เดินลำบาก ระยะเวลาที่ได้รับยา clevudine ก่อนมีอาการอยู่ในช่วง 9 - 24 เดือน⁽⁶⁹⁾

Interferon therapy

Interferon- α (IFN- α) และ interferon- β (IFN- β) มีคุณสมบัติในการต้านเชื้อไวรัส ด้านการเพิ่มจำนวน (anti-proliferation) และ ปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกัน (immunomodulation) ปัจจุบันนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยหลายโรค เช่น ไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิดบีและซี โรคทางระบบประสาท และโรคเมเร็งการไชยา IFN ทั้ง 2 ชนิดในระยะยาวมีโอกาสกระตุ้นให้เกิดแอนติบอดีต่อต้านตนเอง (autoantibody) และก่อให้เกิดโรคต่างๆ ตามมาได้ มีรายงานว่าทั้ง IFN- α และ IFN- β สามารถก่อให้เกิดโรคกล้ามเนื้อโดยเฉพาะ inflammatory myopathy ทั้ง polymyositis และ dermatomyositis โดยพยาธิกำเนิดยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีหลักฐานแสดงว่า IFN ทั้ง 2 ชนิดมีผลต่อการแสดงออกของยีนส์ที่เกี่ยวข้องกับ cytokine ต่างๆ และ MHC-I มากขึ้น⁽⁷⁰⁻⁷¹⁾

นอกจากนี้ ยังมีรายงานโรคกล้ามเนื้อจาก IFN ทั้ง 2 ชนิดที่ไม่ได้เกิดจาก inflammatory myopathy และมีรายงานผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจนเกิดภาวะ rhabdomyolysis ซึ่งอาจเป็นผลทางอ้อมของ IFN ทำให้มีการสร้าง catabolic factor และ ไซโตไคน์ (cytokine) ที่เพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้เกิด catabolic effect และภาวะที่เป็นพิษ (toxic effect) ต่อเซลล์กล้ามเนื้อ การศึกษาเพิ่มเติมพบว่า IFN type 1 มีผลต่อระดับของ mitochondrial transcription factor A ทำให้การทำงานของไมโทคอนเดรียลดลง จึงอาจเกิดโรคกล้ามเนื้อในลักษณะของ mitochondrial myopathy ในผู้ป่วยที่ได้รับยา IFN⁽⁷⁰⁻⁷¹⁾

• ยาที่ใช้บ่อยในการรักษาโรครูมาติก

ยาด้านมาเลเรีย (Antimalarial drug)

Choloquine และ hydroxychloroquine เป็นยาที่ใช้บ่อยในทางเวชปฏิบัติ ใช้รักษาอาการทางผิวหนังและอาการในระบบต่างๆ ของร่างกาย (systemic symptom) ที่เกิดในกลุ่มโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เช่น โรคลูปัส และ dermatomyositis รวมทั้งอาการข้ออักเสบ เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

โรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากยาในกลุ่มยาด้านมาเลเรีย มักพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูง (chloroquine ขนาด 500 มก. ต่อวัน) เป็นเวลานาน จากการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มยาด้านมาเลเรีย 119 ราย พบความชุกของโรคกล้ามเนื้อจากยาร้อยละ 6.7 และเมื่อติดตามผู้ป่วยต่อไปพบว่าอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นร้อยละ 1.2 ต่อปี⁽⁷²⁾ ผู้ป่วยที่มีอาการอ่อนแรงอาจมีระดับค่า CK ในซีรัมปกติหรือสูงขึ้น หรืออาจมีแต่ค่า CK ในซีรัมสูงขึ้นโดยไม่มีอาการเลยก็ได้ อาการอ่อนแรงอาจรวมถึงกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ ซึ่งอาจรุนแรงจนถึงระบบการหายใจล้มเหลวได้⁽⁷³⁾ สามารถพบร่วมกับความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลายที่รับความรู้สึก (sensory neuropathy) และความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiomyopathy) ทั้งการทำงานของกล้ามเนื้อ

หัวใจ และการนำกระแสไฟฟ้าของหัวใจ (conduction)⁽⁷⁴⁾ ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด neuromyotoxicity คือ เชื้อชาติ caucasian และการทำงานของไตลดลง⁽⁷⁵⁾

การตรวจทางพยาธิสภาพอาจพบลักษณะของ lysosomal storage myopathy (vacuolar myopathy) (ตารางที่ 2) ซึ่งสามารถพบได้ในหลายโรค เช่น acid maltase deficiency, inclusion body myositis และ muscular dystrophy^(74,76) พบ vacuole ที่มี myeloid body อยู่ภายในซึ่งย้อมติดสีของ acid phosphatase ในเซลล์กล้ามเนื้อชนิดที่ 1 (type I myofiber)⁽⁷⁷⁾ แต่การตรวจโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนจะพบลักษณะเฉพาะของ chloroquine myopathy คือ curvilinear body อาการอ่อนแรงจะค่อยๆ ดีขึ้นหลังจากหยุดยา⁽¹⁾

ยากลุ่มโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid)

ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มโคคอร์ติคอยด์มาเป็นเวลานานและปริมาณยาที่ค่อนข้างสูง เทียบเท่ากับยาเพรดนิโซน ขนาด 20 มก.ต่อวันหรือมากกว่า⁽⁷⁸⁾ อาจมีอาการกล้ามเนื้อส่วนต้นอ่อนแรงในลักษณะเดียวกับผู้ป่วย hyperadrenocorticism โดยการใช้ยาในกลุ่ม fluorinated (triamcinolone, betamethasone และ dexamethasone) มีโอกาสจะเกิดอาการทางกล้ามเนื้อมากกว่ากลุ่ม non-fluorinated⁽⁷⁹⁾ ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด แต่มีข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการสร้างโปรตีนของกล้ามเนื้อลดลง การสลายโปรตีนที่เปลี่ยนแปลงไป oxidative metabolism และการกระตุ้นกลไก apoptosis^(22,80) อาการอ่อนแรงมักจะเป็นไม่มากและยกเว้นกล้ามเนื้อยกต้นคอ (neck flexor muscle) ระดับ CK ในซีรัมของผู้ป่วย steroid myopathy จะอยู่ในเกณฑ์ปกติการตรวจ EMG ไม่พบลักษณะเฉพาะ และการตรวจทางพยาธิสภาพพบเพียงเซลล์กล้ามเนื้อชนิดที่ 2 ผ่อ (type II fiber atrophy)

ในภาวะที่ผู้ป่วยเจ็บป่วยรุนแรง การได้รับยากลุ่มโคคอร์ติคอยด์ในขนาดสูงร่วมกับยา depolarizing agent เช่น pancuronium อาจทำให้เกิดภาวะ acute quadriplegic myopathy หรือ critical care myopathy ผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนแรงทั่วๆ ซึ่งอาจรวมถึงกล้ามเนื้อยกต้นคอ กล้ามเนื้อไบหน้า และกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ อาการจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายในเวลาเป็นวันถึงสัปดาห์⁽⁸¹⁾ การตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจพบระดับ CK ในซีรัมปกติหรือสูงขึ้น การตรวจทางพยาธิสภาพจะพบลักษณะ myosin loss myopathy (ตารางที่ 2) อาการดังกล่าวสามารถฟื้นตัวได้หลังจากหยุดยากลุ่มโคคอร์ติคอยด์ และการทำกายภาพบำบัด⁽¹⁾

Colchicine

ยา colchicine เป็นสารสกัดมาจากพืช *Colchicum autumnale* ออกฤทธิ์โดยทำปฏิกิริยากับ tubulin ทำให้มีผลต่อการแบ่งตัว (mitosis) ยับยั้ง polymerization และการทำงานของ microtubule การขับ lysosome หรือ สารบางอย่างออกนอกเซลล์ (exocytosis) จะลดลง การใช้ยาในขนาดที่สูงและเป็นระยะเวลาโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง จะเกิดการสะสมของ lysosome และ autophagic vacuole ทำให้เกิดความผิดปกติต่อกล้ามเนื้อแบบ non-necrotizing vacuolar myopathy การตรวจทางพยาธิสภาพกล้ามเนื้อ จะพบ autophagic vacuole ซึ่งติดสีแดงในการย้อมด้วยวิธี modified Gomori trichrome และ ย้อมติดสี acid phosphatase⁽²⁾ และมักพบร่วมกับความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลายชนิด axonopathy จึงมีผลต่อระบบประสาทรับรู้อ่อนเพลีย และ areflexia อาการทางกล้ามเนื้อจะค่อยๆ ดีขึ้นอย่างช้าๆ ใน 4 - 6 สัปดาห์หลังจากหยุดยา⁽¹⁾

ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดโรคจากยา colchicine เพียงอย่างเดียว แต่บางรายอาจเกิดจากการใช้ยา colchicine ร่วมกับยาชนิดอื่นแล้วเกิดอันตรกิริยา เช่น cyclosporine หรือยาอื่นที่มีการสลายผ่าน CYP3A4 เช่นเดียวกันโดยเฉพาะยา simvastatin, lovastatin และ atorvastatin⁽²⁾

Leflunomide

มีรายงานผู้ป่วยเพียง 1 รายที่สงสัยว่าอาจจะเกิดโรคกล้ามเนื้อเนื้อชนิด polymyositis จากการใช้ยา leflunomide โดยเป็นผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยา leflunomide เป็นระยะเวลากว่า 2 ปี หลังจากนั้นผู้ป่วยเริ่มมีระดับ aspartate aminotransferase (AST) ในซีรัมสูงขึ้นถึงแม้จะหยุดยา leflunomide ไปแล้ว ต่อมาผู้ป่วยมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงทั่วทั้งตัวร่วมกับมีระดับ CK ในซีรัมที่สูงขึ้น การตรวจ EMG พบลักษณะที่เข้าได้กับโรคกล้ามเนื้อ และการตรวจทางพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อพบลักษณะเดียวกับ polymyositis (ตารางที่ 2) ซึ่งเป็นภาวะที่พบบ่อยกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้น้อย ผู้รายงานได้สันนิษฐานว่าโรค polymyositis ที่เกิดขึ้นนี้อาจเกี่ยวข้องกับยา leflunomide⁽⁸²⁾

Tumor necrotic factor (TNF) α -inhibitor

ในปัจจุบันมีการนำยาในกลุ่ม TNF α -inhibitor มาใช้รักษาโรครูมาติกหลายชนิด ซึ่งรวมทั้งโรคกล้ามเนื้ออักเสบจากภูมิต้านตนเองด้วย มีการศึกษารวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา TNF α -inhibitor แล้วเกิดโรคจากภูมิต้านตนเอง 233 ราย โรคที่พบบ่อยได้แก่ หลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) และโรค lupus พบผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออักเสบจากภาวะภูมิต้านตนเอง 2 รายจากยา infliximab และ etanercept⁽⁸³⁾ ต่อมา มีรายงานอีกหลายฉบับพบว่ายาในกลุ่ม TNF α -inhibitor ทั้ง infliximab, etanercept และ adalimumab อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดโรค polymyositis และ dermatomyositis⁽⁸⁴⁻⁸⁹⁾ นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้ป่วยที่ใช้ยา adalimumab⁽⁹⁰⁾ แล้วเกิดอาการปวดกล้ามเนื้อรุนแรงทั่วทั้งตัว จนต้องหยุดยาโดยอาการปวดกล้ามเนื้อเกิดขึ้นภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากฉีดยา adalimumab เป็นครั้งแรก และอาการดีขึ้นหลังจากหยุดยา โดยที่ไม่พบสาเหตุอื่น และระดับของเอนไซม์กล้ามเนื้ออยู่ในเกณฑ์ปกติ

D-Penicillamine

เป็นยาที่ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบกล้ามเนื้อพร้อมประสาทได้ค่อนข้างบ่อย โดยเฉพาะที่ผ่านกลไกของภูมิคุ้มกัน ซึ่งรวมถึง polymyositis และ myasthenia อุบัติการณ์ของ polymyositis และ dermatomyositis ที่กระตุ้นโดยยา D-penicillamine อยู่ที่ร้อยละ 0.6 ผู้ป่วยส่วนมากจะอาการดีขึ้นหลังจากหยุดยา แต่จะมีบางส่วนที่จำเป็นต้องใช้ยากดภูมิคุ้มกันร่วมด้วย⁽¹⁾

• Amiodarone

Amiodarone ทำให้เกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงทั้งส่วนต้นและส่วนปลายได้ ร่วมกับอาการชา และ ataxia มักพบในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง จำเป็นจะต้องแยกกับอาการทางกล้ามเนื้อจากภาวะขาดฮอร์โมนไทรอยด์ซึ่งเกิดจากยา amiodarone ได้เช่นเดียวกัน การตรวจ EMG จะพบ positive sharp wave, fibrillation potential, และ early recruitment of motor unit action potential ในกล้ามเนื้อส่วนต้น แต่จะพบ polyphasic action potential of large amplitude และ long duration

ในกล้ามเนื้อส่วนปลาย การตรวจทางพยาธิสภาพพบลักษณะ vacuolar myopathy (ตารางที่ 2) อาการจะค่อยๆ ดีขึ้นหลังจากหยุดยา⁽⁹¹⁾

- แอลกอฮอล์

แอลกอฮอล์ก่อให้เกิดพยาธิสภาพต่อเซลล์กล้ามเนื้อ ทั้งในส่วนของโครงสร้างและการทำงาน โดยพยาธิกำเนิดยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่อาจเกิดจากหลายปัจจัย เช่นแอลกอฮอล์เป็นพิษโดยตรงต่อเซลล์กล้ามเนื้อ มีผลต่อการสร้าง myofibrillar protein, การแสดงออกของยีนส์, ระบบการควบคุม apoptosis และ antioxidant ที่ลดลง⁽⁹²⁾ หรือเกี่ยวข้องกับภาวะขาดสารอาหาร หรือค่าอิเล็กโทรไลต์ ผิดปกตอย่างเรื้อรัง อาการทางคลินิกเกิดขึ้นได้ทั้งแบบเฉียบพลัน และเรื้อรัง

ชนิดเฉียบพลัน มักเกิดตามหลังการดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมาก ในช่วงระยะเวลาสั้นๆ ความรุนแรงมีได้หลายระดับตั้งแต่ค่า CK ในซีรัมสูงกว่าปกติโดยไม่แสดงอาการ ไปจนถึงภาวะ rhabdomyolysis รวมทั้งอาจเกิดร่วมกับอาการชัก หรือภาวะ delirium tremens ซึ่งส่งผลให้ค่า CK สูงมากขึ้นกว่าเดิม ผู้ป่วยมักมีอาการปวดกล้ามเนื้อโดยเฉพาะกล้ามเนื้อน่อง การตรวจทางพยาธิสภาพจะพบเซลล์กล้ามเนื้อตาย ร่วมกับการเสื่อมสภาพและการซ่อมแซมใหม่ของเซลล์กล้ามเนื้อ

ชนิดเรื้อรัง ผู้ป่วยมักจะมีอาการกล้ามเนื้อส่วนต้นอ่อนแรงโดยเกิดขึ้นแบบค่อยเป็นค่อยไป ค่า CK ในซีรัมอาจอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือสูงกว่าปกติเล็กน้อย พบโรคกล้ามเนื้อจากแอลกอฮอล์ได้มากถึงร้อยละ 40 - 60 ในผู้ป่วยที่ดื่มสุราเป็นประจำ⁽⁹³⁾ การตรวจทางพยาธิสภาพจะพบการสะสมของไขมันในกล้ามเนื้อ และเซลล์กล้ามเนื้อชนิดที่ 2 ฝ่อลีบ (type II fiber atrophy) ซึ่งเป็นลักษณะเดียวกับที่พบในผู้ป่วย steroid myopathy และกล้ามเนื้อฝ่อเพราะไม่ได้ใช้ (disuse atrophy)

- Emetin

เป็นสารแอลคาลอยด์ (alkaloid) ซึ่งเป็นอนุพันธ์จาก ipecac ยาที่ใช้กระตุ้นให้อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ มักถูกนำมาใช้อย่างผิดวิธีในผู้ป่วยที่ต้องการลดน้ำหนัก โดยปริมาณที่ก่อให้เกิดโรคกล้ามเนื้อ คือ มากกว่า 500 มก. ต่อวัน เป็นเวลาอย่างน้อย 10 วัน emetin อาจก่อให้เกิดความผิดปกติทั้งที่ผิวหนัง กล้ามเนื้อ และกล้ามเนื้อหัวใจ การเปลี่ยนแปลงของผิวหนังอาจคล้ายกับที่พบในผู้ป่วย dermatomyositis การเปลี่ยนแปลงของกล้ามเนื้อจะคล้ายกับที่พบในผู้ป่วย desmin myopathy เป็นแบบ myofibrillar myopathy (ตารางที่ 2) ความผิดปกติของกล้ามเนื้อจะดีขึ้นได้ช้าๆ หลังหยุดยา⁽¹⁾

