

Special Articles:

Practice Parameter Update: Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-base review): Teratogenesis and perinatal outcomes

Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society

(e-Pub ahead of print on April 27, 2009, at www.neurology.org)

ผศ. นพ. คณิตพงษ์ ปรายพาล

บททวนข้อมูลความปลอดภัยในการใช้ยากันชักในผู้ป่วยหญิง
ลมชักที่ตั้งครรภ์ในหัวข้อต่างๆ ดังนี้

1. ความเสี่ยงของการเกิด major congenital malformation (MCMs) ของทารกที่ได้รับยากันชักตั้งแต่อยู่ในครรภ์
2. ความเสี่ยงที่ยากันชักส่งผลกระทบต่อ cognition ในระยะยาวของเด็กที่เกิดจากมารดาที่เป็นลมชัก
3. ความเสี่ยงของการเสียชีวิต low birth weight และ APGAR score ที่ต่ำของทารกที่เกิดจากมารดาที่เป็นลมชัก

ความเสี่ยงของการเกิด major congenital malformation (MCMs) ของทารกที่ได้รับยากันชักตั้งแต่อยู่ในครรภ์ แบ่งออกเป็น 5 ข้อย่อยได้แก่

I. ยากันชักที่มารดาได้รับในระยะ first trimester จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด MCMs ต่อทารกเมื่อเปรียบเทียบกับมารดาที่เป็นลมชักที่ไม่ได้กินยากันชักหรือไม่?

- การได้รับ VPA แบบ monotherapy ในระยะ first trimester น่าจะเพิ่ม (probably) ความเสี่ยงในการเกิด MCMs (OR 4.18, CI 2.31-7.57) จาก 1 class II study

- การได้รับ VPA แบบ polytherapy ในระยะ first trimester น่าจะเพิ่ม (probably) ความเสี่ยงในการเกิด MCMs (OR 3.54, CI 1.42-8.11) จาก 1 class I study

- CBZ น่าจะไม่ (probably) เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด MCMs (OR 0.63, CI 0.28-1.41) จาก 1 class I study

- LTG (1 inadequately sensitive Class I study) และยากันชักตัวอื่น (no Class II or better evidence) ไม่มีข้อมูลในการที่จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด MCMs

ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ VPA ในการรักษาแบบ monotherapy (Level C) และ polytherapy (Level B) ในการรักษาผู้ป่วยหญิงที่เป็นลมชักในระยะ first trimester เพื่อเลี่ยงความเสี่ยงในการเกิด MCMs

II. การได้รับยากันชักบางตัวในช่วง first trimester จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด MCMs เมื่อเทียบกับยากันชักตัวอื่นหรือไม่?

- การได้ยา VPA แบบ monotherapy น่าจะเพิ่ม (probably) ความเสี่ยงการเกิด MCMs เมื่อเทียบกับการได้รับ CBZ (OR 2.97, CI 1.65-5.35 และ OR 2.51, CI 1.43-4.86) จาก 2 Class I studies

- การได้ยา VPA แบบ polytherapy น่าจะเพิ่ม (probably) ความเสี่ยงการเกิด MCMs เมื่อเทียบกับการที่ได้รับการรักษาแบบ polytherapy โดยไม่มี VPA ร่วม (OR 2.49, CI 1.31-4.70) จาก 1 Class I study

- การได้รับยา VPA อาจเพิ่มความเสี่ยงการเกิด MCMs เมื่อเทียบกับการได้รับ PHT (OR 9.06, CI 1.13-72.41) จาก 1 Class II study

- การได้รับยา VPA อาจเพิ่มความเสี่ยงการเกิด MCMs เมื่อเทียบกับการได้รับ LTG (OR 5.58, CI 2.06-15.09 และ OR 17.04, CI 2.27-128.05) จาก 1 Class II study

ดังนั้นควรเลี่ยงยา VPA เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิด MCMs เมื่อเทียบกับการได้ CBZ (Level A), PHT (Level C) หรือ LTG (Level C) และควรเลี่ยงการรักษาแบบ polytherapy ในช่วง first trimester ที่มี VPA ร่วม (Level B)

III. ความเสี่ยงของการเกิด MCMs เมื่อได้รับยากันชักแบบ polytherapy จะสูงกว่าการที่ได้แบบ monotherapy หรือไม่?

- การได้รับการรักษาแบบ polytherapy น่าจะ (probably) มีความเสี่ยงในการเกิด MCMs สูงกว่า monotherapy (OR 1.62, CI 1.14-2.31) จาก 1 Class I study

- ควรเลี่ยงการรักษาแบบ polytherapy (Level B)

