

CONTINUUM : Antiepileptic drug & Drug interaction

น.พ. อนันต์ วิสุทธิพันธ์

ในปัจจุบันการให้ยากันชักยังคงเป็นวิธีการรักษาหลักของอาการชักและโรคลมชัก ถึงแม้ว่าจะมีการรักษาด้วยวิธีอื่นๆเพิ่มขึ้น หลักเบื้องต้นในการรักษาด้วยยากันชักคือเลือกยากันชักให้เหมาะสมกับชนิดของอาการชัก โรคลมชักหรือกลุ่มอาการชักของผู้ป่วยนั้นๆ สิ่งที่ต้องพิจารณาร่วมด้วย คือ คุณสมบัติของยากันชักแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันในด้านต่างๆ เช่นการดูดซึมยา การจับกับโปรตีนในเลือด วิธีการที่ยากันชักกำจัดออกจากร่างกาย ปฏิกริยาระหว่างยาที่ใช้ร่วม ความยากง่ายในการบริหารยาผลข้างเคียง ตลอดจนราคาขายเป็นต้น นอกจากนี้ต้องคำนึงถึงความเหมาะสมของยาที่จะใช้กับผู้ป่วยที่แตกต่างกันในด้าน อายุ เพศ สาเหตุของอาการ โรคที่เกิดร่วม เศรษฐฐานะ และสภาวะทางสังคมของผู้ป่วยด้วยการเลือกยาที่เหมาะสมจะช่วยให้การรักษาได้ผลและลดความเสี่ยงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ส่วนโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยานั้นเกิดได้จากหลายปัจจัย ส่วนหนึ่งอาจเกิดจากการเลือกยาที่ไม่เหมาะสมกับผู้ป่วย ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการที่แพทย์ขาดความรู้เกี่ยวกับคุณสมบัติของยาโดยเฉพาะอย่างยิ่งปฏิกริยาระหว่างยา (drug interaction)

ปฏิกริยาระหว่างยาเกิดได้บ่อยในผู้ป่วยโรคลมชักแม้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยาเดี่ยว (monotherapy) เนื่องจากผู้ป่วยต้องรับประทานยากันชักต่อเนื่องเป็นเวลายาวนานหลายปี ปฏิกริยาระหว่างยากันชักกับยาอื่นเกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยเจ็บป่วยด้วยโรคอื่นต้องรับประทานยารักษาโรคที่เกิดร่วมในระหว่างรักษาโรคลมชัก หรือปฏิกริยาระหว่างยากันชักด้วยกันเองเกิดขึ้นเมื่อโรคลมชักที่รักษาอยู่ไม่ตอบสนองต่อยาชนิดแรกที่เลือกใช้หรือเป็นโรคลมชักที่ต้องต่อการรักษาทำให้ต้องได้รับยากันชักเพิ่มมากกว่าหนึ่งชนิด (polytherapy)

ผลของปฏิกริยาระหว่างยาทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการดูดซึมยา ระดับยาในร่างกาย การกำจัดขั้วขั้วยาจากร่างกาย (pharmacokinetics) และผลของยาที่มีต่อร่างกาย (pharmacodynamics) ซึ่งนอกจากอาจจะทำให้ปริมาณยาลดลงส่งผลให้อาการชักควบคุมไม่ได้ ยังอาจจะทำให้ปริมาณยามากเกินเกิดภาวะพิษจากยา

ดังนั้นเพื่อให้การรักษาโรคลมชักได้ผลดี แพทย์ต้องตระหนักถึงโอกาสที่จะเกิดปฏิกริยาระหว่างยาและควรที่จะมีความรู้เรื่องนั้นพอสมควร ในที่นี้จะทบทวนปฏิกริยาระหว่างยาซึ่งยากันชักมีส่วนเกี่ยวข้องเป็นสังเขป

ปฏิกริยาระหว่างยากันชักด้วยกันเอง

กลไกการเกิดปฏิกริยาระหว่างยากันชักด้วยกันเอง (mechanisms of AED interaction) จำแนกได้เป็น 2 กลุ่มคือ

- Pharmacokinetic interaction ได้แก่ การที่ยาที่ให้ด้วยกันมีการรบกวนซึ่งกันและกันในกระบวนการการดูดซึมยา การกระจายตัวยาในร่างกาย และการกำจัดยาจากร่างกาย เป็นต้น
- Pharmacodynamic interaction มักจะถูกมองข้ามและมักให้ความสำคัญเมื่อไม่สามารถอธิบายผลจากปฏิกริยาระหว่างกันจาก pharmacokinetic interaction

n. Pharmacokinetic interaction

1. ผลต่อการดูดซึมยา โดยทั่วไปการดูดซึมยากันชักเข้าสู่ร่างกายมักจะมีดีและปฏิกริยาระหว่างยากันชักด้วยกันจะทำให้การดูดซึมยาลดลงได้พบได้กับ phenytoin คือยาอาจจะจับตัวกับอาหารทำให้การดูดซึมยาลดลงอาจมีปัญหาถ้าให้ยาทาง gastric tube feeding

ในการดูดซึมยานั้นมี P-glycoprotein เป็นตัวขนส่งยาที่สำคัญ ยาที่อาศัย protein นี้ในการดูดซึมได้แก่ ciclosporin, digoxin เป็นต้น ส่วนยากันชักเช่น phenytoin carbamazepine phenobarbital lamotrigine และ felbamate อาศัย protein ชนิดนี้ในการผ่านออก (efflux) จาก blood brain barrier ถ้ามีมากไปก็จะทำให้ยาอยู่ในเนื้อสมองน้อยลงส่งผลให้อาการชักควบคุมไม่ได้ แต่บทบาทของ

protein นี้ในการดูดซึมยากันชักผ่านที่กระเพาะอาหารและลำไส้ยังไม่ชัดเจน

2. การแย่งจับตัวกับ plasma albumin การแย่งกันจับตัวกับ plasma albumin นับเป็นปัจจัยสำคัญของปฏิกริยาระหว่างยา ยาที่มีคุณสมบัติจับตัวกับ albumin ได้มากกว่าร้อยละ 90 มักแสดงผลจากการแย่งกันจับตัวได้มาก โดยเมื่อยาที่จับกับ plasma albumin อยู่มียาอื่นที่มีคุณสมบัติเดียวกันมาแย่งที่ ทำให้ปริมาณยาเดิมที่เป็นอิสระ (unbound form หรือ free form) ในเลือดเพิ่มขึ้น ซึ่งยาอิสระนี้เป็นส่วนที่ออกฤทธิ์ ผู้ป่วยจึงอาจจะมีอาการแสดงพิษ (toxicity) ของยานั้น แต่เนื่องจากจะเกิดการกระจายตัวใหม่ จึงมักจะไม่มีผลต่อร่างกายมากนัก แต่สิ่งที่พบได้คือระดับความเข้มข้นที่วัดได้ของยาเดิมนั้นจะลดลงเนื่องจากการวัดความเข้มข้นของยากันชักเป็นการวัดยาที่มีการจับตัวกับ albumin (bound form) ดังนั้นผู้ป่วยอาจจะแสดงอาการพิษจากยาเพราะมียาอิสระสูง โดยที่ระดับยาที่วัดได้ไม่สูง แพทย์จึงต้องคำนึงถึงปฏิกริยานี้เสมอเมื่อมีการใช้ยาที่มีคุณสมบัติการจับตัวกับ albumin สูง

