



EPILEPSY DIGEST

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

CONTENTS

บรรณาธิการแถลง

1

Epilepsy Highlight:

- 8th European Congress on Epileptology
September 21-25, 2008
- Epilepsy & Inflammation

2

Continuum:

- Difficult to treat epilepsy
- Antiepileptic drugs & Drug interaction

4

Special Article:

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

9

Current Practices and Quizzes.

ประจำฉบับ ต.ค.-ธ.ค. 2551

9

เฉลย

Current Practices and Quizzes.

ฉบับ เดือน ก.ค.-ก.ย. 2551

10

FAQ

11

HEAD OFFICE

สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย Epilepsy Society of Thailand

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 7
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่
ห้วยขวาง บางกะปิ กรุงเทพฯ 10310
7th floor, Royal Golden Jubilee Building
Soi Soonvijai, New Petchburi Road,
Huaykwang, Bangkok 10310 Thailand.

Tel.&Fax: (662) 716-5994

E-mail: e.s.t.07@hotmail.com

E-mail: c_nabangchang@hotmail.com

www.thaineuro.org

บรรณาธิการแถลง

วารสาร Epilepsy digest ฉบับนี้จัดเป็นฉบับสุดท้ายของปี 2551 ผมและคณะบรรณาธิการขอถือโอกาส กราบสวัสดิ์ปีใหม่ แก่ท่านผู้อ่านทุกท่าน และขอขอบคุณ ที่ให้ความสนใจ ติดตามวารสารมาตลอดปี ในปีใหม่ที่จะถึงนี้ทางทีมงานขอประชาสัมพันธ์ว่า ท่านผู้อ่านสามารถดาวน์โหลดวารสารจากเว็บไซต์ของทางสมาคม (www.thaiepilepsysociety.com) ซึ่งน่าจะเริ่มได้ในเดือนเมษายนนี้ ทางคณะบรรณาธิการวารสารขอขอบคุณอาจารย์กนกวรรณ บุญญพิสิฐกุล ซึ่งช่วยกรุณาดูแลและพัฒนาเว็บไซต์ของสมาคมมา ณ ที่นี้

ในช่วงปีที่ผ่านมามีความรู้ใหม่ๆ ได้เกิดขึ้นอย่างมากในวงการโรคลมชัก ทั้งในด้านการพัฒนายาต้านชักใหม่ๆ ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างไปจากเดิม เช่น การออกฤทธิ์ผ่าน M-current potassium channel และการออกฤทธิ์ผ่าน SV2A และ CRMP-2 protein จนถึงยาต้านชักรุ่นใหม่ๆ ที่สามารถบริหารได้ทางหลอดเลือดดำ นอกเหนือจากยาต้านชักรุ่นเก่าซึ่งมีอยู่จำกัด และการพัฒนายาต้านชักที่มีฤทธิ์เป็น neuroprotection และเป็น antiepileptogenesis ซึ่ง หมายถึงการรักษาโรคลมชักที่ตรงจุดมากขึ้น ไม่ใช่เป็นเพียงการกดอาการชัก (seizure suppression) เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ในต่างประเทศยังเริ่มใช้ความรู้ทางด้าน pharmacogenomics มาใช้ในการดูแลคนไข้ในการคัดกรองผู้ป่วยที่มีโอกาสแพ้ยากันชักบางกลุ่มได้ การรักษาทางเลือกอื่นๆ นอกเหนือจากยาต้านชักก็มีมากขึ้น เช่น การผ่าตัด และ deep brain stimulation ซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนถึงประสิทธิภาพในการรักษาโรคลมชัก ซึ่งเป็นไปได้ว่าในอนาคตอันใกล้นี้วิธีการดูแลผู้ป่วยโรคลมชักที่มีมาแต่เดิม อาจจะเปลี่ยนไปอย่างมาก ด้วยความรู้และการพัฒนาใหม่ๆ เหล่านี้

ใน Highlight ฉบับนี้ อาจารย์อนันต์นิตย์ ได้กรุณาสรุปการประชุม European epilepsy congress ที่ผ่านมา ในหัวข้อ "The role of Inflammation in the development of Epilepsy" ซึ่งเป็นหัวข้อที่มีการกล่าวถึงกันมากในขณะนี้ ส่วน original article โดย อาจารย์คณิตพงษ์ และ Continuum ตลอดจน FAQ/Current Practices & Quizzes ก็ตอบสนองความสนใจของผู้อ่านในแนวกว้างได้เป็นอย่างดี