IV. มีความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยากันชักกับความเสี่ยงในการเกิด MCMs หรือไม่?

- น่าจะมี (probably) ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยากันชัก VPA และ LTG กับความเสี่ยงในการเกิด MCMs (1 Class I study)

ดังนั้นควรที่จะใช้ปริมาณของ VPA และ LTG ให้น้อยที่สุดใน การควบคุมชัก (Level B)

V. ชนิดของยากันชักจะมีความสัมพันธ์กับการเกิด MCMs หรือไม่?

- PHT น่าจะ (probably) เป็นความเสี่ยงของ cleft palate (1 Class II study)

- CBZ น่าจะ (probably) เป็นความเสี่ยงของ posterior cleft palate (1 Class II study)

- VPA น่าจะ (probably) เป็นความเสี่ยงของ neural tube defects และ facial clefts (1 Class I study) และมีแนวโน้มเป็นความเสี่ยงของ(possible) hypospadias (1 Class II study)

- PB น่าจะ (probably) เป็นความเสี่ยงของ cardiac malformations (2 Class II studies)

ดังนั้นควรลดการใช้ VPA เพื่อลดความเสี่ยงการเกิด neural tube defect (Level B) และ facial clefts (Levels C) นอกจากนี้ ควรเลี่ยง PHT เพื่อลดความเสี่ยงการเกิด cleft palate, เลี่ยง CBZ เพื่อลดความเสี่ยงการเกิด posterior cleft palate และ เลี่ยง PB เพื่อลดความเสี่ยงการเกิด cardiac malformations (Level C)

ปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลกระทบต่อ cognition ในระยะยาวของเด็กที่เกิดจากมารดาที่เป็นลมชัก

I. มีการลดลงของ cognition ของเด็กที่เกิดจากมารดาที่เป็นลมชักที่ไม่ได้รับยากันชักขณะตั้งครรภ์หรือไม่?

- cognition น่าจะไม่ (probably) ต่ำในเด็กที่เกิดจากมารดาที่เป็นลมชักที่ไม่ได้รับยากันชัก (2 Class II studies)

ดังนั้นเมื่อให้คำปรึกษาเกี่ยวกับมารดาที่เป็นลมชักโดยที่ไม่ได้รับยากันชักว่าน่าจะไม่มีผลต่อ cognition ต่อเด็ก (Level B)

II. มีการลดลงของ cognition ของเด็กที่เกิดจากมารดาที่เป็นลมชักที่รับยากันชักขณะตั้งครรภ์หรือไม่?

- ในภาพรวมของยากันชักทั้งหมดมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะบอกว่ามารดาที่ได้ยากันชักจะทำให้เด็กที่เกิดมามี cognition ลดลง (conflicting Class II studies)

- CBZ น่าจะ (probably) ไม่ทำให้ cognition ลดลงเมื่อเทียบกับมารดาที่ไม่ได้รับ (2 class II studies)

- VPA น่าจะ (probably) ทำให้ cognition ลดลงเมื่อเทียบกับมารดาที่ไม่ได้รับ (2 class II studies)

- PHT น่าจะ (probably) ทำให้ cognition ลดลงเมื่อเทียบกับมารดาที่ไม่ได้รับ (1 class II studies และ 2 Class III studies)

- PB น่าจะ (probably) ทำให้ cognition ของเด็กผู้ชายลดลงเมื่อเทียบกับมารดาที่ไม่ได้รับ (2 class II studies)

ดังนั้นในมารดาที่เป็นลมชักที่ตั้งครรภ์เพื่อลดการเกิด cognition ที่ไม่ดี ควรเลี่ยง VPA (Level B), PHT (Level C), PB (Level C) ส่วน CBZ น่าจะไม่มีผล (probably) (Level B)

III. การได้รับยากันชักแบบ polytherapy จะเพิ่มความเสี่ยงในการมี cognition ที่ไม่ดีเมื่อเทียบกับ monotherapy หรือไม่?

- การที่ได้รับยากันชักแบบ polytherapy น่าจะ (probably) เพิ่มความเสี่ยงในการมี cognition ที่ไม่ดีเมื่อเทียบกับ monotherapy (3 Class II studies)

ดังนั้นพิจารณาการรักษาแบบ monotherapy เพื่อลดความเสี่ยงการมี cognition ที่ลดลง (Level B)

IV. การที่ได้รับยากันชักบางชนิดจะสัมพันธ์กับ cognition ที่ลดลงเมื่อเทียบกับยากันชักชนิดอื่นหรือไม่?

- เด็กที่ได้รับยา VPA น่าจะ (probably) เกิด cognition ที่ลดลงเมื่อเทียบกับ CBZ (2 Class II studies)

- เด็กที่ได้รับยา VPA น่าจะ (probably) เกิด cognition ที่ลดลงเมื่อเทียบกับ PHT (1 Class II studies)

