



แนวทางการรักษาโรคโครห์นในเด็ก

ตามคำแนะนำของ European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)

และ European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)

van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: An ECCO-ESPGHAN Guideline Update. J Crohn's Colitis. 2021; 15: 171-94.

แนวทางการรักษาโรคโครห์น (Crohn's disease, CD) ในเด็กประกอบด้วย การพิจารณาปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่อาจส่งผลต่อการรักษา ได้แก่ อายุของผู้ป่วย ตำแหน่งรอยโรค การดำเนินโรค การเจริญเติบโต ผลข้างเคียงจากยา และผลกระทบของโรคต่อคุณภาพชีวิต รวมทั้งการจำแนกผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคที่รุนแรง เช่น มีลำไส้ตีบ (stricture) มี penetrating disease มีรอยโรครอบรูทวาร (perianal disease) หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาระยะ induction แม้ให้การรักษาอย่างเพียงพอ เพื่อให้การรักษาอย่างรวดเร็วและเหมาะสม โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อลดการอักเสบของลำไส้และป้องกันภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว

1 การรักษาในระยะ induction ตามความเสี่ยงของผู้ป่วย

แนะนำให้ประเมินความเสี่ยงเพื่อให้การรักษาในระยะ induction อย่างเหมาะสมโดยพิจารณาจากความรุนแรงของโรคขณะวินิจฉัยตาม Paris Classification และปัจจัยเสี่ยงดัง ตารางที่ 1

Paris classification ขณะวินิจฉัย	ปัจจัยเสี่ยงเพิ่มเติม	ความเสี่ยง	การรักษาระยะ induction ที่แนะนำ
B1 Inflammatory	ไม่มี	ต่ำ	EEN หรือสเตียรอยด์
B1 Non-stricturing Non-penetration	ไม่มี clinical remission หรือ biochemical remission หลังให้การรักษาแบบ induction ไปแล้วนาน 12 สัปดาห์	ปานกลาง	พิจารณาให้การรักษาเพิ่มเติม โดยให้ anti-TNF
B1+G1	มีภาวะการเจริญเติบโตล่าช้า	ปานกลาง	EEN หรือพิจารณาให้เริ่ม anti-TNF ตั้งแต่แรก
B1 (L3+L4)	รอยโรคกว้าง (extensive disease) หรือมีแผลลำไส้ใหญ่ที่ลึก (deep colonic ulcers)	สูง	พิจารณาให้เริ่ม anti-TNF ตั้งแต่แรก
B1+p	มีรอยโรครอบรูทวาร (perianal disease)	สูง	พิจารณาให้เริ่ม anti-TNF ตั้งแต่แรก ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะ และ/หรือ การรักษาทางศัลยกรรม
B2 Stricturing disease	ไม่มี	สูง	พิจารณาให้เริ่ม anti-TNF ตั้งแต่แรก
	มีลำไส้โป่งพองก่อนจุดตีบ (prestenotic dilatation) หรือมีอาการ/อาการแสดงของลำไส้อุดตัน	สูง	พิจารณาให้การรักษาโดยการตัดลำไส้ส่วนที่ตีบออก ร่วมกับการให้ anti-TNF หลังผ่าตัด
B3 Penetrating disease		สูง	พิจารณาให้การรักษาด้วยการผ่าตัด ร่วมกับการให้เริ่ม anti-TNF ตั้งแต่แรก

หมายเหตุ * Penetrating disease หมายถึง โรคโครห์นที่มีลำไส้ทะลุ (bowel perforation) ทางทะลุภายในช่องท้อง (intra-abdominal fistulae) ก้อนการอักเสบ (inflammatory masses) และ/หรือ ฝีในช่องท้องที่ไม่ได้เกิดจากภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัด

Anti-TNF: anti-tumor necrosis factor, EEN: exclusive enteral nutrition

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาระยะ induction อย่างเหมาะสมนาน 12 สัปดาห์แล้วไม่พบว่ามี clinical remission หรือ biochemical remission มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคที่รุนแรง นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคเร็วหรือเกิดภาวะแทรกซ้อนทางลำไส้จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดมักมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเช่นกัน

2 เป้าหมายของการรักษา

เป้าหมายที่แสดงถึงการตอบสนองต่อการรักษา ระยะ induction ในระยะยาว ได้แก่

- ★ มีการตอบสนองจากการประเมินด้วยการส่องกล้อง (endoscopic response) โดยประเมินจากคะแนน Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) หรือ Crohn's disease Endoscopic Index of severity (CDEIS) ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ของค่าก่อนรักษา
- ★ มี mucosal healing โดยพบว่าไม่มีการอักเสบจากภาพส่องกล้อง (macroscopic inflammation) หรือมี SES-CD น้อยกว่า 3

