

# โรค Autoimmune Myopathy จากยาในกลุ่ม Statins

นพ.สันติ สิลัยรัตน์

คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า ยาในกลุ่ม statins นั้นมีส่วนช่วยในการลดอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ และโดยทั่วไปแล้วยาในกลุ่มนี้ค่อนข้างปลอดภัยและมีอาการข้างเคียงเกิดขึ้นได้ไม่มากนัก โดยในแง่ของการเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อจากยาในระดับรุนแรง กล่าวคือ มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ และมีระดับเอนไซม์ในกล้ามเนื้อ creatine kinase เพิ่มขึ้นนั้น มีโอกาสเกิดขึ้นได้ราว 1 ใน 10,000 คนที่เข้ายาเท่านั้น และสามารถหายเองได้ภายหลังจากหยุดใช้ยาแล้ว อย่างไรก็ตาม ได้มีรายงานเกี่ยวกับความผิดปกติของกล้ามเนื้อที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาในกลุ่ม statins ซึ่งแตกต่างไปจากความผิดปกติแบบเดิม นั่นคือ statin-associated autoimmune myopathy ซึ่งมีลักษณะทางคลินิกคือ มีการอักเสบและการบาดเจ็บของเซลล์กล้ามเนื้อ ทำให้เกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง และตรวจพบว่ามีการสร้างสาร autoantibodies ต่อเอนไซม์ 3-hydroxy-3-methylglutanyl coenzyme A (HMG-CoA) reductase ขึ้นด้วย ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ autoimmune myopathy ชนิดนี้มักจะยังคงมีความผิดปกติอยู่แม้ว่าจะหยุดยา statin ไปแล้ว และมักจะต้องได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive therapy)

## อุบัติการณ์ของโรคและลักษณะทางคลินิก

โรค statin-associated autoimmune myopathy เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย ในปัจจุบันยังไม่ทราบอุบัติการณ์ที่แน่ชัดมากนัก แต่คาดว่าน่าจะมีอยู่ราว 2-3 รายต่อประชากร 100,000 รายที่มีการใช้ยาในกลุ่ม statins ผู้ป่วยอาจเริ่มมีอาการผิดปกติเกิดขึ้นได้ตั้งแต่วัยแรกภายหลังจากที่เริ่มใช้ยาหรืออาจเกิดขึ้นหลังจากมีการใช้ยาไปแล้วนานหลายปีก็ได้ อาการผิดปกติที่มักพบเกิดขึ้นได้แก่ ปวดตามกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรงไม่สามารถลุกจากที่นั่งหรือก้าวขึ้นบันได หรือยกของหนักได้ เป็นต้น อาการเหล่านี้มักจะยังคงปรากฏอยู่ต่อไปแม้ว่าจะหยุดใช้ยา statin ไปแล้ว ส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยมักมีอาการไม่รุนแรงแต่ในบางรายก็อาจมีอาการมากได้เช่นกัน

## กลไกการเกิดโรค

ปัจจุบันกลไกของการเกิดโรคนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีการตั้งสมมติฐานว่าน่าจะเกิดจากความผิดปกติของการสร้างภูมิคุ้มกันทำให้เกิด autoantibodies ต่อเอนไซม์ HMG-CoA เกิดขึ้น โดยจากการสังเกต พบว่าผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติส่วนใหญ่จะมีสารพันธุกรรมชนิด class II HLA allele แบบ DRB1\*11:01 และมีการสร้างเอนไซม์ HMG-CoA ในเซลล์กล้ามเนื้อและเซลล์ต่าง ๆ ของร่างกายภายหลังจากที่ได้รับยาในกลุ่ม statin ไปแล้วอย่างชัดเจน ซึ่งอาจทำให้เพิ่มโอกาสที่จะมีการสร้างสาร autoantibodies และทำให้เกิดโรคได้มากกว่าผู้ที่ไม่มีสารพันธุกรรมแบบนี้มากถึง 25-57 เท่า อย่างไรก็ตามเนื่องจากยังมีผู้ที่มีสารพันธุกรรมชนิดนี้อยู่แต่ไม่ได้เกิดโรคอยู่ไม่น้อย ดังนั้นจึงแสดงว่าน่าจะมีปัจจัยอื่นที่เกื้อหนุนให้เกิดเป็นโรคได้ง่ายขึ้น เช่นปัจจัยในแง่ของสิ่งแวดล้อมหรือปัจจัยทางพันธุกรรมอื่น ๆ

