



ประกาศราชวิทยาลัยวิสัญญีแพทย์แห่งประเทศไทย

ปี พ.ศ. ๒๕๖๙

เรื่อง แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อภาวะไข้สูงรุนแรงจากการระงับความรู้สึก

(Malignant hyperthermia)

และผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤต Malignant hyperthermia



คณะผู้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อภาวะไข้สูงรุนแรงจากการระงับความรู้สึก (Malignant hyperthermia) และผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤต Malignant hyperthermia

| | | |
|----------------------------------|--|-----------|
| ๑. ศ.นพ.รีนเริง ลีลานุกรม | อดีตประธานราชวิทยาลัยวิสัญญีแพทย์แห่งประเทศไทย | ที่ปรึกษา |
| ๒. รศ.พญ.วรีณี เล็กประเสริฐ | อดีตประธานราชวิทยาลัยวิสัญญีแพทย์แห่งประเทศไทย | ที่ปรึกษา |
| ๓. รศ.พญ.สุวิมล ต่างวิวัฒน์ | ประธานราชวิทยาลัยวิสัญญีแพทย์แห่งประเทศไทย | ที่ปรึกษา |
| ๔. รศ.พญ.นุชนารถ บุญจิ่งมงคล | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ | ประธาน |
| ๕. รศ.พญ.อรลักษณ์ รอดอนันต์ | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | กรรมการ |
| ๖. ผศ.พญ.สุรัญชญา เลิศศิริโสภณ | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | กรรมการ |
| ๗. ผศ.(พิเศษ) พญ.จรียา เสรีโยธิน | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | กรรมการ |
| ๘. ศ.นพ.สมชาย อมรโยธิน | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล | กรรมการ |
| ๙. ผศ.พญ.จิตติกาญญา ดวงรัตน์ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล | กรรมการ |
| ๑๐. ผศ.นพ.ทัตย อยู่นุ้ย | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล | กรรมการ |
| ๑๑. ผศ.พญ.ปาริฉัตร โตวิกัย | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล | กรรมการ |
| ๑๒. นพ.ณัฐชัย เหมทานนท์ | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล | กรรมการ |
| ๑๓. รศ.นพ.สันติ โมรากุล | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี | กรรมการ |
| ๑๔. ผศ.พญ.ปัญชิกา ลือตระกูล | คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี | กรรมการ |
| ๑๕. นพ.ปณณวิชญ์ เภยจวลีย์มาศ | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ | กรรมการ |
| ๑๖. รศ.พญ.ชนธิ์ กิจศิริพันธ์ | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ | กรรมการ |
| ๑๗. ศ.ดร.พญ.มลิวัดย์ ออพ่วงศ์ | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ | กรรมการ |
| ๑๘. พญ.กิตติธรร ศุภพิพัฒน์ | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ | กรรมการ |
| ๑๙. ผศ.พญ.ศรินญา จันทะวงศ์ | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น | กรรมการ |
| ๒๐. ผศ.พญ.อภิญา กิตติพงษ์หรรษา | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น | กรรมการ |
| ๒๑. นพ.สุภาพ แสงอลังการ | กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลราชวิถี | กรรมการ |
| ๒๒. ผศ.นพ.ชัยพฤกษ์ กุสุมาพรรณโย | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ | กรรมการ |
| ๒๓. ผศ.นพ.สุดสยาม มานวงศ์ | คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ | กรรมการ |
| ๒๔. ผศ.พญ.ชมพูนุท ปณสมิทธิ | คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช | กรรมการ |
| ๒๕. ศุภย์จันไมกส์ศิริราช | คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล | |
| ๒๖. มุลนิธิเพื่อผู้ป่วยโรคหายาก | | |

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อภาวะไข้สูงรุนแรงจากการระงับความรู้สึก (Malignant hyperthermia) และผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤต Malignant hyperthermia

แนวทางเวชปฏิบัตินี้เป็นการปรับปรุงจากฉบับปี พ.ศ. 2562 โดยคณะผู้จัดทำได้รวบรวมข้อมูล ข้อเสนอแนะ และแนวทางปฏิบัติล่าสุดจากองค์กรผู้เชี่ยวชาญด้าน Malignant hyperthermia ในระดับสากล ได้แก่ The Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS), The European Malignant Hyperthermia Group (EMHG), the Association of Anaesthetists (Great Britain & Ireland) และ Malignant hyperthermia Australia & New Zealand (MHANZ) รวมทั้งหลักฐานเชิงประจักษ์อื่น ๆ เพื่อประกอบการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฉบับปี พ.ศ. 2569

แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ให้ความสำคัญกับการวินิจฉัยและการรักษาภาวะไข้สูงรุนแรงจากการระงับความรู้สึก (Malignant hyperthermia, MH) อย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะการได้รับยา dantrolene ซึ่งเป็นยาจำเพาะสำหรับการรักษาให้ได้ทันเวลาที่ จึงเน้นการเตรียมความพร้อมของระบบบริการ บุคลากร และการจัดเตรียมยาและอุปกรณ์ที่จำเป็น นอกจากนี้ยังได้เพิ่มเติมเนื้อหาเกี่ยวกับการตรวจทางพันธุกรรมในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง เพื่อช่วยในการประเมินความเสี่ยงและวางแผนการดูแลผู้ป่วยอย่างเหมาะสม

ปัจจุบัน การใช้ยาที่อาจกระตุ้นให้เกิดภาวะ MH มีได้จำกัดเฉพาะในการปฏิบัติงานของวิสัญญีแพทย์เท่านั้น แพทย์สาขาอื่นอาจมีการใช้ยา succinylcholine สำหรับการใส่ท่อช่วยหายใจในภาวะฉุกเฉินในห้องฉุกเฉิน หรือใช้ยาดมสลบชนิดสูดดม เช่น methoxyflurane เพื่อระงับปวดในการทำหัตถการนอกห้องผ่าตัด ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาดังกล่าวจึงควรมีความรู้ ความเข้าใจ และตระหนักถึงภาวะ MH โดยสามารถประเมินผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง และให้การดูแลรักษาได้อย่างเหมาะสมและทันเวลาที่

การจัดทำแนวทางเวชปฏิบัตินี้ดำเนินการภายใต้การกำกับดูแลของราชวิทยาลัยวิสัญญีแพทย์แห่งประเทศไทย ทั้งนี้แนวทางอาจมีการปรับปรุงหรือเปลี่ยนแปลงตามความเหมาะสมในอนาคต หากมีหลักฐานทางวิชาการใหม่ที่สนับสนุนแนวทางการดูแลรักษาที่แตกต่างออกไป หรือมีการนำเทคโนโลยีใหม่ที่เกี่ยวข้องมาใช้เพิ่มเติม อนึ่งคณะผู้จัดทำไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนในการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัตินี้

คำจำกัดความ^{1, 2}

Malignant hyperthermia (MH) เป็นภาวะที่เกิดการเผาผลาญพลังงานในเซลล์กล้ามเนื้อลายมากผิดปกติ จากการตอบสนองที่ผิดปกติต่อการได้รับสารกระตุ้น (triggering agents) ได้แก่ ยาหย่อนกล้ามเนื้อ succinylcholine และ/หรือยาดมสลบชนิดไอระเหย (volatile anesthetics) ได้แก่ halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane, desflurane และ methoxyflurane ทำให้เกิดความผิดปกติของการปล่อยและควบคุมแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อลาย ทำให้ระดับแคลเซียมภายในเซลล์กล้ามเนื้อลายเพิ่มสูงขึ้นมาก ส่งผลให้เกิดการหดเกร็งของกล้ามเนื้ออย่างต่อเนื่องและเมแทบอลิซึมสูงขึ้นมาก (hypermetabolic state) มีผลให้ร่างกายมีความต้องการใช้ออกซิเจนเพิ่มขึ้น มีการสร้างคาร์บอนไดออกไซด์มากผิดปกติ เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วหรือเต้นผิดจังหวะ และอุณหภูมิร่างกายสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว

หากไม่สามารถแก้ไขหรือยับยั้งความผิดปกตินี้ได้ทันเวลาที่ จะนำไปสู่ภาวะเลือดเป็นกรด ภาวะขาดออกซิเจน ภาวะคาร์บอนไดออกไซด์คั่งในเลือด การสลายตัวของกล้ามเนื้อ (rhabdomyolysis) ไตวาย และการทำงานของอวัยวะต่างๆ ล้มเหลวจนอาจเสียชีวิตในที่สุด

ภาวะ MH เป็นภาวะที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีน โดยพบการกลายพันธุ์ของยีน ryanodine receptor 1 (RYR1) ประมาณร้อยละ 60-70, ยีน CACNA1S ประมาณร้อยละ 1, ยีน STAC3 น้อยกว่าร้อยละ 1, และร้อยละ 40 ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน³ มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นแบบยีนเด่น (autosomal dominant) โดยมีความสามารถในการแสดงออกของยีนที่ไม่คงที่ (variable penetrance) จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีนเพียงร้อยละ 40 เท่านั้นที่แสดงอาการทางคลินิกของภาวะ MH หลังจากได้รับสารกระตุ้น⁴

ภาวะ MH สามารถเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ครั้งแรกที่ได้รับสารกระตุ้น และอาจเกิดขึ้นได้ในผู้ที่เคยได้รับการระงับความรู้สึกแบบทั่วตัวมาก่อนโดยไม่เคยมีภาวะแทรกซ้อนใด ๆ ดังนั้นประวัติการได้รับการระงับความรู้สึกแบบทั่วตัวที่ไม่เคยเกิดภาวะ MH ในอดีต ไม่สามารถยืนยันได้ว่าผู้ป่วยจะไม่เกิดภาวะ MH ในการระงับความรู้สึกครั้งต่อไป⁵

อุบัติการณ์

รายงานอุบัติการณ์ของภาวะ MH ทั่วโลกอยู่ที่ประมาณ 1 ต่อ 10,000 ถึง 1 ต่อ 150,000 ของผู้ป่วยที่ได้รับการระงับความรู้สึกแบบทั่วตัว⁶ โดยข้อมูลจากรายงานของราชวิทยาลัยวิสัญญีแพทย์แห่งสหราชอาณาจักร (NAP5 และ NAP6) ระบุว่า อุบัติการณ์ของภาวะ MH อยู่ที่ประมาณ 1 ต่อ 100,000 ของการระงับความรู้สึกแบบทั่วตัว⁷ สำหรับประเทศไทยมีรายงานอุบัติการณ์อยู่ที่ประมาณ 1 ต่อ 150,000 ถึง 1 ต่อ 200,000 ของการระงับความรู้สึกแบบทั่วตัว⁸

ภาวะ MH มีแนวโน้มพบได้บ่อยในประชากรเด็ก และพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงประมาณ 2 เท่า โดยมีอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยอยู่ที่ 18.3 ปี อย่างไรก็ตาม สาเหตุของความแตกต่างด้านอายุและเพศในการเกิดภาวะนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด⁷

ในระยะแรกภาวะ MH จะมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 60 แต่ด้วยการวินิจฉัยที่รวดเร็วขึ้นรวมถึงการใช้ยา dantrolene ทำให้อัตราการเสียชีวิตลดลงเหลือต่ำกว่าร้อยละ 1.4^{2,9} ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการรอดชีวิต ได้แก่ ความรวดเร็วในการวินิจฉัย การหยุดให้สารกระตุ้นทันที และการให้ยา dantrolene ทางหลอดเลือดดำในขนาดที่เหมาะสม โดยเร็วที่สุดหลังเกิดอาการ รายงานการศึกษาจากประเทศแคนาดาพบว่า การให้ยา dantrolene ล่าช้ากว่า 50 นาทีหลังเกิดอาการ มีผลให้อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 100 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นภาวะแทรกซ้อนทางไต¹⁰

วัตถุประสงค์

ภาวะ MH เป็นภาวะวิกฤตที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างหรือหลังการระงับความรู้สึกในผู้ป่วยที่ได้รับยาหย่อนกล้ามเนื้อ succinylcholine และ/หรือ ยาตมสลบชนิดไอระเหย แม้ภาวะนี้จะพบไม่บ่อย แต่มีความรุนแรงสูงและอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตหากไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างทันเวลาที่ ราชวิทยาลัยวิสัญญีแพทย์แห่งประเทศไทย ตระหนักถึงความสำคัญของการมีแนวทางเวชปฏิบัติที่ชัดเจนและเป็นมาตรฐาน เพื่อให้การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงหรือเกิดภาวะ MH เป็นไปอย่างถูกต้อง เหมาะสม และทันเวลาที่ สามารถช่วยเพิ่มโอกาสรอดชีวิตของผู้ป่วย และลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน

ขอบเขต

1. ผู้ปฏิบัติ

แนวทางเวชปฏิบัตินี้จัดทำขึ้นเพื่อใช้เป็นแนวทางสำหรับวิสัญญีแพทย์ วิสัญญีพยาบาล แพทย์สาขาอื่น รวมถึงบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง ที่มีการใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ succinylcholine และ/หรือยาตมสลบชนิดไอระเหย ในการดูแลรักษาผู้ป่วย โดยมุ่งเน้นการเฝ้าระวัง การป้องกัน การวินิจฉัย และการจัดการภาวะ MH ทั้งในระหว่างและหลังการผ่าตัด