ท่านผู้อ่านท่านใดมีความประสงค์จะให้ข้อเสนอแนะติชม หรือต้องการมีส่วนร่วมในการจัดทำวารสารนี้ กรุณาติดต่อคณะบรรณาธิการได้ ตามที่อยู่ และ e-mail address ที่แนบไว้ครับ

คณะบรรณาธิการ

EPILEPSY HIGHLIGHT:

Highlight from 8th European on Epileptology September 21-25, 2008

Epilepsy & Inflammation

น.พ. อนันต์นิตย์ วิสุทธิพันธ์

Immune system ประกอบด้วย 2 กลไก คือ **innate immune system** และ **adaptive immune system**

● **Innate immune system** เป็นกลไกภูมิคุ้มกันที่ร่างกายมีปฏิกิริยาต่อ antigen ด้วย phagocytic cells คือ monocyte, macrophage และ microglia

● **Adaptive immune system** ซึ่งเป็นกลไกที่ร่างกายจดจำ antigen โดยอาศัย cell ที่เรียกว่า antigen presenting cell (APC) ซึ่งจะเกิดปฏิกิริยาต่อเนื้อที่ receptor ทำให้มีการหลั่ง mediator ต่างๆ ออกมา ในระบบนี้ B-cell lymphocyte และ T-cell lymphocyte เป็นเซลล์หลักในการทำหน้าที่นี้

เนื่องจากระบบประสาทกลางมี blood-brain barrier (BBB) และไม่มี lymphatic system การที่จะมีสิ่งแปลกปลอมหรือ antigen ผ่านเข้าไปยังเนื้อสมองจึงต้องมีการเปลี่ยนแปลงที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง blood-brain barrier เช่น มีพยาธิสภาพเกิดขึ้นโดยตรงที่ BBB หรือมีพยาธิสภาพเริ่มแรกในเนื้อสมองทำให้เกิด immune response ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง blood-brain barrier แล้วเกิดปฏิกิริยากระตุ้นการตอบสนองซึ่งอาจจะทำให้เกิดอาการชักและโรคลมชักตามมา

เมื่อเกิดขบวนการอักเสบ (inflammation) เซลล์ชนิดต่างๆ จะมีการหลั่ง cytokine และ mediator ต่างๆ ออกมา ตัวอย่างเช่น interleukin-1 beta (IL-1 β) ซึ่งขณะนี้มียาว่ามียาที่รักษาในการเกิด hyperexcitation ทำให้เกิดอาการชักในสัตว์ทดลองได้ หรือ nuclear factor κ B(NF κ B) ที่สามารถกระตุ้น proinflammatory genes ซึ่งเป็น gene ที่ทำหน้าที่ encoding cytokines และ chemokine protein ที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้น complement, cyclooxygenase-2, และ nitric oxide ซึ่งจะทำให้มีการทำลายเซลล์ประสาทตามมา

อนึ่งมียาที่พบความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับ glutamate โดยอาจจะมีความผิดปกติที่ receptor มีการหยุดยั้ง reuptake ของ glutamate หรือมีการกระตุ้นการหลั่ง glutamate ซึ่งจะเป็นผลให้เกิด excitation มากขึ้น และทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง blood-brain barrier ตามมา อันนำไปสู่การทำลายเซลล์ประสาทและเกิดอาการชัก

ในปัจจุบันนี้มีหลักฐานแสดงบทบาทของ inflammation

ในการเกิดโรคลมชัก ได้แก่

1. การที่ steroids ซึ่งเป็น anti-inflammatory drug มีบทบาทในการรักษาโรคลมชักบางชนิด เช่น Landau-Kleffner syndrome, CSWS เป็นต้น
2. ตรวจพบ biologic markers เช่น IL-6 ใน น้ำไขสันหลังผู้ป่วยที่มีอาการชัก ในระดับสูงกว่าที่ตรวจพบในเลือด
3. ตรวจพบ proinflammatory molecules เพิ่มขึ้นในเซลล์ประสาทและ glial cell ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
4. พบ gene polymorphism ที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง cytokine เช่น IL-1 β , IL-1 λ และ IL-1RA (interleukin-1 receptor antagonist) ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาบางกลุ่มมากกว่าประชากรปกติ
5. มีหลักฐานพบมีความผิดปกติ ที่ blood-brain barrier โดยมีการเพิ่ม permeability มากขึ้นหรือเกิดการเปลี่ยนแปลงการขนส่งผ่านของสารต่างๆ ซึ่งเป็นผลมาจากการชัก