ยากันชักที่มีคุณสมบัตินี้ได้แก่ phenytoin, valproic acid, tiagabine และ diazepam ซึ่งถ้าถูกแย่งที่โดยยาอื่นๆ ยา 2 ชนิดแรกจะมีผลกระทบมากกว่ายา 2 ชนิดหลัง เนื่องจากในการใช้ยารักษาทั้ง tiagabine และ diazepam ที่อยู่ใน plasma มีปริมาณความเข้มข้นต่ำในระดับ nanomolar เท่านั้น ในทางตรงกันข้าม เมื่อใช้ยา valproic acid ร่วมกับ phenytoin ระดับความเข้มข้นของ phenytoin จะวัดได้ลดลง โดยที่ free-form ของ phenytoin จะไม่เปลี่ยนแปลง หรืออาจจะสูงขึ้นบ้างเนื่องจาก valproic acid มีคุณสมบัติยับยั้งกระบวนการเปลี่ยนแปลง (metabolism) ของ phenytoin ซึ่งจะทำให้เกิดพิษจากยา phenytoin

3. Metabolic drug interaction ปฏิกริยาระหว่างยาที่สำคัญ คือการเหนี่ยวนำ (induction) กับการยับยั้ง (inhibition) ในกระบวนการเปลี่ยนแปลงยา (drug metabolism) การเหนี่ยวนำ (induction) เกิดในกระบวนการเปลี่ยนแปลงยากันชักหลักคือ carbamazepine, phenytoin, phenobarbital โดยในการใช้ยาดังกล่าวจะกระตุ้นการสังเคราะห์ isoenzyme ที่ใช้ในกระบวนการเปลี่ยนแปลงยานั้นที่ตับและที่อวัยวะอื่นๆ ทำให้ยานั้นและยาที่ใช้ร่วมถูกเปลี่ยนแปลงรวดเร็วและเป็นผลให้ปริมาณยาลดลง ระดับความเข้มข้นของยาก็ลดลงตามมาด้วยทำให้ยาได้ผลน้อยลง แต่ถ้ายานั้นเมื่อถูกเปลี่ยนแปลงแล้วเป็นอนุพันธ์ที่มีคุณสมบัติที่ฤทธิ์ (active metabolites) ก็จะทำให้เกิดอาการพิษจากอนุพันธ์นั้นตามมาได้ โดยทั่วไปการกระตุ้นให้เกิดการเหนี่ยวนำ กระบวนการเปลี่ยนแปลงยาต้องใช้เวลาและขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ใช้ (dose dependence)

การยับยั้ง (inhibition) เกิดในกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาโดยเมื่อใช้ยานั้น ยายะยับยั้งการทำงานของ enzyme ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเปลี่ยนแปลงยา ทำให้การเปลี่ยนแปลงช้าลงมีปริมาณยาในร่างกายมากขึ้น เกิดพิษจากยาได้

ในขณะนี้พบ isoenzyme หลายชนิดที่มีบทบาทในกระบวนการเปลี่ยนแปลงยา ได้แก่ CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 ยาต่างๆ ร้อยละ 95 จะมีส่วนเกี่ยวข้องกับ isoenzyme เหล่านี้ สำหรับยากันชักนั้น isoenzyme CYP2C9 CYP2C19 และ CYP3A4 มีบทบาทสำคัญ

สำหรับเอ็นไซม์ Uridine glucuronyl transferase (UGTs) ที่กระตุ้นกระบวนการ glucuronidation มี 2 กลุ่มใหญ่ที่สำคัญคือ UGT1 และ UGT2 ซึ่งในแต่ละกลุ่มพบว่ามี isoenzyme 8 ชนิด ที่สำคัญคือ UGT1A4 เป็น isoenzyme ที่มีบทบาทในกระบวนการ glucuronidation ของ lamotrigine

4. ผลต่อการขับยาออกที่ไต ยาที่มีการขับถ่ายที่ไตในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง (unchanged form) อาจจะมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดปฏิกริยาระหว่างยาได้ถ้ายานั้นอาศัย active transportation ที่ไตในการขับออก หรือได้รับผลจากการเปลี่ยนแปลงความเป็นด่างของปัสสาวะ ตัวอย่างเช่น phenobarbital ถ้าร่างกายได้รับสารที่ทำให้ความเป็นด่างของปัสสาวะ (alkalinization of urine) เพิ่มขึ้นจะทำให้การกำจัด phenobarbital เร็วขึ้นจากการลดการดูดซึม phenobarbital ที่ renal tubule

ข. Pharmacodynamic interaction

การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาอาจจะเป็นผลได้หลายรูปแบบเช่นอาจจะเป็นเสริมฤทธิ์ซึ่งกันและกัน ออกฤทธิ์หักล้างกัน อาจจะทำให้การเกิดพิษจากยาได้มากกว่าการที่ผู้ป่วยได้รับยาชนิดเดียว

ผู้ป่วยแต่ละคนได้รับผลจากปฏิกิริยาระหว่างยาอาจจะไม่เหมือนกัน ปัจจัยสำคัญที่อาจทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาได้แก่อายุ ซึ่งมักจะเกิดมากในผู้ใหญ่ การทำงานของ isoenzyme เช่น CYP อาจจะมีเพียงร้อยละ 50-70 ในเด็กทารก เทียบกับในผู้ใหญ่ แต่พออายุ 2-3 ปีความสามารถของ isoenzyme นี้จะมากกว่าผู้ใหญ่ หรือกรณีความสามารถของ glucuronidation จะเท่ากับผู้ใหญ่เมื่ออายุประมาณ 3-4 ปี นอกจากนี้ในเด็ก การเกิดการเหนี่ยวนำกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาจะมากกว่าผู้ใหญ่ ซึ่งเมื่ออายุมากขึ้น ผลจากการเหนี่ยวนำจะไม่มากเท่ากับเด็ก หรือวัยกลางคนเป็นต้น

ปฏิกิริยาระหว่างยากันชักที่เกิดผ่านการเหนี่ยวนำ enzyme ในกระบวนการเปลี่ยนแปลงยา

ยากันชักเช่น carbamazepine, phenytoin และ phenobarbital สามารถเหนี่ยวนำ CYP isoenzymes หลายชนิด สามารถเหนี่ยวนำการเกิด glucuronidation และ epoxide hydrolysis ดังนั้นยากันชักจึงสามารถเร่งกระบวนการเปลี่ยนแปลงยากันชักอื่นที่นำมาใช้ด้วยกัน ได้แก่ valproic acid, tiagabine, ethosuximide, lamotrigine, topiramate, zonisamide, oxcarbazepine (และ monohydroxy-metabolite), felbamate, และ benzodiazepines ผลคือทำให้ระดับยาที่เคยมักที่อยู่ที่ลดลง ตัวอย่างเช่น valproic acid เมื่อใช้กับ phenobarbital ระดับยาจะลดลงเหลือร้อยละ 76 หรือถ้าใช้กับ phenytoin เหลือร้อยละ 49 กับ carbamazepine เหลือร้อยละ 66 ในผู้ป่วยบางคนอาการชักอาจจะไม่เปลี่ยนแปลงเนื่องจากยาทั้งสองยังคงช่วยกันควบคุมอาการได้ แต่ในบางคนจากการที่ระดับ valproic acid ต่ำลง อาการชักอาจจะเพิ่มมากขึ้น ทำให้แพทย์เพิ่มยา valproic acid ขึ้นซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ยาที่มักจะต้องการเพิ่มขนาดที่ให้นั้นแต่ละวันเมื่อใช้ควบคู่กับกลุ่มยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำได้แก่ carbamazepine, valproic acid, tiagabine และ lamotrigine