ดังนั้นการเลี่ยงการใช้ VPA น่าจะ (probably) ลดความเสี่ยงการเกิด cognition ที่ลดลง เมื่อเทียบกับการที่ได้ CBZ (Level B) และ PHT (Level C)

ปัจจัยเสี่ยงการเสียชีวิต low birth weight และ APGAR score ที่ต่ำของทารกที่เกิดจากมารดาที่เป็นลมชัก

I. ทารกที่เกิดจากมารดาที่เป็นลมชักมีโอกาสที่มี small for gestational age (SGA) หรือไม่?

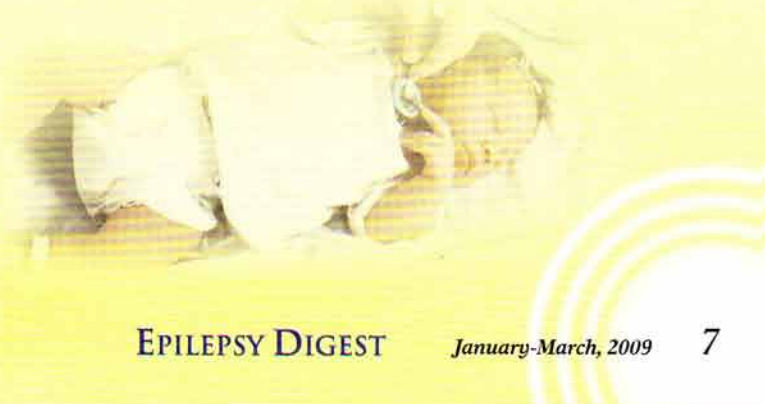
- ทารกที่เกิดจากมารดาที่เป็นลมชักน่าจะ (probably) มีความเสี่ยงที่เกิด SGA สองเท่า (2 Class II studies)

ดังนั้นการที่ทารกมี SGA ควรจะวินิจฉัยแยกโรคเกี่ยวกับสาเหตุของการได้รับยากันชักไว้ด้วย (Level B)

II. ทารกที่เกิดจากมารดาที่เป็นลมชักจะมี APGAR score ที่ต่ำหรือไม่?

- ทารกที่เกิดจากมารดาที่เป็นลมชักน่าจะ (probably) มีโอกาสที่มี APGAR score ที่ 1 นาที ต่ำ (APGAR <7) ประมาณ 2 เท่า (1 Class II study)

ดังนั้นการที่ทารกมี APGAR score ต่ำที่ 1 นาทีแรกควรจะวินิจฉัยแยกโรคเกี่ยวกับสาเหตุของการได้รับยากันชักไว้ด้วย (Level C)



Special Articles:

Practice Parameter Update: Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-base review): Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast feeding

Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Tecnology Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society

(e-Pub ahead of print on April 27, 2009, at www.neurology.org)

บททวนข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการรักษาผู้หญิงซึ่งเป็นลมชักที่วางแผนตั้งครรภ์หรือขณะตั้งครรภ์ในหัวข้อต่างๆ ดังนี้

1. การให้ folic acid ก่อนการตั้งครรภ์สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด birth defects ของทารกได้หรือไม่?
2. อะไรคือความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทารกที่เกิดจากมารดาที่ได้รับยากันชัก?
3. การได้รับ vitamin K ในระยะ prenatal จะลดการเกิดภาวะเลือดออกในทารกได้หรือไม่?
4. ยากันชักที่มารดาได้รับจะผ่าน placenta หรือ ขับอกทางน้ำนมหรือไม่?
5. มีการเปลี่ยนแปลงของระดับยากันชักในระหว่างการตั้งครรภ์หรือไม่?

การให้ folic acid ก่อนการตั้งครรภ์สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด birth defects ของทารกได้หรือไม่?

- ความเสี่ยงของการเกิด Major congenital malformations (MCM) อาจจะมี (possible) ลดลงเมื่อมีการได้รับ folic acid จาก 2 adequately sensitive Class III studies ดังนั้นควรพิจารณาให้ folic acid เพื่อลดการเกิด MCM (Level C)
- ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับขนาดที่เหมาะสมของ folic acid แต่อย่างน้อยควรได้ > 0.4 mg วันละครั้ง

อะไรคือความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทารกที่เกิดจากมารดาที่ได้รับยากันชัก?

- มีหลักฐานไม่เพียงพอที่จะระบุปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในทารกที่เกิดจากมารดาที่ได้รับยากันชัก จาก 1 inadequately sensitive Class II study ดังนั้นควรให้คำปรึกษาว่าไม่มีหลักฐานสนับสนุนหรือคัดค้านเกี่ยวกับการเกิดภาวะเลือดออกในทารกที่เกิดจากมารดาที่ได้รับยากันชักขณะตั้งครรภ์

การได้รับ vitamin K ในระยะ prenatal จะลดการเกิดภาวะเลือดออกในทารกได้หรือไม่?