นอกจากสารพันธุกรรมดังกล่าวข้างต้นแล้ว ยังอาจมีความเป็นไปได้ว่า เมื่อยา statin เข้าสู่ร่างกายและจับกับเอนไซม์ HMG-CoA แล้ว อาจทำให้โครงสร้างของเอนไซม์เปลี่ยนแปลงไป และมีส่วนของเอนไซม์ที่ตามปกติไม่ปรากฏเป็นตัวกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (cryptic epitopes) ปรากฏขึ้นมา ทำให้เกิดกระบวนการกระตุ้นการสร้างสาร autoantibodies ในผู้ที่มีความเสี่ยงอยู่แล้วได้

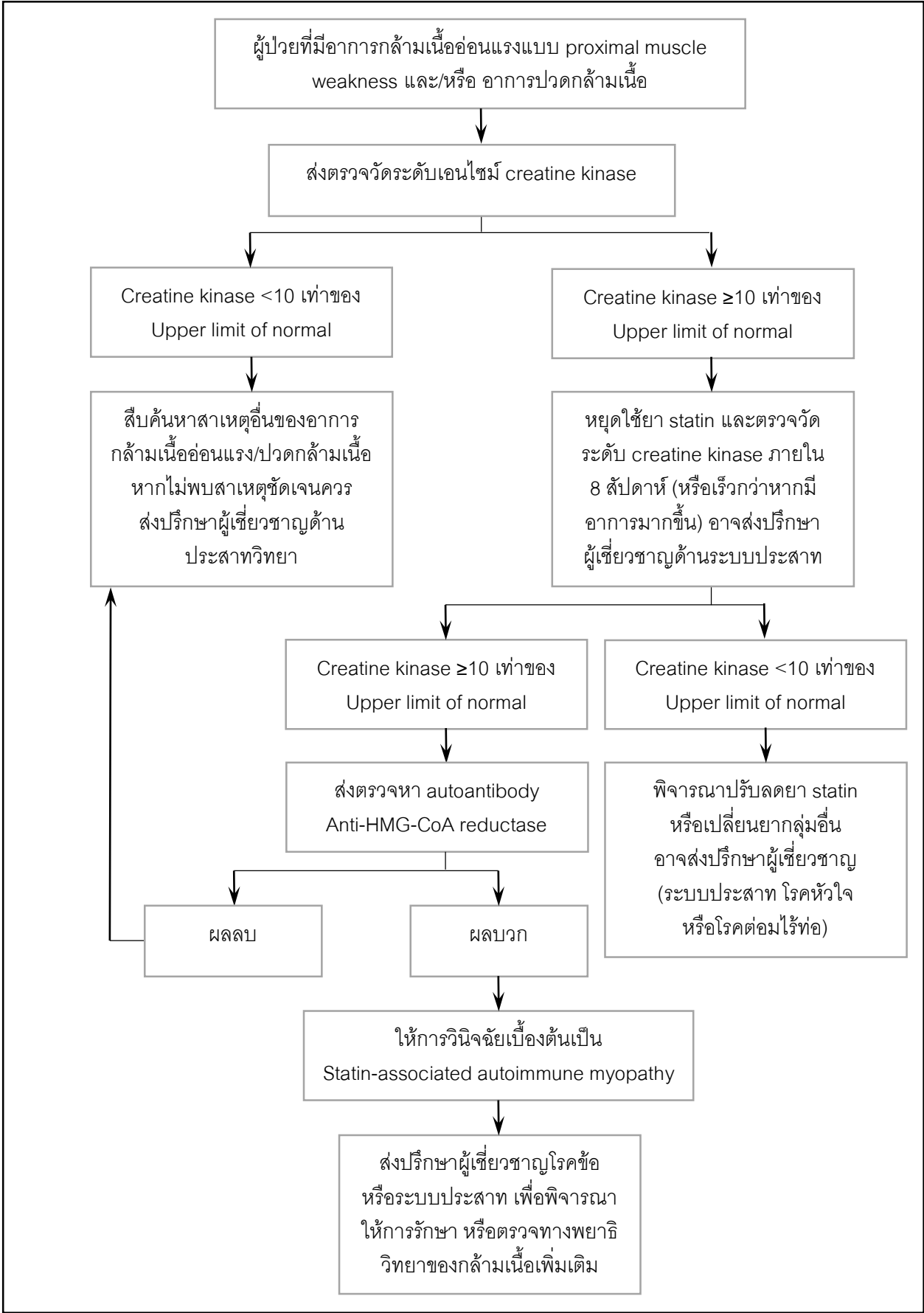
หลังจากที่มีการสร้าง autoantibodies ขึ้นแล้ว การมีระดับเอนไซม์ HMG-CoA ในเซลล์ต่าง ๆ สูง โดยเฉพาะในเซลล์กล้ามเนื้อที่งอกขึ้นใหม่ ๆ เป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญที่ทำให้ยังมีการสร้าง autoantibodies มากขึ้นไปอีกและทำให้โรคไม่สงบลงแม้ว่าจะได้หยุดยา statin ไปแล้ว