ข้อพึงระวังคือ เมื่อมีการหยุดใช้ยาในกลุ่มยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำ อาจจะมีอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่เคยได้รับอยู่เดิมมีระดับยาเพิ่มขึ้นเกินขนาดได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่มีการเพิ่มยานั้นในช่วงที่มีการใช้ยาเหนี่ยวนำรวม เพราะขณะที่ได้รับผลจากการเหนี่ยวนำยาดังกล่าวมีระดับต่ำลง ดังนั้นเมื่อหยุดยาต้องติดตามโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเดิมเสมอ ในทางปฏิบัติควรคอยลดยาที่เหนี่ยวนำลงจะเหมาะสมกว่าการหยุดยาทันที ข้อดีของยากันชักกลุ่มใหม่คือมักจะไม่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ enzyme ในกระบวนการเปลี่ยนแปลงยา ยกเว้นยาเฉพาะบางคู่เช่น oxcarbazepine จะกระตุ้นการเปลี่ยนแปลง ของ lamotrigine เมื่อใช้ร่วมกัน หรือ vigabatrin จะทำให้ระดับยา phenytoin ลดลงเมื่อใช้ร่วมกันเป็นต้น

ปฏิกิริยาระหว่างยากันชักที่เกิดผ่านการยับยั้ง enzyme ในกระบวนการเปลี่ยนแปลงยา

ยากันชักที่ใช้กันบ่อยๆ และมีคุณสมบัตินี้ได้แก่ valproic acid ตัวอย่างที่ดีคือเมื่อใช้ยานี้ร่วมกับ phenobarbital ก็จะทำให้ระดับยา phenobarbital เพิ่มขึ้นได้ถึงร้อยละ 30-50 จากการที่ valproic acid ยับยั้งการทำงานของ CYP isoenzyme ได้แก่ CYP2C9 และ CYP2C19 ซึ่งในบางครั้งจึงต้องลดขนาดยา phenobarbital ที่ใช้อยู่ลงเหลือแค่ร้อยละ 20 ของขนาดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่เดิมเพื่อไม่ให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากระดับ phenobarbital ที่สูงเกินไป อีกตัวอย่างหนึ่งคือการใช้ยานี้ร่วมกับ lamotrigine ซึ่ง valproic acid จะยับยั้ง glucuronidation ซึ่งใช้กำจัด lamotrigine ผ่าน enzyme UGT1A4 ทำให้ค่าครึ่งชีวิต (half life) ของ lamotrigine นานขึ้น จาก 30 ชั่วโมงเป็น 60 ชั่วโมง เมื่อใช้ valproic acid ร่วมกับ lamotrigine จึงต้องใช้ขนาดยา lamotrigine น้อยลง และในการปรับยาเพิ่มต้องปรับ lamotrigine ขึ้นช้าๆ กว่าปกติ ในกรณีที่มีการใช้ยาทั้งสองชนิดคือ lamotrigine และ valproic acid ร่วมกับยากันชักที่ 3 ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มเหนี่ยวนำ (enzyme inducer) โดยส่วนใหญ่แล้ว ผลจากการยับยั้งจาก valproic acid กับผลจากการเหนี่ยวนำโดยยานี้ จะหักล้างซึ่งกันและกัน กระบวนการเปลี่ยนแปลงยา lamotrigine จะเหมือนกับผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ชนิดเดียว เช่นในการรักษาแบบยาเดี่ยว

valproic acid ยังสามารถยับยั้งกระบวนการเปลี่ยนแปลงยากันชักอื่นได้เช่น phenytoin, diazepam และ lorazepam โดยที่อาจจะทำให้ยาเหล่านี้เพิ่มมากขึ้นในรูปแบบอิสระ (free-form) ผลจากการใช้ valproic acid ร่วมกับยา carbamazepine นั้นพบว่า ระดับ active metabolites ของ carbamazepine คือ 10-11 epoxide จะเพิ่มขึ้นจากการที่ valproic acid ไปยับยั้ง epoxide hydrolase

ส่วนยาอื่นๆ ได้แก่ oxcarbazepine ซึ่งมีคุณสมบัติยับยั้ง isoenzyme CYP2C19 อย่างอ่อน (weak inhibitor) ถ้าใช้ในขนาดสูงเช่น 1,800 มก. ต่อวัน ร่วมกับ phenytoin ก็อาจจะทำให้ระดับยา phenytoin เพิ่มขึ้นได้ถึงร้อยละ 40 ยา topiramate ซึ่งมีคุณสมบัติยับยั้ง isoenzyme CYP2C19 เช่นกันอาจจะทำให้ระดับยา phenytoin เพิ่มขึ้นได้ถึงแม้ว่าจะอาจไม่มีผลต่อผู้ป่วยมากนัก

ข้อแนะนำในการใช้ยากันชักหลายชนิดร่วมกัน

การใช้ยากันชักร่วมกันนั้นอาจจะมีผลทั้งในด้านเสริมฤทธิ์กันทำให้ควบคุมอาการชักได้ดีขึ้นเกิดผลดีต่อผู้ป่วย ในขณะที่เดียวกับการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา อาจจะทำให้ภาวะเป็นพิษจากยา หรือทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ดังนั้นแพทย์จึงต้องพิจารณาระหว่างการให้ยาชนิดเดียวหรือหลายชนิดในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชัก หลักการง่าย ๆ ที่อาจจะพิจารณาคือ เมื่อจะใช้ยามากกว่า 1 ชนิดในการรักษาโรคลมชักต้องมั่นใจว่าถึงจุดที่จำเป็นแล้ว และเมื่อจะเลือกยาใดๆ ให้พิจารณาคุณสมบัติทั้งด้าน pharmacokinetics และ pharmacodynamics ของยาที่จะใช้ นอกเหนือไปจากปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยานั้นๆ ประกอบเสมอ และเมื่อเริ่มให้ยาชนิดที่ 2 แล้วต้องติดตามผู้ป่วยใกล้ชิด ในกรณีที่คาดว่าอาจจะเกิดผลจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาได้จะต้องให้คำแนะนำผู้ป่วยให้รับทราบล่วงหน้า การตรวจวัดระดับยาที่เกี่ยวข้องนั้นอาจจะต้องทำในกรณีที่จำเป็นซึ่งจะช่วยให้การดูแลผู้ป่วยได้ดีขึ้น ไม่ควรมุงหวังที่จะควบคุมอาการชักโดยการปรับเพิ่มยาที่ใช้เป็นชนิดที่ 2 อย่างรวดเร็วเพราะอาจจะทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่อาจจะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้

ตารางที่ 1 การเปลี่ยนแปลงระดับยากันชักที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ก่อนเมื่อให้ยาชนิดอื่นเพิ่ม