2. ผู้ป่วยเป้าหมาย

แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ครอบคลุมผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MH ผู้ป่วยที่เกิดอาการเกร็งของกรามหลังได้รับยา succinylcholine และผู้ป่วยที่แสดงอาการบ่งชี้ถึงภาวะวิกฤต MH (MH crisis) ระหว่างการผ่าตัด

แนวทางปฏิบัติ

ผู้ป่วยที่จัดเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MH (MH susceptibility) มีดังต่อไปนี้^{2, 7, 11}

1. มีผลตรวจทางพันธุกรรม พบการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ MH ได้แก่ ยีน RYR1, CACNA1S, STAC3 หรือมีผลการตรวจการหดตัวของกล้ามเนื้อ (In vitro contracture test, IVCT) เป็นบวก
 2. มีคนในครอบครัวเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MH ที่ยืนยันจากการตรวจทางพันธุกรรม หรือการตรวจ IVCT
 3. มีประวัติส่วนตัวหรือประวัติคนในครอบครัวเคยได้รับยาระงับความรู้สึกมาก่อนและเกิดอาการบ่งชี้ภาวะ MH
 4. มีโรคหรือความผิดปกติของกล้ามเนื้อที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ MH ได้แก่
 - Central core disease และ multiminicore disease เป็นความผิดปกติของกล้ามเนื้อลายที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน RYR1
 - King-Denborough syndrome เป็นความผิดปกติของกล้ามเนื้อลายที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน RYR1
 - Duchenne's Muscular Dystrophy โรคกล้ามเนื้อเสื่อมจากการขาดโปรตีน dystrophin ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการรักษาโครงสร้างของเซลล์กล้ามเนื้อ มักพบในเพศชาย มีลักษณะของกล้ามเนื้อฝ่ออย่างต่อเนื่องและนำไปสู่การเสียชีวิต มักพบความผิดปกติของหัวใจร่วมด้วย
 - Becker's Muscular Dystrophy โรคกล้ามเนื้อเสื่อมจากความผิดปกติของโปรตีน dystrophin แต่อาการรุนแรงน้อยกว่า Duchenne's Muscular Dystrophy มักแสดงอาการในช่วงวัยรุ่นหรือวัยผู้ใหญ่ตอนต้น ผู้ป่วยมักมีอายุขัยที่ใกล้เคียงกับคนทั่วไป
- ผู้ป่วยกลุ่ม Duchenne's และ Becker's Muscular Dystrophy มีข้อควรระวังเป็นพิเศษคือหากได้รับยาหย่อนกล้ามเนื้อ succinylcholine อาจเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงรุนแรงจนอาจเสียชีวิตได้ ซึ่งไม่ได้เกิดจากภาวะ MH
- Myotonias กลุ่มโรคที่เกิดจากความผิดปกติของ ion channels ในกล้ามเนื้อลาย นำไปสู่การคลายตัวของกล้ามเนื้อผิดปกติภายหลังการหดตัว

- ผู้ป่วยที่มีอาการของ myopathy จากความผิดปกติของยีนหรือการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ MH ได้แก่ RYR1, CACNA1S และ STAC3
5. มีประวัติเกิดภาวะกล้ามเนื้อสลายโดยไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน โดยเฉพาะผู้ที่มีประวัติการเกิดซ้ำ¹²
 6. มีประวัติเกิดภาวะกล้ามเนื้อสลายซึ่งถูกกระตุ้นโดยความร้อนหรือการออกกำลังกาย
 7. มีประวัติเกิดไข้สูงหลังการออกกำลังกาย โดยไม่พบปัจจัยกระตุ้นชัดเจน (Exertional heat illnesses)¹²⁻¹⁴
 8. มีระดับเอนไซม์ creatine kinase ในเลือดสูงโดยไม่ทราบสาเหตุ (Idiopathic HyerCKemia)

หมายเหตุ ผู้ป่วยหรือครอบครัวที่มีประวัติได้รับการระงับความรู้สึกและเกิดอาการคล้ายภาวะ MH หากตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน ให้จัดว่าเป็นผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MH จนกว่าจะได้รับการยืนยันโดยผลการตรวจการหดตัวของกล้ามเนื้อ

การระงับความรู้สึกในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MH^{2, 15}

ระยะก่อนการผ่าตัด

- การผ่าตัดแบบผู้ป่วยนอก (ambulatory surgery) สามารถทำได้โดยไม่มีข้อห้าม แต่ต้องหลีกเลี่ยงการใช้ยาผสมชนิดไอระเหย และยาหย่อนกล้ามเนื้อ succinylcholine รวมทั้งปฏิบัติตามมาตรฐานของการระงับความรู้สึกแบบผู้ป่วยนอก โดยสถานที่ให้การระงับความรู้สึกต้องมีศักยภาพในการเฝ้าระวังและรักษาภาวะ MH และสามารถเข้าถึงยา dantrolene ได้อย่างรวดเร็ว
- การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ไม่มีความจำเป็นต้องส่งเลือดตรวจพิเศษเพิ่มก่อนและหลังการผ่าตัด ยกเว้นหากผู้ป่วยมีประวัติระดับ creatine kinase ขณะพักสูงผิดปกติ หรือมีอาการทางกล้ามเนื้อ เช่น ตะคริวหรือปวดกล้ามเนื้อ หรือมีประวัติภาวะกล้ามเนื้อสลาย ในกรณีดังกล่าวอาจพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมก่อนผ่าตัด ได้แก่ creatine kinase, โปแทสเซียมในเลือด และ myoglobin
- ควรวางแผนให้ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อภาวะ MH ได้รับการผ่าตัดเป็นลำดับแรกของวันในห้องผ่าตัดนั้น
- พิจารณาให้ยา premedication ตามความเหมาะสมเช่นเดียวกับผู้ป่วยทั่วไป
- ไม่มีหลักฐานสนับสนุนว่าการให้ยา dantrolene ก่อนผ่าตัดสามารถป้องกันการเกิดภาวะ MH ได้

การเตรียมก่อนให้การระงับความรู้สึกและการผ่าตัด

- เทคนิคการระงับความรู้สึก แนะนำให้ใช้ยาชาเฉพาะที่ (local anesthesia) หรือการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน (regional anesthesia) แทนการให้การระงับความรู้สึกแบบทั่วตัว (general anesthesia) หากสามารถทำได้ กรณีจำเป็นต้องให้การระงับความรู้สึกแบบทั่วตัว แนะนำให้ใช้ยาสลบทางหลอดเลือดดำ (total intravenous anesthesia, TIVA) แทนยาผสมชนิดไอระเหย และหลีกเลี่ยงการใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ succinylcholine
- เตรียมกลองยาฉุกเฉินสำหรับรักษาภาวะ MH ให้พร้อมใช้งาน

- การเตรียมเครื่องดมยาสลบเพื่อไม่ให้มีการตกค้างของยาดมสลบ โดยใช้วิธีไล่วงจร (flushing) มีขั้นตอนดังนี้
 - 1) นำอุปกรณ์จ่ายยาดมสลบชนิดไอระเหย (vaporizer) ออกจากเครื่องดมยาสลบ
 - 2) ใช้ anesthetic breathing circuit (corrugated tube, reservoir bag, Y-piece) ชุดใหม่ และเปลี่ยน soda lime
 - 3) เปิดไล่วงจรด้วย oxygen หรือ air หรือ oxygen-air mixture โดยใช้อัตราการไหลของก๊าซอย่างน้อย 10 ลิตรต่อนาที ระยะเวลาในการทำ flushing ขึ้นกับรุ่นของเครื่องดมยาสลบ ซึ่งอยู่ในช่วง 20-104 นาที โดยทั่วไปเครื่องรุ่นใหม่จะใช้เวลาสั้นกว่าเครื่องรุ่นเก่า (ภาคผนวก 1)
 - 4) ระหว่างการไล่วงจร ให้ตั้งเครื่องช่วยหายใจที่ tidal volume 600 มล. และ respiratory rate 15 ครั้งต่อนาที โดยต่อปลายวงจรเข้ากับปอดเทียม หรือ breathing bag
 - 5) หลังไล่วงจรครบตามระยะเวลา ให้เปิดให้มีการไหลของก๊าซต่อไปที่อัตราการไหลสูงสุด ไม่แนะนำให้เข้าสู่ standby mode เพราะจะทำให้ยาดมสลบที่เหลือค้างกลับมาได้อีก
 - 6) ระหว่างการให้การระงับความรู้สึกและใช้เครื่องดมยาสลบ แนะนำให้เปิดการไหลของก๊าซในอัตราอย่างน้อย 10 ลิตรต่อนาที ตลอดระยะเวลาผ่าตัด

นอกจากวิธีไล่วงจรแล้ว องค์กรผู้เชี่ยวชาญด้านภาวะ MH ในระดับสากล แนะนำให้ใช้ activated charcoal filters (ACFs) ติดตั้งที่ช่องทางหายใจเข้าและออกของเครื่องดมยาสลบ เพื่อดูดซับยาดมสลบชนิดไอระเหยได้อย่างรวดเร็ว ลดเวลาในการเตรียมเครื่องดมยาสลบ โดยสามารถลดความเข้มข้นของยาดมสลบชนิดไอระเหยให้ต่ำกว่า 5 ppm ได้ภายใน 2-3 นาที อย่างไรก็ตามยังไม่มี ACFs ให้ใช้ในประเทศไทย

- การติดตามและเฝ้าระวัง แนะนำให้ปฏิบัติตามมาตรฐานทั่วไปของการระงับความรู้สึก ร่วมกับการเฝ้าระวังอุณหภูมิแกนกลาง (core temperature) สำหรับการตรวจติดตามพิเศษอื่นๆ ให้พิจารณาตามข้อบ่งชี้ตามสภาพผู้ป่วยและชนิดของการผ่าตัด
- ยาที่ห้ามใช้ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MH คือ ยาดมสลบชนิดไอระเหยทุกชนิด ได้แก่ desflurane, sevoflurane, isoflurane, enflurane, halothane, methoxyflurane และยาหัยอ่อนกล้ามเนื้อ succinylcholine ยาอื่นนอกเหนือจากนี้จัดว่าปลอดภัยสามารถใช้ได้ ได้แก่ nitrous oxide, ยาสลบทางหลอดเลือดดำ: propofol, ketamine, etomidate, thiopental และ benzodiazepines, ยาหัยอ่อนกล้ามเนื้อชนิด nondepolarizing, ยากลุ่ม opioid, ยาระงับปวดอื่นๆ และยาชา เป็นต้น

การดูแลหลังการผ่าตัด

ให้การดูแลรักษาตามมาตรฐานปกติของการดูแลผู้ป่วยหลังผ่าตัด ไม่มีความจำเป็นต้องเพิ่มระยะเวลาการดูแลในห้องพักฟื้นนานขึ้น ทั้งนี้ระดับความเข้มข้นของยาดมสลบในห้องพักฟื้นและสิ่งแวดล้อมทั่วไปในห้องผ่าตัดมีระดับต่ำ ไม่สามารถกระตุ้นให้เกิดภาวะ MH ได้¹⁶

การวินิจฉัยภาวะ MH crisis

ตารางที่ 1 อาการแสดงและการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบได้ในภาวะ MH crisis 7, 17, 18

| ระยะการเกิดภาวะ MH | อาการแสดงและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ |
|--------------------|---|
| ระยะแรก | <p>อาการแสดง</p> <ul style="list-style-type: none"> - กล้ามเนื้อกรามแข็งเกร็งอย่างรุนแรง (masseter spasm) หลังได้รับยาหย่อนกล้ามเนื้อ succinylcholine - คาร์บอนไดออกไซด์ในลมหายใจออก (end-tidal carbon dioxide, ETCO₂) เพิ่มขึ้นมากผิดปกติ - หายใจเร็วโดยไม่ทราบสาเหตุ กรณีไม่ได้รับยาหย่อนกล้ามเนื้อ - กล้ามเนื้อเกร็งทั่วร่างกาย (generalized muscle rigidity) อาจเริ่มต้นจากบริเวณกล้ามเนื้อแขนขาออกไปยังกล้ามเนื้อแกนกลางลำตัว และไม่สามารถแก้ไขด้วยการให้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ nondepolarizing agents - หัวใจเต้นเร็วผิดปกติโดยไม่ทราบสาเหตุ - หัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยเฉพาะชนิด ventricular arrhythmias เช่น ectopic ventricular beats, ventricular bigeminy - ความดันเลือดอาจสูงหรือต่ำผิดปกติ - เหงื่อออกมากผิดปกติ และอาจพบผิวดำคล้ำ (skin mottling) <p>การตรวจก๊าซในเลือดแดง (arterial blood gas analysis) ผลพบภาวะเลือดเป็นกรดชนิด mixed metabolic และ respiratory acidosis</p> |
| ระยะต่อมา | <p>อาการแสดง</p> <ul style="list-style-type: none"> - อุณหภูมิร่างกายเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว (ประมาณ 0.5 องศาเซลเซียส ทุก 15 นาที) - ปัสสาวะเป็นสีน้ำตาล เนื่องจากภาวะ myoglobinuria - หัวใจเต้นผิดจังหวะอย่างรุนแรง หรือหัวใจหยุดเต้น - ภาวะเลือดออกผิดปกติและหยุดยาก <p>การตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาจพบ</p> <ul style="list-style-type: none"> - ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูง - ระดับ creatine kinase ในเลือดสูง - ระดับ myoglobin ในเลือดสูง - ตรวจพบ myoglobin ในปัสสาวะ - ภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) |