- ยาอื่นๆ

ยาอื่นที่มีรายงานว่าก่อให้เกิดโรคกล้ามเนื้อ เช่น ยารักษาโรคจิต (antipsychotic drug) เช่น clozapine, risperidone, melperone, olanzapine, และ haloperidol ที่มีรายงานผู้ป่วยถึงร้อยละ 10 ที่จะมีระดับของ CK ในซีรัมสูงขึ้นได้ถึงแม้จะไม่เกิดภาวะ neuroleptic malignant syndrome⁽⁹⁴⁾

บทสรุป

โรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากการใช้ยาเป็นปัญหาที่พบได้ไม่น้อยในเวชปฏิบัติ อาการและความรุนแรงของผู้ป่วยมีได้หลายระดับ โดยอาการที่ไม่รุนแรง เช่น ปวดกล้ามเนื้อ เป็นตะคริว เป็นปัญหา

ที่พบได้บ่อย และมักจะดีขึ้นหลังจากการหยุดยา แต่อาการที่รุนแรง เช่น กล้ามเนื้ออ่อนแรง ภาวะ rhabdomyolysis หรือ กล้ามเนื้ออักเสบ แม้จะเป็นปัญหาที่พบได้น้อยแต่มีความสำคัญต่อชีวิตและความพิการของผู้ป่วยในบางภาวะ โดยเฉพาะโรคกล้ามเนื้อที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันที่ทำงานผิดปกติ นอกจากผู้ป่วยจะต้องหยุดยาแล้ว อาจมีความจำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันด้วย ข้อมูลจากการวิจัยในระยะหลัง พบว่าปัจจัยทางพันธุกรรมมีบทบาทสำคัญในโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากการใช้ยา ซึ่งในอนาคตยังคงต้องการการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคของยาแต่ละชนิด และบทบาทของพันธุกรรมต่อโรคนี้เพื่อวางแผนในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรค ดังนั้นเมื่อมีการใช้ยาที่อาจก่อให้เกิดโรคกล้ามเนื้อได้บ่อย แพทย์ควรติดตามอาการและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นเพื่อให้เกิดความปลอดภัยและเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Dalakas MC. Toxic and drug-induced myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Aug;80(8):832-8.
2. Kuncel RW. Agents and mechanisms of toxic myopathy. *Curr Opin Neurol*. 2009 Oct;22(5):506-15.
3. Valiyil R, Christopher-Stine L. Drug-related myopathies of which the clinician should be aware. *Curr Rheumatol Rep*. 2010 Jun;12(3):213-20.
4. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data--2005. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 17;97(8A):6C-26C.
5. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 17;97(8A):52C-60C.
6. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med*. 2009 Jun 16;150(12):858-68.
7. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003 Apr 2;289(13):1681-90.
8. Baer AN, Wortmann RL. Myotoxicity associated with lipid-lowering drugs. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Jan;19(1):67-73.
9. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005 Dec;19(6):403-14.
10. Mosshammer D, Lorenz G, Meznaric S, Schwarz J, Muche R, Morike K. Statin use and its association with musculoskeletal symptoms--a cross-sectional study in primary care settings. *Fam Pract*. 2009 Apr;26(2):88-95.
11. Buettner C, Rippberger MJ, Smith JK, Leveille SG, Davis RB, Mittleman MA. Statin use and musculoskeletal pain among adults with and without arthritis. *Am J Med*. 2012 Feb;125(2):176-82.
12. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004 Dec 1;292(21):2585-90.
13. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 17;97(8A):32C-43C.
14. Klopstock T. Drug-induced myopathies. *Curr Opin Neurol*. 2008 Oct;21(5):590-5.
15. Grable-Espósito P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve*. 2010 Feb;41(2):185-90.
16. Nischal K, Basavaraj H, Swaroop M, Agrawal D, Sathyanarayana B, Umashankar N. Nicolau syndrome: an iatrogenic cutaneous necrosis. *J Cutan Aesthet Surg*. 2009 Jul;2(2):92-5.
17. Brewster LM, Mairuhu G, Sturk A, van Montfrans GA. Distribution of creatine kinase in the general population: implications for statin therapy. *Am Heart J*. 2007 Oct;154(4):655-61.
18. Lynch MC, Cohen JA. A primer on electrophysiologic studies in myopathy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011 May;37(2):253-68, vii.
19. Harris BT, Mohila CA. Essential muscle pathology for the rheumatologist. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011 May;37(2):289-308, vii.
20. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther*. 2006 Jan;28(1):26-35.
21. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, Garcia Rodriguez LA, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology*. 2002 May 14;58(9):1333-7.
22. Mastaglia FL, Needham M. Update on toxic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012 Feb;12(1):54-61.
23. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):713-21.
24. Liang C, Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Nov;23(6):612-9.
25. Pasutharnchat N, Phanthumchinda K. Statin-associated myasthenic weakness. *J Med Assoc Thai*. 2011 Feb;94(2):256-8.

26. Purvin V, Kawasaki A, Smith KH, Kesler A. Statin-associated myasthenia gravis: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2006 Mar;85(2):82-5.
27. Oh SJ, Dhall R, Young A, Morgan MB, Lu L, Claussen GC. Statins may aggravate myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008 Sep;38(3):1101-7.
28. Vaklavas C, Chatzizisis YS, Ziakas A, Zamboulis C, Giannoglou GD. Molecular basis of statin-associated myopathy. *Atherosclerosis*. 2009 Jan;202(1):18-28.
29. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jun 12;49(23):2231-7.
30. Konig J, Seithel A, Gradhand U, Fromm MF. Pharmacogenomics of human OATP transporters. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2006 Mar;372(6):432-43.
31. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008 Aug 21;359(8):789-99.
32. Lane RJ, Mastaglia FL. Drug-induced myopathies in man. *Lancet*. 1978 Sep 9;2(8089):562-6.
33. Voora D, Shah SH, Spasojevic I, Ali S, Reed CR, Salisbury BA, et al. The SLCO1B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct 20;54(17):1609-16.
34. Peters BJ, Klungel OH, Visseren FL, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. Pharmacogenomic insights into treatment and management of statin-induced myopathy. *Genome Med*. 2009;1(12):120.
35. Ghatak A, Faheem O, Thompson PD. The genetics of statin-induced myopathy. *Atherosclerosis*. 2010 Jun;210(2):337-43.
36. Oh J, Ban MR, Miskie BA, Pollex RL, Hegele RA. Genetic determinants of statin intolerance. *Lipids Health Dis*. 2007;6:7.
37. Ruano G, Thompson PD, Kane JP, Pullinger CR, Windemuth A, Seip RL, et al. Physiogenomic analysis of statin-treated patients: domain-specific counter effects within the ACACB gene on low-density lipoprotein cholesterol? *Pharmacogenomics*. 2010 Jul;11(7):959-71.
38. Vladutiu GD, Simmons Z, Isackson PJ, Tarnopolsky M, Peltier WL, Barboi AC, et al. Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. *Muscle Nerve*. 2006 Aug;34(2):153-62.
39. Goosen TC, Bauman JN, Davis JA, Yu C, Hurst SI, Williams JA, et al. Atorvastatin glucuronidation is minimally and nonselectively inhibited by the fibrates gemfibrozil, fenofibrate, and fenofibric acid. *Drug Metab Dispos*. 2007 Aug;35(8):1315-24.
40. Prueksaritanont T, Tang C, Qiu Y, Mu L, Subramanian R, Lin JH. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos*. 2002 Nov;30(11):1280-7.
41. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Feb;11(2):89-94.
42. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. [updated December 15, 2011; cited 2012]; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/Drugsafety/ucm256581.htm>.
43. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 17;97(8A):89C-94C.
44. Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation*. 2002 Aug 20;106(8):1024-8.
45. Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med*. 2005 Dec 12-26;165(22):2671-6.
46. Stein EA, Ballantyne CM, Windler E, Sirnes PA, Sussekov A, Yigit Z, et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin XL 80 mg alone, ezetimibe alone, and the combination of fluvastatin XL 80 mg with ezetimibe in patients with a history of muscle-related side effects with other statins. *Am J Cardiol*. 2008 Feb 15;101(4):490-6.
47. Backes JM, Moriarty PM, Ruisinger JF, Gibson CA. Effects of once weekly rosuvastatin among patients with a prior statin intolerance. *Am J Cardiol*. 2007 Aug 1;100(3):554-5.
48. Backes JM, Venero CV, Gibson CA, Ruisinger JF, Howard PA, Thompson PD, et al. Effectiveness and tolerability of every-other-day rosuvastatin dosing in patients with prior statin intolerance. *Ann Pharmacother*. 2008 Mar;42(3):341-6.
49. Gadarla M, Kearns AK, Thompson PD. Efficacy of rosuvastatin (5 mg and 10 mg) twice a week in patients intolerant to daily statins. *Am J Cardiol*. 2008 Jun 15;101(12):1747-8.
50. Glueck CJ, Aregawi D, Agloria M, Khalil Q, Winiarska M, Munjal J, et al. Rosuvastatin 5 and 10 mg/d: a pilot study of the effects in hypercholesterolemic adults unable to tolerate other statins and reach LDL cholesterol goals with nonstatin lipid-lowering therapies. *Clin Ther*. 2006 Jun;28(6):933-42.
51. Ruisinger JF, Backes JM, Gibson CA, Moriarty PM. Once-a-week rosuvastatin (2.5 to 20 mg) in patients with a previous statin intolerance. *Am J Cardiol*. 2009 Feb 1;103(3):393-4.
52. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol*. 2007 May 15;99(10):1409-12.
53. Schaars CF, Stalenhoef AF. Effects of ubiquinone (coenzyme Q10) on myopathy in statin users. *Curr Opin Lipidol*. 2008 Dec;19(6):553-7.
54. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, McEwan RG, Frampton CM, George PM, et al. Effect of coenzyme Q(10) supplementation on simvastatin-induced myalgia. *Am J Cardiol*. 2007 Nov 1;100(9):1400-3.

55. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009 Jun 16;150(12):830-9, W147-9.
56. FDA Warns Consumers to Avoid Red Yeast Rice Products Promoted on Internet as Treatments for High Cholesterol Products found to contain unauthorized drug. [updated 05/28/2009 cited 2012]; Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108962.htm>.
57. Halbert SC, French B, Gordon RY, Farrar JT, Schmitz K, Morris PB, et al. Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol.* 2010 Jan 15;105(2):198-204.
58. Lapi F, Gallo E, Bernasconi S, Vietri M, Menniti-Ippolito F, Raschetti R, et al. Myopathies associated with red yeast rice and liquorice: spontaneous reports from the Italian Surveillance System of Natural Health Products. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Oct;66(4):572-4.
59. Prasad GV, Wong T, Meliton G, Bhaloo S. Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in a renal transplant recipient. *Transplantation.* 2002 Oct 27;74(8):1200-1.
60. Smith DJ, Olive KE. Chinese red rice-induced myopathy. *South Med J.* 2003 Dec;96(12):1265-7.
61. Mueller PS. Symptomatic myopathy due to red yeast rice. *Ann Intern Med.* 2006 Sep 19;145(6):474-5.
62. Smiley IW, Khan BV, Sperling LS. Management of the statin-intolerant patient. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2009 Aug;11(4):263-71.
63. Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, Laukaitis JP, Cohen B, Griffin JL. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med.* 1990 Apr 19;322(16):1098-105.
64. Dalakas MC. Peripheral neuropathy and antiretroviral drugs. *J Peripher Nerv Syst.* 2001 Mar;6(1):14-20.
65. Lewis W, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nat Med.* 1995 May;1(5):417-22.
66. Miller KD, Cameron M, Wood LV, Dalakas MC, Kovacs JA. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: report of four cases. *Ann Intern Med.* 2000 Aug 1;133(3):192-6.
67. Robinson-Papp J, Simpson DM. Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection. *Muscle Nerve.* 2009 Dec;40(6):1043-53.
68. Finsterer J, Segall L. Drugs interfering with mitochondrial disorders. *Drug Chem Toxicol.* 2010 Apr;33(2):138-51.
69. Tak WY, Park SY, Cho CM, Jung MK, Jeon SW, Kweon YO, et al. Clinical, biochemical, and pathological characteristics of clevudine-associated myopathy. *J Hepatol.* 2010 Aug;53(2):261-6.
70. Stubgen JP. Recombinant interferon-beta therapy and neuromuscular disorders. *J Neuroimmunol.* 2009 Jul 25;212(1-2):132-41.
71. Stubgen JP. Interferon alpha and neuromuscular disorders. *J Neuroimmunol.* 2009 Feb 15;207(1-2):3-17.
72. Casado E, Gratacos J, Tolosa C, Martinez JM, Ojanguren I, Ariza A, et al. Antimalarial myopathy: an underdiagnosed complication? Prospective longitudinal study of 119 patients. *Ann Rheum Dis.* 2006 Mar;65(3):385-90.
73. Abdel-Hamid H, Oddis CV, Lacomis D. Severe hydroxychloroquine myopathy. *Muscle Nerve.* 2008 Sep;38(3):1206-10.
74. Lonesky TA, Kreuter JD, Wortmann RL, Rhodes CH. Hydroxychloroquine and colchicine induced myopathy. *J Rheumatol.* 2009 Nov;36(11):2617-8.
75. Stein M, Bell MJ, Ang LC. Hydroxychloroquine neuromyotoxicity. *J Rheumatol.* 2000 Dec;27(12):2927-31.
76. Posada C, Garcia-Cruz A, Garcia-Doval I, Millan BS, Teijeira S. Chloroquine-induced myopathy. *Lupus.* 2011 Jun;20(7):773-4.
77. Richter JG, Becker A, Ostendorf B, Specker C, Stoll G, Neuen-Jacob E, et al. Differential diagnosis of high serum creatine kinase levels in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2003 Nov;23(6):319-23.
78. Dalakas MC. Inflammatory and toxic myopathies. *Curr Opin Neurol Neurosurg.* 1992 Oct;5(5):645-54.
79. van Balkom RH, van der Heijden HF, van Herwaarden CL, Dekhuijzen PN. Corticosteroid-induced myopathy of the respiratory muscles. *Neth J Med.* 1994 Sep;45(3):114-22.
80. Dirks-Naylor AJ, Griffiths CL. Glucocorticoid-induced apoptosis and cellular mechanisms of myopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009 Oct;117(1-3):1-7.
81. Lacomis D. The utility of muscle biopsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004 Jan;4(1):81-6.
82. Ochi S, Taniguchi K, Nagashima M. Leflunomide-induced polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2009;19(4):443-6.
83. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore).* 2007 Jul;86(4):242-51.
84. Brunasso AM, Scocco GL, Massone C. Dermatomyositis during adalimumab therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2010 Jul;37(7):1549-50.
85. Hall HA, Zimmermann B. Evolution of dermatomyositis during therapy with a tumor necrosis factor alpha inhibitor. *Arthritis Rheum.* 2006 Dec 15;55(6):982-4.
86. Ishikawa Y, Yukawa N, Ohmura K, Hosono Y, Imura Y, Kawabata D, et al. Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2010 May;29(5):563-6.
87. Kiltz U, Fendler C, Braun J. Neuromuscular involvement in rheumatic patients treated with anti-tumor necrosis factor therapy--three examples. *J Rheumatol.* 2008 Oct;35(10):2074-6.
88. Klein R, Rosenbach M, Kim EJ, Kim B, Werth VP, Dunham J. Tumor necrosis factor inhibitor-associated dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2010 Jul;146(7):780-4.

89. Musial J, Undas A, Celinska-Lowenhoff M. Polymyositis associated with infliximab treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Dec;42(12):1566-8.
 90. Hinojosa J, Borrás-Blasco J, Maroto N, Rosique-Robles JD, Alos R, Castera ME. Severe myalgia associated with adalimumab treatment in a patient with Crohn's disease. *Ann Pharmacother*. 2008 Jul;42(7):1130-3.
 91. Mor A, Wortmann RL, Mitnick HJ, Pillinger MH. Drugs causing muscle disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011 May;37(2):219-31, vi.
 92. Fernandez-Sola J, Preedy VR, Lang CH, Gonzalez-Reimers E, Arno M, Lin JC, et al. Molecular and cellular events in alcohol-induced muscle disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 Dec;31(12):1953-62.
 93. Preedy VR, Ohlendieck K, Adachi J, Koll M, Sneddon A, Hunter R, et al. The importance of alcohol-induced muscle disease. *J Muscle Res Cell Motil*. 2003;24(1):55-63.
 94. Meltzer HY, Cola PA, Parsa M. Marked elevations of serum creatine kinase activity associated with antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology*. 1996 Oct;15(4):395-405.
-

Interhospital Rheumatology Conference

บุษกร ดาราวรรณกุล^{*}
พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวัน^{**}
สุมาภา ชัยอำนาญ^{***}
ไพจิตรต์ อัสวณหบดี^{****}

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 33 ปี อาชีพพยาบาลภูมิสำเนา จังหวัดลพบุรี