AED added	Re-eaistgh AED												
	PB	PHT	ETS	CBZ	VPA	OXC	LTG	GBP	TPM	TGB	LEV	ZNS	VGB
PB	-	PHT ↓	ETS	CBZ ↓	VPA ↓	H-OXC ↓	LTG ↓	↔	TPM ↓	TGB ↓	↔	ZNS ↓	↔
PHT	PB ↑	-	ETS	CBZ ↓	VPA ↓	H-OXC ↓	LTG ↓	↔	TPM ↓	TGB ↓	↔	ZNS ↓	↔
ETS	↔	↔	-	↔	VPA ↓	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
CBZ	↔	PHT ↓	ETS	-	VPA ↓	H-OXC ↓	LTG ↓	↔	TPM ↓	TGB ↓	↔	ZNS ↓	NE
VPA	PB ↑	PHT ↓	ETS ↓	CBZ-E ↑	-	↔	LTG ↑	↔	TPM ↓	↔	↔	↔	NE
OXC	PB ↑	PHT ↑	?	CBZ ↓	↔	-	LTG	NE	?	?	NE	?	NE
LTG	↔	↔	NE	↔	↔	NE	-	NE	NE	NE	↔	↔	NE
GBP	↔	↔	NE	↔	↔	NE	NE	-	NE	NE	↔	↔	NE
TPM	↔	PHT ↑	NE	↔	VPA ↓	?	?	NE	-	?	NE	?	NE
TGB	↔	↔	NE	↔	↔	NE	NE	NE	-	NE	NE	NE	NE
LEV	↔	↔	NE	↔	↔	NE	↔	↔	NE	NE	-	NE	NE
ZNS	↔	↔	NE	CBZ ↓	↔	?	↔	NE	NE	NE	NE	-	NE
VGB	PB ↓	PHT ↓	NE	CBZ ↑	↔	?	↔	NE	NE	NE	NE	NE	NE

↔ = no change, ↑ = minor increase, ↓ = minor decreased, ↑↑ = significant increased, ↓↓ = significant decreased, ? = unknown

ปฏิกิริยาระหว่างยากันชักกับยากันชักอื่น

ในปัจจุบันนี้ยากันชักนอกจากใช้รักษาโรคลมชักแล้ว มีการนำยากันชักมาใช้ในการรักษาโรคอื่น ๆ อีกหลายโรค เช่น ใช้ topiramate ในโรคปวดศีรษะไมเกรน ใช้ valproic acid ในโรคจิตเวชชนิด bipolar disorder และโรคลมสมองเสื่อม ยา gabapentin ในอาการปวดจากปลายประสาท (neuropathic pain) เป็นต้น นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคลมชักหลายคนโดยเฉพาะผู้สูงอายุอาจป่วยจากโรคอื่น ๆ ที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาดังนั้น จึงมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากันชักกับยาอื่น ๆ ได้มากขึ้น ตารางที่ 2 และ 3 แสดงผลของยาอื่นที่จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับยากันชัก

ตารางที่ 2 ยาที่ทำให้ระดับยากันชักที่ได้รับอยู่เดิมมีระดับยาเพิ่มขึ้น

ยากันชักที่ได้รับผลกระทบ	ยาที่ทำให้เกิดผลต่อยากันชักที่ได้รับอยู่
Carbamazepine	Antiepileptic drugs: Felbamate 1, valproic acid 1, valpromide 1 Antidepressants: Fluoxetine, fluvoxamine, nefazodone, viloxazine Antimicrobials: Clarithromycin, erythromycin, fluconazole, isoniazid, ketoconazole, metronidazole, nifedipine, rifampin, trimethoprim-sulfamethoxazole, trospium chloride Miscellaneous: Cimetidine, danazol, dextropropoxyphene, diltiazem, risperidone, quetiapine 1, ticlopidine, verapamil
Ethosuximide	Antimicrobials: Isoniazid
Lamotrigine	Antiepileptic drugs: Valproic acid Antidepressants: Sertraline
Phenobarbital	Antiepileptic drugs: Felbamate, phenytoin, sulthiame, valproic acid Antimicrobials: Chloramphenicol Miscellaneous: Dextropropoxyphene
Phenytoin	Antiepileptic drugs: Felbamate, oxcarbazepine, sulthiame, valproic acid 2 Antidepressants: Fluoxetine, fluvoxamine, imipramine, sertraline, trazodone, viloxazine Antimicrobials: Chloramphenicol, fluconazole, isoniazid, miconazole, sulfaphenazole Antiepileptic drugs: Doxifluoridine, fluorouracil, lam oxifen, UFT Miscellaneous: Allopurinol, amiodarone, azapropazone, cim etidine, chlorpheniramine, dextropropoxyphene, diltiazem, disulfiram, om eprazole, phenylbutazone, sunitinipyrzazone tacrolimus, ticlopidine, tolbutamide
Valproic acid	Antiepileptic drugs: Felbamate Antidepressants: Sertraline Antimicrobials: Isoniazid Miscellaneous: Cimetidine

ตารางที่ 3 ยาที่ระดับยาอาจลดลง ถ้าได้รับยากันชักในกลุ่มเหี่ยวนำจำแนกตามกลุ่มยา

กลุ่มยาที่ได้รับจากยากันชัก	ตัวอย่างยาร่วมอยู่ในกลุ่มนี้
Antidepressants	Amitriptyline, bupropion, citalopram, clomipramine, desipramine, desmethylclomipramine, doxepin, imipramine, mianserin, mirtazepine, nefazodone, norfipriptyline, paroxetine, protriptyline
Antimicrobials	Albendazole, doxycycline, griseofulvin, indinavir, itraconazole, metronidazole, praziquantel
Antineoplastic drugs	9-aminocamptothecin, busulfan, cyclophosphamide, etoposide, ifosfamide, irinotecan, methotrexate, nitrosoureas, paclitaxel, procarbazine, tamoxifen, teniposide, thiopeta, topotecan, vinca alkaloids
Antipsychotic drugs	Chlorpromazine, clozapine, haloperidol, mesoridazine (active metabolite of thioridazine), olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone
Benzodiazepines	Alprazolam, clobazam, clonazepam, desmethyldiazepam, diazepam, midazolam
Cardiovascular drugs	Aiprenolol, amiodarone, atorvastatin, dicoumarol, digoxin, disopyramide, felodipine, metoprolol, maxilefine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, propranolol, quinidine, simvastatin, verapamil, warfarin
Immunosuppressants	Cyclosporin A, sirolimus, tacrolimus
Steroids	Cortisol, dexamethasone, hydrocortisone, methylprednisolone, prednisolone, prednisolone, steroid oral contraceptives
Miscellaneous	Fenflanyl, metadone, metyrapone, misonidazole, paracetamol, pethidine, theophylline, thyroxine, vecuronium (and some other nondepolarizing neuromuscular blocking agents)

ในที่นี้จะสรุปถึงปฏิกริยาระหว่างยากันชักกับยาอื่นๆ โดยสังเขปจัดเป็นกลุ่มยาดังนี้คือ

1. ยาด้านเชื้อวัณโรค ยา Isoniazid จะยับยั้งกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาหลายชนิดเช่น carbamazepine phenytoin และ valproic acid ทำให้ระดับยากันชักกลุ่มนี้สูงขึ้น เกิดภาวะพิษจากยาได้ แต่ rifampicin จะมีผลตรงกันข้ามทำให้ระดับยากันชัก กลุ่มนี้ และ lamotrigine ลดลง เมื่อมีการใช้ rifampicin ร่วมกับ isoniazid ยา rifampicin จะช่วยต้านผลจากยา isoniazid ทำให้ระดับยาไม่เปลี่ยนแปลงมาก

2. กลุ่มยา Macrolides ยากลุ่มนี้โดยเฉพาะ erythromycin, clarithromycin และ troleanandomycin จะมีผลยับยั้งการทำงานของ isoenzyme CYP3A4 ทำให้ระดับยา carbamazepine เพิ่มขึ้น ยาในกลุ่มนี้ที่ไม่มีปฏิกริยากับ carbamazepine เลยได้แก่ azithromycin, spiramycin, roxithromycin และ dirithromycin