Biologic markers ที่ตรวจพบในกลุ่มโรคลมชักบางโรค และ antiinflammatory agents ที่อาจจะช่วยในการรักษาแสดงในตารางที่ 1

Inflammation in Human epilepsy & Seizure disorders			
Epileptic syndrome Convulsive disorder	Inflammatory markers		
	Plasma or CSF	Brain tissue	Antiinflammatory treatments
Rasmussen encephalitis	Glur3 Ab, Munc-18 Ab	Glur3 Ab CD-8+ lymphocytes GrB; MAC; cytokines	ACTH, steroids, IVIg PEX, PAL, immunosuppressant
West Syndrome	IFN-alpha, TNF-alpha, IL2	n.d.	ACTH, steroids, IVIg
Lennox-Gastaut syndrome	n.d.	n.d.	ACTH, steroids, IVIg
Landau Kleffner syndrome	n.d.	n.d.	ADTH, steroids, IVIg
Febrile seizures	IL-1beta, IL-1Ra, IL-6, IL-10, TNF-alpha	n.d.	n.d.
TLE	IL-6, IL-1beta, IL-1Ra	IL-1, NFkB*	n.d.
Tonic-clonic seizures	IL-h, IL-lalpha, IL-lbeta	n.d.	n.d.
Tuberous Sclerosis	n.d.	CD-68 macrophages ICAM- 1, TNF-alpha, NFkB, MAPK	n.d.

Verzani & Granata Epilepsia 2005

ในปัจจุบันนี้มีกลุ่มโรคลมชักบางชนิดที่อาจจะมีความเกี่ยวข้องกับการอักเสบ (inflammation) ได้แก่

1. Rasmussen encephalitis

โรคลมชักนี้ผู้ป่วยจะมีการชักที่ไม่ตอบสนองกับยา เนื่องจากกลีบสมองซีกใดซีกหนึ่งสูญเสียการทำงาน ในปัจจุบันนี้ยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจนว่าเกิดจากอะไรแต่ก็สันนิษฐานว่าน่าจะเป็นการอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammation) ซึ่งตอบสนองต่อการรักษาด้วย immunomodulatory therapy ในผู้ป่วยบางคน

ในผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้ ในระยะแรกจะพบว่ามียาจำนวน microglia และ astrocyte ที่ถูกแทรกด้วย lymphocytes จำนวนมากในเนื้อสมองที่มีพยาธิสภาพโดยที่จำนวนเซลล์ประสาทยังคงเท่าเดิมและเมื่อโรคดำเนินไปจะพบว่าจำนวนเซลล์ประสาทลดลงมากและมีการฝ่อเหี่ยวของ cortex ในระยะต่อมาสมองจะถูกทำลายมากขึ้นและมีลักษณะเป็นรูพรุน (vacuolation) มีการเพิ่มจำนวน lymphocyte และ microglia มากขึ้น ในระหว่างนี้จะเกิด ขบวนการ inflammation ได้หลายๆ ระยะ (stage) T-cell ชนิด CD8+ จะมีจำนวนมากขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับการตายของเซลล์ประสาท (apoptosis) มากขึ้น โดยผ่านการหลั่งสาร granzyme B นอกจากนี้การกระตุ้น T-cell ชนิด CD4+ ซึ่งจะไปกระตุ้น B-cell ให้มีการสร้าง autoantibodies ต่อ Glutamate-receptor subunit 3 (GLUR3) ซึ่งท้ายที่สุดก็จะไปทำลายเซลล์ประสาทโดยจับตัวกับ complement หรือทำให้เกิดการกระตุ้นที่ receptor-mediated channel ทำให้เนื้อสมองตายและเสื่อมสลายเป็นหย่อมๆ ในสมองหลายๆ ส่วน