- ไม่มีหลักฐานที่เหมาะสมสนับสนุนในการให้ vitamin K ใน

ผศ. นพ. คณิตพงษ์ ปราบพาล พญ. พนิดดา เหมือนชู

ระยะ prenatal เพื่อลดการเกิดภาวะเลือดออก ดังนั้นไม่มีหลักฐานสนับสนุนหรือคัดค้านการให้ vitamin K ในระยะ prenatal เพื่อลดการเกิดภาวะเลือดออก แต่ในทางปฏิบัติมีการให้ vitamin K แก่ทารกแรกคลอดอยู่แล้วทุกราย

ยากันชักที่มารดาได้รับจะผ่าน placenta หรือ ขับอกทางน้ำนมหรือไม่?

- ยา PB, PRM, PHT, CBZ, LEV และ VPA น่าจะ (probably) ผ่านรกและมีแนวโน้มที่ส่งผลทางคลินิกจาก 1 Class I และ supporting Class II studies หรือ มากกว่า 2 Class II studies
- GBP, LTG, OXC และ TPM น่าจะ (possibly) ผ่านรกและมีแนวโน้มที่ส่งผลทางคลินิกจาก Class II study ที่มากกว่า 2 study ของยาแต่ละตัว

ดังนั้นเป็นข้อพิจารณาข้อหนึ่งในการใช้ยากันชักในผู้หญิงที่เป็นลมชัก (Level B สำหรับ PB, PRM, PHT, CBZ, LEV และ VPA; Level C สำหรับ GBP, LTG, OXC และ TPM)

- PRM และ LEV น่าจะ (probably) ขับอกทางน้ำนมและมีแนวโน้มที่ส่งผลทางคลินิกจาก 1 Class I study และ supporting Class II หรือ 2 Class II studies
- GBP, LTG และ TPM อาจจะมี (possibly) ขับอกทางน้ำนมและมีแนวโน้มที่ส่งผลทางคลินิกจาก 1 Class I study ของยาแต่ละตัว
- VPA, PB, PHT และ CBZ น่าจะ (probably) ไม่ขับอกทางน้ำนมจาก 1 Class I study และ supporting Class II study หรือ 2 Class II studies

ดังนั้นสรุปได้ว่า VPA, PB, PHT และ CBZ มีการขับอกทางน้ำนมน้อยกว่า PRM, LEV, GBP, LTG และ TPM (Level B เมื่อเป็นการเทียบระหว่าง PRM กับ LEV และ Level C เมื่อเป็นการเทียบระหว่าง GBP, LTG และ TPM)

มีการเปลี่ยนแปลงของระดับยากันชักในระหว่างการตั้งครรภ์หรือไม่?

- LTG มีการเพิ่ม clearance ทำให้มีการลดระดับยาในขณะ

ตั้งครรภ์ การลดระดับยาจะทำให้มีการชักมากขึ้น จาก 1 Class I และ 2 Class II studies

- CBZ น่าจะ (probably) มีการลดระดับยาลงเล็กน้อย (9% ใน second trimester และ 12% ใน third trimester จาก 1 Class I study
- PHT น่าจะ (probably) มีการเพิ่ม clearance ทำให้มีการลดระดับยาในขณะตั้งครรภ์ จาก 1 Class I study
- OXC อาจจะ (possibly) มีการลดระดับลงของ MHD ซึ่งเป็น active OXC จาก 2 Class III studies
- LEV มีการลดระดับยาลง จาก 1 Class II studies

- PB, VPA และ PRM ไม่สามารถที่จะสรุปได้จากหลักฐานที่มีอยู่

ดังนั้นมีคำแนะนำดังนี้

- ควรใช้ระดับยา LTG, CBZ และ PHT ในขณะตั้งครรภ์ (Level B)
- ควรพิจารณาใช้ระดับยา LEV และ OXC (MHD) ในขณะตั้งครรภ์ (Level C)
- แม้ว่าไม่มีหลักฐานว่ามีการเปลี่ยนแปลงระดับยา PB, VPA, PRM แต่ไม่ควรที่จะเลิกการเจาะระดับยาในเลือด