3 การติดตามผลการรักษา

การตรวจ fecal calprotectin

การตรวจ fecal calprotectin มีประโยชน์ในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา เนื่องจากการตรวจที่ไม่รู้ค่า และมีความสอดคล้องกับผลการรักษา อีกทั้งการส่องกล้องเพื่อประเมินหลังการรักษาในผู้ป่วยทุกรายยังทำได้ยาก ทั้งนี้ พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นร่วมกับมีระดับ fecal calprotectin ที่ลดลงหลังได้รับการรักษา ระยะ induction มีแนวโน้มที่จะตอบสนองต่อการรักษา โดยเฉพาะกรณีที่ fecal calprotectin น้อยกว่า 250 µg/g นอกจากนี้ยังพบว่าหากผู้ป่วยมีระดับ fecal calprotectin ที่น้อยกว่า 250 µg/g ภายใน 12 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษา ระยะ induction มักมีแนวโน้มที่จะมี remission ภายในปีแรกหลังเริ่มการ

อย่างไรก็ดี มีข้อควรระวังในการแปลผล fecal calprotectin ดังนี้

- ควรเก็บอุจจาระที่จะส่งตรวจในภาชนะที่เหมาะสมและเก็บรักษาในตู้เย็น
- ระดับ fecal calprotectin ในทารกแรกเกิดมักสูงกว่าผู้ใหญ่ และมีแนวโน้มค่อยๆ ลดลงจนเท่ากับผู้ใหญ่เมื่ออายุ 5 ปี
- การตรวจ fecal calprotectin มีความไว (sensitivity) ลดลงในผู้ป่วยที่มีรอยโรคเฉพาะที่ลำไส้เล็ก (isolated small bowel disease)

การตรวจทางรังสีวิทยาในลำไส้เล็ก (small-bowel imaging)

การประเมิน transmural involvement โดย magnetic resonance enterography (MRE) หรือ intestinal ultrasound สามารถช่วยประเมินการตอบสนองต่อการรักษาได้

MRE เป็นการตรวจที่เหมาะสมกับการประเมินรอยโรคบริเวณลำไส้เล็ก โดยมีความไวร้อยละ 83 และมีความจำเพาะร้อยละ 93 สำหรับการตรวจพบ active disease ซึ่งผู้ป่วยที่มีการอักเสบของลำไส้ อาจตรวจพบลักษณะ wall enhancement, mucosal ulcer หรือ T2 hyperintensity ที่บริเวณผนังลำไส้ ทั้งนี้ การตรวจ MRE ควรทำในกรณีที่ผู้ป่วยให้ความร่วมมือ เนื่องจากผู้ป่วยต้องกินสารทึบรังสีปริมาณมากก่อนตรวจเพื่อให้สามารถระบุลักษณะรอยโรคในลำไส้เล็กได้ชัดเจน นอกจากนี้ยังควรเตรียมลำไส้ด้วยยาระบายก่อนการตรวจเสมอ

Intestinal ultrasound เป็นการตรวจที่ทำได้ง่าย ไม่ยุ่งยาก และไม่แพงมาก แต่มีข้อจำกัดเนื่องจากการแปลผลขึ้นกับผู้ตรวจเป็นหลัก โดยหากพบผนังลำไส้หนาอย่างน้อย 3 มิลลิเมตรจะช่วยบ่งชี้ว่าผู้ป่วยมี transmural healing

การประเมินคะแนนความรุนแรงของโรค (clinical disease activity score)

การประเมินคะแนนความรุนแรงของโรคจาก Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) ในเด็ก อาจช่วยบ่งบอกว่าผู้ป่วยมี clinical remission แต่ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการอาจมี mucosal ulcer ได้ ดังนั้นการประเมินด้วย PCDAI, weighted PCDAI หรือ short PCDAI เพียงอย่างเดียวจึงไม่สามารถสรุปว่าผู้ป่วยมี mucosal healing แนะนำให้ประเมินคะแนนความรุนแรงของโรคร่วมกับการตรวจ fecal calprotectin และ CRP

4 การรักษาในระยะ induction ในผู้ป่วยเด็กที่มีรอยโรคในลำไส้ (Luminal Crohn's disease)

Exclusive enteral nutrition (EEN)

เป็นการรักษาโดยให้ผู้ป่วยรับประทานเฉพาะนมสูตรพิเศษโดยไม่รับประทานอาหารอื่นนาน 6-8 สัปดาห์ จากการศึกษาพบว่า EEN มีประสิทธิภาพในการทำให้ผู้ป่วยที่มีรอยโรคในลำไส้เข้าสู่ภาวะ remission ไม่แตกต่างจากการใช้ยาสเตียรอยด์ โดยบางการศึกษาพบว่าการใช้ EEN ทำให้แผลที่เยื่อของลำไส้หายได้ดีกว่า แนะนำให้ใช้การรักษานี้เป็นทางเลือกแรกสำหรับการรักษาในระยะ induction อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยบางรายอาจไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาด้วย EEN ทำให้ต้องใส่สายให้อาหารทางจมูก นอกจากนี้เด็กโตบางรายอาจคุ้นเคยกับอาหารแข็งทำให้รับประทาน EEN ซึ่งเป็นอาหารเหลวได้ยาก

ข้อควรระวังและคำแนะนำเพิ่มเติม

แนะนำให้เลือกใช้ EEN ในผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคแบบอักเสบเท่านั้น (purely inflammatory disease behavior) และมีความเสี่ยงของโรคระดับต่ำถึงปานกลางตามตารางที่ 1