อาการสำคัญ

มาตรวจครรภ์พบว่าผลเลือดตับผิดปกติ

ประวัติปัจจุบัน

7 ปีก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการปวดข้อและพบจุดจ้ำเลือดขึ้นตามตัวไปตรวจพบว่ามีเกร็ดเลือดต่ำและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น SLE (thrombocytopenia, polyarthritis, ANA positive 1:320 homogeneous pattern, anti-dsDNA Ab positive) ได้รับการรักษาด้วย prednisolone และ hydroxychloroquine (HCQ) ต่อมาลดและหยุดยา prednisolone ได้หลังจากนั้นไม่มีอาการผิดปกติอีก

4 ปีก่อนมาโรงพยาบาล ตั้งครรภ์ครั้งแรกเกิด spontaneous abortion ที่อายุครรภ์ 12 สัปดาห์ ตรวจเลือดพบ anti-cardiolipin Ab (IgG) 80 GPL ได้รับการวินิจฉัยเป็น SLE และ secondary antiphospholipid syndrome (APS) หลังจากนั้นได้รับประทานยา warfarin มาตลอด

2 ปีก่อนมาโรงพยาบาล ตั้งครรภ์ครั้งที่ 2 เปลี่ยนยา warfarin เป็น enoxaparin 40 มก.ฉีดใต้ผิวหนังวันละครั้ง ร่วมกับ HCQ 200 มก.ทุกวันอังคารและพฤหัสบดี, aspirin 81 มก.ต่อวัน ที่อายุครรภ์ 19 สัปดาห์ผู้ป่วยขาดยา enoxaparin 3 วันเกิด intrauterine fetal death ผล pathology พบ placental infarction 40% หลังจากนั้นรับประทาน warfarin 3 มก.ต่อวัน, aspirin 300 มก.ต่อวัน, HCQ 200 มก.ต่อวัน

5 เดือนก่อน ตรวจพบว่าตั้งครรภ์ได้ 4 สัปดาห์เปลี่ยนยา warfarin เป็น enoxaparin 40 มก.วันละครั้ง และหยุดยา HCQ เนื่องจากผู้ป่วยกังวลเรื่องผลข้างเคียงของยา

* พ.บ. แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

** พ.บ. พันตรี หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

*** พ.บ. พันโท หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

**** พ.บ. พันเอก (พิเศษ) หน่วยรูมาติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

6 สัปดาห์ก่อนมาตรวจตามนัดขณะที่อายุครรภ์ 19 สัปดาห์ ตรวจพบค่าเอนไซม์ตับผิดปกติผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติใดๆ

1 เดือนก่อน เริ่มมีอาการคันตามตัวเล็กน้อย ไม่ปวดท้อง ไม่มีอาการตัวเหลืองตาเหลือง ไม่ปวดข้อ ไม่มีผื่นแพ้แสง ผมไม่ร่วง ไม่บวม

ประวัติอดีต

ไม่เคยมีอาการตัวเหลืองตาเหลือง ไม่เคยสักที่ผิวหนัง หรือได้รับเลือด

ประวัติส่วนตัว

ไม่ดื่มสุรา ไม่สูบบุหรี่ ไม่ได้ใช้ยาอื่นนอกจากยาที่ได้รับจากโรงพยาบาล

ยาที่ใช้ในปัจจุบัน

Enoxaparin 60 มก.ทุก 12 ชั่วโมง, aspirin (300) 1 เม็ดวันละครั้ง, folic acid และ CaCO₃

ตรวจร่างกาย

General appearance :	A Thai pregnant woman, normosthenic habitus.
Vital signs :	BT 37°C, BP 120/80 mmHg, PR 84 beats per minute, RR 14 per minute
HEENT :	not pale conjunctivae, anicteric sclerae, no malar rash, no discoid lesion, no oral ulcer, no alopecia
Lymph nodes :	not palpable
Cardiovascular system :	regular rhythm, normal S1S2, no murmur
Respiratory system :	clear, equal breath sound
Abdomen :	soft, not tender, no hepatosplenomegaly, no chronic liver stigmata fundal height 25 cm (appropriate for gestational age), FHR 150 beats per minute
Extremities :	no pitting edema, no sign of joint inflammation, no Raynaud's phenomenon, no skin lesion
Neurological exam :	normal

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

CBC : Hct 32.3%, WBC 12,900 cells/mm³ (PMN 75%, L 16%),
platelet 190,000 cells/mm³

Cr : 0.8 mg/dL

UA : protein : negative, sugar : negative

WBC 0-1 cell/HPF, RBC 0-1 cell/HPF

LFT:	GA (weeks)	19	20	21	24
	AST (U/L)	96	258	282	400
	ALT (U/L)	226	500	529	749
	ALP (U/L)		164	167	222
	Albumin (mg/dL)		2.6	2.6	3.3
	Globulin (mg/dL)		4.4	4.1	
	Total bil. (mg/dL)		0.27	0.36	
	Direct bil. (mg/dL)		0.07	0.1	

สรุปปัญหา ในผู้ป่วยรายนี้ คือ

1. Elevated liver enzymes and hypoalbuminemia
2. Pregnancy G₃P₀₀₂₀ GA 24⁺⁴ wk
3. SLE
4. Secondary APS with history of recurrent abortion

การอภิปราย

ในผู้ป่วยรายนี้ตรวจพบว่าเอนไซม์ตับเริ่มผิดปกติตั้งแต่อายุครรภ์ 19 สัปดาห์และมีค่าสูงติดกันขึ้นเรื่อยๆ โดยไม่พบอาการผิดปกติอื่นนอกจากอาการคันเพียงเล็กน้อย การวินิจฉัยแยกโรคแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

1. ภาวะที่เกี่ยวข้องกับโรคเดิมของผู้ป่วย
 - SLE: ภาวะ lupus-associated hepatitis (lupus hepatitis) อาจพบได้ในผู้ป่วย SLE ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีเอนไซม์ตับผิดปกติเพียงเล็กน้อย และอาจจะไม่มีอาการแสดงใดๆ โดยระดับเอนไซม์ตับมักสูงขึ้นขนานไปกับอาการกำเริบของโรค SLE แต่ในผู้ป่วยรายนี้ ระดับเอนไซม์ตับสูงมากกว่า 10 เท่าของค่าปกติ และจากการตรวจร่างกายรวมทั้งผลทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นยังไม่พบการกำเริบของโรค SLE ทำให้คิดถึง ภาวะนี้ค่อนข้างน้อย
 - APS: ภาวะ thrombotic liver disease จาก APS ได้แก่ Budd-Chiari's syndrome และ hepatic-veno-occlusive disease (HVOD) ผู้ป่วยโรคนี้อาจมีเอนไซม์ตับผิดปกติได้ ร่วมกับอาการปวดท้อง ตรวจร่างกายพบตับโต และมี ascites แต่ในผู้ป่วยรายนี้ไม่มีอาการและการตรวจร่างกายก็ไม่พบอาการผิดปกติดังกล่าว
2. ภาวะที่เกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์
 - Intrahepatic cholestasis of pregnancy ซึ่งเกิดจากระดับของ bile acid ที่สูงขึ้นในเลือด ทำให้เกิดอาการคันโดยไม่มีอาการแสดงอย่างอื่น และอาจตรวจพบเอนไซม์ตับที่สูงกว่าปกติได้ถึง 20 เท่า มักเกิดในช่วงไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ (second trimester) ซึ่งตรงกับในผู้ป่วยรายนี้จึงทำให้นึกถึงภาวะนี้ค่อนข้างมาก

- โรคตับอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์ ได้แก่ hyperemesis gravidarum, pre-eclampsia และ eclampsia, HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) และ acute fatty liver of pregnancy นี้ถึงน้อย เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีอาการ ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1
3. ภาวะอื่นๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์
- Viral hepatitis ไวรัสตับอักเสบนิตีและซี ซึ่งทำให้เกิดตับอักเสอย่างเรื้อรังนั้น นี้ถึงน้อย เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีประวัติเสี่ยงต่อการติดเชื้อ หรือมีประวัติตับอักเสบมาก่อน ส่วนไวรัสตับอักเสบนิตีเฉียบพลัน ได้แก่ ไวรัสตับชนิดเอและอีซึ่งพบมากในหญิงตั้งครรภ์ก็ถึงน้อยเช่นเดียวกัน เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีอาการนำมาก่อน เช่น ไข้ คลื่นไส้ อาเจียน และตาเหลืองตัวเหลือง เป็นต้น
 - Drug-induced hepatotoxicity โดยยาที่นึกถึง คือ enoxaparin ซึ่งมีรายงานว่าทำให้ค่าเอนไซม์ตับสูงกว่าปกติเกิน 3 เท่าได้ร้อยละ 4.3 - 13⁽¹⁾
 - Autoimmune hepatitis (AIH) เป็นโรคตับอักเสบที่อยู่ในกลุ่มของโรคภูมิต้านทานต่อต้านตนเอง พบในผู้หญิงวัยกลางคนและพบร่วมกับโรคภูมิต้านทานต่อต้านตนเองชนิดอื่นๆ ได้บ่อย เช่น ต่อมไทรอยด์อักเสบ โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ รวมทั้งโรค SLE ที่ผู้ป่วยเป็น โรคมักกำเริบในช่วง 3 เดือนแรกหลังจากคลอดบุตร แต่ก็สามารถแสดงอาการครั้งแรกระหว่างตั้งครรภ์ได้⁽²⁾