Current practices and Quizzes

ประจำฉบับ เดือน ม.ค.-มี.ค. 2552

น.พ. รังสรรค์ ชัยเสวีกุล

โจทย์ A

ชาย อายุ 67 ปี นายทหารรับบำนาญ มีอาการสับสนมา 3 วัน ทำกิจวัตรประจำวันไม่ได้ เดินเซ ไม่มีไข้ ไม่มีน้ำมูก ไม่คัดจมูก ไม่มีหูน้ำหนวก ไม่ปวดศีรษะ ไม่ได้ประสบอุบัติเหตุ เดิมยังทำธุรกรรมการเงินที่ธนาคารได้เอง Ex-smoker 5 ปี โรคประจำตัว ได้แก่ hypertension, old left frontal lobe infarction with right hemiparesis grade IV/V ยาประจำตัว ได้แก่ aspirin 81 mg/d, amlodipine 5 mg/d

T 37.0°C, BP 140/80 mmHg, P 88/min, RR 20/min

GA: Confused, not pale, no jaundice, no cyanosis, no edema, hyposthenic build, no rash

EENT : normal

CVS, RS, AS : unremarkable

NS: confused, not co-operative, ataxic gait with tendency to fall

CNs : pupil 3 mm in diameter and well reactive to light, no papilledema, full EOM, symmetrical facial expression

Motor : arrhythmic continuous jerking of right arm, normal muscle tone, active movement of all extremities, hyperreflexia on the right

No stiffness of neck

คำถาม

- 1 What are the differential diagnoses of acute confusional state?
- 2 What investigations should be requested?

โจทย์ A

เด็กชายอายุ 3 ปี

อาการสำคัญ-ประวัติปัจจุบัน

ชักครั้งแรกตั้งแต่อายุ 3 เดือน ลักษณะแขนขาเกร็ง 30 นาที ร่วมกับไข้ เคยตรวจน้ำไขสันหลังแล้วปกติ หลังจากนั้นเวลาที่มีไข้จะชักเกร็งกระตุกค่อนข้างนาน กินยากันชักมาตลอด แต่ยังมีอาการชักเวลาที่มีไข้ เคยตรวจคลื่นสมองพบความผิดปกติ

ตั้งแต่อายุ 1 ปี เริ่มมีอาการชักแบบสะดุ้งกระตุกเป็นจังหวะ วันละ 10 ครั้ง บางครั้งเกร็งกระตุกทั้งตัว กินยากันชักไม่ดีขึ้น

ประวัติคลอด

ผ่าคลอดเนื่องจากท่อน้ำนม และปากมดลูกไม่เปิด น้ำหนักแรกคลอด 2,900 กรัม

ไม่มีปัญหาก่อนคลอดและระหว่างคลอด หลังคลอดมีอาการตัวเหลืองกลับบ้านพร้อมมารดา

พัฒนาการปัจจุบัน

พูดได้เป็นประโยค เดินได้ ค่อนข้างซน

ประวัติครอบครัว

ญาติทางยายเป็นโรคลมชัก 1 คน

Physical exam

Head circumference 48 cm (37th percentile), BW 16 kg, HT 95 cm. Alert, hyperactive, normal eye contact

Heart & Lung: unremarkable

Abdomen: soft, not tender, liver and spleen not palpable, no mass

Neurological exam

CNS: full EOM, no nystagmus, no facial palsy, Gag reflex present

Motor: equal movement of 4 extremities, normal tone DTR 2+ all

คำถาม จงบอกการวินิจฉัยชนิดของลักษณะอาการชัก

คำตอบ ผู้ป่วยมีอาการชักในช่วงอายุ 3 เดือน แบบ generalized tonic clonic และชักแบบ myoclonic seizure ตอนอายุ 1 ปี

คำถาม epileptic syndrome ของผู้ป่วยรายนี้

ตอบ severe myoclonic epilepsy in infancy / Dravet's syndrome เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการชักตั้งแต่อายุ 3 เดือนและมีไข้ชักค่อนข้างนาน มีอาการชักร่วมกับไข้หลายครั้ง ในช่วงแรกอาการชักเป็นแบบ generalized tonic-clonic และเริ่มมีอาการชักแบบ myoclonic หลังจากอายุ 1 ปี EEG เมื่ออายุ 3 ปีมีลักษณะ Generalized irregular polyspike-wave, polysharp-slow with anterior predominance. ผู้ป่วยได้ยา valproate เพื่อคุมชักแต่ไม่ค่อยดี จึงได้ให้ topiramate ร่วมด้วย สามารถคุมชักได้ ปัจจุบันยังมีชักบ้างเล็กน้อย เรียนหนังสือไม่ดี ค่อนข้าง hyperactive