3. Antiparasitic และ antiprotozoa drugs มีการใช้ praziquantel และ albendazole ในผู้ป่วยที่ชักจากโรค neurocysticercosis ซึ่งยากันชักเช่น carbamazepine และ phenytoin จะเร่งการเปลี่ยนแปลงยา (first pass metabolism) ของ praziquantel ทำให้ระดับยาต่ำลงได้ถึงร้อยละ 70 และ 90 ตามลำดับ ส่วน albendazole นั้นพบว่า phenytoin, carbamazepine และ phenobarbital เพิ่มการเปลี่ยนแปลงยา albendazole ผ่าน CYP3A4 ซึ่งทำให้ระดับยา albendazole ลดลงได้ถึงร้อยละ 50-60 กรณี metronidazole นั้นขบวนการเปลี่ยนแปลงยาจะเพิ่มขึ้นถ้าให้ยากันชักในกลุ่ม enzyme inducer ร่วมด้วยทำให้ระดับยาต่ำลงส่งผลให้การรักษาไม่ได้ผล ในทางตรงกันข้าม metronidazole จะทำให้ระดับยาในกลุ่มนี้เช่น carbamazepine เพิ่มขึ้น

4. ยาด้านไวรัส ผู้ป่วยที่เป็น HIV ที่ใช้ยา เช่น nevirapine, efavirenz, delavirdine, indinavir, ritonavir และ saquinavir ซึ่งเปลี่ยนแปลงโดย CYP3A4 เมื่อใช้ยากันชักที่มีผลต่อ isoenzyme นี้ เช่น phenytoin carbamazepine และ phenobarbital จะทำให้ระดับยาด้านไวรัสต่างๆ เหล่านี้ลดต่ำลง จึงต้องเพิ่มขนาดยา ถ้าผู้ป่วยต้องรับยากันชักเหล่านี้ต่อเนื่อง ในทางกลับกัน ยาเช่น nevirapine และ efavirenz จะเพิ่มระดับยา carbamazepine ได้ถึง 2-3 เท่าตัว เนื่องจากปัญหาปฏิกริยาระหว่างยาเช่นนี้ การเลือกยากันชักที่ไม่มีผลต่อ CYP3A4 ได้แก่ lamotrigine หรือ levetiracetam อาจจะเหมาะสมกว่า (ถ้าไม่ต้องคำนึงถึงราคา)

5. ยาด้านมะเร็ง ยากันชักในกลุ่มเหี่ยวนำจะเร่งการเปลี่ยนแปลงของยาหลักที่ใช้ในการรักษาเช่น cyclophosphamide, ifosfamide, busulfan, teniposide, etoposide, paclitaxel methotrexate และกลุ่ม vinca alkaloids ตัวอย่างที่เห็นชัดเจนคือกรณีผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute lymphoblastic leukemia ที่ได้รับการรักษาด้วยยาซึ่งประกอบด้วย teniposide และ methotrexate ร่วมกับยากันชักในกลุ่มเหี่ยวนำ จะมีโอกาสกลับเป็นโรคใหม่มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ยากันชัก 2.7 เท่า ส่วนผลของยาด้านมะเร็งเช่น carmustine ที่มีต่อยากันชัก ถ้าใช้ในรูปแบบยาเดี่ยวหรือร่วมกับ etoposide หรือ cisplatin จะทำให้ระดับยา phenytoin ลดลงได้มาก ซึ่งอาจจะต้องเพิ่มขนาดยา phenytoin อีกครึ่งเท่าของที่ได้รับอยู่ก่อน cisplatin สามารถทำให้ระดับยา carbamazepine และ valproic acid ลดลงได้ methotrexate สามารถทำให้ระดับ valproic acid ลดต่ำลงเช่นกัน ดังนั้น ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ต้องติดตามประเมินอาการใกล้ชิด และปรับยาให้เหมาะสมตามช่วงระยะการรักษา

6. Oral anticoagulants ยากลุ่มเหี่ยวนำ จะทำให้ ระดับของ warfarin

และ dicoumarol เพิ่มขึ้นผ่านทาง isoenzyme CYP2C9 ในช่วงแรกที่ได้รับยา 2 กลุ่มนี้ควบคุมกัน INR (International normalized ratio) จะเปลี่ยนแปลงเร็ว แต่ต่อมา ระดับยา warfarin จะลดต่ำลง ทำให้ INR ล้นลง ต้องปรับขนาด warfarin ใหม่ให้เหมาะสม สำหรับยาอื่นๆ เช่น oxcarbazepine (900 มก.ต่อวัน) levetiracetam (2000 มก.ต่อวัน) และ tiagabine (12 มก.ต่อวัน) ไม่มีผลต่อ pharmacokinetics ของ warfarin ในขณะที่ dicoumarol จะทำให้ระดับยา phenytoin และ carbamazepine เพิ่มขึ้น โดยทั่วไปแล้วถ้าผู้ป่วยได้รับยากันชักเหี่ยวนำ และมีความจำเป็นต้องปรับขนาดยากันชัก ให้ติดตามอาการ ระดับยากันชักและ INR ด้วยเสมอ

7. ยาลดความดันโลหิต ยากันชักกลุ่มเหี่ยวนำ จะทำให้ระดับยาในกลุ่ม beta-adrenoceptor blocking agents เช่น propranolol metoprolol alprenolol, ยาในกลุ่ม dihydropyridine calcium channel antagonists เช่น nifedipine nimodipine และ nisoldipine, และ verapamil ลดลง ในทางกลับกัน verapamil จะยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของ carbamazepine ทำให้เกิดพิษจากยาที่สูงเกินระดับการรักษาได้ diltiazem จะทำให้ระดับยา phenytoin และ carbamazepine ลดลงได้

8. ยาลดไขมัน ผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักในกลุ่มเหี่ยวนำ จะทำให้การกำจัดยา atorvastatin lovastatin และ simvastatin ผ่าน isoenzyme CYP3A4 เร็วขึ้น ขณะที่ยา fluvastatin จะถูกเปลี่ยนแปลงเร็วขึ้นผ่าน isoenzyme CYP2C9

9. Psychotropic drugs เนื่องจากผู้ป่วยโรคลมชักส่วนหนึ่งจะมีปัญหาทางจิตร่วมด้วย จึงมักหลีกเลี่ยงไม่ได้ที่จะต้องให้ยา antidepressant ยา antipsychotic ยา anxiolytic drugs หรือ antimanic drugs ร่วมด้วย

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ antidepressant ที่ได้รับยากันชักกลุ่มเหี่ยวนำ จะทำให้ระดับยา antidepressant โดยเฉพาะกลุ่มดั้งเดิมลดลง ยาเหล่านี้ได้แก่ กลุ่ม tricyclic antidepressants (amitriptyline, imipramine, desipramine, clomipramine, desmethylclomipramine, doxepin) ส่วนยาใหม่เช่น bupropion อาจจะมีระดับยาตกลงบ้างในผู้ป่วยบางคนต้องได้รับการปรับเพิ่มยา แต่อื่น เช่น nefazodone, citalopram, paroxetine หรือ normifensine จะไม่เปลี่ยนแปลงมากนัก สำหรับ valproic acid ทำให้การเปลี่ยนแปลงยา amitriptyline, imipramine, clomipramine, และ paroxetine น้อยลง อาจจะทำให้เกิดอาการพิษของยากันชักนี้ได้ในด้านของผลจากยากันชัก antidepressant ต่อยากันชักนั้น ยาเช่น fluoxetine, sertraline, fluvoxamine หรือ imipramine อาจยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของยากันชัก phenytoin ส่วน sertraline จะทำให้ระดับยา lamotrigine และ valproic acid เพิ่มขึ้นเป็นต้น