ตารางที่ 1 แสดงโรคตับที่เกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์

	Trimester	Bilirubin	AST / ALT	Other features
Hyperemesis Gravidarum	1, 2	x 4 UNL	x 2 - 4 UNL	Nausea, vomiting
Intrahepatic cholestasis	1, 2, 3	x 6 UNL	x 6 UNL	Pruritus, ↑bile acids
Pre-eclampsia	2, 3	x 2 - 5 UNL	x 10 - 50 UNL	Hypertension, proteinuria ↓platelets
HELLP	2, 3		x 10 - 20 UNL	Hypertension, proteinuria ↓platelets, ↑uric acid and LDH
Acute fatty liver of pregnancy	2, 3	x 6 - 8 UNL	x 5 - 10 UNL rarely > 20 UNL	↓platelets and glucose ↑uric acid and WBC

↑=increase. ↓=decrease. HELLP=hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. ALT=alanine aminotransferase. AST=aspartate aminotransferase. LDH=lactate dehydrogenase. WBC=white blood cell count. UNL=upper normal limit. (คัดแปลงจาก Joshi et al. Liver disease in pregnancy. Lancet. 2010;375:594-605)

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม

- HBsAg : negative / Anti-HBs Ab: positive
- Anti-HCV Ab: negative
- Anti-HAV Ab (IgM) : negative
- Anti-HEV Ab (IgM/IgG) : negative

- Anti-HIV : negative
- Anti-HSV Ab (IgM) : negative
- Anti-EBV Ab (IgM) : negative / Anti-EBV Ab(IgG) : positive
- ANA : 1:1280 homogeneous pattern
- Anti-dsDNA Ab : 800 IU/mL
- Coagulogram : normal
- Anti-factor Xa ต่อ enoxaparin : 0.798 IU/mL (therapeutic range 0.5-1.5 IU/mL)
- Anti-mitochondrial Ab (AMA) : negative
- Anti-smooth muscle Ab (SMA) : negative
- Anti-liver/kidney microsomal antibody (Anti-LKM) : negative
- Immunoglobulin G level : 1423 mg/dL (700-1600 mg/dL)
- Ultrasound abdomen : Liver : mild enlargement and homogeneous parenchyma. Gall bladder is normal and thin wall. Bile duct is not dilated. Spleen is mildly enlarged (13 cm). Doppler ultrasound : no obstruction of hepatic vein is seen.

ขณะนั้นนึกถึงภาวะ drug-induced hepatotoxicity จาก enoxaparin มากที่สุด จึงได้เปลี่ยนยา anti-coagulant เป็น fondaparinux แต่ผลเลือดของผู้ป่วยไม่ดีขึ้น ทำให้นึกถึงสาเหตุจากยาน้อยลง จึงได้ให้ยา ursodeoxycholic acid เพื่อรักษาภาวะ intrahepatic cholestasis of pregnancy เป็นเวลา 10 วันและติดตามผลเลือดของผู้ป่วยพบว่าเอนไซม์ตับสูงขึ้นเป็น AST 478 U/L, ALT 1,320 U/L และ ALP 154 U/L ทำให้นึกถึงภาวะนี้ลดลง การวินิจฉัยโรคเบื้องต้นขณะนั้นเหลือเพียง lupus hepatitis และ autoimmune hepatitis จึงได้เริ่มยา prednisolone ในขนาด 40 มก.ต่อวันและติดตามเอนไซม์ตับพบว่าค่อยๆ ลดลงอย่างต่อเนื่องจนอยู่ในระดับปกติ และสามารถลดขนาด prednisolone จนเหลือ 10 มก.ต่อวันได้ ในระยะเวลา 4 สัปดาห์

สรุป

รายงานผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์ซึ่งตรวจพบเอนไซม์ตับสูง จากอาการแสดง ผลทางห้องปฏิบัติการ และการดำเนินโรค รวมทั้งการตอบสนองดีต่อคอร์ติโคสเตียรอยด์ทำให้นึกถึงภาวะ Lupus-associated hepatitis มากที่สุด อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก autoimmune hepatitis โดยตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับ แต่ยังไม่สามารถแยก 2 ภาวะนี้ออกจากกันได้ในขณะนี้เนื่องจากผู้ป่วยกำลังตั้งครรภ์ซึ่งเป็นข้อห้ามในการตัดชิ้นเนื้อตับ อย่างไรก็ตามการรักษาทั้งสองภาวะนี้มีการรักษาเบื้องต้นเหมือนกัน คือการให้ prednisolone ขนาดปานกลางจนถึงขนาดสูง (30-60 mg/day) ซึ่งจะตอบสนองต่อการรักษาค่อนข้างดี

บททวนวรรณกรรม

Systemic lupus erythematosus (SLE) เป็นโรคในกลุ่มภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองที่มีอาการแสดงได้หลากหลายรวมทั้งอาการในระบบทางเดินอาหารและตับ ผู้ป่วยโรค SLE มีเอนไซม์ตับ

ผิดปกติได้ถึงร้อยละ 25 - 50⁽³⁾ สาเหตุที่พบบ่อยได้แก่ ยา สารพิษ ไวรัสตับอักเสบบ เป็นต้น ผู้ป่วย ส่วนน้อยร้อยละ 3 - 8 ที่พบว่าเป็นอาการแสดงของโรค SLE เอง หรือที่เรียกว่า ภาวะ lupus-associated hepatitis (lupus hepatitis)⁽⁴⁾

ผู้ป่วย lupus hepatitis มักจะไม่มีอาการหรืออาจมีอาการที่ไม่เฉพาะเจาะจง ส่วนมากค่า เอนไซม์ตับอาจสูงขึ้นเพียงเล็กน้อยซึ่งจะสูงขนานไปกับอาการของโรค SLE ที่กำลังกำเริบ^(5,6) แต่ก็มี รายงานพบผู้ป่วยที่มีอาการตับอักเสบทันทีที่เรื้อรังหรือรุนแรงคล้ายไวรัสตับอักเสบบเฉียบพลันได้^(4,7,8) การตรวจทางพยาธิวิทยาไม่มีลักษณะที่เฉพาะเจาะจงแต่อาจพบลักษณะของ lobular hepatitis และในบางครั้งอาจมี lymphocytic infiltration ในบริเวณรอบๆ portal triad ได้เล็กน้อย ลักษณะอื่นที่ อาจพบได้แก่ fatty infiltration, multifocal hepatic cell death without inflammatory cell invasion ซึ่งเกี่ยวข้องกับ hepatocyte apoptosis^(8,9)

แอนติบอดีที่มีรายงานว่าเกี่ยวข้องกับผู้ป่วยโรคนี้ คือ anti-ribosomal P antibody โดยในปี ค.ศ.1993 Koren และคณะรายงานผู้ป่วย SLE ที่พบภาวะตับอักเสบเรื้อรังร่วมกับ anti-ribosomal P antibody⁽¹⁰⁾ และจากการศึกษาแบบ retrospective cohort ในปี ค.ศ. 1995 พบผู้ป่วย SLE ที่มีตับ อักเสบเรื้อรังซึ่งตรวจ พบผลบวกของanti-ribosomal P antibody จำนวน 6 ราย ในขณะที่ผู้ป่วย SLE ที่ไม่มีโรคตับพบแอนติบอดีชนิดนี้เพียงร้อยละ 10⁽¹¹⁾ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Ohira และคณะ ที่ตรวจพบ anti-ribosomal P antibody ในผู้ป่วย lupus hepatitis ร้อยละ 68.8⁽¹²⁾ อย่างไรก็ตาม anti-ribosomal P antibody พบได้ในผู้ป่วย SLE ทั่วไปร้อยละ 6 - 46 โดยแตกต่างกันในแต่ละ เชื้อชาติ แต่จะมากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่อยู่ในระยะโรคกำเริบเนื่องจากพบวาระดับของแอนติบอดีใน เลือดมีความสัมพันธ์กับอาการกำเริบของโรค SLE และจะหายไปเมื่อโรคเข้าสู่ระยะสงบ นอกจากนี้ ยังเป็นแอนติบอดีมีความจำเพาะต่อโรค SLE โดยตรวจไม่พบในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเองชนิด อื่น⁽¹³⁾ เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ หรือ autoimmune hepatitis (AIH)⁽¹⁴⁾ รวมทั้งยังมีรายงานพบว่า แอนติบอดีชนิดนี้มีความสัมพันธ์กับอาการทางระบบประสาทในผู้ป่วย SLE โดยเฉพาะ psychosis^(11, 15-17) และ lupus nephritis⁽¹⁸⁻²⁰⁾