Dravet's syndrome¹ หรือ severe myoclonic seizure in infancy จัดเป็น epileptic syndrome ซึ่งมีลักษณะสำคัญคือ อาการชักมักจะเกิดในช่วงอายุก่อน 1 ขวบ และเป็นชักแบบ generalized tonic-clonic/unilateral clonic ซึ่งมักจะสลับข้าง ผู้ป่วยหลายรายจะมีอาการชักครั้งแรกร่วมกับไข้ และจะมีไข้แล้วชักซ้ำภายใน 6-8 สัปดาห์ หลังชักครั้งแรก ระยะเวลาชักอาจจะนานจนกลายเป็น status epilepticus ได้ ต่อมาอาการชักอาจจะเกิดขึ้นโดยไม่มีไข้ร่วมด้วย สำหรับอาการชักแบบ myoclonic และ partial seizure มักจะเกิดขึ้นภายหลัง ในช่วงอายุ 1-2 ปี

ลักษณะของ myoclonus มักจะเป็นแบบ generalized และเกิดเกือบตลอดเวลาระหว่างเวลากลางวัน และ myoclonic jerk บางครั้งแรงจนทำให้เด็กล้มได้ อาจพบอาการชักแบบ atypical absence with repetitive head or eyelid myoclonus, complex partial seizure, unstable seizure (with changes in the location of electrographic discharge during seizure) และ falsely generalized seizure ร่วมกับ (bilateral, asymmetric tonic contractions followed by asynchronous clonic jerks with asymmetric frequency and asymmetric EEG abnormalities) อาการชักมักจะกระตุ้นด้วยความร้อนและรักษายาก ในช่วงก่อนชักเด็กมักจะมีพัฒนาการปกติและมีพัฒนาการถดถอยในช่วงอายุ 1-2 ปี ในการศึกษาของ Dravet พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้มากกว่าครึ่งหนึ่งมีระดับ IQ น้อยกว่า 50 พบภาวะพฤติกรรมผิดปกติ เช่น autism hyperactivity ได้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้

คลื่นไฟฟ้าสมอง ของ Dravet's syndrome มีลักษณะที่ชัดเจน คือ ในช่วงแรกอาจจะไม่พบความผิดปกติ แต่จะมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็น generalized epileptiform discharge โดยในระหว่างนี้อาจมีลักษณะ interictal finding ที่หลากหลายแบบ ซึ่งเข้าได้กับลักษณะอาการชักที่มีหลายแบบ และความรุนแรงที่เพิ่มขึ้นของ syndrome นี้

GENETICS Dravet's syndrome อาจจัดเป็นส่วนหนึ่งของโรคที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมเกี่ยวกับ mutation ของ SCN1A เหมือนกันคือ GEF+ (generalized epilepsy with febrile seizures plus spectrum) Missense mutations ของ SCN1A, (the neuronal voltage-gated sodium channel $\alpha 1$ subunit gene) ได้ถูกค้นพบครั้งแรกในผู้ป่วยโรค GEF+² และต่อมาที่มีการค้นพบความผิดปกติของยีนเหล่านี้ใน Dravet's syndrome ในหลายการศึกษาเช่นกัน^{3,4} ล่าสุดในการศึกษาของ Koff และคณะในปี ค.ศ. 2007 พบว่ามี mutation of SCN1A 86% ของผู้ป่วย Dravet's syndrome (โดยครึ่งหนึ่งเป็น missense และอีกครึ่งหนึ่งเป็น truncated mutation)⁵

TREATMENT การรักษาอาการชักใน Dravet syndrome ค่อนข้างยาก แต่ก็ไม่ถึงกับหมดหวัง พบว่ามียาบางชนิดที่เหมาะสมกับ syndrome นี้ Valproate เป็นยาชนิดแรกที่ควรใช้รักษาในโรคนี้ ในปี 1987 ในผู้ป่วย 6 ใน 7 รายของ Hurst⁶ ซึ่งใช้ยา valproate เพียงชนิดเดียวหรือร่วมกับยาอื่น เช่น ethosuximide ตอบสนองต่อยา โดยผู้ป่วย 2 รายไม่ชักอีกในการศึกษาของ Ceulemans และคณะ รายงานว่าจากผู้ป่วย 12 รายที่มี SCN1A mutation โดย 5 รายได้ยา valproate ร่วมกับยาอื่น เช่น lamotrigine, vigabatrin, carbamazepine / benzodiazepine เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่เหลืออีก 7 รายที่ได้ยา valproate ร่วมกับ topiramate พบว่าการควบคุมชักในกลุ่มหลังดีกว่า โดย 1 รายไม่ชักอีก และ 5 รายชักเป็นครั้งคราว ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มแรก 4 รายยังคงมีอาการชักอยู่ และ 1 รายเสียชีวิตจาก status epilepticus¹⁰ และยังมี 2 การศึกษาที่รายงานถึงประสิทธิภาพของยา valproate และ topiramate ในการรักษาโรคนี้ ซึ่งพบว่าประมาณร้อยละ 72 ของผู้ป่วยที่มีอาการชักลดลงมากกว่าครึ่งหนึ่ง^{11,12} ในประเทศสหรัฐอเมริกา ยอมรับการใช้ยา valproate ร่วมกับ topiramate เป็นทางเลือกในการรักษาโรคนี้ ส่วนยาอื่นๆ ที่ใช้ในการรักษาในประเทศทางยุโรปคือ การใช้ยา valproate ร่วมกับ clobazam และ stiripenol (an inhibitor of cytochrome 450 ซึ่งยังไม่ได้รับการรับรองจาก FDA ของสหรัฐอเมริกา) พบว่าได้ผลในการลดอาการชักในผู้ป่วยโรคนี้ประมาณร้อยละ 71 ตั้งในการศึกษาของ Chiron ในปี ค.ศ. 2000¹³ และ Thanh ในปี ค.ศ. 2002¹⁴ Ketogenic diet เป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่อาจจะพิจารณา ร่วมกับการใช้ยากันชักในช่วงแรกของโรคได้ซึ่งพบว่าได้ผลประมาณ 9 ใน 17 ราย ในการศึกษาของ Fejerman ในปี ค.ศ. 2005¹⁵