ข้อสังเกตทางคลินิก

- อาการและอาการแสดงของภาวะ MH อาจปรากฏได้ตั้งแต่ 10 นาทีแรก ถึงหลายชั่วโมงหลังได้รับยาที่เป็นสารกระตุ้น และผู้ป่วยอาจยังแสดงอาการได้ หลังหยุดยาคมสลบชนิดไอระเหยได้นานถึง 40 นาที⁷
- อาการและอาการแสดงจะยิ่งปรากฏชัดมากขึ้นหากผู้ป่วยได้รับยา succinylcholine ร่วมกับยาคมสลบชนิดไอระเหย ที่มีความแรง (potency) สูง ได้แก่ isoflurane > sevoflurane > desflurane
- ผู้ป่วยอาจไม่ได้แสดงอาการและอาการแสดงครบทุกประการ หากได้รับยาอื่นที่บดบังอาการร่วม เช่น ยากลุ่ม beta adrenergic antagonists หรือ opioids ขนาดสูง

การวินิจฉัยแยกโรค (Differential diagnosis)

เมื่อพบผู้ป่วยมีอาการสงสัยภาวะ MH เช่น หัวใจเต้นเร็วโดยไม่ทราบสาเหตุ ภาวะคาร์บอนไดออกไซด์คั่ง และ/หรือ ความดันเลือดผิดปกติ ให้ประเมินและวินิจฉัยแยกโรคจากสาเหตุเบื้องต้น ดังต่อไปนี้

1. ระดับความลึกของการสลบตื้น (light anesthesia) หรือ ได้รับยาระงับปวดไม่เพียงพอ
2. การช่วยหายใจไม่เพียงพอ (inadequate ventilation) จากการตั้งเครื่องช่วยหายใจไม่เหมาะสม
3. สารดูดซับคาร์บอนไดออกไซด์ (CO₂ absorber) หมดสภาพ
4. เครื่องดมยาสลบทำงานผิดปกติ
5. การเพิ่มขึ้นของ ETCO₂ จากการใส่ก๊าซ CO₂ ในช่องท้องระหว่างการผ่าตัดส่องกล้องในช่องท้อง (laparoscopic surgery)

ตารางที่ 2 ภาวะหรือโรคที่มีอาการและอาการแสดงคล้ายภาวะ MH

| ภาวะ | อาการและอาการแสดง |
|---|---|
| Sepsis | อุณหภูมิกายสูง หัวใจเต้นเร็ว แต่ไม่มีความผิดปกติของกล้ามเนื้อมาเกี่ยวข้อง |
| Anaphylaxis | หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตเปลี่ยนแปลง แต่ไม่มีความผิดปกติของกล้ามเนื้อมาเกี่ยวข้อง มักพบผื่นแดงที่ผิวหนังร่วมด้วย |
| Thyroid storm | อุณหภูมิกายสูง หัวใจเต้นเร็ว แต่ไม่พบกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง แต่อาจพบภาวะกล้ามเนื้อสลายได้ |
| Pheochromocytoma | มีการเปลี่ยนแปลงของความดันเลือดอย่างมาก ร่วมกับอุณหภูมิกายสูง เหงื่อออก แต่ไม่มีความผิดปกติของกล้ามเนื้อมาเกี่ยวข้อง |
| Serotonin syndrome | มีประวัติได้รับปัจจัยกระตุ้นนำมาก่อน ได้แก่ ยาที่มีคุณสมบัติเป็น serotonergic agent, cocaine, ecstasy, ketamine, methylene blue และ selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) เป็นต้น |
| Neuroleptic malignant syndrome | มีภาวะอุณหภูมิกายสูงหลังหยุดยา dopamine agonist 24-72 ชั่วโมง |
| ผู้ป่วยได้รับสารเสพติดหรือยากระตุ้นประสาท เช่น amphetamines | มีอุณหภูมิกายสูง หัวใจเต้นเร็ว แต่ไม่มีความผิดปกติของกล้ามเนื้อมาเกี่ยวข้อง |

อย่างไรก็ตามสามารถให้การรักษาด้วยยา dantrolene ก่อนได้ รวมถึงดูแลรักษาแบบประคับประคองในผู้ป่วยที่มีอาการใกล้เคียงภาวะ MH พบว่าให้ผลการรักษาในแนวทางที่ดีเช่นเดียวกัน

Masseter muscle rigidity^{2, 19}

คือ ภาวะที่มีการหดเกร็งของกล้ามเนื้อกราม (masseter muscle) ภายหลังได้รับยา succinylcholine ทำให้ไม่สามารถอ้าปากได้ ซึ่งอาจเป็นอาการนำของภาวะ MH

วินิจฉัยแยกสาเหตุได้ดังต่อไปนี้

1. การได้รับยาหย่อนกล้ามเนื้อในขนาดไม่เพียงพอ
2. การได้รับยาระงับความรู้สึกในระดับความลึกไม่เพียงพอ
3. มีความผิดปกติของข้อต่อขากรรไกร (temporomandibular joint disorder)
4. มีโรคกล้ามเนื้อ (myopathy)

การจัดการภาวะ masseter muscle rigidity

1. เนื่องจากภาวะ masseter muscle rigidity หรือที่เรียกว่า Jaw of steel อาจเป็นอาการนำของภาวะ MH จึงควรประเมินอาการแสดงอื่น ๆ ของภาวะ MH ร่วมด้วย เช่น หัวใจเต้นเร็ว, ก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ค้าง, กล้ามเนื้อหดเกร็งทั่วร่างกาย ฯลฯ หากสงสัยเป็นภาวะ MH ควรพิจารณายกเลิกการผ่าตัด elective surgery
2. ถ้าเป็นกรณีการผ่าตัดฉุกเฉิน ให้ปฏิบัติตามวิธีการระงับความรู้สึกในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MH ร่วมกับการเฝ้าระวังอาการของภาวะ MH อย่างใกล้ชิดต่อเนื่อง
3. ควรมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อประเมินภาวะเลือดเป็นกรด ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง และระดับ creatine kinase ในเลือดสูง และควรตรวจระดับ creatine kinase ซ้ำในช่วง 24 ชั่วโมง
4. ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ masseter muscle rigidity สามารถเกิดภาวะกล้ามเนื้อสลายได้ แม้ว่าจะไม่พบภาวะ MH ดังนั้นควรส่งปรึกษาอายุรแพทย์ระบบประสาท เพื่อประเมินหาความผิดปกติของกล้ามเนื้อในกลุ่มโรค myopathy หากเกิดภาวะกล้ามเนื้อสลายโดยไม่มีภาวะ MH
5. ผู้ป่วยที่มีประวัติเคยเกิดภาวะ masseter muscle rigidity มาก่อน แต่ยังไม่เคยได้รับการประเมินภาวะ MH หรือ myopathy ควรได้รับการระงับความรู้สึกเช่นเดียวกับผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MH

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะ MH crisis^{2, 7, 17, 20, 21}

เมื่อพบผู้ป่วยมีอาการสงสัยภาวะ MH crisis ขั้นตอนการดูแลที่สำคัญ ประกอบด้วย การหยุดสารกระตุ้นภาวะ MH ทันที, การให้ยา dantrolene ทางหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็ว, การลดอุณหภูมิร่างกายอย่างเร่งด่วน, และการรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น เช่น ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง และภาวะเลือดเป็นกรด

1. การรักษาอย่างเร่งด่วน (immediate treatment) ให้ดำเนินการดังต่อไปนี้ทันที

1. หยุดยาที่เป็นสารกระตุ้นภาวะ MH ทันที ได้แก่ หยุดการให้ยา succinylcholine, ปิดยาดมสลบชนิดไอระเหย และนำ vaporizer ออกจากเครื่องดมยาสลบ

2. เพิ่มการช่วยหายใจ (hyperventilate) ด้วยออกซิเจน 100% โดยเพิ่ม minute ventilation เป็นประมาณ 2-3 เท่าของปกติ และเพิ่มอัตราการไหลของออกซิเจนเป็น 10-15 ลิตรต่อนาที
3. เรียกขอความช่วยเหลือจากบุคลากรวิสัญญีอื่น ๆ และแจ้งแพทย์ผ่าตัดเพื่อยกเลิกการผ่าตัดหรือเร่งดำเนินการผ่าตัดให้เสร็จสิ้นโดยเร็วที่สุด
4. หากจำเป็นต้องผ่าตัดต่อ ให้ระงับความรู้สึกโดยยาที่ไม่กระตุ้นภาวะ MH เช่น benzodiazepine, propofol, opioids, ยาหย่อนกล้ามเนื้อชนิด nondepolarizing
5. ถ้ามี activated charcoal filters ให้ติดตั้งที่ช่องทางหายใจเข้าและหายใจออกของเครื่องดมยาสลบ เพื่อดูดซับยาดมสลบได้อย่างรวดเร็ว และเปลี่ยนอันใหม่ทุก 1 ชั่วโมงเนื่องจาก filters ถึงจุดอิ่มตัว
6. ให้ยา dantrolene ซึ่งเป็นยา antidote ของภาวะ MH อย่างเร่งด่วน จะช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้
 - ชนิดยาที่ขายในประเทศไทยเป็น dantrolene sodium ชนิดผง ขนาด 20 มก./ขวด
 - วิธีผสมยา dantrolene 1 ขวด (20 มก.) กับน้ำกลั่น (sterile water for injection) 60 มล. เขย่าแรงจนยาละลายใส
ควรจัดหาคูคลากรช่วยผสมยา dantrolene เนื่องจากยาละลายยาก และควรใช้เข็มดูดยาขนาดใหญ่ ปลายสั้น (เช่น 16-G) เพื่อให้การผสมยาและดูดยาทำได้อย่างรวดเร็ว
 - วิธีการให้ยา ควรให้ทางหลอดเลือดดำส่วนกลางหรือหลอดเลือดดำใหญ่ (large bore IV) เพื่อลดความเสี่ยงการเกิดหลอดเลือดดำอักเสบ (thrombophlebitis) หากไม่สามารถทำได้ ให้ทางหลอดเลือดดำที่มีอยู่ทันที โดยไม่ต้องรอเปิดหลอดเลือดใหม่
 - ขนาดยา dantrolene เริ่มต้น 2.5 มก./กก. คำนวณจากน้ำหนักตัวจริง (actual body weight) ขนาดสูงสุดต่อครั้งไม่เกิน 300 มก.

ตารางที่ 3 แสดงขนาดยา dantrolene เริ่มต้น ตามน้ำหนักตัวจริง

| | | | | | | | | | | |
|--------------------|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| น้ำหนัก (กก.) | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 |
| ขนาดเริ่มต้น (มก.) | 25 | 50 | 75 | 100 | 125 | 150 | 175 | 200 | 225 | 250 |
| จำนวน (ขวด) | 2 | 3 | 4 | 5 | 7 | 8 | 9 | 10 | 12 | 13 |

- ให้ยา dantrolene ซ้ำขนาด 1-2.5 มก./กก. ได้ทุก 10-15 นาที จนพบการตอบสนองต่อการรักษาคือระดับ ETCO₂ ลดลง, อาการเกร็งของกล้ามเนื้อลดลง, อุณหภูมิกายลดลง และพิจารณาหยุดให้ยา dantrolene เมื่ออุณหภูมิกาย < 38.5 องศาเซลเซียส, PaCO₂ < 45 มม.ปรอท ที่การช่วยหายใจปกติ
- ขนาดยา dantrolene สูงสุด 10 มก./กก. หากอาการไม่ดีขึ้น ควรทบทวนการวินิจฉัยแยกโรคอีกครั้ง หากยังสงสัยภาวะ MH สามารถพิจารณาให้ยา dantrolene เพิ่มเติม แม้ขนาดรวมเกิน 10 มก./กก.