การวินิจฉัยภาวะ lupus hepatitis จำเป็นจะต้องวินิจฉัยแยกโรคกับภาวะตับอักเสบบจาก สาเหตุอื่นๆ โดยเฉพาะ AIH ซึ่งเป็นโรคในกลุ่มภูมิคุ้มกันต้านตนเองเช่นเดียวกัน โดย AIH จะมี อาการแสดงที่มีความรุนแรงได้หลายระดับ ตั้งแต่ค่าเอนไซม์ตับผิดปกติโดยที่ไม่มีอาการไปจนถึงภาวะ ตับวายชนิดเฉียบพลัน และสามารถพบร่วมกับ SLE ได้ร้อยละ 1.7 - 2.7^(4, 9, 21) โดยเฉพาะ AIH type 1 ซึ่งมักจะตรวจเลือดพบ anti-nuclear antibodies (ANA) หรือ Anti-smooth muscle antibody (SMA) การวินิจฉัย AIH อาศัยหลักเกณฑ์การให้คะแนนตาม the International Autoimmune Hepatitis Group ในปี ค.ศ. 2008 (ตารางที่ 2)⁽²²⁾ ซึ่งประกอบด้วยลักษณะเฉพาะทั้งทางอิมมูโนวิทยา พยาธิวิทยาของตับ และการตรวจทางชีวเคมีวิทยา ลักษณะเฉพาะทาง พยาธิวิทยาที่พบใน AIH ได้แก่ mononuclear cell infiltration ในบริเวณรอบ portal triad และต่อเนื่องออกไปยัง lobule ที่อยู่ บริเวณใกล้เคียง เมื่อตัวโรครุนแรงมากขึ้นอาจพบลักษณะ bridging necrosis, panlobular หรือ multilobular necrosis และ เปลี่ยนเป็น cirrhosis ในที่สุด

ทั้ง lupus hepatitis และ AIH มีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดปานกลางและสูง⁽⁴⁾ แต่ AIH มีแนวโน้มที่จะต้องให้การรักษาที่ยาวนานกว่าเนื่องจากมีอัตราการกำเริบซ้ำ (relapse) ค่อนข้างสูง ดังนั้นจึงมีการให้ยากดภูมิคุ้มกันร่วมกับยากอร์ติโคสเตียรอยด์เพื่อลดผลข้างเคียง ที่อาจเกิดจากการให้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์ในขนาดสูงเป็นเวลานาน⁽²³⁾

การพยากรณ์โรคของ lupus hepatitis ค่อนข้างดี จะไม่ดำเนินโรคต่อจนเป็นโรคตับเรื้อรัง (advanced stage liver disease) ยกเว้นว่ามีภาวะอื่นร่วมด้วย เช่น AIH, non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) และไวรัสตับอักเสบบ เป็นต้น⁽²⁴⁾ ในขณะที่ผู้ป่วย AIH อาจมีการดำเนินโรคต่อจนกลายเป็น cirrhosis และเพิ่มโอกาสเสี่ยงในการเกิด hepatocellular carcinoma ถึงแม้จะได้รับการรักษาแล้วก็ตาม⁽²⁵⁾

ตารางที่ 2 Simplified scoring system of the International Autoimmune Hepatitis Group

Variable	Cutoff	Score
Autoantibodies *		
• ANA or SMA	≥1:40	1
• ANA or SMA	≥1:80	2
• Anti-LKM type 1	≥1:40	2
• Antibodies to soluble liver antigen	Positive	2
• Absent autoantibodies	None	0
Immunoglobulin level		
• Immunoglobulin G	>UNL	1
	>1.1UNL	2
	Normal	0
Histological findings		
• Morphological features of AIH	Compatible	1
	Typical	2
	Incompatible	0
Viral disease		
• Absence of viral hepatitis	No viral markers	2
	Viral markers present	0
Pretreatment aggregate score		
	Definite diagnosis	≥7
	Probable diagnosis	6

*Addition of points achieved for all autoantibodies (maximum, 2 points).

ANA=anti-nuclear antibody. SMA=anti-smooth muscle antibody. Anti-LKM=anti-liver/kidney microsomal antibody.

AIH=autoimmune hepatitis. UNL=upper normal limit

(คัดแปลงจาก Hennes et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:169-76.)

ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง lupus hepatitis และ autoimmune hepatitis

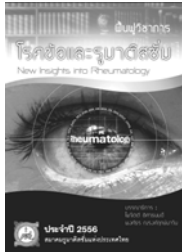
Characteristics	Autoimmune hepatitis	Lupus hepatitis
Clinical	Vary	Mild-subclinical
Arthralgia	+	++
Serology		
ANA	+ (80%, homo. & speckled pattern)	> 99%
Anti-ds-DNA	-	+
Anti-ribosomal P	-	+
SMA	60-80%, type 1	30%
Anti-LKM	+, type 2	-
AMA	+, type 2	-
Pathology	Interface hepatitis, predominantly lymphoplasmacytic infiltration	Mild periportal inflammation, Lobular necrosis, Fatty infiltration
Response to steroids	Moderate to high dose	
Progression	Possible progress to cirrhosis	Not progress to cirrhosis

ANA=anti-nuclear antibody. Anti-dsDNA=anti-double stranded DNA. SMA=smooth muscle antibody. Anti-LKM=anti-liver/kidney microsomal antibody. AMA=anti-mitochondrial antibody.

เอกสารอ้างอิง

- Arora N, Goldhaber SZ. Anticoagulants and transaminase elevation. *Circulation*. 2006;113(15):e698-702. Epub 2006/04/19.
- Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010;375(9714):594-605. Epub 2010/02/18.
- van Hoek B. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. *The Netherlands journal of medicine*. 1996;48(6):244-53. Epub 1996/06/01.
- Piga M, Vacca A, Porru G, Cauli A, Mathieu A. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: incidence, clinical course and outcome of lupus hepatitis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2010;28(4):504-10. Epub 2010/07/09.
- Kaw R, Gota C, Bennett A, Barnes D, Calabrese L. Lupus-related hepatitis: complication of lupus or autoimmune association? Case report and review of the literature. *Digestive diseases and sciences*. 2006;51(4):813-8. Epub 2006/04/15.
- Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD, Blendis LM. The liver in systemic lupus erythematosus. *The Quarterly journal of medicine*. 1984;53(211):401-9. Epub 1984/01/01.
- Atsumi T, Sagawa A, Jodo S, Amasaki Y, Nakabayashi T, Ohnishi K, et al. Severe hepatic involvement without inflammatory changes in systemic lupus erythematosus: report of two cases and review of the literature. *Lupus*. 1995;4(3):225-8. Epub 1995/06/01.
- Mukai M, Bohgaki T, Notoya A, Kohno M, Tateno M, Kobayashi S. Liver dysfunction due to apoptosis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(1):74-7. Epub 2000/03/14.
- Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. *The American journal of medicine*. 1980;69(2):187-94. Epub 1980/08/01.
- Koren E, Schnitz W, Reichlin M. Concomitant development of chronic active hepatitis and antibodies to ribosomal P proteins in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1993;36(9):1325-8. Epub 1993/09/01.
- West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *The American journal of medicine*. 1995;99(2):153-63. Epub 1995/08/01.
- Ohira H, Takiguchi J, Rai T, Abe K, Yokokawa J, Sato Y, et al. High frequency of anti-ribosomal P antibody in patients with systemic lupus erythematosus-associated hepatitis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2004;28(3):137-9. Epub 2004/03/24.
- Toubi E, Shoenfeld Y. Clinical and biological aspects of anti-P-ribosomal protein autoantibodies. *Autoimmunity reviews*. 2007;6(3):119-25. Epub 2007/02/10.