การใช้ยากันชัก antipsychotic ปฏิกริยาระหว่างยาเกิดเช่นเดียวกับยากันชัก antidepressant ผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักในกลุ่มเหี่ยวนำทำให้ระดับยา antipsychotic ต่ำลง อาจจะต้องเพิ่มขนาดยาและต้องประเมินผลข้างเคียงจากยาอย่างใกล้ชิด ส่วน valproic acid มีผลต่อยากลุ่มนี้ น้อยมาก ผลของยากันชัก antipsychotic ต่อยากันชักนั้น น้อยมาก ยา risperidone อาจจะทำให้ระดับ carbamazepine เพิ่มได้อีกร้อยละ 20 จากระดับเดิม มีรายงานพบว่า thioridazine และ chlorpromazine อาจจะทำให้เกิดภาวะพิษจากยา phenytoin เพราะระดับสูงเกินขนาด

10. ฮอรัโมนเพศ ที่สำคัญคือ ยาคุมกำเนิด (oral contraceptive drugs) การให้ยากันชัก carbamazepine, phenytoin, phenobarbital หรือ oxcarbazepine จะทำให้กระบวนการเปลี่ยนแปลงของยา เกิดเร็วขึ้นทำให้คุมกำเนิดไม่ได้ผล สำหรับยา topiramate ขนาดที่รับประทานต่ำกว่า 200 มก.ต่อวันมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ ยาคุมกำเนิด น้อยมาก โดยทั่วไปแนะนำให้ผู้ป่วยที่รับประทานยากันชักนี้ถ้าต้องการคุมกำเนิดด้วยยาใช้ยาที่มีส่วนผสมของ ethinylestradiol 50 มก. ในกรณีที่ มี breakthrough bleeding ให้เพิ่มปริมาณยาเป็น 75-100 มก. สำหรับ danazol นั้นใช้ในการรักษา endometriosis จะยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของ carbamazepine ทำให้ระดับยา เพิ่มขึ้นได้เท่าตัว จึงต้องปรับลดขนาดยา carbamazepine ที่รับประทานอยู่

References

1. Patsalos PN, Froscher W, Pitsani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43:365-385.
2. Perucca E. Clinical relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Brit J Clin Pharmacol* 2005; 61: 246-55.
3. Patsalos PN, Perucca E. Clinical important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2:347-56.
4. Patsalos PN, Perucca E. Clinical important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2:473-81.

Special Article:

Value of routine screening for bone demineralization in an urban population of patients with epilepsy

(โดย Fed Lado, Rebecca Spiegel, Jonathan H. Masur, Alex Boro, Sheryl R. Haut)

ผ.ศ. คณิตพงษ์ ปรามพาล

ยากันชักส่งผลทำให้มวลกระดูกลดลง จากการรักษาที่ผ่านมาทั้งการศึกษาในผู้ป่วย institutionalised และ ambulatory การลดลงของมวลกระดูกเกิดขึ้นตั้งแต่เริ่มปรับยาไปไม่นานและจะลดลง ไปเรื่อยๆ โดยผู้ป่วยอาจจะไม่มีอาการในระยะแรกๆ แต่เมื่อลดลงมากขึ้นจะทำให้กระดูกหักได้ จากการรักษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยที่เป็นลมชักจะมีการหักของกระดูกมากกว่าคนทั่วไปถึง 5 เท่า เมื่อมีการหักของกระดูกจะมีภาวะทุพพลภาพและอัตราการเสียชีวิตที่สูง

การศึกษานี้มีเป้าหมาย 2 อย่างคือ ประโยชน์ของการ screening มวลกระดูกในผู้ป่วยลมชักทุกคนที่ได้รับยากันชัก ว่ามีความชุกของการลดลงของมวลกระดูกเท่าไรและหาปัจจัยเสี่ยงของความผิดปกติของมวลกระดูก

วิธีการวิจัย

เป็นการศึกษาแบบ cross-sectional โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี

สถาบันที่ผู้วิจัยอยู่จะมีการตรวจหามวลกระดูกเป็น routine ทุกรายเมื่อผู้ป่วยได้รับยากันชัก นานมากกว่า 3 ปี และเมื่อพบว่ามีความผิดปกติจะตรวจซ้ำอีก 2 ปี แต่ถ้าปกติจะมีการตรวจซ้ำอีก 8 ปี มีการเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและประวัติที่เกี่ยวข้องกับการชักรวมทั้งการรักษา

การวัดมวลกระดูกจะใช้ DXA ตำแหน่งที่ตรวจได้แก่ lumbar spine, femoral, forearm

สถิติที่ใช้ได้แก่ Fisher's exact test, Student's t-test, และ Wilcoxon rank sum test ในการวัดความสัมพันธ์ระหว่างการลดลงของมวลกระดูกและตัวแปรต่างๆ

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทั้งหมด 130 คนอายุตั้งแต่ 21 ถึง 86 ปี

ตารางที่ 1

แสดงลักษณะทั่วไปของประชากร

Table 1. Demographic characteristics of the study population

Total number of subjects	130
Mean age (\pm S.D.)	43.5 (\pm 12.5)
Mean years on AED treatment (\pm S.D.)	25.8 (\pm 14.7)
Female sex	67 (52%)
Postmenopausal	19 (28%)
Assistance required for ambulation	7 (5%)

ความชุกของมวลกระดูกที่ผิดปกติ

พบ osteopenia 39% และ osteoporosis 16% และค่า T-scores จะลดลงตามอายุที่มากขึ้นนอกจากนั้นพบว่า Z scores น้อยกว่า -2 มี 15%

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้มวลกระดูกลดลงได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน การที่ได้รับยากันชักเป็นเวลานาน ผู้หญิงที่ได้รับยา phenytoin หรือ phenobarbital ตารางที่ 2 แสดง OR

ตารางที่ 2

Additional markers for reduced bone mineralization

Risk factor for BMD reduction OR 95% confidence interval		
Menopause	7.5	1.9-29
History of phenobarbital use	2.6	1.07-6.07
Duration of AED therapy > 25 years	2.1	1.06-4.50

สรุป

จากการศึกษาภาวะกระดูกพรุนมีความชุกค่อนข้างสูงในผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักในระยะยาวดังนั้น ควรทำการตรวจมวลกระดูกในผู้ป่วยลมชักในกลุ่มเสี่ยงดังกล่าว

Current practices and Quizzes

ประจำฉบับ เดือน ต.ค.-ธ.ค. 2551

พญ. อภาศิริ ลุสวัสดิ์

โจทย์ A

เด็กชายอายุ 3 ปี

อาการสำคัญ-ประวัติปัจจุบัน

ชักครั้งแรกตั้งแต่อายุ 3 เดือน ลักษณะแขนขาเกร็ง 30 นาที ร่วมกับไข้ เคยตรวจน้ำไขสันหลังแล้วปกติ หลังจากนั้นเวลามีไข้จะชักเกร็งกระตุกค่อนข้างนาน กินยากันชักมาตลอด แต่ยังมีอาการชักเวลามีไข้ เคยตรวจคลื่นสมองพบความผิดปกติ

ตั้งแต่อายุ 1 ปี เริ่มมีอาการชักแบบสะดุ้งกระตุกเป็นจังหวะวันละ 10 ครั้ง บางครั้งเกร็งกระตุกทั้งตัว กินยากันชักไม่ดีขึ้น

ประวัติคลอด

ผ่าคลอดเนื่องจากท่อน้ำนม และปากมดลูกไม่เปิด น้ำหนักแรกคลอด 2,900 กรัม ไม่มีปัญหาาก่อนคลอดและระหว่างคลอด 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