2. Temporal lobe epilepsy

มีหลักฐานสนับสนุนการเกิด chronic inflammatory response ในผู้ป่วย temporal lobe epilepsy ซึ่งนอกจากพยาธิสภาพที่ตรวจพบว่ามี neuronal loss ร่วมกับ gliosis ที่บริเวณ CA1 และ dentate gyrus ที่ hippocampus แล้วยังพบที่มีการตรวจพบ IL-1 α โดยวิธี immunohistochemistry ใน cell ที่คล้าย microglia ในเนื้อสมองที่ตัดออก และใน astrocyte ที่พบจะมี NF- κ B มากขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติ febrile seizure มาก่อน

3. Febrile seizure

มีหลักฐานว่า cytokine น่าจะมีบทบาทต่อการเกิด febrile seizure โดยเฉพาะ IL-1 β เนื่องจาก cytokine นี้จะไปกระตุ้น prostaglandin ที่ hypothalamus และในทางกลับกัน ไข้จากสาเหตุใดๆ ก็ตาม ทำให้มีการหลั่ง IL-1 β มากขึ้น ในสัตว์ทดลองพบว่า IL-1 β ลด seizure threshold มีการตรวจ plasma ของผู้ป่วยเด็กที่ชักร่วมกับไข้พบว่า IL-6 และ สัดส่วน IL-1 Ra ต่อ IL-1 β เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับเด็กปกติ มีรายงานพบว่าระดับ IL-1 β และ TNF- α สูงขึ้นทั้งใน plasma และ CSF ในผู้ป่วย febrile seizure ทั้งที่ยังไม่ชัก หรือเพิ่งเกิดอาการชักใหม่ๆ

จากการที่พบว่าขบวนการ inflammatory response พบทั้งในผู้ป่วย febrile seizure และผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักจาก

mesial temporal sclerosis จึงทำให้มีการตั้งสมมุติฐานว่าโรคทั้งสองเกี่ยวเนื่องกัน

ผลจากการกระตุ้นโดย IL-1 β นำไปสู่ขบวนการสร้างโปรตีนผ่าน nuclear factor κ B (NF κ B) และ mitogen-activated protein kinases (MAPKs) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเซลล์ประสาทและ glial cell ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของ membrane potential ผ่าน AMPA หรือ NMDA ทำให้เกิดภาวะ hyperexcitation และทำให้เกิดโรคลมชักได้

4. Tuberous sclerosis

เนื่องจากมีรายงานพบที่มีการตรวจพบ mRNA และโปรตีนที่เป็น proinflammatory molecules ใน tubers ที่ตัดออกจากผู้ป่วยและการตรวจพบ จำนวน CD68-immunomacrophage ในบริเวณที่ใกล้เคียงกับ giant cell astrocytoma ที่พบในผู้ป่วย TSC มีการตรวจพบสาร intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), TNF- α , และ NF- κ B ใน astrocyte และ giant cell ที่ประกอบเป็น tuber ดังนั้นจึงทำให้มีความเป็นไปได้ที่ inflammatory response เกี่ยวข้องกับอาการชักที่เกิดใน TSC

นอกจากนี้มีการตรวจพบ macrophage chemoattractant protein (MCP-1) และ tumor growth factor-1 (TGF-1 β) ซึ่งเป็น cytokine ชนิดหนึ่งที่ถูกหลั่งออกจาก T-helper 2 lymphocyte ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น TSC ร่วมกับ autistic ดังนั้นจึงทำให้มีความเป็นไปได้ที่ inflammatory response น่าจะมีบทบาทหรือมีส่วนใน พยาธิกำเนิดของพฤติกรรมที่ผิดปกติใน TSC ซึ่งอาจจะให้การรักษาด้วย immunomodulatory ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

5. West Syndrome

การเกิดการอักเสบ (inflammation) อาจเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของกลุ่มอาการชักชนิดนี้ เนื่องจากกลุ่มอาการนี้ตอบสนองต่อการรักษาด้วย steroids การที่มีรายงานว่าอาการชักอาจจะทุเลาลงได้ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัส และรายงานการตรวจพบการเพิ่มระดับ IL-2, TNF- α , และ INF- α ใน plasma ผู้ป่วยทั้งที่เกิดอาการชักในกลุ่ม cryptogenic และ symptomatic โดยเฉพาะในกลุ่มหลังนี้มักจะมี IL-2 สูงมากกว่าในกลุ่ม cryptogenic ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสาเหตุจำเพาะซึ่งอาจจะเป็นสาเหตุที่การตอบสนองต่อ steroids ในกลุ่มนี้แตกต่างกันไป