ในแง่ของกลไกในการเกิดการบาดเจ็บหรือทำลายเซลล์ในผู้ป่วยโรค statin-associated autoimmune myopathy นั้น ก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดเช่นกัน แต่คาดว่าน่าจะมีเกี่ยวข้องกับ autoantibodies ต่อเอนไซม์ HMG-CoA ที่อาจทำให้มีการสร้าง protein ที่เรียกว่า membrane attack complex บนผิวเซลล์กล้ามเนื้อและมีการทำลายเซลล์กล้ามเนื้อตามมา โดยหลักฐานที่ช่วยสนับสนุนแนวความคิดนี้ก็คือ การพบว่ามีระดับ anti-HMG-CoA นั้น มีความสัมพันธ์โดยตรงกับความรุนแรงของอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อและระดับของเอนไซม์ creatine kinase อย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามเนื่องจากตามปกติแล้วเอนไซม์ HMG-CoA ที่อาจเป็นต้นทางของการเกิดโรคนั้น ไม่ได้อยู่บนผิวเซลล์ ดังนั้นจึงน่าจะมีปัจจัยอื่นที่เป็นกลไกร่วมของการเกิดโรคด้วย ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

### การวินิจฉัย

1. **การตรวจร่างกาย** ผู้ป่วยโรค statin-associated autoimmune myopathy มักจะมีกล้ามเนื้ออ่อนแรงที่ส่วนต้นของแขนหรือขา (proximal muscle weakness) และมีอาการทั้งสองข้างพอ ๆ กัน
2. **ระดับของเอนไซม์ creatine kinase** เมื่อทำการตรวจวัดระดับเอนไซม์ในเลือดจะพบว่าสูงขึ้นและมักจะมากกว่า 2,000 IU/L หรือมากกว่า 10 เท่าของค่าสูง สุดในภาวะปกติ (upper limit of the normal range, 0-150 IU/L)
3. **การตรวจคลื่นไฟฟ้าของกล้ามเนื้อ (electromyography)** จะพบว่ามีศักย์ไฟฟ้าจากกล้ามเนื้อ (motor-unit potentials) ขณะมีการกระตุ้นลดลง แต่มีศักย์ไฟฟ้าในระยะที่ถูกกระตุ้นสูงขึ้นกว่าปกติ ซึ่งเป็นลักษณะที่แสดงว่ามีการอักเสบภายในเซลล์กล้ามเนื้อเกิดขึ้น
4. **การตรวจด้วย magnetic resonance imaging (MRI)** จะพบมีการบวมของเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อได้
5. **การตรวจทางพยาธิวิทยา** จะพบมีการตายของเซลล์กล้ามเนื้อ (muscle necrosis) และมีการงอกใหม่ของเซลล์ ร่วมกับมีเซลล์การอักเสบต่าง ๆ เช่น macrophages, plasmacytoid dendritic cells แทรกตัวอยู่ในเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อโดยเฉพาะบริเวณ endomysial และ perivascular regions โดยลักษณะทางพยาธิวิทยาดังกล่าวนี้ใช้ในการแยกโรคจากโรค polymyositis และ inclusion-body myositis ได้ โดยจะพบว่ามีเซลล์อักเสบชนิด lymphocyte หรือ rimmed vacuoles แทรกอยู่ในเซลล์กล้ามเนื้อแต่ไม่มีการตายของกล้ามเนื้อ ในโรค polymyositis และ inclusion-body myositis ตามลำดับ
6. **การตรวจหา autoantibody ต่อเอนไซม์ HMG-CoA reductase (Anti-HMG-CoA reductase)** สามารถตรวจพบได้จากในเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อ และมีความสัมพันธ์กับโรคนี้อย่างชัดเจน โดยจะพบในผู้ป่วยได้ถึงร้อยละ 92% และแทบจะไม่พบในผู้ที่มีโรคกล้ามเนื้ออักเสบชนิดอื่น จึงเป็นการตรวจที่มีส่วนช่วยในการยืนยันการวินิจฉัยอย่างมาก