14. Hulseley M, Goldstein R, Scully L, Surbeck W, Reichlin M. Anti-ribosomal P antibodies in systemic lupus erythematosus: a case-control study correlating hepatic and renal disease. *Clinical immunology and immunopathology*. 1995;74(3):252-6. Epub 1995/03/01.
15. Arnett FC, Reveille JD, Moutsopoulos HM, Georgescu L, Elkon KB. Ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Frequencies in different ethnic groups and clinical and immunogenetic associations. *Arthritis and rheumatism*. 1996;39(11):1833-9. Epub 1996/11/01.
16. Press J, Palayew K, Laxer RM, Elkon K, Eddy A, Rakoff D, et al. Antiribosomal P antibodies in pediatric patients with systemic lupus erythematosus and psychosis. *Arthritis and rheumatism*. 1996;39(4):671-6. Epub 1996/04/01.
17. Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, Skelly S, Weissbach H, Brot N, et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *The New England journal of medicine*. 1987;317(5):265-71. Epub 1987/07/30.
18. Hirohata S. Anti-ribosomal P antibodies and lupus nephritis. *Clinical and experimental nephrology*. 2011;15(4):471-7. Epub 2011/06/08.
19. Takeda I, Iwadata H, Sugisaki K, Takahashi A, Nogae S, Kanno T, et al. Anti-ribosomal P antibodies are associated with nephritis, vascular thrombosis and lymphocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Fukushima journal of medical science*. 2005;51(1):11-8. Epub 2005/09/20.
20. do Nascimento AP, Viana Vdos S, Testagrossa Lde A, Leon EP, Borba EF, Barros RT, et al. Antibodies to ribosomal P proteins: a potential serologic marker for lupus membranous glomerulonephritis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(5):1568-72. Epub 2006/04/29.
21. Irving KS, Sen D, Tahir H, Pilkington C, Isenberg DA. A comparison of autoimmune liver disease in juvenile and adult populations with systemic lupus erythematosus—a retrospective review of cases. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007;46(7):1171-3. Epub 2007/05/10.
22. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008;48(1):169-76. Epub 2008/06/10.
23. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010;51(6):2193-213. Epub 2010/06/01.
24. Chowdhary VR, Crowson CS, Poterucha JJ, Moder KG. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: case review of 40 patients. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(11):2159-64. Epub 2008/09/17.
25. Gossard AA, Lindor KD. Autoimmune hepatitis: a review. *Journal of gastroenterology*. 2012;47(5):498-503. Epub 2012/04/25.



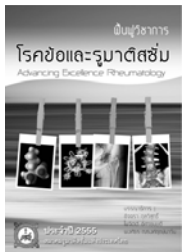
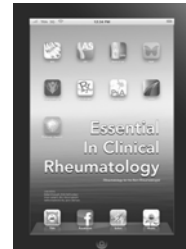
พื้หนฟูวิชาการโรคข้อและรูมาตีสซึม

ประจําปี 2556

ราคา 250.00 บาท

Essentials in Clinical Rheumatology

ราคา 600.00 บาท



พื้หนฟูวิชาการโรคข้อและรูมาตีสซึม

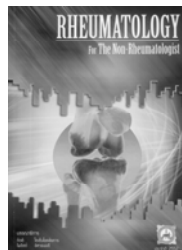
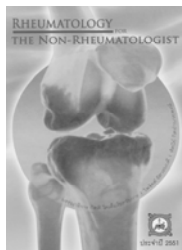
ประจําปี 2555

ราคา 250.00 บาท

Rheumatology for the Non-Rheumatologist

ประจําปี 2554

ราคา 350.00 บาท



Rheumatology for the Non-Rheumatologist

ประจําปี 2550 - 2552

ราคาเล่มละ 300.00 บาท

พินพิวิชาการโรคข้อและรูมาติสซั่ม
ประจำปี 2552, 2554
ราคาเล่มละ 150.00 บาท



ตำราโรคข้อ ฉบับปรับปรุงใหม่ พิมพ์ครั้งที่ 2

:: หน้า 1,438 :: หน้าภาพสี 22 หน้า

:: 75 บทความ :: ปกแข็ง เย็บกึ่ง

1 ชุด มี 2 เล่ม (เล่ม 1 และ 2) ราคาชุดละ 900.00 บาท

โรคข้อและรูมาติสซั่มสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และประชาชน

พิมพ์สี่สีทั้งเล่มพร้อมภาพถ่ายคมชัด ราคาเล่มละ 300.00 บาท

เล่ม 1 เกี่ยวกับโรคข้อเสื่อม โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคเก๊าท์ และภาวะกรดยูริกสูง โรคลูปัส โรคเนื้อเยื่ออ่อนและรูมาติกเฉพาะที่ ยารักษาโรครูมาติก การออกกำลังกายสำหรับผู้ป่วยโรครูมาติสซั่ม และการใช้ข้ออย่างเหมาะสมในผู้ป่วยโรคข้อ



เล่ม 2 เกี่ยวกับการตรวจวินิจฉัยในระบบข้อและกล้ามเนื้อ โรคข้ออักเสบติดเชื้อแบคทีเรีย โรคข้ออักเสบสะเกตเงิน โรคไรเตอร์และโรคข้ออักเสบรีแอคทีฟ กลุ่มโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบและโรคกระดูกสันหลังอักเสบตืด โรคผิวหนังแข็ง โรคกระดูกพรุน การตรวจวินิจฉัย การดูแล และการส่งต่อผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดหลัง โรคเนื้อเยื่ออ่อนและรูมาติกเฉพาะที่ กลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบ การดูแลผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ทุกเล่มทุกบทเขียนโดย คณาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม
สั่งซื้อจำนวนมากมีราคาพิเศษ ท่านที่ต้องการสั่งซื้อกรุณาแจ้งชื่อหนังสือ พร้อมส่ง

- ธนาคัต สัจจ่าย สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ป.ณ. เพชรบุรีตัดใหม่ 10311
- โอนเงิน บัญชีธนาคารอาคารสงเคราะห์ สำนักงานใหญ่ เลขที่บัญชี 001-13-013887-3
ชื่อบัญชี สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย (ตั้งแต่ 1,000.00 บาทขึ้นไป)

กิจกรรมที่ผ่านมา

Rheumatology Weekend ครั้งที่ 7
วันที่ 8 - 10 ธันวาคม 2555



คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรามาติสซิมแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2555 - 2557

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	นายกสมาคมฯ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	นายกรับเลือก
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	อุปนายกบริหาร
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบตี	อุปนายกวิชาการ
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน	ผู้ช่วยอุปนายกวิชาการฝ่ายแพทย์
นายแพทย์โชคชัย กิตติญาณปัญญา	ผู้ช่วยอุปนายกวิชาการฝ่ายประชาชนและสารสนเทศ
แพทย์หญิงปิรดา เชี่ยวชาญวิศวกิจ	เลขาธิการ
แพทย์หญิงศุภวรรณ ศิริวัฒนกุล	ผู้ช่วยเลขาธิการ
นายแพทย์พุทธิรัตน์ ลีวเฉลิมวงศ์	เหรียญกษาปณ์
แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ	กรรมการกลาง
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์	กรรมการกลาง
นายแพทย์สูงชัย อังธรรารักษ์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์	กรรมการกลาง

ที่ปรึกษา วาระปี พ.ศ. 2555 - 2557

- รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข
- ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ตีสุมโชค
- รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ์
- นายแพทย์สุรภูมิ ปรีชานนท์
- นายแพทย์อุดม วิศิษฎ์สุนทร
- พลโทรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรชิตา ชัยอำนาย
- รองศาสตราจารย์นายแพทย์รัฐเทพย์ ตุมราควิน
- ศาสตราจารย์คลินิกนายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์
- ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
- รองศาสตราจารย์ (พิเศษ) นายแพทย์สมชาย เอ้อร์ตนาวงศ์
- ศาสตราจารย์นายแพทย์วรัววิทย์ เล่าห์เรณู
- ศาสตราจารย์แพทย์หญิงรัตนาตี ณ นคร

คณะอนุกรรมการฝึกอบรมและสอบ อนุสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซิม

นายแพทย์วรัววิทย์ เล่าห์เรณู	ประธานคณะอนุกรรมการ	นายแพทย์อุทิศ ตีสุมโชค	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	อนุกรรมการ	แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ์	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์	อนุกรรมการ	นายแพทย์สุรภูมิ ปรีชานนท์	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สมชาย เอ้อร์ตนาวงศ์	อนุกรรมการ	แพทย์หญิงพรชิตา ชัยอำนาย	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบตี	อนุกรรมการ	นายแพทย์รัฐเทพย์ ตุมราควิน	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงรัตนาตี ณ นคร	อนุกรรมการ	นายแพทย์เอนก ไสวเสวี	ที่ปรึกษา
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ	อนุกรรมการ		
นายแพทย์สูงชัย อังธรรารักษ์	อนุกรรมการ		
นายแพทย์สิทธิ์ชัย อุกฤษฏชน	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงบุญจิ่ง ศิริไพฑูริย์	อนุกรรมการ		
นายแพทย์พรชัย เตชานวงษ์	อนุกรรมการ		
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน	อนุกรรมการ		
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์	อนุกรรมการและเลขานุการ		