โดยสรุป inflammatory process น่าจะมีบทบาทต่อการเกิดอาการชักและโรคลมชัก ในปัจจุบันนี้มีความตื่นตัวในการศึกษาและการวิจัยในระดับสัตว์ทดลองมากขึ้น และมีการรวบรวมข้อมูลในระดับ clinic ในผู้ป่วยมากขึ้นซึ่งเมื่อมีข้อมูลมากขึ้นน่าจะช่วยให้การเข้าใจการเกิดพยาธิกำเนิดของอาการชักและโรคลมชักตลอดจนการรักษาด้วย immunomodulative agent ที่เหมาะสมต่อไป

CONTINUUM : Difficult to treat epilepsy

น.พ. รังสรรค์ ชัยเสวีกุล

โดยสถิติพบว่าร้อยละ 60-70 ของผู้ป่วยโรคลมชักจะสามารถควบคุมอาการชักได้ดีด้วยการปฏิบัติตัวหลีกเลี่ยงการกระตุ้นให้เกิดอาการชักและรับประทานยากันชักอย่างสม่ำเสมอ ปัจจุบันองค์ความรู้เรื่องโรคลมชักได้พัฒนาไปอย่างมากและกว้างขวางในหลายๆ ด้าน เช่น กลไกการเกิดโรค การวินิจฉัย รวมทั้งการรักษา ได้มีการนำความก้าวหน้าทางด้านเภสัชวิทยามาพัฒนายากันชักชนิดใหม่ขึ้นเป็นจำนวนมาก ยารุ่นใหม่จึงมีคุณสมบัติที่ดีขึ้นในหลายด้าน เช่น pharmacokinetics, pharmacodynamics ทำให้บริหารยาได้สะดวกขึ้นและมีผลข้างเคียงลดน้อยลง สามารถเลือกใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายได้ดียิ่งขึ้น

แม้ว่าจะได้มีการพัฒนาการวินิจฉัยและค้นพบยากันชักรุ่นใหม่อย่างมากมายดังก้าวแล้ว ยังคงมีผู้ป่วยร้อยละ 20-30 ที่ยังคงควบคุมอาการชักไม่ได้ และบางรายแม้จะหยุดชักได้แล้วแต่ก็มีผลข้างเคียงจากการรักษาทำให้คุณภาพชีวิตลดน้อยลง

แนวทางปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ยังคงควบคุมอาการชักไม่ได้หรือการรักษาเกิดผลข้างเคียง ได้แก่ การทบทวนประวัติการเจ็บป่วยและการปรับเปลี่ยนการรักษา ดังนี้

1. ประวัติการวินิจฉัยโรค

- 1.1 อาการชักหรืออาการคล้ายชัก
- 2.1 ประเภทของอาการชักและประเภทของโรคลมชัก
- 1.3 ภาวะการเจ็บป่วยต่างๆ สมรรถภาพการทำงานของตับ ไต ทางเดินอาหาร และการรับประทานยาอื่นประจำ

2. ประวัติการรักษา

- 2.1 การปฏิบัติตัวเพื่อหลีกเลี่ยงการกระตุ้นอาการชัก
- 2.2 ยากันชักที่เคยรับประทาน
- 2.3 ความเหมาะสม ของยากันชักกับ ประเภท ของอาการชักหรือประเภทของโรคลมชัก
- 2.4 ปริมาณยา วิธีการบริหารยา และระดับยาในเลือด
- 2.5 ความสม่ำเสมอในการรับประทานยา
- 2.6 การประเมินผลการรักษา

3. ประวัติทางด้านจิตใจ ครอบครัว และสังคม

- 3.1 ภาวะผิดปกติทางด้านจิตใจและสังคมต่างๆ
- 3.2 ปัญหาในการดำรงชีวิต เช่น การศึกษา การทำงาน การทำกิจกรรมต่างๆ

4. ทางเลือกการรักษาอื่นๆ

- 4.1 ยากันชักที่เป็นยากำลังวิจัย

- 4.2 การผ่าตัดรักษาโรคลมชัก
- 4.3 การฝังเครื่องกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส
- 4.4 อาหารคีโตน