- 1 จงให้การวินิจฉัยชนิดของลักษณะอาการชัก
- 2 จงบอก epileptic syndrome ของผู้ป่วยรายนี้

เฉลย Current practices and Quizzes

ฉบับ เดือน ก.ค.-ก.ย. 2551

น.พ. รังสรรค์ ชัยเสวีกุล

โจทย์ A

นักศึกษาวิทยาลัยหญิง อายุ 21 ปี มีอาการชักตั้งแต่อายุ 14 ปี ลักษณะอาการชักส่วนใหญ่จะเป็นอาการเหม่อลอยไม่รู้สีกตัว บางครั้งมีอาการเตือนคือรู้สึกแปลกๆ บรรยายไม่ถูก นานๆ ครั้งจะมีอาการเกร็งกระตุกทั้งตัว ระยะ 3-4 ปีแรกชักปีละ 2-3 ครั้ง ยังไม่ไปรักษา ต่อมาชักปีละ 6-7 ครั้ง จึงเริ่มรับการรักษาที่โรงพยาบาลที่มีสิทธิประกันสุขภาพแห่งชาติด้วย phenytoin วันละ 300 mg แต่ก็ยังมีอาการชักปีละ 6-7 ครั้งเช่นเดิม คลอดปกติ ไม่เคยประสบอุบัติเหตุ ไม่เคยเป็นสมองหรือเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ไม่เคยมีประวัติชักจากไข้ ไม่มีประวัติโรคลมชักในครอบครัว ผลการเรียนปานกลาง ต่อมามีอาการชักถี่ขึ้น จนกระทั่ง 2 ปีหลังมีอาการชักเกือบทุกเดือน ความจำเลวลงและผลการเรียนเริ่มตกต่ำ จึงส่งต่อมารักษาที่โรงเรียนแพทย์ ตรวจร่างกายพบ mild degree gum hypertrophy, hirsutism, impaired short-term memory อื่นๆ ปกติ review CT scan of brain without contrast enhancement เมื่อ 3 ปีก่อน ไม่พบความผิดปกติใดๆ ส่งตรวจ electroencephalography (EEG) พบ normal electroencephalographic activity, no epileptiform discharge or abnormal pattern ได้เพิ่ม phenytoin เป็น 350 mg/d มีอาการ dizziness และยังมี complex partial seizure (CPZ) เดือนละ 0-1 ครั้ง จึงเปลี่ยนเป็น sodium valproate (VPA) ปรับขนาดจนถึงวันละ 2,000 mg ยังมี CPZ เดือนละ 0-1 ครั้ง ความจำเลวลงมาก จนสอบตกบางวิชา ได้ให้ carbamazepine (CBZ) ร่วมไปกับ VPA ปรับขนาดจนถึง CBZ 1,600 mg/d และ VPA 2,000 mg/d ยังคงมี CPZ เดือนละ 0-1 ครั้ง ตรวจร่างกายพบ impaired short-term memory อื่นๆ ปกติ

คำถาม จงให้การวินิจฉัยประเภทของโรคลมชัก

คำตอบ ผู้ป่วยมีอาการชัก 3 ชนิด ได้แก่ ชนิดที่หนึ่งคืออาการเตือน “รู้สึกแปลกๆ บรรยายไม่ถูก” จัดเป็น simple partial sensory seizure ชนิดที่สองคืออาการเหม่อลอยไม่รู้สีกตัวจัดเป็น complex partial seizure และชนิดที่สามคืออาการเกร็งกระตุกทั้งตัว จัดเป็น secondarily generalized tonic-clonic seizure แม้ว่าผลการตรวจ EEG จะปกติ แต่ลักษณะอาการชักที่เป็น partial seizures ดังกล่าวจึงจัดว่าผู้ป่วยเป็นโรคลมชักประเภท localization-related epilepsy

แม้ว่าตรวจร่างกายจะพบ impaired short-term memory แต่ไม่มี other neurological deficit ไม่มีประวัติสนับสนุนว่าเป็นโรคสมองใดๆ และ CT scan of brain ปกติ จึงไม่สามารถระบุว่าเป็นโรคลมชักที่พบสาเหตุ (symptomatic epilepsy) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยเป็น difficult to treat epilepsy จึงน่าจะเป็น cryptogenic epilepsy มากกว่า idiopathic epilepsy ถ้าเลือกส่งตรวจเพิ่มเติมที่เหมาะสมอาจพบสาเหตุของโรคลมชักได้

คำถาม ควรส่งตรวจอะไรเพิ่มเติม

คำตอบ เนื่องจากผู้ป่วยยังมีอาการชักทั้งๆ ที่ได้รับการรักษาด้วย polytherapy antiepileptic drugs (AED) ที่เหมาะสมแล้ว กล่าวคือ CBZ และ VPA ยาทั้งสองชนิดนี้ มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชักชนิด partial seizure และ generalized tonic-clonic seizure ได้ดี ขนาดของยาที่ให้ก็สูงมากแล้ว และยาสองชนิดนี้มี mode of action ต่างกันจึงเสริมประสิทธิภาพในการคุมชัก และไม่มี drug to drug interaction เนื่องจาก VPA เป็น liver enzyme inhibitor ไม่เร่งการกำจัด CBZ ด้วยเหตุผลดังกล่าวจึงควรส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของ difficult to treat epilepsy ได้แก่

- Drug compliance โดยการสอบถามผู้ใกล้ชิดเรื่องการรับประทานยา และอาจพิจารณาส่งตรวจระดับยาในเลือด
- Drug level เนื่องจากผู้ป่วยอาจมี drug metabolism ไม่เหมือนคนทั่วไป โดยอาจจะเร็วกว่าปกติทำให้ระดับยาในเลือดต่ำกว่าปกติ
- สาเหตุของโรคลมชัก

แม้จะเคยตรวจ CT scan of brain มาแล้ว แต่เป็น non-contrast CT scan ผู้ป่วยอาจมี isodensity tumour หรือ arteriovenous malformation หรือ small brain lesion ที่ตรวจไม่พบด้วย CT scan เช่น cortical dysgenesis จึงควรส่งตรวจด้วย MRI ที่เป็น epilepsy protocol ที่ตรวจละเอียดขึ้นกว่าปกติในกรณีนี้ที่สงสัยว่าอาจจะเป็น psychogenic non-epileptic attack disorder (NEAD) หรือมีทั้ง NEAD และ epilepsy ควรส่งตรวจ video-EEG monitoring

คำถาม ควรให้การรักษายังไง

คำตอบ แนวทางการรักษาจะขึ้นอยู่กับผลการส่งตรวจเพิ่มเติม ผู้ป่วยท่านนี้ได้รับการส่งตรวจเพิ่มเติม ได้แก่

1. Drug level พบว่า CBZ และ VPA อยู่ในระดับ therapeutic level
2. Sleep deprived EEG พบ normal electroencephalographic activity, no epileptiform discharge or abnormal pattern
3. MRI brain with gadolinium enhancement, epilepsy protocol พบ tumour at left medial temporal lobe

ผู้ป่วยจึงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น left medial temporal lobe tumour with symptomatic localization-related epilepsy สาเหตุที่ difficult to treat จึงน่าจะเกิดจาก brain tumour จึงพิจารณาให้ CBZ และ VPA ต่อไป และส่งผ่าตัด

ผลการผ่าตัด total tumour removal เป็น dysembryoplastic neuroepithelial tumour (DNT) หลังผ่าตัดแล้วได้ลดอาการเหลือ VPA ชนิดเดียวก็สามารถคุมชักได้ แต่ไม่สามารถหยุดยาเพราะเกิดอาการชัก CPZ หลังหยุดยายังคงมี impaired short-term memory สามารถเรียนจนจบและได้งานทำในที่สุด