- สถานพยาบาลที่มีการสำรองยา dantrolene เพียงในขนาดเริ่มต้น เมื่อเกิดภาวะ MH ควรเร่งประสานงานเพื่อจัดซื้อหรือขอยืมยาเพิ่มเติมจากสถานพยาบาลใกล้เคียงโดยทันที เพื่อให้มีปริมาณยาเพียงพอต่อการรักษาอย่างต่อเนื่อง

2. การเฝ้าระวังและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- นอกเหนือจากการเฝ้าระวังสัญญาณชีพมาตรฐาน เช่น คลื่นไฟฟ้าหัวใจ, ความดันเลือดแบบไม่รูก้าว, ความอิ่มตัวของออกซิเจน, ระดับก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ในลมหายใจออก ควรเพิ่มการเฝ้าระวังอุณหภูมิกายแกนกลาง เช่น อุณหภูมิในหลอดอาหาร, อุณหภูมิในโพรงหลังช่องจมูก เป็นต้น
- พิจารณาใส่สายสวนหลอดเลือดแดง เพื่อเฝ้าระวังความดันเลือดแดงโดยตรงต่อเนื่อง และเพื่อดูแลดั่งตรวจวิเคราะห์ก๊าซในเลือด
- พิจารณาใส่สายสวนปัสสาวะ เพื่อเฝ้าระวังปริมาณปัสสาวะต่อชั่วโมงอย่างใกล้ชิด
- พิจารณาใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ในรายที่มีอาการรุนแรง
- ส่งเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การวิเคราะห์ก๊าซในเลือดแดง, glucose, BUN, creatinine, electrolyte, calcium, lactate, creatine kinase, myoglobin, liver function, complete blood count, coagulation function และส่งปัสสาวะตรวจหา urine myoglobin
- เฝ้าระวังการเกิดภาวะ compartment syndrome ในผู้ป่วยที่ปัสสาวะเป็นสีน้ำตาลจากภาวะ myoglobinuria โดยถ้าผู้ป่วยตื่นดีให้เฝ้าระวังอาการปวดบริเวณขา และถ้าผู้ป่วยได้รับยาสงบประสาท (sedation) ให้เฝ้าระวังอาการบวมตึงที่ขา วัดชีพจรและความอิ่มตัวของออกซิเจนที่ขาและเท้าทั้งสองข้างอย่างใกล้ชิด

3. การรักษาตามอาการ (supportive treatment)

- ลดอุณหภูมิกาย
 - ให้ normal saline เย็น อุณหภูมิ 4-8 °C เข้าทางหลอดเลือดดำ
 - ระบายความร้อนทางผิวหนัง โดยใช้น้ำแข็งประคบคอ รักแร้ ขาหนีบ หรือผ้าห่มที่ปรับอุณหภูมิให้เย็นกว่าอุณหภูมิร่างกาย และตั้งค่าเครื่องปรับอากาศให้อุณหภูมิห้องต่ำลง
 - สอนล้างด้วย normal saline เย็น อุณหภูมิ 4-8 °C ผ่าน nasogastric tube หรืออาจล้างในช่องท้องโดยตรงหากทำการเปิดช่องท้องอยู่
 - หยุดการลดอุณหภูมิ เมื่ออุณหภูมิกายแกนกลาง ลดลงมาถึง 38.5 °C
- แก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด เมื่อค่า pH < 7.2 โดยให้ 7.5 % NaHCO₃ ขนาด 1-2 mmol/กก. ทางหลอดเลือดดำ
- แก้ไขภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง โดยให้ regular insulin (RI) ขนาด 0.1 ยูนิต/กก. ร่วมกับ 50 % dextrose ขนาด 1 มล./กก. ทางหลอดเลือดดำ

- แก้ไขภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ
 - ให้ antiarrhythmic drug ตามแนวทางการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ
 - กรณีเกิดจากภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง พิจารณาให้ 10% calcium chloride 0.1 มล./กก. หรือ 10% calcium gluconate 0.3 มล./กก. ทางหลอดเลือดดำ
 - หลีกเลี่ยงยากลุ่ม calcium channel blockers เนื่องจากอาจทำให้เกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น ในผู้ป่วยที่ได้รับยา dantrolene
- แก้ไขภาวะ myoglobinuria โดยให้สารน้ำชนิด 0.9 % NaCl มีเป้าหมายให้ปัสสาวะออก > 2 มล./กก./ชม. ร่วมกับพิจารณาให้ยาขับปัสสาวะ furosemide หรือ mannitol ตามเหมาะสม
- แก้ไขภาวะความดันเลือดต่ำ ด้วยยา norepinephrine, epinephrine หยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำเมื่อจำเป็น

หมายเหตุ ในระหว่างภาวะ MH crisis ควรให้ความสำคัญกับการให้ยา dantrolene อย่างรวดเร็ว และการรักษาภาวะ hypermetabolic เป็นลำดับแรก การเปลี่ยนเครื่องดมยาสลบ (ในกรณีที่มีเครื่องสำรอง) และการเปลี่ยนวงจรช่วยหายใจเป็นชุดใหม่ที่ไม่มีการปนเปื้อนยาดมสลบชนิดไอระเหย สามารถพิจารณาดำเนินการภายหลังได้ เมื่อสถานการณ์ของผู้ป่วยมีความคงที่ และมีบุคลากรเพียงพอ โดยไม่ควรทำให้การรักษาที่จำเป็นเร่งด่วนล่าช้า

การดูแลในระยะหลังภาวะ MH crisis

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะวิกฤต MH ควรได้รับการดูแลต่อเนื่องอย่างใกล้ชิดในหอผู้ป่วยวิกฤต เพื่อเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนและการเกิดอาการกำเริบซ้ำ (recrudescence) อย่างน้อย 24 ชั่วโมง แนวทางการดูแลหลังภาวะวิกฤตมีดังนี้

- ควรพิจารณาให้การช่วยหายใจ (assisted ventilation) ตามความเหมาะสม เนื่องจากยา dantrolene อาจทำให้เกิดกล้ามเนื้ออ่อนแรง
- ควรเฝ้าระวังอาการกำเริบซ้ำของภาวะ MH ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ประมาณร้อยละ 20 ใน 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการ โดยมักพบในผู้ป่วยที่มีมวลกล้ามเนื้อมาก หรือผู้ป่วยที่ได้รับยาดมสลบชนิดไอระเหยเป็นเวลานานก่อนเกิดอาการ อาการกำเริบซ้ำที่พบได้บ่อย ได้แก่ อุณหภูมิกายเพิ่มขึ้นอีกครั้ง (> 38.8 °C) หลังจากรักษาครั้งแรก
- หากเกิดอาการกำเริบซ้ำภายใน 6 ชั่วโมงแรกหลังการรักษา พิจารณาให้ dantrolene ขนาด 1 มก./กก. หากเกิดอาการกำเริบซ้ำหลัง 6 ชั่วโมงจากอาการครั้งแรก พิจารณาให้ dantrolene ขนาด 2.5 มก./กก.
- ไม่แนะนำให้ยา dantrolene เพื่อป้องกันการกำเริบซ้ำ ไม่ว่าจะเป็นการให้ยาแบบ intermittent bolus ตามเวลา หรือการให้ยาแบบ continuous intravenous infusion

การตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MH (Testing for MH susceptibility)^{1, 7, 18, 22, 23}

การส่งตรวจเพื่อวินิจฉัยในผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกเข้าได้กับภาวะ MH ไม่จำเป็นต้องดำเนินการในระหว่างเกิดภาวะวิกฤต โดยสามารถพิจารณาดำเนินการภายหลังเมื่อผู้ป่วยพ้นภาวะวิกฤตและมีความคงที่ทางคลินิกแล้ว

ปัจจุบันการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันภาวะ MH มี 2 วิธี คือ

1. **การตรวจทางพันธุกรรม (genetic testing)** เป็นวิธีที่สะดวกและรุกรานต่อผู้รับการตรวจน้อยกว่าการตรวจการหดตัวของกล้ามเนื้อ เนื่องจากการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของยีน (mutation) ที่เกี่ยวข้องกับภาวะ MH ได้แก่ ยีน ryanodine receptor 1 (RYR1), CACNA1S, STAC3 เป็นต้น

ข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจทางพันธุกรรม

- 1) มีประวัติได้รับยากระตุ้นภาวะ MH ได้แก่ succinylcholine หรือยาดมสลบชนิดไอระเหย แล้วมีอาการทางคลินิกที่สงสัยว่าเป็นภาวะ MH
 - 2) มีญาติสายตรงที่มีประวัติทางคลินิกที่ได้รับการยืนยันหรือสงสัยว่าเป็นภาวะ MH อย่างมาก
 - 3) มีญาติสายตรงที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนที่เป็นสาเหตุของภาวะ MH
 - 4) มีญาติสายตรงเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MH ที่ยืนยันจากการตรวจการหดตัวของกล้ามเนื้อ
 - 5) มีประวัติครอบครัวมารับการผ่าตัดแล้วเสียชีวิตโดยไม่ทราบสาเหตุ (unexplained perioperative death) และไม่สามารถยืนยันได้ว่าไม่ได้ใช้ยากระตุ้นภาวะ MH
 - 6) มีประวัติภาวะกล้ามเนื้อสลายหลังการผ่าตัด ที่ไม่ใช่สาเหตุจากโรค myopathy
 - 7) มีประวัติภาวะกล้ามเนื้อสลายที่เกิดซ้ำ
 - 8) มีประวัติภาวะกล้ามเนื้อสลายจากการออกกำลังกาย
 - 9) มีประวัติระดับ creatine kinase ในเลือดสูงโดยไม่ทราบสาเหตุ
- หากตรวจพบความผิดปกติของรหัสพันธุกรรมที่สัมพันธ์กับ MH (pathogenic variant) สามารถระบุได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MH และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่เป็นสิ่งกระตุ้น อย่างไรก็ตาม ผู้ที่มียีน RYR1 แบบ pathogenic variant หรือ likely pathogenic variant ไม่ได้เกิดภาวะ MH ทุกราย มีเพียงประมาณร้อยละ 25 ที่แสดงอาการเมื่อได้รับสารกระตุ้น
 - หากไม่พบความผิดปกติหรือพบความผิดปกติของรหัสพันธุกรรมที่ยังระบุไม่ได้ว่ามีผลก่อโรคหรือไม่ (variant of unknown significance; VUS) ยังไม่สามารถยืนยันว่าไม่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MH เนื่องจากภายในครอบครัวเดียวกันอาจพบการเปลี่ยนแปลงของยีนหลายตำแหน่ง และอาจมี variant ที่ยังไม่สามารถตรวจพบหรือยังไม่ทราบความสัมพันธ์กับโรคปัจจุบัน

การส่งตรวจทางพันธุกรรม

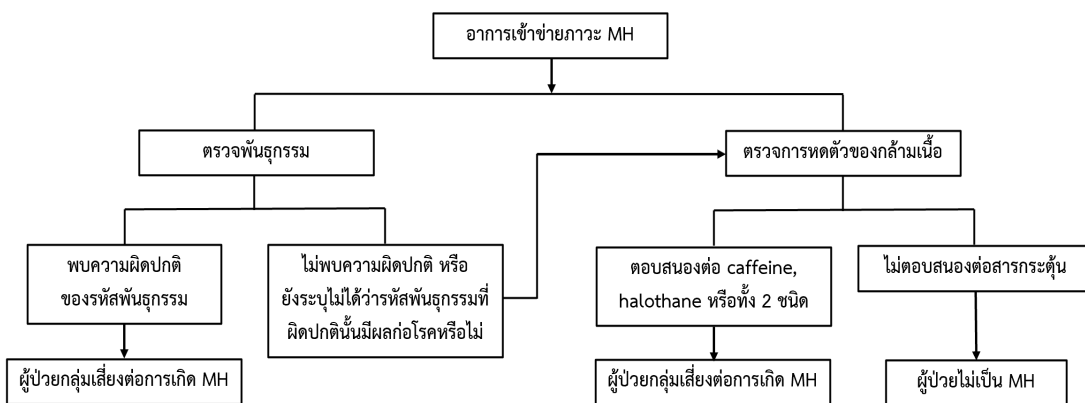
เก็บเลือดใส่หลอด EDTA ปริมาณ 6 มิลลิลิตร ส่งตรวจภายใน 6 ชั่วโมงหลังการเจาะเลือด หรือเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส เพื่อรอส่งตรวจ เก็บได้ 1 สัปดาห์ การตรวจมักครอบคลุมยีน RYR1 และ CACNA1S โดยสามารถส่งตรวจได้ที่ศูนย์พันธุศาสตร์ในโรงเรียนแพทย์และโรงพยาบาลเอกชนหลายแห่งในประเทศไทย

1. ห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ ศูนย์บริการพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี (<https://www.ramapatholab.com>) ชื่อการทดสอบ RYR1 & CACNA1S
โทรศัพท์ 02-200-4331, 02-200-4332
2. ห้องปฏิบัติการอนุพันธุศาสตร์ ศูนย์จีโนมิกส์ศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
โทรศัพท์ 02-419-2727
3. ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านเวชพันธุศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โทรศัพท์ 02-256-4000 ต่อ 73103
4. ศูนย์พันธุศาสตร์ทางการแพทย์ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ
โทรศัพท์ 02-926-9912
5. ศูนย์เวชศาสตร์จีโนม โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์
โทรศัพท์ 02-011-4890 , 02-011-4891
6. โรงพยาบาลสมิติเวช สุขุมวิท กรุงเทพฯ
โทรศัพท์ 02-022-2222
7. โรงพยาบาลกรุงเทพภูเก็ต
โทรศัพท์ 076-254-425 ต่อ 207
8. โรงพยาบาลกรุงเทพขอนแก่น
โทรศัพท์ 043-042-796
9. โรงพยาบาลกรุงเทพนครราชสีมา
โทรศัพท์ 044-015-999