● การทบทวนประวัติการวินิจฉัยโรค

ควรเริ่มต้นด้วยการทบทวนการวินิจฉัยอาการเจ็บป่วยว่าเป็นอาการชักหรืออาการคล้ายชัก มีอาการต่างๆหลายอย่างที่อาจได้รับการวินิจฉัยผิดว่าเป็นอาการชัก เช่น syncope, migraine, hypoglycemia, movement disorders, sleep disorders, psychogenic non-epileptic attack disorders เป็นต้น

ควรทบทวนการวินิจฉัยประเภทของอาการชักและประเภทของโรคลมชัก การวินิจฉัยอย่างถูกต้องจึงจะนำไปสู่การเลือกแนวทางการรักษาและเลือกยากันชักที่เหมาะสม

การวินิจฉัยโรคหรือภาวะการเจ็บป่วยอื่นๆ รวมทั้งสมรรถภาพการทำงานของตับ ไต ทางเดินอาหาร และการรับประทานยาอื่นเป็นประจำมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งในการเลือกยากันชัก เนื่องจากยากันชักอาจจะมีปฏิกิริยากับยาอื่น และ pharmacokinetics and pharmacodynamics ของยาอาจจะเปลี่ยนไปในผู้ป่วยที่มีภาวะดังกล่าว

● การทบทวนประวัติการรักษา

ควรได้ทบทวนว่าผู้ป่วยได้ปฏิบัติตัวอย่างเหมาะสมเพื่อหลีกเลี่ยงการกระตุ้นอาการชักแล้วหรือไม่ ที่สำคัญได้แก่ การพักผ่อนพอเพียง การระบายความเครียดอย่างเหมาะสม การไม่ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ การลดไข้และรักษาสาเหตุของไข้

ประวัติการรับประทานยากันชักทุกชนิดควรได้รับการทบทวนว่าเหมาะสมกับประเภทของอาการชักหรือประเภทของโรคลมชักหรือไม่ ยังมียากันชักได้อีกบ้างที่ยังไม่เคยได้รับที่อาจจะพิจารณาใช้ในการรักษาต่อไป ถ้าการรักษาด้วย monotherapy ไม่ได้ผล เคยรักษาด้วย polytherapy แล้วหรือไม่ ถ้าเคยได้รับแล้ว polytherapy ที่เคยได้รับนั้นเลือกได้เหมาะสมหรือไม่ เป็น rational polytherapy ที่เหมาะสมแล้วหรือไม่

ปริมาณยารวมทั้งหมดขนาดการรักษาสูงสุดที่เคยได้รับ ผู้ป่วยบางรายอาจจะยังไม่เคยได้รับยาในขนาดสูงสุด จึงควรที่จะได้ประเมินผลการรักษาด้วยขนาดสูงสุดที่อาจจะเกิดผลข้างเคียงที่ผู้ป่วยยังทนรับได้ ผู้ป่วยบางรายสามารถทนรับยาในขนาดที่สูงกว่า recommended therapeutic level และอาจจะควบคุมอาการชักได้ดีด้วยระดับยาที่สูงกว่าที่แนะนำทั่วไป

วิธีการบริหารยาและระดับยาในเลือด ควรประเมินว่าได้มีการบริหารยาโดยคำนึงถึง pharmacokinetics และ pharmacodynamics ของยาหรือไม่ ยาบางชนิด เช่น carbamazepine ชนิด regular form จะดูดซึมเร็วและหมดฤทธิ์เร็ว จึงต้องให้ครั้งละน้อยวันละหลายครั้งเพื่อรักษาระดับยาในเลือดให้อยู่ในระดับรักษาตลอดเวลา ไม่ต่ำเกินไปจนเกิดชักและไม่สูงจนเกิดผลข้างเคียงมาก การใช้ยา generics ควรจะใช้ยา generics ที่เป็น brand เดิมต่อเนื่อง เพราะ pharmacokinetics ของยาแต่ละ brand จะไม่เหมือนกัน ดังนั้นการเปลี่ยน brand บ่อยครั้ง การใช้สลับหรือร่วมกับ original brand อาจจะทำให้ระดับยาในเลือดไม่สม่ำเสมอ ยกกันชักบางชนิดสามารถปรับขนาดได้เร็ว เช่น sodium valproate บางชนิดสามารถเริ่มในขนาดรักษาหรือขนาดสูงได้ตั้งแต่แรก เช่น phenytoin แต่ยาบางชนิด เช่น topiramate ต้องเริ่มจากขนาดน้อยแล้วปรับขนาดทีละน้อยจนได้ขนาดรักษาเพื่อให้เกิดการปรับตัวให้ทนผลข้างเคียงได้ ยกกันชักบางชนิดมี pharmacokinetics ที่ไม่อาจจะทำนายระดับยาในเลือดจากปริมาณยาที่รับประทาน เช่น phenytoin ในขนาดสูง รวมทั้งผู้ป่วยบางรายอาจมีเมตะบอลิซึมของยาแตกต่างกันไป มีภาวะเจ็บป่วยอื่นๆ ร่วมด้วย หรือรับประทานยาอื่นที่อาจมีปฏิกิริยากับยกกันชัก ดังนั้น การตรวจวัดระดับยาในเลือดจึงมีความจำเป็นในกรณีดังกล่าว