ทั้งนี้ จากการศึกษาพบว่าการใช้ EEN รูปแบบ elemental formula มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับ non-elemental formula นอกจากนี้ส่วนประกอบของโปรตีนและไขมันที่ต่างกันในแต่ละสูตรหรือวิธีการให้อาหาร เช่น การให้ในระยะสั้น (bolus) หรือการให้ต่อเนื่อง (continuous feeding) ก็ไม่ส่งผลต่อประสิทธิภาพของ EEN เช่นกัน

Corticosteroids

หากไม่สามารถใช้ EEN รักษาได้ หรือรักษาด้วย EEN แล้วผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้นภายใน 2-4 สัปดาห์ อาจพิจารณาใช้ systemic corticosteroid เป็นทางเลือกในการรักษาช่วง induction แต่มีข้อควรระวัง เนื่องจากยากกลุ่มนี้สามารถเพิ่มความเสียหายของกระดูกและการเกิดฝีในช่องท้องหรือในอุ้งเชิงกรานได้

ขนาดยาที่แนะนำและการบริหารยา

Prednisolone สามารถให้ได้ตามตารางที่ 2 โดยพิจารณาให้วันละครั้งและลดยาเมื่อมี clinical remission โดยทั่วไปควรลดยาก่อนครบ 4 สัปดาห์หลังจากเริ่มให้ยา

Budesonide ในกรณีที่มีผู้ป่วยมีลำไส้ส่วน ileum และ cecum อักเสบเล็กน้อย (mild ileocecal disease) ควรเลือกใช้ยา ileal-release budesonide มากกว่า prednisolone เนื่องจากมีผลข้างเคียงน้อยกว่า แต่พึงระวังว่าการใช้ยานี้อาจไม่ได้ผลในผู้ป่วยที่ลำไส้ใหญ่อักเสบเป็นหลัก

กรณีผู้ป่วยมีน้ำหนักมากกว่า 40 กิโลกรัม ควรเริ่ม ileal-release budesonide ขนาด 9 mg วันละ 1 ครั้งนาน 6 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้ลดยาเป็นขนาด 6 mg วันละ 1 ครั้ง นาน 2 สัปดาห์ และ 3 mg วันละ 1 ครั้ง นาน 2 สัปดาห์ตามลำดับ

ข้อควรระวังและคำแนะนำเพิ่มเติม

ควรพึงระวังภาวะต่อมหมวกไตทำงานบกพร่อง (adrenal insufficiency) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์ขนาดสูงกว่า physiologic dose ติดต่อกันนานกว่า 3 สัปดาห์ และต้องเข้ารับการผ่าตัดใหญ่ ควรพิจารณาให้ hydrocortisone ทดแทนในช่วงก่อนผ่าตัดจนถึงหลังผ่าตัดอย่างเหมาะสม

สัปดาห์	น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)		
	10-20	20-30	>30
1-3	20 mg	30 mg	40 mg
4	15 mg	25 mg	35 mg
5	15 mg	20 mg	30 mg
6	12.5 mg	15 mg	25 mg
7	10 mg	15 mg	20 mg
8	7.5 mg	10 mg	15 mg
9	5 mg	10 mg	10 mg
10	2.5 mg	5 mg	5 mg

Anti-tumor necrosis factor (Anti-TNF)

Anti-TNF ได้แก่ infliximab และ adalimumab มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาระยะ induction ทั้งจากการประเมินทางคลินิกและการส่องกล้อง ทั้งนี้ แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยและมีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนตามตารางที่ 1 โดยใช้ได้ทั้งในระยะ induction และระยะ maintenance ทั้งนี้ อาจต้องพิจารณาเริ่มใช้ยาเร็วขึ้นในเด็กที่เจริญเติบโตช้ามากหรือไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์หรือ EEN โดยถือว่าตอบสนองเมื่อคะแนนประเมิน PCDAI น้อยกว่า 10 หรือระดับ fecal calprotectin น้อยกว่า 250 mcg/g

ขนาดยาที่แนะนำและการบริหารยา

Infliximab ขนาด 5 mg/kg หยดทางหลอดเลือดดำรวม 3 ครั้งใน 6 สัปดาห์ (ในสัปดาห์ที่ 0, 2 และ 6) สำหรับช่วง induction และให้ขนาด 5 mg/kg ทุก 8 สัปดาห์ สำหรับช่วง maintenance ทั้งนี้ อาจปรับขนาดยาได้มากถึง 10 mg/kg หรือลดระยะห่างของการให้ยาแต่ละครั้งเพื่อให้ได้ระดับยาตามเป้าหมายในเด็กที่น้ำหนักน้อยกว่า 30 กิโลกรัม มีการอักเสบรุนแรง หรือมีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ และแนะนำให้ infliximab ร่วมกับ immunomodulator เนื่องจากพบว่าการให้ thiopurine หรือ MTX สามารถลดโอกาสการเกิดแอนติบอดีต่อยา (antidrug antibody)

อาจพิจารณาหยุด immunomodulator หลังให้การรักษาร่วมกับ infliximab นาน 6-12 เดือนในผู้ป่วยที่มีระดับยา infliximab ตาม เป้าหมายร่วมกับมี endoscopic และ transmural healing