2. **การตรวจการหดตัวของกล้ามเนื้อ (muscle contracture test)** เป็นวิธีตรวจมาตรฐานในการวินิจฉัยภาวะ MH โดยตัดชิ้นส่วนกล้ามเนื้อสด (fresh specimen) จากกล้ามเนื้อ vastus lateralis หรือ vastus medialis แช่ในสารละลาย precarboxygenated Krebs-Ringer แล้วนำไปทำการทดสอบปฏิกิริยาตอบสนองต่อ caffeine และ halothane ภายใน 5 ชั่วโมง ซึ่งการทดสอบหลักที่ใช้ ได้แก่
 - Caffeine halothane contracture test (CHCT) มีความไวร้อยละ 97 และความจำเพาะร้อยละ 78
 - In vitro contracture test (IVCT) มีความไวร้อยละ 100 และความจำเพาะร้อยละ 94
 - 1) มีประวัติญาติสายตรงเป็นภาวะ MH หรือได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MH
 - 2) เคยมีอาการเข้าข่ายภาวะ MH ในระหว่างการระงับความรู้สึก โดยเฉพาะกรณีที่มีคะแนน MH clinical grading $\geq 20^{24}$ ควรตรวจภายใน 3-6 เดือน (ขึ้นกับความรุนแรงของภาวะกล้ามเนื้อสลาย)
 - 3) มีการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ masseter รุนแรง หรือมีอาการเกร็งทั่วตัวระหว่างการระงับความรู้สึกที่เข้ายาระงับภาวะ MH ร่วมกับมีภาวะกล้ามเนื้อสลาย (ระดับ creatine kinase $> 10,000$ IU/L)
 - 4) มีประวัติญาติเสียชีวิตในระหว่างการผ่าตัดโดยไม่ทราบสาเหตุ และไม่สามารถระบุยาที่ใช้ในการระงับความรู้สึกได้

- 5) มีประวัติภาวะกล้ามเนื้อสลาย หลังการระงับความรู้สึกโดยไม่พบโรคกล้ามเนื้อชนิดอื่นที่เป็นสาเหตุ
- 6) มีประวัติภาวะกล้ามเนื้อสลายซ้ำหรือรุนแรงที่เกิดจากการออกกำลังกายหรืออยู่ในสภาพแวดล้อมที่มีอุณหภูมิสูง ภาวะร้อน โดยไม่มีปัจจัยส่งเสริมอื่น และต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล
- 7) มีประวัติที่สงสัยว่าเคยเกิดภาวะ MH และกำลังจะเข้ารับการฝึกหรือเข้าประจำการในหน่วยงานทางทหาร

กล้ามเนื้อของผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MH จะมีความไวต่อการทดสอบและหตุเกร็งมากกว่ากล้ามเนื้อของคนปกติ อย่างไรก็ตาม ผลตรวจลบบของผู้ป่วยไม่สามารถยืนยันได้ว่าความเสี่ยงของผู้ป่วยจะไม่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะ MH และไม่แนะนำให้ทำการตรวจนี้ในเด็กอายุต่ำกว่า 10 ปีหรือน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กก. ข้อจำกัดของการตรวจนี้ คือ เป็นการตรวจที่รุกราน (invasive) มีค่าใช้จ่ายสูง และจำเป็นต้องดำเนินการในห้องปฏิบัติการเฉพาะทางซึ่งมีอยู่เพียงบางประเทศเท่านั้น สำหรับประเทศไทยยังไม่มีห้องปฏิบัติการที่สามารถทำการตรวจดังกล่าวได้



รูปที่ 1 แผนผังแสดงแนวทางการส่งตรวจเพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MH¹

การให้คำอธิบายและคำแนะนำเกี่ยวกับ Malignant hyperthermia แก่ผู้ป่วยและญาติ

เนื่องจากภาวะ MH เป็นภาวะที่มีความเกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดทางพันธุกรรม ทีมแพทย์ผู้รักษาควรให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยและญาติ เกี่ยวกับการวินิจฉัยหรือความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MH พร้อมทั้งจัดเตรียมเอกสารคำแนะนำประกอบการอธิบาย โดยควรอธิบายให้ผู้ป่วยและญาติเข้าใจถึง

- ความสัมพันธ์ของภาวะ MH กับพันธุกรรม (ตารางที่ 4)²⁵
- ลักษณะและระดับความรุนแรงของภาวะ MH
- แนวทางการเฝ้าระวังในระยะวิกฤตและระยะหลังพ้นภาวะวิกฤต
- ผลกระทบต่อการวางแผนการระงับความรู้สึกหรือการผ่าตัดในอนาคต
- ความเสี่ยงของการเกิดภาวะ MH ในเครือญาติของผู้ป่วย

ตารางที่ 4 ระดับความสัมพันธ์ของเครือญาติผู้ป่วยที่มีอาการของภาวะ MH กับโอกาสเกิดภาวะ MH

| ลำดับความสัมพันธ์ | ความสัมพันธ์ | โอกาสจะเป็น |
|-------------------|---------------------|-------------|
| ลำดับที่ 1 | พ่อ/แม่/พี่น้อง/ลูก | 50 % |
| ลำดับที่ 2 | ลุง ป้า น้า อา/หลาน | 25 % |
| ลำดับที่ 3 | ลูกพี่ลูกน้อง | 12.5 % |

ผู้ป่วยและญาติควรได้รับคำแนะนำให้ แจ้งข้อมูลความเสี่ยงต่อภาวะ MH แก่บุคลากรทางการแพทย์ทุกครั้งที่ได้รับบริการรักษา รวมทั้งควรพบกักหรือสัญลักษณ์แสดงตนว่าอยู่ในกลุ่มเสี่ยงต่อภาวะ MH (ภาคผนวก 2) เพื่อช่วยให้บุคลากรทางการแพทย์สามารถวางแผนการรักษาและการระงับความรู้สึกได้อย่างเหมาะสม นอกจากนี้ ควรให้คำแนะนำเกี่ยวกับภาวะคล้าย MH (MH-like episode) ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ในบางรายจากปัจจัยกระตุ้นบางอย่าง เช่น การอยู่ในสภาพแวดล้อมที่มีอุณหภูมิสูง การออกกำลังกายอย่างหนัก ภาวะเจ็บป่วยจากการติดเชื้อ ซึ่งอาจแสดงอาการกล้ามเนื้อเกร็ง ไข้สูง ภาวะกล้ามเนื้อสลาย ทำให้ปัสสาวะสีน้ำตาลเข้มผิดปกติ หากเกิดอาการดังกล่าวควรรีบเข้ารับการรักษาทางคลินิกโดยเร็ว ทั้งนี้ อาจพิจารณาแนะนำให้ผู้ป่วย ได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่เป็นประจำทุกปี^{26, 27} เพื่อลดความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ ซึ่งในบางรายอาจสัมพันธ์กับการเกิดภาวะกล้ามเนื้อสลาย

การเตรียมความพร้อมเพื่อจัดการกับภาวะ MH crisis^{28, 29}

สถานพยาบาลทุกแห่งที่มีการใช้สารที่กระตุ้นให้เกิดภาวะ MH ควรมีระบบเตรียมความพร้อมสำหรับการวินิจฉัยและรักษาภาวะ MH อย่างเหมาะสม โดยเฉพาะการจัดเตรียมยา dantrolene ซึ่งเป็นยาหลักในการรักษา เนื่องจากความล่าช้าในการให้ยา dantrolene มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของภาวะแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิต ดังนั้นสถานพยาบาลควรมีมาตรการเตรียมความพร้อมในการจัดการภาวะ MH ดังต่อไปนี้

1. การจัดเตรียมกล่องยาฉุกเฉินสำหรับรักษาภาวะ MH crisis (MH cart)

สถานพยาบาลควรจัดเตรียม MH cart หรือชุดอุปกรณ์ฉุกเฉินสำหรับการรักษาภาวะ MH ไว้ในบริเวณที่สามารถเข้าถึงได้รวดเร็ว เช่น ห้องผ่าตัด หรือพื้นที่ที่มีการให้ยาระงับความรู้สึก

ตารางที่ 5 รายการยาและเวชภัณฑ์ที่ควรมีใน MH cart

| หมวด | รายการ | จำนวน |
|----------------------|--|-----------------------------|
| ยาและอุปกรณ์เตรียมยา | Dantrolene sodium (20 มก./ขวด) | อย่างน้อย 10 ขวด (200 มก.)* |
| | Sterile water for injection | 10 ขวด (100 มล./ขวด) |
| | 50 % dextrose (50 มล./vial) | 2 |
| | 7.5 % NaHCO ₃ (50 มล./vial) | 4 |

| | | |
|----------------------------------|--|-------------------------------------|
| | Regular insulin (vial) | 1 |
| | Refrigerated cold saline solution | 3 ลิตร (สำหรับให้ทางหลอดเลือดดำ) |
| | Amiodarone | 300 มก. |
| | 2 % Lidocaine for injection (vial) | 3 |
| | 10 % calcium chloride หรือ 10 % calcium gluconate (amp) | 3 |
| อุปกรณ์ลดอุณหภูมิ | Cold packs | 4 packs |
| อุปกรณ์ตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ | Blood specimen tubes Syringe for blood gas analysis | 5 |

* คำนวณจากขนาดเริ่มต้น 2.5 มก./กก. ในผู้ป่วยน้ำหนักตัว 80 กก.

การสำรองยา Dantrolene

- แนวทางของ European Malignant Hyperthermia Group (EMHG) และ Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS) แนะนำให้สถานพยาบาลที่มีการให้ยาระงับความรู้สึกสำรองยา dantrolene ที่สามารถนำมาใช้ได้ทันทีอย่างน้อย 36 vials
- เนื่องจาก dantrolene มีราคาสูง (มากกว่า 5,000 บาทต่อ vial) และมีอายุการเก็บรักษาค่อนข้างจำกัด (ประมาณ 36 เดือน) จึงอาจทำให้บางสถานพยาบาลมีข้อจำกัดในการสำรองยา ในกรณีดังกล่าว ควรมีการสำรองยาอย่างน้อยในขนาดเริ่มต้นสำหรับการรักษา (2.5 มก./กก.) หรือมีระบบการเข้าถึงยา dantrolene เพื่อให้สามารถเริ่มการรักษาได้อย่างรวดเร็วหลังมีอาการภายใน 50 นาที¹⁰
- สถานพยาบาลควรพิจารณาจัดตั้ง เครือข่ายการสำรองยา dantrolene (dantrolene network) ระหว่างสถานพยาบาลในพื้นที่ เพื่อให้สามารถขอสนับสนุนหรือยืมยา dantrolene จากหน่วยงานใกล้เคียงได้อย่างรวดเร็วในกรณีที่จำเป็น เพื่อให้มีปริมาณยาเพียงพอสำหรับการรักษาอย่างต่อเนื่องหลังจากการให้ยาขนาดเริ่มต้นแล้ว
- ควรจัดเก็บยา dantrolene และเวชภัณฑ์ที่เกี่ยวข้อง ไว้ในตำแหน่งที่สามารถเข้าถึงได้ง่าย เช่น MH cart หรือ emergency drug cart เพื่อให้สามารถนำมาใช้ได้อย่างรวดเร็วเมื่อเกิดภาวะฉุกเฉิน
- ควรมีการตรวจสอบความพร้อมของ MH cart เป็นระยะ เช่น ปริมาณยา วันหมดอายุของยา และความครบถ้วนของอุปกรณ์และเวชภัณฑ์ที่จำเป็น

2. การฝึกซ้อมการจัดการภาวะ MH crisis

- แนะนำให้สถานพยาบาลที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MH จัดให้มีการฝึกซ้อมการจัดการภาวะวิกฤต MH อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง
- รูปแบบการฝึกซ้อมควรประกอบด้วยทั้งการฝึกซ้อมตามกำหนดเวลา (scheduled drills) และการฝึกซ้อมแบบไม่แจ้งล่วงหน้า (unscheduled drills) เพื่อประเมินความพร้อมของทีมในการรับมือกับสถานการณ์จริง
- การฝึกซ้อมควรมุ่งเน้นให้บุคลากรสามารถ
 - ระบุอาการและสัญญาณของภาวะ MH ได้อย่างรวดเร็ว
 - ปฏิบัติตามแนวทางการรักษาได้อย่างถูกต้อง
 - แบ่งบทบาทหน้าที่และประสานงานภายในทีมได้อย่างมีประสิทธิภาพ
 - ใช้อุปกรณ์ใน MH cart และเตรียมยา dantrolene ได้อย่างถูกต้องและรวดเร็ว
- แนะนำให้มีการฝึกผสมยา dantrolene โดยใช้ขวดยา dantrolene ที่หมดอายุแล้ว เพื่อพัฒนาทักษะการเตรียมยา โดยเฉพาะ dantrolene ขนาด 20 มก. ที่ต้องละลายใน sterile water 60 มล. ต่อขวด และต้องอาศัยการทำงานร่วมกันของทีมเพื่อให้สามารถเตรียมยาได้อย่างรวดเร็ว
- ภายหลังการฝึกซ้อมควรมีการสรุปผลการฝึกซ้อม (debriefing) เพื่อทบทวนขั้นตอนการปฏิบัติ วิเคราะห์จุดแข็ง ระบุประเด็นที่ควรปรับปรุง และเตรียมแผนรองรับสถานการณ์ฉุกเฉิน เช่น การเกิดภาวะ MH นอกเวลาราชการ หรือในกรณีที่มีบุคลากรไม่ครบทีม