ความสม่ำเสมอในการรับประทานยา เป็นประเด็นที่สำคัญที่ต้องประเมิน มาตรการต่างๆที่จะใช้ตรวจสอบและช่วยให้ผู้ป่วยได้รับยกกันชักอย่างสม่ำเสมอควรได้นำมาบริหารก่อนที่จะประเมินว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษา เช่น ภาวะบวกรักษาแยกยาเป็นรายมือรายวัน หรือรายสัปดาห์ การตรวจวัดระดับยาในเลือด การตรวจนับเม็ดยาและการใช้อุปกรณ์บรรจุยาที่บ้านที่การรับประทานยา การจัดยาให้โดยผู้ดูแล เป็นต้น

การประเมินผลการรักษา ควรจะประเมินผลการรักษาในช่วงระยะเวลาที่นานพอเพียง ยาที่มีครึ่งชีวิตยาว ควรจะต้องรอนานอย่างน้อย 5 เท่าของระยะครึ่งชีวิตหลังการปรับขนาดยาในการประเมินผลการรักษา ผู้ป่วยที่มีอาการชักถี่ ผู้ป่วยที่มีปัญหาความจำ ผู้ป่วยที่มีความคาดหวังต่อผลการรักษาไม่เหมาะสม ควรได้บันทึกพฤติกรรมการชัก เพื่อจะได้ประเมินผลการรักษาได้แม่นยำมากขึ้น

● ประวัติทางด้านจิตใจครอบครัว และสังคม

ภาวะผิดปกติทางด้านจิตใจ ครอบครัว และสังคม มีส่วนสำคัญที่ทำให้การรักษาได้ผลไม่ดีเท่าที่ควร ภาวะผิดปกติทางด้านจิตใจบางอย่าง เช่น ความเครียดที่รุนแรง โรคซึมเศร้า การไม่ยอมรับโรคลมชักมีผลต่อการรักษาโรคลมชักทั้งทางตรงและทางอ้อม ปัญหาในครอบครัวและสังคมส่งผลกระทบต่อการรักษาโรคลมชัก ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน บางครอบครัวไม่ยอมรับโรคลมชักหรือไม่ใส่ใจ อาจทำให้ผู้ป่วยที่ต้องพึ่งพาครอบครัวสูญเสียโอกาสในการรักษา หรือไม่ได้รับการดูแลจากครอบครัว บางอาชีพ

ไม่อนุญาตให้ผู้ป่วยโรคลมชักทำ ต้องปิดบังหรือไม่ได้รับสวัสดิการการรักษา การยอมรับโรคลมชักในสังคมและนโยบายสาธารณสุขของท้องถิ่นและประเทศย่อมมีผลกระทบต่อการรักษาโรคลมชัก