เฉลย Current practices and Quizzes

ยังมียาอีกหลายชนิดกำลังอยู่ในการศึกษาเพิ่มเติม นอกจากนี้ในทางตรงข้าม พบว่ามียาบางชนิดสามารถกระตุ้นให้อาการชักแย่ลง ได้แก่ lamotrigine ทำให้ชักมากขึ้นในผู้ป่วย 80%¹⁵ Carbamazepine กระตุ้นให้ชักมากขึ้นในผู้ป่วยโรคนีตังรายงานของ Wakai ในปีค.ศ. 1996¹⁷ Phenytoin กระตุ้นให้เกิด choreoathetosis ใน Dravet's syndrome¹⁸ นอกจากนี้มีคำแนะนำเพิ่มเติม คือ ควรหลีกเลี่ยงการอาบน้ำร้อน และควรใส่แว่นกันแดด เพื่อป้องกันความร้อน หรือ แสงกระตุ้นให้เกิดอาการชักมากขึ้น ควรเมีย diazepam rectal เตรียมไว้เผื่อมีการชักเกิดขึ้นในกรณีฉุกเฉิน

REFERENCE

1. Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. Vie méd. 1978; 8:543-548.
2. Cassé-Perrôt C, Wolf M, Dravet C. Neuropsychological aspect of severe myoclonic epilepsy. In: Jambaoui I, Lissoude M, Dulac O, eds. The Neuropsychology of Childhood Epilepsy. New York, NY: Plenum Press/ Kluwer Academic; 2001:131-140.
3. Dravet C, Bureau M, Oguri H, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy; Dravet syndrome. Adv Neurol. 2005;95:71-102.
4. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS-2. Nat Genet. 2000;24:343-345.

5. Wallace FH, Scheffer JE, Barnett S, et al. Neuronal sodium channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. Am J Hum Genet. 2001;68:859-865.
6. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. Am J Hum Genet. 2001;68:1327-1332.
7. Claes L, Coulomant B, Audenaert D, et al. De novo SCN1A mutations are a major cause of severe myoclonic epilepsy of infancy. Hum Mutat. 2003;21:615-621.
8. Korff C, Lax L, Kelly K, Goldstein J, et al. Dravet Syndrome (Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy): A Retrospective Study of 16 Patients. J Child Neurol. 2007; 22: 165.
9. Hurst DL. Severe myoclonic epilepsy of infancy. Pediatr Neurol. 1997;3:269-272.
10. Ceulemans B, Bodi M, Claes L, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: toward an optimal treatment. J Child Neurol. 2004;19:516-521.
11. Nieto-Barraza M, Gandau R, Nieto-Jimenez M, et al. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. Seizure. 2000;9:590-594.
12. Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, et al. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial. Epilepsy Res. 2002;49:45-48.
13. Chiron C, Marchand MC, Tran A, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomized placebo-controlled syndrome-coded trial. Lancet. 2000; 356: 1638-1642.
14. Thanh TN, Chiron C, Dellatolas G, et al. Long-term efficacy and tolerance of stiripentol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome). Arch Pediatr. 2002;9:1120-1127.
15. Fejerman N, Caraballo R, Cersosimo R. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome and myoclonic episodes in infancy and early childhood. Adv Neurol. 2005;95:299-305.
16. Guerrini R, Dravet C, Genton P, et al. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. Epilepsia. 1998;39:508-512.
17. Wakai S, Ito N, Suda H, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy and carbamazepine. Eur J Pediatr. 1996;155:724.
18. Sato Y, Oguri H, Awaya Y, et al. Phenytoin-induced choreoathetosis in patients with severe myoclonic epilepsy in infancy. Neuropediatrics. 2001;32:231-235.