Adalimumab ผู้ป่วยมีน้ำหนักมากกว่า 40 กิโลกรัม พิจารณาให้ขนาด 160 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนังในครั้งแรก และให้ขนาด 80 mg ในสัปดาห์ที่ 2 สำหรับระยะ induction หลังจากนั้นลดเป็นขนาด 40 mg ทุก 2 สัปดาห์ สำหรับการรักษาระยะ maintenance ผู้ป่วยมีน้ำหนักน้อยกว่า 40 กิโลกรัม แนะนำให้ขนาด 80 mg ในครั้งแรก และให้ขนาด 40 mg ในสัปดาห์ที่ 2 สำหรับการรักษาระยะ induction หลังจากนั้นลดเป็นขนาด 20 mg ทุก 2 สัปดาห์ สำหรับการรักษาระยะ maintenance กรณีผู้ป่วยตอบสนองต่อยาไม่ดีหรือยาไม่ได้ระดับ สามารถพิจารณาให้ยาได้ทุกสัปดาห์ และผู้ป่วยที่ไม่เคยได้ infliximab มาก่อน อาจให้การรักษาด้วย adalimumab เป็นการรักษาเดี่ยวได้ โดยไม่ต้องให้ immunomodulator ร่วม

ข้อควรระวังและคำแนะนำเพิ่มเติม

ควรติดตามระดับยา anti-TNF ในเลือด (ตารางที่ 3) และปรับยาอย่างใกล้ชิด เนื่องจากผู้ป่วยบางรายต้องได้รับการปรับเพิ่มขนาดยา

ตารางที่ 3 แสดงเป้าหมายของระดับยา anti-TNF (trough level)

ครั้งที่ให้ยา	2**	3**	4*
สัปดาห์ที่	2	6	14
ระดับยา Infliximab (mcg/mL)	≥ 25	≥ 15	≥ 5

ครั้งที่ให้ยา	3*	5
สัปดาห์ที่	4	8
ระดับยา Adalimumab (mcg/mL)	≥ 7.5	≥ 7.5

หมายเหตุ

* แนะนำให้ติดตามระดับยา anti-TNF และปรับให้เหมาะสม โดยทั่วไปแนะนำให้ติดตามระดับยา infliximab ก่อนให้ยาครั้งที่ 4 (ประมาณ 14 สัปดาห์) หลังให้ยา infliximab ครั้งแรก) และติดตามระดับยา adalimumab ก่อนให้ยาครั้งที่ 3 (ประมาณ 4 สัปดาห์หลังให้ยา adalimumab ครั้งแรก)

** กรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการชัษยาได้เร็วกว่าปกติ เช่น น้ำหนักน้อยกว่า 30 กิโลกรัม มี extensive disease หรือมีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ อาจพิจารณาตรวจระดับยา infliximab ตั้งแต่ก่อนให้ยาครั้งที่ 2 หรือก่อนให้ยาครั้งที่ 3

Thalidomide

ในปัจจุบันยังมีการศึกษาค่อนข้างน้อยเกี่ยวกับการใช้ยา thalidomide สำหรับช่วง induction แต่อาจพิจารณาใช้ในผู้ป่วยเพียงบางรายที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ยากดภูมิเนื่องจากยากลุ่มนี้มีผลข้างเคียงหลายประการ

ขนาดยาที่แนะนำและการบริหารยา

Thalidomide ขนาด 50 mg รับประทานวันละ 1 ครั้งสำหรับผู้ใหญ่ โดยสามารถปรับเพิ่มขนาดได้
ทั้งนี้ ควรพิจารณาปรับลดขนาดยาหากใช้ในเด็กเล็ก

ข้อควรระวังและคำแนะนำเพิ่มเติม

ยา มีผลข้างเคียงหลายประการ อาทิ ง่วง ปลายประสาทผิดปกติ (peripheral neuropathy) และมีผลต่อทารกในครรภ์ ดังนั้นจึงควรตรวจการตั้งครรภ์ก่อนเริ่มยาในผู้ป่วยเพศหญิงและคุมกำเนิดตลอดระยะเวลาที่ใช้ยา

Thiopurines

ไม่แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม thiopurine เป็นยาเดี่ยวสำหรับการรักษาระยะ induction เนื่องจากยากลุ่มนี้ใช้เวลานานถึง 8-16 สัปดาห์ ในการออกฤทธิ์ได้เต็มที่ แต่สามารถเริ่มให้ thiopurine ควบคู่กับการรักษาระยะ induction ด้วยยากลุ่มสเตียรอยด์เพื่อหวังให้ออกฤทธิ์ในระยะ maintenance ได้

5 การรักษาในระยะ induction ในผู้ป่วยเด็กโรคโครห์นที่มีทางทะลุรอบทวารหนัก (fistulizing perianal Crohn's disease)

Anti-TNF เป็นยาที่ได้ผลดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยที่มีทางทะลุรอบทวารหนัก โดยควรมีการระบายหนองหรือรักษารอยโรคที่ทวารหนักก่อนให้ยาเพื่อลดการอักเสบและป้องกันการเกิดฝีรอบทวารหนักซ้ำ และสามารถใส่ยาปฏิชีวนะเสริมได้ เช่น ciprofloxacin ขนาด 30 mg/kg/day แบ่งรับประทานวันละ 2-3 ครั้ง หรือ metronidazole ขนาด 20 mg/kg/day แบ่งรับประทานวันละ 2 ครั้ง