สำหรับแนวทางในการสืบค้นและตรวจวินิจฉัยโรค statin-associated autoimmune myopathy มีดังแผนภาพต่อไปนี้



**แผนภาพ 1:** แนวทางการสืบค้นและวินิจฉัยโรค Statin-associated autoimmune myopathy  
(ดัดแปลงจาก Mammen A L. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. NEJM 2016;374:664-9.)

## การรักษา

ผู้ป่วยโรค statin-associated autoimmune myopathy บางรายมีอาการดีขึ้นหรือหายไปได้เองหลังจากที่หยุดใช้ยา statin โดยไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาอื่นใดเพิ่มเติม ดังนั้นสำหรับในผู้ป่วยบางรายที่มีอาการไม่รุนแรงอาจอาศัยการหยุดใช้ยาแต่เพียงอย่างเดียวก็ได้ สำหรับในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง หรืออาการไม่ดีขึ้นหลังจากที่หยุดยาไปแล้ว หรือแยลงควรได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิร่วมไปกับการหยุดยา statin

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการใช้ยาเพื่อการรักษาโรคนี้ แต่จากประสบการณ์ที่ผ่านมา ผู้เชี่ยวชาญแนะนำการใช้ยา prednisolone ในขนาด 1 มก.ต่อน้ำหนักตัวต่อวัน และในรายที่มีอาการรุนแรง อาจพิจารณาใช้ยาอื่น ๆ เช่น methotrexate, azathioprine หรือ Mycophenolate mofetil ร่วมด้วยได้ สำหรับในรายที่มีอาการรุนแรงมาก หรือไม่ตอบสนองกับการรักษาหลังจากที่หยุดยาไปแล้ว 8-12 สัปดาห์ อาจพิจารณาใช้ยาอื่น เช่น intravenous immunoglobulin หรือ rituximab ร่วมด้วยได้ สำหรับผู้ป่วยบางรายที่อาจมีข้อจำกัดของการใช้ยากดภูมิ หรือเป็นเบาหวาน อาจพิจารณาเลือกใช้ยา intravenous immunoglobulin หรือ rituximab เป็นตัวแรกก็ได้

หลังจากที่ผู้ป่วยเริ่มดีขึ้นและมีกำลังของกล้ามเนื้อกลับมาเป็นปกติแล้ว ควรพิจารณาปรับลดยากดภูมิลงอย่างช้า ๆ และติดตามอาการอย่างใกล้ชิด เนื่องจากอาจมีผู้ป่วยบางรายที่กลับเป็นซ้ำหลังจากที่ปรับลดยาลง และอาจจำเป็นต้องใช้ยากดภูมิต่อไปเป็นเวลานาน สำหรับผู้ป่วยที่อาการต่าง ๆ ดีขึ้นแต่ผลการทำงานของระดับเอนไซม์ creatine kinase กลับไม่ลดลงนั้น ในปัจจุบันยังไม่ชัดเจนว่า จำเป็นต้องปรับเพิ่มยาหรือไม่ แต่สำหรับในรายที่มีระดับเอนไซม์ creatine kinase ลดลงสู่ระดับปกติแล้ว แต่แรงของกล้ามเนื้อไม่กลับมาเป็นปกติ กรณีนี้อาจมีสาเหตุจากการที่กล้ามเนื้อมีการอักเสบอย่างรุนแรงและมีการสูญเสียการทำงานอย่างถาวร ทำให้เนื้อเยื่อกล้ามเนื้อถูกแทนที่ด้วยเนื้อเยื่อไขมัน ซึ่งสามารถยืนยันการวินิจฉัยได้ด้วยการตรวจ MRI