FAQ

น.พ. รังสรรค์ ชัยเสวีกุล

Q คำถาม

ผู้สูงอายุเกิดโรคลมชักควรเลือกยากันชักอย่างไร

A คำตอบ

ผู้สูงอายุอาจจำแนกเป็น 3 ช่วงอายุ ได้แก่ 65-74 ปี 75-84 ปี 85 ปีขึ้นไป และแต่ละช่วงอายุอาจจำแนกย่อยเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มสุขภาพดี กลุ่มมีสุขภาพหลายอย่าง และกลุ่มสุขภาพเปราะบาง (frail) ผู้สูงอายุอาจจะมี pharmacokinetics และ pharmacodynamics แตกต่างไปจากผู้ใหญ่ เนื่องจาก serum protein ลดลง การดูดซึมยาลดลง การกำจัดยาช้าลง สาเหตุจากการทำงานของตับและไตเสื่อมถอยลง โรคประจำตัวต่างๆ และยาประจำตัว ปัญหาดังกล่าวจะมากขึ้นเรื่อยๆ ตามอายุที่เพิ่มขึ้น กล่าวโดยรวม ผู้สูงอายุอาจตอบสนองต่อยากันชักในขนาดที่ให้น้อยกว่าในผู้ใหญ่ แต่ก็อาจเกิดผลข้างเคียงด้วยขนาดยาที่น้อยกว่าเช่นกัน และจะเกิด drug interaction มากกว่า ดังนั้นการรักษาโรคลมชักในผู้สูงอายุที่มีอายุมากๆ ที่มีปัญหาสุขภาพอ่อนๆ หรือสุขภาพเปราะบางอยู่แล้ว จะต้องเพิ่มความระมัดระวังยิ่งขึ้นทั้งการเลือกยา การบริหารยา และเฝ้าติดตามผลข้างเคียง และ drug interaction ควรเลือกยากันชักที่มีคุณสมบัติดังนี้ คือ ยาที่ไม่จับกับโปรตีนหรือจับน้อยกว่า ยาที่ไม่ถูก metabolite ที่ตับหรือ metabolite ที่ตับ โดย pathway ที่ไม่เกี่ยวข้องกับ cytochrome P 450 enzyme system (P450) ยาที่ไม่มีหรือมี

sedative effect น้อยกว่า สำหรับยากันชักรุ่นเดิม ได้แก่ phenytoin, carbamazepine, phenobarbital และ sodium valproate ยังเลือกให้ผู้สูงอายุที่สุขภาพดีได้โดยเพิ่มความระมัดระวัง เนื่องจากยามีคุณสมบัติจับกับโปรตีนมาก metabolite ที่ตับ phenytoin, carbamazepine, phenobarbital เหนียวน้ำ P450 ขณะที่ sodium valproate ยับยั้ง P450 นอกจากนี้ phenobarbital, sodium valproate มี sedative effect ด้วย

สำหรับผู้สูงอายุที่มีอายุมากๆ มีปัญหาสุขภาพอ่อนหรือสุขภาพเปราะบาง อาจพิจารณาให้ยากันชักรุ่นใหม่ที่ไม่มีคุณสมบัติที่อาจเป็นปัญหาดังกล่าว ได้แก่ (1) levetiracetam ยานี้ดูดซึมได้ดีมาก จับกับโปรตีนน้อยกว่าร้อยละ 10 ไม่ผ่าน metabolite ที่ตับไม่มีหรือมี drug interaction น้อยมาก ขับออกทางไตเกือบทั้งหมด (2) lamotrigine ยาจับกับโปรตีนร้อยละ 50 ขับถ่ายโดย metabolite ที่ตับด้วย glucuronidation โดยไม่เกี่ยวข้องกับ P450 ระดับในเลือดลดลงเมื่อให้ร่วมกับ carbamazepine หรือ phenytoin ถ้าให้ร่วมกับ valproate ระดับจะเพิ่มขึ้น (3) topiramate ยาจับกับ โปรตีนร้อยละ 20 ขับถ่ายโดย metabolite ที่ตับ และบางส่วนขับออกทางไตรูปเดิม ยับยั้ง CYP 2C19 จึงทำให้ระดับ phenytoin เพิ่มขึ้น กระตุ้น CYP 3A4 ยังไม่มีข้อมูลว่าการให้ในผู้สูงอายุมีปัญหาเรื่อง cognitive function อย่างไร (4) oxcarbazepine ยาจับกับโปรตีนร้อยละ 40 ผ่าน metabolite ที่ตับได้สารออกฤทธิ์กันชัก ขับถ่ายโดย glucuronidation ที่ตับแล้วขับออกทางไต เหนียวน้ำ P450 เกิด hyponatremia ได้มากขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น