ข้อควรระวังและคำแนะนำเพิ่มเติม

กรณีที่ทางทะลุรอบทวารหนักไม่หาย ควรพิจารณาปรับยาให้ไ้ระดับตามตารางที่ 3 ก่อนพิจารณาให้การรักษาด้วยยา biologics ชนิดอื่นๆ ใดๆก็ได้ ผู้ป่วยบางรายที่มีทางทะลุรอบทวารหนักและไม่ตอบสนองต่อการรักษา anti-TNF แบบปกติอาจต้องใส่ยาขนาดสูงขึ้นโดยมีเป้าหมายระดับยา (trough level) มากกว่า 12.7 mcg/mL

6 การรักษาระยะ maintenance

Methotrexate (MTX)

เป็นทางเลือกแรกในการรักษาระยะ maintenance หรือใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือทนยา thiopurine ไม่ได้

ขนาดยาที่แนะนำและการบริหารยา

Methotrexate ขนาด 15 mg/m² (body surface area) 1 ครั้งต่อสัปดาห์ (ขนาดสูงสุด 25 mg) เมื่อผู้ป่วยมี clinical remission ร่วมกับมี mucosal healing หลังใช้ยา MTX ขนาดดังกล่าวานหลายเดือน อาจพิจารณาลดขนาดเหลือเป็น 10 mg/m² 1 ครั้งต่อสัปดาห์ (ขนาดสูงสุด 15 mg)

สามารถให้โดยการฉีดใต้ผิวหนังซึ่งมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ทั้งนี้ หลายสถาบันพิจารณาเปลี่ยน MTX ชนิดฉีดเป็นชนิดกินหลังฉีดยาแล้วได้ผลดีประมาณ 4 เดือน อย่างไรก็ตาม หากเปลี่ยนเป็นยากินแล้วพบว่าประสิทธิภาพไม่ดี อาจพิจารณาเปลี่ยนกลับไปใช้ยาฉีดได้

ควรให้ folate ขนาด 5 mg หลังได้รับ MTX นาน 24-72 ชั่วโมงต่อสัปดาห์ หรือให้ขนาด 1 mg วันละครั้ง นาน 5 วันต่อสัปดาห์ เพื่อลดผลข้างเคียงต่อดับและระบบทางเดินอาหาร

ข้อควรระวังและคำแนะนำเพิ่มเติม

ไม่ควรให้ยา MTX ในหญิงตั้งครรภ์ และควรแนะนำเกี่ยวกับการคุมกำเนิดในช่วงที่ได้รับยาจนถึง 6 เดือนหลังหยุดยา และสามารถลดอาการคลื่นไส้หลังได้ยาโดยพิจารณาให้ ondansetron 1 ชั่วโมงก่อนฉีด MTX และหลังฉีดยาอย่างน้อย 1 วัน

Thiopurine

สามารถใช้เป็นทางเลือกในการรักษาในระยะ maintenance ได้

ขนาดยาที่แนะนำและการบริหารยา

Azathioprine ขนาด 2-2.5 mg/kg/day วันละครึ่ง

6-mercaptopurine (6-MP) ขนาด 1-1.5 mg/kg/day วันละครึ่ง

ข้อควรระวังและคำแนะนำเพิ่มเติม

การตรวจ genotype ก่อนให้ยา

Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) ผู้ป่วยที่ไม่มี TPMT activity หรือมี TPMT activity ระดับต่ำมีความเสี่ยงต่อการเกิด myelotoxicity ที่อันตรายถึงชีวิตได้หากได้ยาขนาดปกติ ดังนั้นจึงควรลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มี heterozygous TPMT genotype หรือมี intermediate TPMT activity

Nudix Hydrolase 15 (NUDT15) อาจพิจารณาตรวจเพิ่มเติมในผู้ป่วยเชื้อสายเอเชียก่อนให้ยา

ทั้งนี้ ควรพึงระวังว่าการตรวจ genotype ไม่สามารถทดแทนการติดตามผลข้างเคียงจากยาบางอย่าง เช่น myelotoxicity ได้

การตรวจ thiopurine metabolite ก่อนให้ยา

อาจพิจารณาตรวจ 6-thioguanine nucleotides (6-TGN) และ 6-methylmercaptopurine (6-MMP) ร่วมกับการวัดระดับยาในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาไม่ดี มีปัญหา cytopenia หรือมีค่าเอนไซม์ตับผิดปกติ

ผลข้างเคียงจากการใช้ยาและแนวทางการติดตาม

Cytopenia พบได้ประมาณร้อยละ 2-14 โดยเฉพาะช่วงเดือนแรกหลังเริ่มยา ทั้งนี้ แนะนำให้ติดตาม CBC อย่างน้อยทุก 1 เดือนใน 3 เดือนแรกหลังเริ่มยา และหลังจากนั้นทุก 3 เดือน