Q คำถาม

ควรให้การคุมกำเนิดชั่วคราวในหญิงที่เป็นโรคลมชักที่รักษาด้วยยากันชักอย่างไร

A คำตอบ

หลักในการคุมกำเนิดชั่วคราวในหญิงที่เป็นโรคลมชักที่รักษาด้วยยากันชัก ได้แก่

1. เพื่อให้การคุมกำเนิดมีประสิทธิภาพมากขึ้น ควรคุมกำเนิดทั้งหญิงที่เป็นโรคลมชักและคู่ครองฝ่ายชาย
2. เพื่อหลีกเลี่ยง drug interaction ระหว่างยากคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนและยากันชัก ควรเลือกคุมกำเนิดด้วย barrier เช่น condom
3. การคุมกำเนิดโดยวิธีธรรมชาติ เช่น นับวันไข่ตก หลังภายนอก มีโอกาสพลาดสูงมาก ไม่แนะนำให้ใช้
4. เนื่องจากฮอร์โมนคุมกำเนิดจะถูกทำลายด้วย liver cytochrome enzyme system จึงอาจมี drug interaction กับยากันชักที่เป็น liver enzyme inducer ได้แก่ phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, topiramate ขนาดมากกว่าวันละ 200 มก. และยาที่เพิ่ม sex hormone binding globulin ได้แก่ oxcarbazepine ขนาดมากกว่าวันละ 1,200 มก. จะลด free form ของฮอร์โมนคุมกำเนิดลง ถ้าเลือกคุมกำเนิดด้วยฮอร์โมนในหญิงที่เป็นโรคลมชัก มีหลักการดังนี้

- 4.1 ควรเลือกให้ยากันชักที่เป็น liver enzyme inhibitor หรือ neutralizer
- 4.2 ถ้าจำเป็นต้องให้ยากันชักที่เป็น liver enzyme inducer
 - 4.2.1 ถ้าเลือกยาเม็ดคุมกำเนิด ควรเลือกชนิดที่มีส่วนผสมเอสโตรเจนวันละ 50 ไมโครกรัม ยาเม็ดคุมกำเนิดที่ใช้ในปัจจุบันมักจะมีส่วนผสมเอสโตรเจนเม็ดละ 30-35 ไมโครกรัม จึงอาจได้รับประทานวันละ 2 เม็ด โดยรับประทานยาจาก 2 แผงไปพร้อมๆ กันทุกวัน
 - 4.2.2 ถ้าเลือกคุมกำเนิดด้วยฮอร์โมนชนิดฉีด ควรฉีดถี่ขึ้นเป็นทุก 10 สัปดาห์
 - 4.2.3 ถ้าเลือกคุมกำเนิดด้วยการสอดใส่ห่วงอนามัยไว้ในโพรงมดลูก ควรเลือกใช้ประเภทที่ไม่มีฮอร์โมน ไม่แนะนำให้เลือกใช้ชนิดที่มีฮอร์โมนเนื่องจากระดับฮอร์โมนที่ช่วยในการคุมกำเนิดอาจจะไม่เพียงพอ

- 4.2.4 ไม่แนะนำให้ใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิดชนิดฝังใต้ผิวหนังเนื่องจากระดับฮอร์โมนที่ช่วยในการคุมกำเนิดอาจจะไม่เพียงพอ

Q คำถาม

ควรเลือก combination antiepileptic drugs อย่างไร

A คำตอบ

เมื่อได้เลือกยากันชักอย่างเหมาะสมกับประเภทของโรคลมชักหรือครอบครัวอาการชักทุกประเภทของผู้ป่วย และได้บริหารยาอย่างถูกต้องแล้ว ยังไม่สามารถควบคุมอาการชักด้วย monotherapy ตั้งแต่ 2-3 ชนิดขึ้นไป จึงพิจารณารักษาด้วย polytherapy โดยมีหลักการเลือก combination of antiepileptic drugs อย่างมีเหตุผลทางการแพทย์ หรือที่เรียกว่า rational polytherapy ที่สำคัญดังนี้

1. เลือกยาที่มีประสิทธิภาพตรงกับประเภทของโรคลมชักหรือครอบครัวอาการชักทุกประเภท และไม่กระตุ้นอาการชักบางชนิดขึ้น
2. เลือกยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน เพื่อจะได้เสริมฤทธิ์ควบคุมอาการชักซึ่งกันและกัน
3. คำนึงถึง drug interaction กล่าวคือ ไม่ควรให้ยาที่เป็น liver enzyme inducer ร่วมกัน เพราะยาที่เป็น liver enzyme inducer จะไปส่งเสริมการทำลายยาอีกชนิดหนึ่งทำให้ระดับของ active metabolite ลดลง โดยที่ toxic metabolite อาจไม่ลดลง
4. การให้ยาที่เป็น liver enzyme inhibitor ร่วมกับยาอื่น อาจลดการทำลาย active metabolite และ toxic metabolite ของยาอื่นที่มี metabolism โดยตับลง จึงอาจต้องปรับขนาดยาอื่นลงเพื่อลดผลข้างเคียง
5. หลีกเลี่ยงการให้ยาที่จับกับโปรตีนสูงร่วมกัน เพราะจะทำให้การปรับขนาดยากขึ้น
6. เลือกยาที่มีผลข้างเคียงไม่เหมือนกัน ถ้าเลือกยาที่มีผลข้างเคียงตรงกัน ผลข้างเคียงจะรุนแรงมากยิ่งขึ้น อาจทำให้ผู้ป่วยทนรับยาไม่ได้
7. หลีกเลี่ยงหรือให้ระวังยาที่อาจเสริมฤทธิ์ผลข้างเคียงกันและกัน เช่น การให้ lamotrigine add-on sodium valproate จะเพิ่มความเสี่ยงการเกิด rash หรือ Steven Johnson's syndrome ถ้าจำเป็นต้องใช้ จะต้อง titrate ขนาดยา lamotrigine อย่างช้าๆ



EPILEPSY DIGEST

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

October-December, 2008

สนับสนุนการจัดพิมพ์โดย



รายนามคณะบรรณาธิการ Epilepsy Digest

บรรณาธิการ

นพ.ชาครินทร์ ฌ บางช้าง

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

นพ.สุรชัย ลิขสิทธิ์วัฒนกุล

คณะบรรณาธิการ

นพ. รังสรรค์ ชัยเสวิกุล

พญ. กนกวรรณ บุญญพิสิฎฐ์

พันเอก นพ. โยธิน ชินวลัญช์

นพ. ทายาท ดีสุดจิต

นพ. ธนินทร์ อัศววิเชียรจินดา

พญ. อาภาศรี ลุสวัสดี

นพ. คณิตพงษ์ ปราบพาล



October-December, 2008

EPILEPSY DIGEST

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย: อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 7 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ ห้วยขวาง บางกะปิ กรุงเทพฯ 10320
โทรศัพท์/แฟกซ์ (662) 716-5994 E-mail: e.s.t.07@hotmail.com, c_nabangchang@hotmail.com www.thaineuro.org

* กรณีหากไม่มีผู้รับ กรุณาส่งกลับ บริษัท ซาโนฟี-อเวนติส (ประเทศไทย) จำกัด 87/2 อาคารซีอาร์ซีทาวเวอร์ ชั้น 24 ออลซีเอ็นดีเพลส ถนนวิภาวดี แขวงจตุจักร เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