- ### 3. แผ่นสรุปหน้าเดียว (one-page summary) (ภาคผนวก 3) เป็นเครื่องมือสรุปสาระสำคัญเพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์สามารถเข้าถึงขั้นตอนและแนวทางการตัดสินใจได้อย่างรวดเร็วในสถานการณ์เร่งด่วน ใช้เป็นแนวทางปฏิบัติ ณ จุดดูแลผู้ป่วย โดยนำไปไว้ประจำรถพยาบาลฉุกเฉิน หรือภายในห้องผ่าตัด

ระบบรายงานเหตุการณ์ Malignant Hyperthermia ในประเทศไทย

(Malignant Hyperthermia Events Registry - Thailand)

ให้สถานพยาบาลที่พบผู้ป่วยมีอาการสงสัยภาวะ MH รายงานเหตุการณ์ในระบบ MH events registry ของราชวิทยาลัยวิสัญญีแพทย์แห่งประเทศไทย ผ่าน QR code หรือทางเว็บไซต์ www.rcat.org โดยการรายงานจะไม่เปิดเผยข้อมูลที่ระบุตัวตนของผู้รายงานและผู้ป่วย



การจัดการภาวะ MH ในผู้ตั้งครุ³⁰

ในกรณีที่มีการดาเป็นผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อภาวะ MH หรือทารกในครรภ์มีความเสี่ยงต่อภาวะ MH (เช่น บิดาของทารกเป็นผู้ที่เคยเกิดภาวะ MH หรือสงสัยว่าเป็นภาวะ MH มาก่อน) ควรมีแนวทางการดูแล ดังนี้

- **การเตรียมความพร้อม**
 - ตามคำแนะนำของ European Malignant Hyperthermia Group (EMHG) ควรมีการวางแผนการให้การระงับความรู้สึกไว้ตั้งแต่ช่วงก่อนคลอดสำหรับหญิงตั้งครรภ์ที่ตนเอง หรือทารกในครรภ์มีความเสี่ยงต่อภาวะ MH
 - เมื่อผู้ป่วยตั้งครุ หรือทารกในครรภ์มีความเสี่ยงต่อภาวะ MH จะเข้ารับการดูแลในห้องคลอด หรือมีกำหนดผ่าตัดที่ไม่เกี่ยวข้องกับสูติกรรม ควรแจ้งทีมวิสัญญีทันที และทีมวิสัญญีควรเตรียมความพร้อมให้การระงับความรู้สึกโดยปราศจากสารกระตุ้น MH ซึ่งรวมถึงการเตรียมเครื่องดมยาสลบให้ปลอดภัยจากสารเหล่านี้เหมาะสม
- **แนวทางการระงับความรู้สึก**
 - พิจารณาให้การบรรเทาอาการปวดด้วย epidural analgesia ในกรณีการคลอดทางช่องคลอดที่มีการวางแผนไว้ล่วงหน้า เนื่องจากสามารถให้การระงับความรู้สึกผ่าน epidural anesthesia ได้อย่างรวดเร็วในกรณีที่ต้องผ่าตัดคลอดฉุกเฉิน
 - การให้การระงับความรู้สึกแบบ neuraxial anesthesia เป็นทางเลือกที่แนะนำสำหรับการผ่าตัดคลอดในกรณีที่มีการดาหรือทารกในครรภ์มีความเสี่ยงต่อภาวะ MH ยกเว้นกรณีที่มีข้อบ่งชี้ต้องให้การระงับความรู้สึกแบบทั่วตัวตามเหตุผลทางสูติกรรม หรือมีข้อห้ามของ neuraxial anesthesia
- **ข้อห้ามใช้**
 - ห้ามใช้ succinylcholine และ ยาดมสลบชนิดไอระเหย
 - ในกรณีที่เฉพาะทารกในครรภ์เท่านั้นที่มีความเสี่ยงต่อภาวะ MH (มารดาไม่มีความเสี่ยงต่อภาวะ MH) อาจสามารถใช้ succinylcholine ได้ เพราะมีเพียงส่วนน้อยที่ผ่านรกได้ อย่างไรก็ตาม EMHG ยังไม่มีข้อสรุปในประเด็นนี้ แต่เนื่องจากปริมาณของ succinylcholine ที่ผ่านรกได้ยังไม่แน่ชัด ดังนั้นหากมีทางเลือกอื่นที่ปลอดภัย ควรหลีกเลี่ยงการใช้ succinylcholine
- **ยาที่แนะนำให้ใช้ในการวางยาสลบ**
 - ยาสำหรับการนำสลบ และคงระดับการสลบ: propofol, barbiturates, ketamine, etomidate, ยา opioid ใด ๆ สามารถใช้ร่วมเสริมฤทธิ์ได้ตามความเหมาะสม
 - การคลายกล้ามเนื้อเพื่อใส่ท่อช่วยหายใจ: ควรใช้ non-depolarizing neuromuscular blocking agents โดยแนะนำให้ใช้ rocuronium และควรเตรียม sugammadex ขนาด 16 มก./กก. ไว้พร้อมใช้ทันที
 - ด้วยเหตุผลด้านความปลอดภัยโดยรวม ควรเลือกใช้ยาที่ไม่กระตุ้น MH ที่วิสัญญีแพทย์คุ้นเคยมากที่สุดในแต่ละเหตุการณ์

เอกสารอ้างอิง

1. Rüffert H, Gillies R, Hopkins PM, Glahn KPE, Johannsen S, Kamsteeg EJ, et al. European Malignant Hyperthermia Group 2025 guidelines for the investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br J Anaesth.* 2026;136(2):653-61.
2. ZHOU J, ZHAO J, YU X, NOZARI A, PESSAH IN, ALLEN PD. Neuromuscular Disorders and Other Genetic Disorders. In: Gropper MA, editor. *MILLER'S ANESTHESIA.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2025. p. 959-71.
3. Riazi S, Biesecker LG, Rosenberg H, Dirksen RT. Nonsyndromic Malignant Hyperthermia Susceptibility. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews(®).* Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2026.
4. Ibarra Moreno CA, Hu S, Kraeva N, Schuster F, Johannsen S, Rueffert H, et al. An Assessment of Penetrance and Clinical Expression of Malignant Hyperthermia in Individuals Carrying Diagnostic Ryanodine Receptor 1 Gene Mutations. *Anesthesiology.* 2019;131(5):983-91.
5. Kaur H, Katyal N, Yelam A, Kumar K, Srivastava H, Govindarajan R. Malignant Hyperthermia. *Mo Med.* 2019;116(2):154-9.
6. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:21.
7. Hopkins PM, Girard T, Dalay S, Jenkins B, Thacker A, Patteril M, McGrady E. Malignant hyperthermia 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia.* 2021;76(5):655-64.
8. Charuluxananan S, Sriraj W, Punjasawadwong Y, Pitimana-aree S. Perioperative and Anesthetic Adverse events in Thailand (PAAAd Thai) incident reporting study: Anesthetic profiles and outcomes. *Asian Biomedicine.* 2017;11(1):21-32.
9. Larach MG, Bandom BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB. Cardiac arrests and deaths associated with malignant hyperthermia in north america from 1987 to 2006: a report from the north american malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. *Anesthesiology.* 2008;108(4):603-11.
10. Riazi S, Larach MG, Hu C, Wijeyesundera D, Massey C, Kraeva N. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesth Analg.* 2014;118(2):381-7.
11. Hopkins PM. What is malignant hyperthermia susceptibility? *Br J Anaesth.* 2023;131(1):5-8.

12. Dlamini N, Voermans NC, Lillis S, Stewart K, Kamsteeg EJ, Drost G, et al. Mutations in RYR1 are a common cause of exertional myalgia and rhabdomyolysis. *Neuromuscul Disord.* 2013;23(7):540-8.
13. Hopkins PM. Is there a link between malignant hyperthermia and exertional heat illness? *Br J Sports Med.* 2007;41(5):283-4; discussion 4.
14. Gardner L, Miller DM, Daly C, Gupta PK, House C, Roiz de Sa D, et al. Investigating the genetic susceptibility to exertional heat illness. *J Med Genet.* 2020;57(8):531-41.
15. Rüffert H, Bastian B, Bendixen D, Girard T, Heiderich S, Hellblom A, et al. Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth.* 2021;126(1):120-30.
16. Heiderich S, Thoben C, Dennhardt N, Koppert W, Krauß T, Sümpelmann R, et al. Low anaesthetic waste gas concentrations in postanaesthesia care unit: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2018;35(7):534-8.
17. Glahn KPE, Girard T, Hellblom A, Hopkins PM, Johannsen S, Rüffert H, et al. Recognition and management of a malignant hyperthermia crisis: updated 2024 guideline from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth.* 2025;134(1):221-3.
18. Gupta PK, Hopkins PM. Diagnosis and management of malignant hyperthermia. *BJA Education.* 2017;76(5):249-54.
19. Hudig K, Pollock N, Bulger T, Machon RG, Woodhead A, Schiemann AH, Stowell KM. Masseter muscle rigidity and the role of DNA analysis to confirm malignant hyperthermia susceptibility. *Anaesth Intensive Care.* 2019;47(1):60-8.
20. Glahn KPE, Bendixen D, Girard T, Hopkins PM, Johannsen S, Rüffert H, et al. Availability of dantrolene for the management of malignant hyperthermia crises: European Malignant Hyperthermia Group guidelines. *Br J Anaesth.* 2020;125(2):133-40.
21. Burkman JM, Posner KL, Domino KB. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. *Anesthesiology.* 2007;106(5):901-6; quiz 1077-8.
22. Riaz S, Kraeva N, Hopkins PM. Updated guide for the management of malignant hyperthermia. *Can J Anaesth.* 2018;65(6):709-21.
23. Ellinas H, Albrecht MA. Malignant Hyperthermia Update. *Anesthesiol Clin.* 2020;38(1):165-81.

24. Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology*. 1994;80(4):771-9.
25. Heggie JE. Malignant hyperthermia: considerations for the general surgeon. *Can J Surg*. 2002;45(5):369-72.
26. Runnstrom M, Ebied AM, Khoury AP, Reddy R. Influenza-induced rhabdomyolysis. *BMJ Case Rep*. 2018;11(1).
27. Zvaritch E, Gillies R, Kraeva N, Richer M, Jungbluth H, Riazi S. Fatal awake malignant hyperthermia episodes in a family with malignant hyperthermia susceptibility: a case series. *Can J Anaesth*. 2019;66(5):540-5.
28. Rosenberg H, Saha A, Zingariello C, Gonzalez S, Pinyavat T. Malignant Hyperthermia Moves Out of the OR: The Role of the Anesthesia Professional. *APSF Newsletter*. 2024:90-2.
29. Hamlin JR, Shukry M. Malignant Hyperthermia Preparedness: Stocking, Drilling, and Offsite Considerations. *APSF Newsletter*. 2020;35(2):51-3.
30. EMHG. Malignant hyperthermia during pregnancy: European Malignant Hyperthermia Group; 2019 [updated 20 May 2019. Available from: <https://emhg.org/malignant-hyperthermia-during-pregnancy/>].
31. Prinzhausen H, Crawford MW, O'Rourke J, Petroz GC. Preparation of the Dräger Primus anesthetic machine for malignant hyperthermia-susceptible patients. *Can J Anaesth*. 2006;53(9):885-90.
32. Beebe JJ, Sessler DI. Preparation of anesthesia machines for patients susceptible to malignant hyperthermia. *Anesthesiology*. 1988;69(3):395-400.
33. McGraw TT, Keon TP. Malignant hyperthermia and the clean machine. *Can J Anaesth*. 1989;36(5):530-2.
34. Schönell LH, Sims C, Bulsara M. Preparing a new generation anaesthetic machine for patients susceptible to malignant hyperthermia. *Anaesth Intensive Care*. 2003;31(1):58-62.
35. Kim TW, Wingate JR, Fernandez AM, Whitaker E, Tham RQ. Washout times of desflurane, sevoflurane and isoflurane from the GE Healthcare Aisys® and Avance®, Carestation®, and Aestiva® anesthesia system. *Paediatr Anaesth*. 2013;23(12):1124-30.
36. Jones C, Bennett K, Kim TW, Bulger TF, Pollock N. Preparation of Datex-Ohmeda Aestiva and Aisys anaesthetic machines for use in malignant hyperthermia susceptible patients. *Anaesth Intensive Care*. 2012;40(3):490-7.