เอนไซม์ตับผิดปกติ ผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม thiopurine อาจมีระดับ transaminase สูงชั่วคราวได้ถึง 2 เท่าของค่าปกติ ซึ่งอาจดีขึ้นหลังจากลดขนาดยาหรือหยุดยา กรณีพบว่าเอนไซม์ตับผิดปกติต่อเนื่อง ควรพิจารณาหยุดยาจนกว่าระดับเอนไซม์ตับจะปกติและส่งตรวจ thiopurine metabolite (ถ้าทำได้) ทั้งนี้ แนะนำให้ติดตามเอนไซม์ตับอย่างน้อยทุก 1 เดือนใน 3 เดือนแรกหลังเริ่มยา และหลังจากนั้นทุก 3 เดือน

ตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) พบได้ร้อยละ 7 โดยเป็นผลข้างเคียงจากยาแบบ idiosyncrasy ซึ่งมักพบในช่วงสัปดาห์แรกหลังเริ่มยา หากผู้ป่วยมีตับอ่อนอักเสบจากยา thiopurine ควรพิจารณาหยุดยา

คลื่นไส้และอาเจียน หากเป็นจากยา thiopurine อาจพิจารณาแบ่งยาจากวันละครึ่งให้เป็นวันละสองครั้งในช่วงเช้าและเย็นแทน หรือพิจารณาเปลี่ยนเป็น 6-MP หรือใช้ thiopurine ในขนาดต่ำๆ ร่วมกับ allopurinol

มะเร็ง ผู้ป่วยที่มี inflammatory bowel disease ที่ได้รับ thiopurine มีโอกาสเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) เช่น hepatosplenic T cell lymphoma สูงกว่าคนปกติ ซึ่งส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยเพศชายที่อายุน้อย ดังนั้นควรให้คำปรึกษาและแนะนำเกี่ยวกับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย thiopurine แม้ว่าโอกาสเกิดมะเร็งชนิดนี้จะไม่ค่อยก็ตาม การติดเชื้อไวรัส Epstein-Barr (EBV) แบบปฐมภูมิ (primary infection) อาจเพิ่มโอกาสการเกิด hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) และมะเร็งเม็ดเลือดขาว แต่ยังไม่แนะนำให้ตรวจ serology สำหรับไวรัสชนิดนี้ในผู้ป่วยเด็กก่อนเริ่มให้ยา นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับ thiopurine ยังมีโอกาสเกิดมะเร็งผิวหนังชนิด non-melanoma สูงกว่าคนปกติ จึงควรแนะนำวิธีป้องกันการสัมผัสแสงแดดเสมอ

Maintenance enteral nutrition

การให้ maintenance enteral nutrition ซึ่งให้พลังงานอย่างน้อยร้อยละ 50 ของปริมาณทั้งหมดที่ร่างกายต้องการ สามารถให้เป็นการรักษาเดี่ยวที่ช่วยให้ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำอยู่ในระยะ remission ได้นานขึ้น อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยมักไม่ให้ความร่วมมือเมื่อใช้ในระยะเวลา ยาว ดังนั้นอาจใช้การรักษาชั่วคราวในช่วงเวลาที่ยากต่อการใช้ยารักษาที่ยังออกฤทธิ์ไม่เต็มที่ หรือใช้เสริมการรักษาอื่น ๆ เช่น infliximab โดยแนะนำให้เป็น polymeric diet ยกเว้นผู้ป่วยมีภาวะแพ้โปรตีนนมวัวซึ่งอาจให้เป็น elemental diet แทน

การรักษาระยะ: maintenance หลังผ่าตัด

ผู้ป่วยบางรายที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ anti-TNF หรือมีลำไส้ตีบแคบและโป่งพอง มี penetrating disease อาจต้องพิจารณาให้การรักษาโดยการผ่าตัดในสถานการณ์จริง คนไข้ส่วนใหญ่จะทำได้ maintenance ภายใน 4 สัปดาห์หลังผ่าตัด (เนื่องจากเกิด relapse บ่อย) โดยให้ยา anti-TNF ในผู้ป่วยที่เคยได้ยากกลุ่มนี้มาก่อน ถ้าผู้ป่วยที่ไม่เคยได้ยา anti-TNF มาก่อน อาจพิจารณาให้ยา thiopurine และถ้าเกิด relapse จึงเปลี่ยนเป็นยา anti-TNF เนื่องจากผู้ป่วยอาจมี relapse หลังผ่าตัดได้ จึงแนะนำให้ส่องกล้องทางเดินอาหารที่ 6-12 เดือนหลังผ่าตัด รอยโรคที่พบบ่อยมักอยู่บริเวณเหนือต่อ ileocolonic anastomosis ในกรณีที่ไม่สามารถส่องกล้องถึงจุด anastomosis ได้ อาจพิจารณาประเมินโรคโดยวิธีอื่นแทน เช่น ตรวจ fecal calprotectin ร่วมกับ capsule endoscopy, MRE หรือ intestinal ultrasound

อาจพิจารณาให้ bile acid sequestrants เช่น cholestyramine ในผู้ป่วยที่ถ่ายเหลวหลังผ่าตัดบริเวณลำไส้ส่วน ileum โดยเฉพาะกรณีตรวจพบ fecal calprotectin ปกติและมีระดับ 7-hydroxycholestenone ที่สูง

การพิจารณาใช้ยากกลุ่ม biologics กรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการได้รับยา anti-TNF

หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา anti-TNF แม้ปรับระดับยาอย่างเหมาะสมหรือได้ร่วมกับ immunomodulator แล้ว สามารถพิจารณาให้ ustekinumab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์ต่อ interleukin 12 และ interleukin 23 หรือพิจารณาให้ vedolizumab ซึ่งเป็น gut-selective humanized monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์ต่อ $\alpha 4\beta 7$ integrin ileocolonic anastomosis

ในกรณีที่ไม่สามารถส่องกล้องถึงจุด anastomosis ได้ อาจพิจารณาประเมินโรคโดยวิธีอื่นแทน เช่น ตรวจ fecal calprotectin ร่วมกับ capsule endoscopy, MRE หรือ intestinal ultrasound

อาจพิจารณาให้ bile acid sequestrants เช่น cholestyramine ในผู้ป่วยที่ถ่ายเหลวหลังผ่าตัดบริเวณลำไส้ส่วน ileum โดยเฉพาะกรณีตรวจพบ fecal calprotectin ปกติและมีระดับ 7-hydroxycholestenone ที่สูง

7 การปรับจุลชีพในทางเดินอาหาร (microbial manipulation)

Probiotics

ไม่แนะนำให้ probiotics เป็นการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคโครห์น

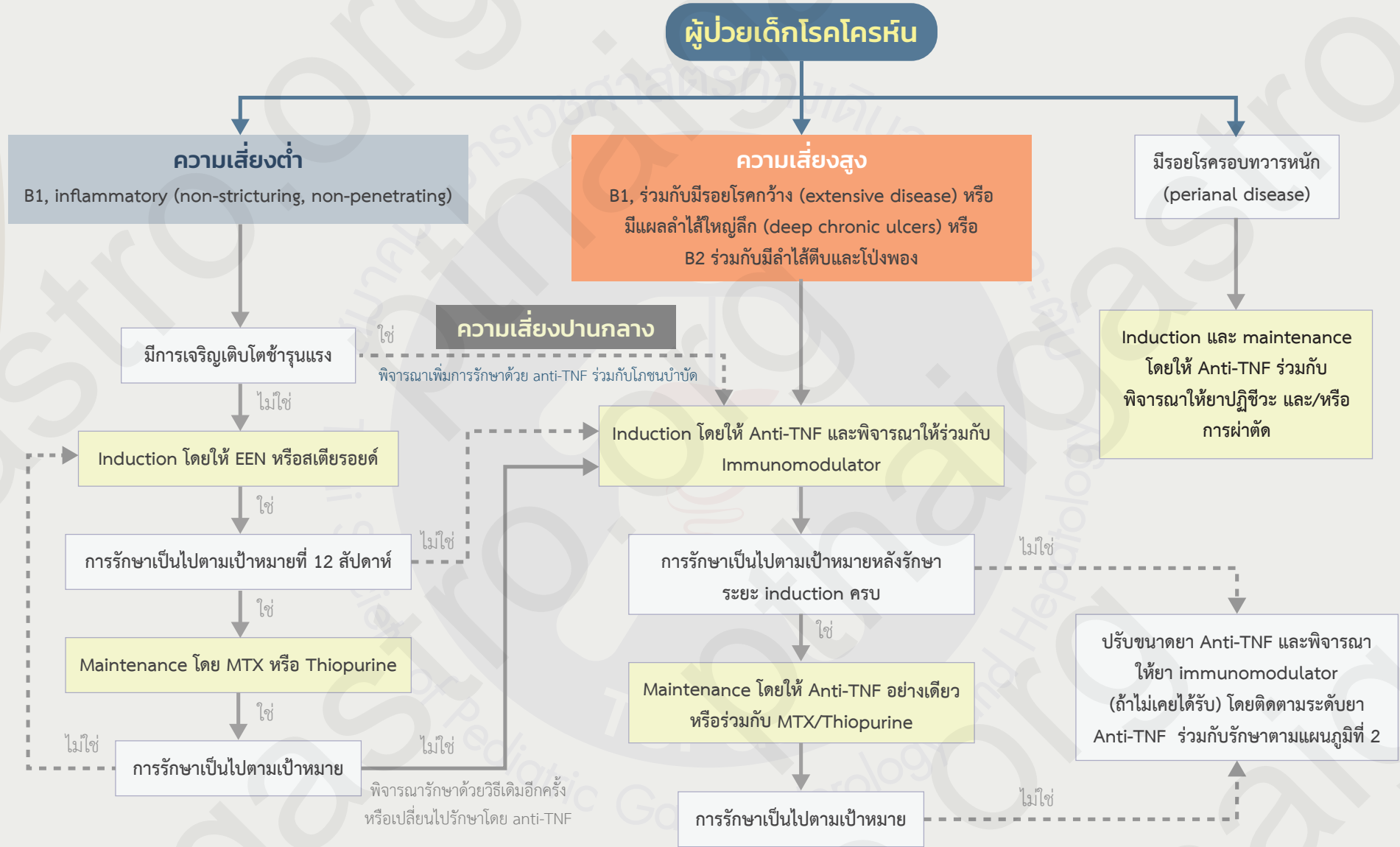
ยาปฏิชีวนะ (Antibiotics)