## สรุป

ยาในกลุ่ม Statins นั้น โดยทั่วไปแล้วมีความปลอดภัยสำหรับใช้เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด มีผู้ป่วยเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่เกิดความผิดปกติจากการใช้ยา และส่วนหนึ่งก็อาจเกิดโรค statin-associated autoimmune myopathy ได้ ผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดโรคนี้ มักมีอาการปวดกล้ามเนื้อและ/หรือมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงร่วมกับการตรวจพบว่า มีระดับเอนไซม์ creatine kinase เพิ่มขึ้นมาก การวินิจฉัยโรคนี้อาจทำได้ด้วยการตรวจหา autoantibody คือ anti-HMG-CoA reductase และการตรวจทางพยาธิวิทยาในบางราย การรักษาภาวะนี้ สามารถทำได้โดยการหยุดใช้ยา statin และอาจพิจารณาการใช้ยากดภูมิร่วมด้วยหากมีอาการรุนแรง ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาช้า หรือมีการดำเนินโรครุนแรง อาจมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้ออย่างถาวรได้

## Reference:

1. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. Am Heart J 2014;168:6-15.
2. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol 2006; 97(8A):52C-60C.
3. Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. Arch Intern Med 2005;165:2671-6.
4. Echaniz-Laguna A, Mohr M, Tranchant C. Neuromuscular symptoms and elevated creatine kinase after statin withdrawal. N Engl J Med 2010;362:564-5.

5. Needham M, Fabian V, Knezevic W, Panegyres P, Zilko P, Mastaglia FL. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord* 2007;17:194-200.
6. Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve* 2010;41:185-90.
7. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010;62:2757-66.
8. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011;63:713-21.
9. Ramanathan S, Langguth D, Hardy TA, et al. Clinical course and treatment of anti-HMGCR antibody-associated necrotizing autoimmune myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2(3):e96.
10. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:150-7.
11. Alfirevic A, Neely D, Armitage J, et al. Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:470-6.
12. Allenbach Y, Benveniste O. Acquired necrotizing myopathies. *Curr Opin Neurol* 2013;26:554-60.
13. Lahaye C, Beaufrère AM, Boyer O, Drouot L, Soubrier M, Tournadre A. Immune-mediated myopathy related to anti 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies as an emerging cause of necrotizing myopathy induced by statins. *Joint Bone Spine* 2014;81:79-82.
14. Hamann PD, Cooper RG, McHugh NJ, Chinoy H. Statin-induced necrotizing myositis — a discrete autoimmune entity within the “statin-induced myopathy spectrum.” *Autoimmun Rev* 2013;12:1177-81.
15. Padala S, Thompson PD. Statins as a possible cause of inflammatory and necrotizing myopathies. *Atherosclerosis* 2012; 222:15-21.
16. Klein M, Mann H, Pleštilová L, et al. Increasing incidence of immune-mediated necrotizing myopathy: single-centre experience. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54:2010-4.
17. Alshehri A, Choksi R, Bucelli R, Pestronk A. Myopathy with anti-HMGCR antibodies: perimysium and myofiber pathology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e124.
18. 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; 154:655-61.
19. Chung T, Christopher-Stine L, Paik JJ, Corse A, Mammen AL. The composition of cellular infiltrates in anti-HMG-CoA reductase-associated myopathy. *Muscle Nerve* 2015;52:189-95.
20. Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288: R345-53.