37. Gunter JB, Ball J, Than-Win S. Preparation of the Dräger Fabius anesthesia machine for the malignant-hyperthermia susceptible patient. *Anesth Analg*. 2008;107(6):1936-45.
38. Crawford MW, Prinzhausen H, Petroz GC. Accelerating the washout of inhalational anesthetics from the Dräger Primus anesthetic workstation: effect of exchangeable internal components. *Anesthesiology*. 2007;106(2):289-94.
39. Whitty RJ, Wong GK, Petroz GC, Pehora C, Crawford MW. Preparation of the Dräger Fabius GS workstation for malignant hyperthermia-susceptible patients. *Can J Anaesth*. 2009;56(7):497-501.
40. Shanahan H, O'Donoghue R, O'Kelly P, Synnott A, O'Rourke J. Preparation of the Dräger Fabius CE and Dräger Zeus anaesthetic machines for patients susceptible to malignant hyperthermia. *Eur J Anaesthesiol*. 2012;29(5):229-34.
41. Neira VM, Al Madhoun W, Ghaffari K, Barrowman N, Berrigan P, Splinter W. Efficacy of Malignant Hyperthermia Association of the United States-Recommended Methods of Preparation for Malignant Hyperthermia-Susceptible Patients Using Dräger Zeus Anesthesia Workstations and Associated Costs. *Anesth Analg*. 2019;129(1):74-83.
42. Yang HS, Choi JM, In J, Sung TY, Kim YB, Sultana S. Current clinical application of dantrolene sodium. *Anesth Pain Med (Seoul)*. 2023;18(3):220-32.
43. Glahn KPE, Bendixen D, Girard T, Hopkins PM, Johannsen S, Ruffert H, et al. Availability of dantrolene for the management of malignant hyperthermia crises: European Malignant Hyperthermia Group guidelines. *Br J Anaesth*. 2020;125(2):133-40.
44. Garcia FJL, Ronald S.; Pinyavat, Teeda. Lessons Learned from Calls to the MHAUS Malignant Hyperthermia Hotline. *APSF Newsletter*. 2021;36(2):78-9.
45. Zhou JZ, Jing; Yu, Xiaobing; Nozari, Ala; Pessah, Isaac N.; Allen, Paul D. Neuromuscular Disorders and Other Genetic Disorders. In: Gropper MAE, Lars I.; Fleisher, Lee A.; Wiener-Kronish, Jeanine P.; Cohen, Neal H.; Leslie, Kate, editor. *Miller's Anesthesia*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024.

ภาคผนวก 1

คำแนะนำระยะเวลาในการไล่วางจรรยาเพื่อเตรียมเครื่องดมยาสลบแต่ละรุ่นให้พร้อมสำหรับการระงับความรู้สึกในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงภาวะ MH

| บริษัท | Workstation | ระยะเวลาในการเตรียมเครื่องดมยาสลบเมื่อใช้อัตราการไหลของก๊าซ 10 ลิตร/นาที (นาที) | Special instructions |
|---------------|--------------------------------------|---|---|
| GE Healthcare | Ohmeda Excel 210 ³¹ | 7 | Replace ventilator, bellows, and tubing |
| GE Healthcare | Ohmeda Modulus I ³² | 5 | Avoid previously used ventilator |
| GE Healthcare | Ohmeda Modulus II ³³ | 15 | No reference to Ventilator |
| GE Healthcare | Datex Ohmeda AS/3 ³⁴ | 30 | Ventilator VT 1000 ml; RR 10/min; I:E 1:2 |
| GE Healthcare | Datex Ohmeda Aisys ^{35, 36} | 55 (sevoflurane) 69 (desflurane) | Ventilator VT 500-700 ml; RR 10-12/min |
| Drager | Narkomed GS ³⁷ | 18 | Ventilator VT 600 ml; RR 10/min; I:E 1:2 |
| Drager | Primus ³¹ | 74 (sevoflurane) 12-70 (isoflurane) | Ventilator VT 500 ml; RR 15/min |
| Drager | Primus (accelerated) ³⁸ | 5 | Ventilator VT 500 ml; RR 15/min |
| Drager | Fabius ³⁷ | 104 | Ventilator VT 600 ml; RR 10/min; I:E 1:2 |
| Drager | Fabius GS ³⁹ | 50 | Ventilator VT 500 ml; RR 15/min |
| Drager | Fabius CE ⁴⁰ | 22 | Ventilator VT 500 ml; RR 15/min |
| Drager | Zeus ⁴¹ | 36-85 | |
| Mindray | A series, A8-A9 | 40 (flow 15 L/min) | Ventilator VT 700 ml; RR 12/min; I:E 1:2 |

ภาคผนวก 2

ตัวอย่าง “MH Alert Card สำหรับผู้ป่วย”

บัตรแจ้งเตือนความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Malignant Hyperthermia (MH Alert Card)

ชื่อผู้ป่วย: _____

วันเดือนปีเกิด: _____

ผู้ป่วยรายนี้

เคยเกิดภาวะ Malignant hyperthermia (MH)

อยู่ในกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Malignant hyperthermia

ขอควรระวังสำหรับบุคลากรทางการแพทย์

ผู้ป่วยรายนี้อาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MH ซึ่งเป็นภาวะรุนแรงที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการให้ยาระงับความรู้สึก
หลีกเลี่ยงยาที่กระตุ้นภาวะ MH ได้แก่

- ยาผสมชนิดไอระเหยทุกชนิด ได้แก่ desflurane, sevoflurane, isoflurane, methoxyflurane
- ยาหอย่นกล้ามเนื้อ succinylcholine

พิจารณาใช้

- เทคนิคการระงับความรู้สึกที่ไม่ใช่ยากระตุ้นภาวะ MH (non-triggering anesthesia)

หากสงสัยภาวะ MH ให้ดำเนินการรักษาทันทีตามแนวทางการรักษา MH และให้ยา dantrolene โดยเร็วที่สุด

โรงพยาบาลที่ให้การวินิจฉัย/ดูแล: _____

แพทย์ผู้ดูแล: _____


หมายเลขโทรศัพท์ติดต่อ: _____

คำแนะนำสำหรับผู้ป่วย

- โปรดแสดงบัตรนี้แก่บุคลากรทางการแพทย์ทุกครั้งที่ได้รับการรักษา
- แจ้งประวัติความเสี่ยงต่อภาวะ Malignant hyperthermia ก่อนการผ่าตัดหรือการให้ยาระงับความรู้สึกทุกครั้ง

ภาคผนวก 3


One-page summary



แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะไข้สูงรุนแรงจากการระงับความรู้สึก (Malignant hyperthermia)

ราชวิทยาลัยวิสัญญีแพทย์แห่งประเทศไทย


ภาวะ Malignant hyperthermia (MH)




คือ ภาวะที่เกิดการเผาผลาญพลังงานในกล้ามเนื้ออย่างมากผิดปกติจากการตอบสนองที่ผิดปกติต่อสารกระตุ้น (triggering agent) ได้แก่ ยาหย่อนกล้ามเนื้อ succinylcholine ยาดมสลบชนิดไอระเหยทุกชนิด (Isoflurane, sevoflurane, desflurane, methoxyflurane)

ภาวะ MH อาจเกิดขึ้นระหว่างหรือหลังการให้ยาระงับความรู้สึกที่มีการใช้สารกระตุ้น และอาจเกิดได้แม้ในผู้ป่วยที่มีประวัติเคยได้รับยาสลบโดยไม่เกิดภาวะ MH ในอดีต


อาการแสดงเริ่มแรก




กล้ามเนื้อเกร็งแข็งเกร็ง หลังได้รับ succinylcholine กล้ามเนื้อเกร็งทั้งตัว



end-tidal carbon dioxide (ETCO₂) เพิ่มขึ้นผิดปกติ




หายใจเร็ว ไม่ทราบสาเหตุ (กรณีหายใจเอง)




หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ

อาการในระยะต่อมา



อุณหภูมิร่างกายสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว




ปัสสาวะมีสีน้ำตาลเข้ม จากภาวะ Myoglobinuria

การรักษาในระยะเฉียบพลัน (Acute Phase Treatment)




- หยุดยาที่เป็นตัวกระตุ้น MH ทันที ปิดยาดมสลบ ถอด vaporizer ออกจากเครื่องดมยาสลบ



- เพิ่ม Minute Ventilation เป็น 2-3 เท่าของปกติ ด้วย 100% oxygen และ เพิ่ม flow > 10L/min



- ขอความช่วยเหลือจากทีม แจ้งแพทย์ผ่าตัดใหญ่หรือยุติการผ่าตัดให้เร็วที่สุด เปลี่ยนไปใช้ยาสลบทางเลือกเลือดดำ เช่น propofol



- ใส่ Activated Charcoal Filters ที่ทางเข้าและออกของเครื่องดมยาสลบ (ถ้ามีอุปกรณ์)

ให้ยา Dantrolene (Antidote) IV โดยเร็วที่สุด

ผสมยา Dantrolene 1 ขวด (20 มก.) กับ Sterile Water 60 มล. เขย่าจนใส

ขนาดเริ่มต้น 2.5 มก./กก. ของน้ำหนักตัวจริง สูงสุดไม่เกิน 300 มก./ครั้ง ให้ซ้ำได้ 1-2.5 มก./กก. ทุก 10-15 นาที จน PaCO₂ < 45 mmHg ที่การหายใจปกติ และ อุณหภูมิลดลง ขนาดยารวมสูงสุด 10 มก./กก.

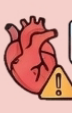
ตารางคำนวณยา Dantrolene ตามน้ำหนักตัวผู้ป่วย (ขนาดเริ่มต้น 2.5 มก./กก.)

| น้ำหนัก (กก.) | ขนาดเริ่มต้น (มก.) | จำนวน (ขวด) |
|---------------|--------------------|-------------|
| 10 | 25 | 2 |
| 20 | 50 | 3 |
| 30 | 75 | 4 |
| 40 | 100 | 5 |
| 50 | 125 | 7 |
| 60 | 150 | 8 |
| 70 | 175 | 9 |
| 80 | 200 | 10 |
| 90 | 225 | 12 |
| 100 | 250 | 13 |

การปรับระดับและติดตามอาการ



การลดอุณหภูมิ (Cooling) :
ให้ Cold NSS (4-8 °C) IV 1-2 ลิตร
Ice pack ประคบ คอ รักแร้ ขาหนีบ
หยุด cool เมื่อ Temp < 38.5°C




รักษาภาวะ Acidosis
รักษาภาวะ Hyperkalemia
รักษาภาวะ Arrhythmia (หลีกเลี่ยงยา
กลุ่ม calcium channel blockers)
รักษาภาวะ Myoglobinuria




เฝ้าระวัง: Core Temp, ETCO₂
Urine output (keep > 2 มล./กก./ชม.)
ส่งตรวจ: arterial blood gas, CBC, glucose, BUN, creatinine, electrolytes, lactate, LFT creatine kinase, myoglobin, coagulation


การดูแลหลังระยะเฉียบพลัน (Post-Acute Phase)




สังเกตอาการใน ICU อย่างน้อย 24 ชม.
เฝ้าระวังอาการ MH ถ้ารีบซ้ำ
ให้ยา dantrolene ถ้าเกิดอาการ MH ซ้ำ



ให้ข้อมูลผู้ป่วยและญาติเกี่ยวกับการวางแผนระงับความรู้สึกในอนาคต
โอกาสที่จะเกิดภาวะ MH ในชีวิตของญาติของผู้ป่วย



รายงานอุบัติการณ์ MH events registry



แนวทางฉบับเต็ม

จัดทำโดย ราชวิทยาลัยวิสัญญีแพทย์แห่งประเทศไทย ฉบับปรับปรุง 2569

ภาคผนวก 4

ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยา dantrolene

- สูตรโมเลกุลทางเคมีคือ $C_{14}H_9N_4NaO_5$ ลักษณะเป็นผงผลึกสีส้มเหลือง ละลายน้ำได้ค่อนข้างยาก อย่างไรก็ตามคุณสมบัติความเป็นกรดอ่อนของสารนี้ช่วยเพิ่มการละลายได้เล็กน้อยในสารละลายที่มีฤทธิ์เป็นด่าง^{7, 42}
- dantrolene ออกฤทธิ์เป็นยาคลายกล้ามเนื้อชนิดออกฤทธิ์ภายในเซลล์ โดยทำหน้าที่ต้านการหดตัวของกล้ามเนื้อผ่านการเป็น ตัวต้านตัวรับ ryanodine (ryanodine receptor: RyR antagonist)⁴²
- dantrolene ที่ใช้สำหรับฉีดทางหลอดเลือดดำ ในทางการค้ามีดังนี้

- **Revonto®**

เป็นยาที่องค์การเภสัชกรรมนำเข้าใช้ในประเทศไทย อยู่ในรูปผงแห้งสำหรับเตรียมสารละลายฉีดบรรจุในขวดขนาดประมาณ 60 มล. ซึ่งประกอบด้วย dantrolene sodium 20 มก., mannitol 3,000 มก. และ sodium hydroxide ในปริมาณที่เพียงพอสำหรับปรับค่า pH ของสารละลายให้มีค่าประมาณ 9.5 เมื่อผสมด้วย sterile water for injection

- **Ryanodex®**

เป็น dantrolene sodium ในรูปแบบความเข้มข้นสูง (high-concentration formulation) บรรจุขวดละ 250 มก. ใช้น้ำกลั่นเพียง 5 มล. ในการผสม ทำให้ได้สารละลายที่มีความเข้มข้นสูงและสามารถเตรียมยาได้รวดเร็ว ยานี้มีการใช้ในต่างประเทศ ข้อดีของ Ryanodex® ได้แก่ลดระยะเวลาในการเตรียมยา ลดจำนวนขวดที่ต้องใช้ในการให้ยาแต่ละครั้ง ลดปริมาณสารน้ำและ mannitol ที่ผู้ป่วยได้รับ จึงมีประโยชน์อย่างยิ่งในสถานการณ์ฉุกเฉินที่ต้องการการรักษาอย่างรวดเร็ว อย่างไรก็ตาม ราคาของ Ryanodex® ยังมีราคาสูงมาก ยานี้ยังไม่ได้นำมาจำหน่ายในประเทศไทย