มีการศึกษา 1 รายงานพบว่า การใช้ยาปฏิชีวนะ azithromycin ขนาด 7.5 mg/kg/day นาน 5 วันต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ แล้วลดเหลือนาน 3 วันต่อสัปดาห์ในอีก 4 สัปดาห์ต่อมา ร่วมกับให้ metronidazole ขนาด 20 mg/kg/day นาน 8 สัปดาห์ สามารถใช้รักษาในระยะ induction ในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงระดับ mild to moderate ที่ไม่สามารถให้การรักษาด้วย nutritional therapy

Fecal microbiota transplantation

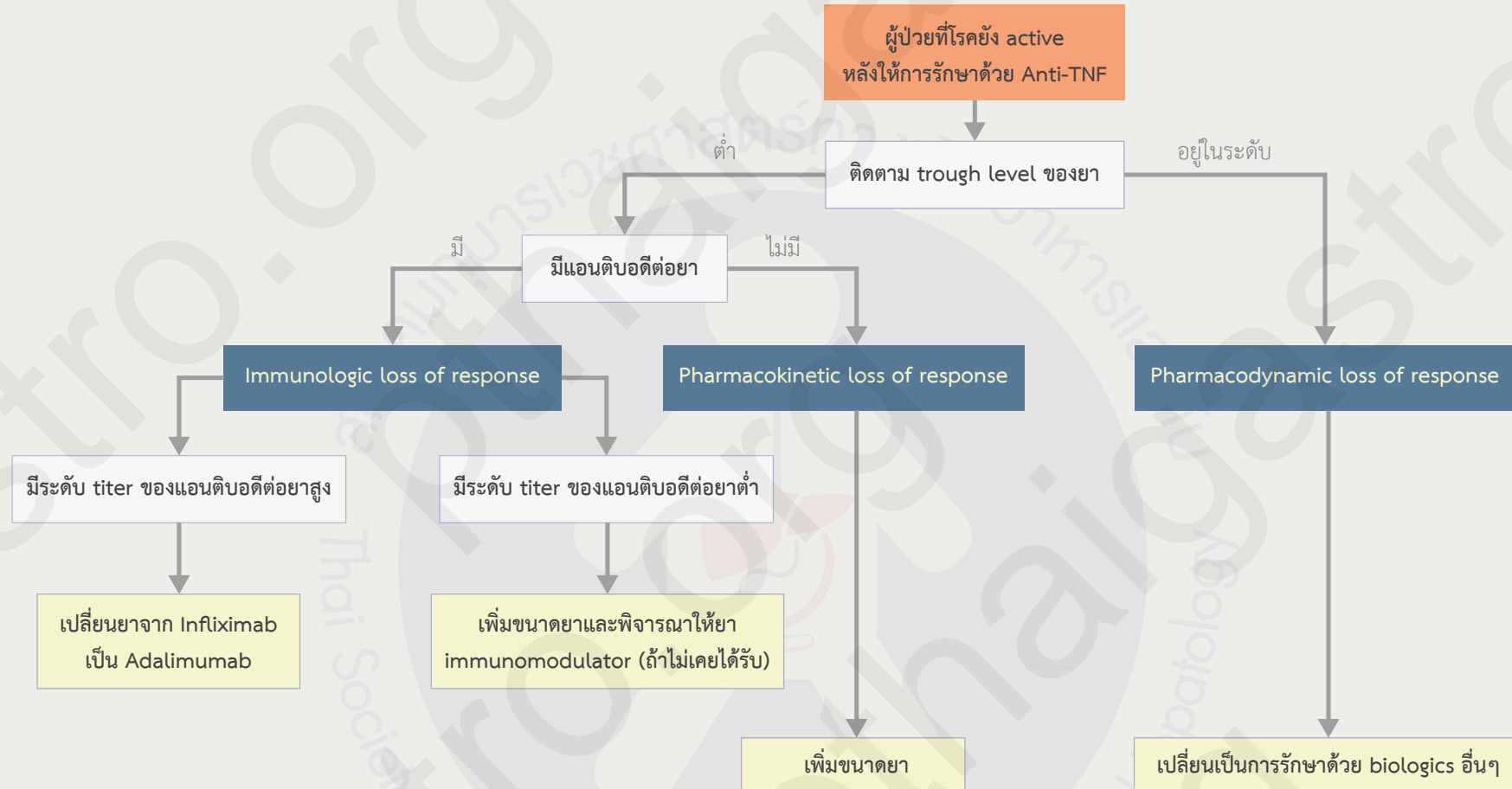
ไม่แนะนำให้ fecal microbiota transplantation เป็นการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคโครห์น

แผนภูมิที่ 1 สรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคโครห์น



Anti-TNF: anti-tumor necrosis factor, EEN: exclusive enteral nutrition, MTX: methotrexate

แผนภูมิที่ 2 แนวทางการปรับยา anti-tumor necrosis factor



Anti-TNF: anti-tumor necrosis factor

คณะผู้แปลและเรียบเรียงสรุป

อาจารย์ นายแพทย์ ทรงพล เกษสุวรรณ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาจารย์ แพทย์หญิง ลีลา สี่มาจจร

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

อาจารย์ แพทย์หญิง กิรณา วิณิน

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