ตารางที่ 1 ข้อมูลเปรียบเทียบยา Revonto® กับ Ryanodex®

| รายการ | Revonto® | Ryanodex® |
|--|--------------|-------------|
| ปริมาณยาต่อขวด | 20 มก. | 250 มก. |
| ปริมาณน้ำกลั่นที่ผสมต่อขวด | 60 มล. | 5 มล. |
| ความเข้มข้นหลังผสม | 0.33 มก./มล. | 50 มก./มล. |
| เวลาเฉลี่ยที่ผสมกับ sterile water ต่อขวด | 20 วินาที | 54 วินาที |
| จำนวนที่ต้องใช้ในผู้ใหญ่ | 12-36 ขวด | 1-3 ขวด |
| จำนวนผู้ช่วยผสมยา | 1-3 คน | 1 คน |
| ขนาดยาเริ่มต้น | 2.5 มก./กก. | 2.5 มก./กก. |
| อายุยาก่อนผสม | 36 เดือน | 33 เดือน |
| ปริมาณ mannitol ต่อขวด | 3,000 มก. | 125 มก. |

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยา dantrolene ⁴²

● เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)

dantrolene เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการเชื่อมโยงระหว่างการกระตุ้นและการหดตัวของกล้ามเนื้อลาย (excitation-contraction coupling) กลไกการออกฤทธิ์ของ dantrolene เกี่ยวข้องกับ ryanodine receptors ซึ่งเป็นทางเข้าแคลเซียมชนิด L-type ที่มีการนำผ่านสูง ทำหน้าที่ปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งสะสมภายในเซลล์ เช่น endoplasmic หรือ sarcoplasmic reticulum

● เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

- กตการหดตัวของกล้ามเนื้อสูงสุดได้ ร้อยละ 75 และกตแรงจับมือได้ ร้อยละ 42 ฤทธิ์นี้เกิดขึ้นหลังจากได้รับยาในขนาดรวม 2.2–2.4 มก./กก. (ระดับยาในเลือด 4.2 ไมโครกรัม/มล.)
- ครึ่งชีวิตของการกำจัดยา เท่ากับ 12.1 ชั่วโมง
- ระดับยาในเลือดคงอยู่ในช่วงการออกฤทธิ์ประมาณ 5 ชั่วโมง
- หลัง 24 ชั่วโมง ระดับยาจะเหลืออยู่ที่ประมาณ 1.7 ไมโครกรัม/มล. และผู้ป่วยอาจมีอาการอ่อนแรง (อาจคงอยู่ได้ถึง 48–50 ชั่วโมง ซึ่งระดับยาจะลดลงเหลือ 0.3 ไมโครกรัม/มล.)
- การกำจัดยา dantrolene ในเด็กใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ เมื่อให้ยาตามน้ำหนักตัวจริง สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนยังไม่มีความรู้ข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน

ผลข้างเคียงของ Dantrolene

ความรุนแรงและระยะเวลาของการเกิดผลข้างเคียงอาจแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย โดยขึ้นกับอายุ น้ำหนักตัว โรคประจำตัว ปริมาณ และช่วงเวลารวมของการให้ยา โดยผลข้างเคียงที่รุนแรงมักเกิดได้น้อยมาก โดยเฉพาะในกรณีที่ให้ยาเป็นระยะเวลาสั้น อย่างไรก็ตามความรุนแรงของอาการจากภาวะ MH ไม่สัมพันธ์กับโอกาสเกิดผลข้างเคียงจาก dantrolene ⁴²

- กล้ามเนื้ออ่อนแรง (Dose-dependent muscle weakness)⁴³⁻⁴⁵
- ภาวะหลอดเลือดดำอักเสบจากลิ่มเลือด (Thrombophlebitis): การให้ dantrolene ทางหลอดเลือดดำมีอุบัติการณ์ของ thrombophlebitis สูง เนื่องจากสารละลาย dantrolene หลังผสมมีค่า pH ประมาณ 9.5 ทำให้ระคายเคืองต่อหลอดเลือดดำส่วนปลาย เกิดการอักเสบเฉียบพลันของเยื่อบุผนังหลอดเลือด (vascular endothelium) ดังนั้นควรให้ dantrolene ทางหลอดเลือดดำขนาดใหญ่ หรือหากให้ยาทางหลอดเลือดดำขนาดเล็กควรให้ร่วมกับสารน้ำในอัตราเร็วร่วมด้วย หากเกิด extravasation อาจทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือด (thromboembolism) และเกิดเนื้อตายบริเวณที่ให้ยาได้^{7, 42-44}
- ภาวะพิษต่อตับ (Hepatotoxicity): อาจพบระดับเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ปัจจุบันเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับ ได้แก่ ปริมาณรวมของยา ระยะเวลาการให้ยา เพศหญิง และอายุ > 35 ปี อย่างไรก็ตามภาวะนี้มักฟื้นตัวได้เองภายใน 1–3 เดือน⁴²
- อาการทางระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal disturbances): อาจพบอาการ เบื่ออาหาร ระคายเคืองกระเพาะอาหาร ปวดท้อง ท้องผูก กลืนลำบาก คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย

- ปัสสาวะเป็นผลึก (Crystalluria)⁴²
- การหลั่งสารคัดหลั่งมากผิดปกติ (Excessive secretion)⁴²
- ภาวะน้ำเกินและความไม่สมดุลของเกลือแร่ เนื่องจาก Revonto® ต้องผสมกับ sterile water ขนาด 60 มล.ต่อขวด ทำให้ผู้ป่วยได้รับปริมาณน้ำจำนวนมาก ประมาณ 300–1,800 มล. โดยภาวะแทรกซ้อนนี้จะเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ และเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ หากได้รับปริมาณน้ำมากเกินไป⁴²
- อาการทางระบบประสาทส่วนกลาง (Central nervous system): แม้ว่า dantrolene ไม่สามารถผ่าน blood-brain barrier ได้ แต่ยังสามารถทำให้เกิดอาการทางระบบประสาท ได้แก่ เวียนศีรษะ อ่อนเพลีย มีนงง ง่วงซึม คล้ายมีนเมา พูดไม่ชัด เดินเซ มองเห็นไม่ชัด อาการดังกล่าวมักเกิดขึ้นทันทีหลังจากได้รับยา และหายได้เองในเวลาต่อมา ในผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการได้นานถึง 48 ชั่วโมง⁴²
- การจัดการกรณีได้รับ dantrolene เกินขนาด⁴²
 - ควรให้สารน้ำทางหลอดเลือดเพื่อป้องกันการเกิดผลึกในปัสสาวะ (crystalluria)
 - ให้การดูแลทางเดินหายใจ พิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจเมื่อมีข้อบ่งชี้ และเตรียมอุปกรณ์ช่วยฟื้นคืนชีพไว้พร้อมใช้งาน
 - ในปัจจุบัน ยังไม่มีข้อมูลแน่ชัดเกี่ยวกับประโยชน์ของการฟอกไต (dialysis) ในกรณีได้รับ dantrolene เกินขนาด

ปฏิกิริยาระหว่างยา (Drug Interaction)

- กลุ่มยาต้านแคลเซียม (Calcium channel blockers)
 - การใช้ยาต้านแคลเซียมร่วมกับ dantrolene อาจทำให้เกิดการเพิ่มของแคลเซียมภายในเซลล์กล้ามเนื้อลายของมนุษย์อย่างมีนัยสำคัญ
 - ความรุนแรงของการปลดปล่อยแคลเซียมในเซลล์มีความสัมพันธ์ กับจำนวนตำแหน่งจับยาบน DHPR โดยเรียงลำดับความแรงของยาได้ดังนี้: nifedipine > verapamil > diltiazem โดย MHAUS ไม่แนะนำให้ใช้ calcium channel blockers ร่วมกับ dantrolene เนื่องจากอาจทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงรุนแรง ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และหัวใจหยุดเต้นได้⁴⁵
 - ยากลุ่ม Phenylalkylamine (เช่น verapamil) จากการศึกษานี้ in vivo พบว่าการใช้ verapamil ร่วมกับ dantrolene ทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง และภาวะระบบไหลเวียนเลือดล้มเหลว ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ การใช้ verapamil ร่วมกับ dantrolene อาจทำให้เกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น, หัวใจเต้นช้า (atrioventricular block), หัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน, ภาวะไหลเวียนเลือดล้มเหลว และ ventricular fibrillation⁴²
 - สำหรับยากลุ่ม Dihydropyridine การให้ dantrolene ในขนาดทางคลินิก สามารถยับยั้งการเพิ่มของแคลเซียมจาก nifedipine ได้เพียงประมาณ 20 % เท่านั้น อย่างไรก็ตามการใช้ amlodipine ร่วมกับ dantrolene แม้ในขนาดสูง (0.4 มก./กก.) ยังไม่มีรายงานถึงความเสี่ยงต่อระบบหัวใจที่รุนแรง⁴²

- **Theophylline**

การให้ dantrolene ในขนาดปกติร่วมกับ theophylline เพิ่มความเป็นพิษของ theophylline ได้ง่ายขึ้น⁴²

- **ยาหย่อนกล้ามเนื้อชนิด non-depolarizing neuromuscular blocking agents**

dantrolene มีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อ ทำให้สามารถเสริมฤทธิ์ของยาหย่อนกล้ามเนื้อได้ การใช้เครื่องมือติดตามระดับการหย่อนกล้ามเนื้อ (neuromuscular monitoring) จะช่วยให้สามารถติดตามอาการได้อย่างเหมาะสม ในปัจจุบันยังไม่มียาต้านฤทธิ์ สำหรับกรณีที่กล้ามเนื้ออ่อนแรงจากยา dantrolene โดยตรง⁴²

ผลของ dantrolene ต่อการตั้งครรภ์ ทารกในครรภ์ และทารกแรกเกิด⁴²

- **การตั้งครรภ์**

dantrolene สามารถผ่านรกไปยังทารกได้ และถูกจัดอยู่ใน Pregnancy Category C โดยองค์การอาหารและยา (FDA) ดังนั้นควรใช้ dantrolene เฉพาะในกรณีที่พิจารณาแล้วว่าประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์ นอกจากนี้จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าอาจเกิดภาวะมดลูกไม่หดตัวหลังคลอด (postpartum uterine atony) ปัจจุบันข้อมูลจากกรณีศึกษาที่ใช้ในหญิงตั้งครรภ์ยังไม่เพียงพอ ที่จะประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดความพิการแต่กำเนิด การแท้ง หรือผลกระทบต่อมารดา และทารกในครรภ์ อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในทารกแรกเกิด หลังจากที่ได้รับ dantrolene ก่อนคลอด

- **การให้นมบุตร**

มีการตรวจพบ dantrolene ในน้ำนมมนุษย์ โดยพบในระดับต่ำกว่า 2 ไมโครกรัม/มล. ระหว่างการให้ยาทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 3 วัน ค่าครึ่งชีวิตโดยประมาณของ dantrolene ในน้ำนมคือ 9 ชั่วโมง คาดว่าเมื่อเว้นระยะการให้นมบุตรเป็นระยะเวลา 2 วัน หลังจากที่ได้รับ dantrolene ครึ่งสุดท้าย ปริมาณ dantrolene ที่ทารกได้รับผ่านน้ำนมจะอยู่ในระดับต่ำมาก ดังนั้นหากใช้ dantrolene ในระยะสั้น แนะนำให้หลีกเลี่ยงการให้นมขณะให้ยา และอาจกลับมาให้นมบุตรได้ภายใน 1-2 วันหลังหยุดยา

- **ทารกในครรภ์ และทารกแรกเกิด**

- กรณีที่ได้รับ dantrolene ระหว่างการผ่าตัดคลอด ความเข้มข้นของยาในเลือดของทารกจะอยู่ที่ประมาณ 65% ของระดับยาในเลือดของมารดา
- จากการตรวจติดตามโดยละเอียดในทารก และทารกแรกเกิดในบางรายงาน ยังไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง อย่างไรก็ตาม มีรายงานภาวะทารกอ่อนปวกเปียก (Floppy Infant Syndrome) ในทารกที่ได้รับยา dantrolene

ข้อห้ามใช้และคำเตือนในการใช้ dantrolene ⁴²

ยังไม่มีข้อห้ามใช้โดยตรงในการให้ dantrolene ทางหลอดเลือดดำเพื่อรักษาภาวะ MH อย่างไรก็ตามควรใช้ความระมัดระวังในการให้ dantrolene ในผู้ป่วยที่มีภาวะดังต่อไปนี้: มีประวัติแพ้ยา dantrolene, มีการทำงานของตับผิดปกติ, ภาวะตับแข็ง, ภาวะไขมันสะสมในตับชนิดไม่เกิดจากแอลกอฮอล์, ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี หรือ ซี โดยทั่วไป

การเลือกขนาดยาในผู้สูงอายุควรทำด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากผู้สูงอายุมีภาวะตับ ไต หรือหัวใจทำงานลดลง รวมถึงมีโรคประจำตัวอื่น ๆ ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาร่วมกันหลายชนิด จึงแนะนำเริ่มให้ dantrolene ด้วยขนาดยาต่ำที่สุดที่สามารถให้ผลการรักษาที่เหมาะสมได้