ปัญหาในการดำรงชีวิต เช่น การศึกษา การทำงาน การทำกิจกรรมต่างๆ ชีวิตคู่ ชีวิตครอบครัวและอื่นๆ มีผลต่อการรักษาโรคลมชักไม่น้อย การรักษาโรคลมชักเพื่อหวังคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น จึงควรพัฒนาความเข้าใจโรคลมชัก แนวทางการรักษา พยากรณ์โรค และแนวทางการปฏิบัติต่างๆ ของทั้งระดับบุคคล องค์กร และสังคมต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง ยกตัวอย่างเช่น การรักษาผู้ป่วยจนเหลืออาการชักเดือนละ 1 ครั้ง โดยไม่มีผลข้างเคียงจากการรักษา สามารถได้รับการศึกษา มีงานทำ และอยู่ร่วมกับครอบครัวและสังคมได้ ย่อมมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจนไม่มีอาการชัก แต่ครอบครัวและสังคมไม่ยอมรับ ไม่ให้โอกาสได้รับการศึกษาสูงๆ ไม่มีโอกาสได้งานที่ดีๆ ไม่สามารถมีครอบครัวได้

● ทางเลือกการรักษาอื่นๆ

ผู้ป่วยบางรายอาจจะดีขึ้นได้ถ้ามีโอกาสได้รับยกกันชักที่เป็นยากำลังวิจัย บางรายอาจสามารถผ่าตัดรักษาได้ อาจผ่าตัดให้หายขาดหรืออาจจะผ่าตัดทุเลาความรุนแรงได้ การฝังเครื่องกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสที่มีค่าใช้จ่ายสูงถ้าเลือกให้เหมาะสมกับเศรษฐฐานะจะช่วยลดความถี่ความรุนแรงของอาการชักได้ อาหารคีโตอาหารทางเลือกที่สามารถใช้ร่วมรักษาโรคลมชักที่ควบคุมยากได้เป็นอย่างดี

สรุป

ผู้ป่วยโรคลมชักที่การรักษาไม่ได้ผลจำนวนหนึ่ง เมื่อได้ทบทวนและปรับเปลี่ยนการวินิจฉัยและการรักษา รวมทั้งพิจารณาให้การรักษาทางเลือกอื่นร่วมด้วย จะสามารถควบคุมอาการชักได้หรือรักษาให้ดีขึ้นได้

ปัจจุบันแม้วิทยาการการรักษาโรคลมชักจะก้าวหน้าไปมากมายเพียงใด ก็ยังมีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่ยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดหรือหยุดชักได้ทั้งหมด และอาจจะไม่เหมาะสมที่จะรักษาด้วยวิธีการอื่นรวมทั้งการผ่าตัด ผู้ป่วยเหล่านี้ยังคงจะได้รับการรักษาเพื่อให้มีอาการชักที่อาจเกิดอันตรายเหลือน้อยที่สุด โดยไม่เกิดหรืออาจเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาที่สามารถทนได้ เพื่อให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นและสามารถดำรงชีวิตอยู่ร่วมกับครอบครัวและสังคมได้อย่างเป็นปกติสุขให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้



CONTINUUM :

Antiepileptic drug & Drug interaction

น.พ. อนันต์ วิทยุทิพันธ์

ในปัจจุบันการให้ยากันชักยังคงเป็นวิธีการรักษาหลักของอาการชักและโรคลมชัก ถึงแม้ว่าจะมีการรักษาด้วยวิธีอื่นๆเพิ่มขึ้น หลักเบื้องต้นในการรักษาด้วยยากันชักคือเลือกยากันชักให้เหมาะสมกับ ชนิดของอาการชัก โรคลมชักหรือกลุ่มอาการชักของผู้ป่วยนั้นๆ สิ่งที่ต้องพิจารณาร่วมด้วย คือ คุณสมบัติของยากันชักแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันในด้านต่างๆ เช่นการดูดซึมยา การจับกับโปรตีนในเลือด วิธีการที่ยาถูกกำจัดออกจากร่างกาย ปฏิกริยาระหว่างยาที่ใช้ร่วม ความยากง่ายในการบริหารยาผลข้างเคียง ตลอดจนราคาขายเป็นต้น นอกจากนี้ต้องคำนึงถึงความเหมาะสมของยาที่จะใช้กับผู้ป่วยที่แตกต่างกันในด้าน อายุ เพศ สาเหตุของอาการ โรคที่เกิดร่วม เศรษฐฐานะ และสภาวะทางสังคมของผู้ป่วยด้วยการเลือกยาที่เหมาะสมจะช่วยให้การรักษาได้ผลและลดความเสี่ยงที่จะเกิดการไม่พึงประสงค์ ส่วนโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยานั้นเกิดได้จากหลายปัจจัย ส่วนหนึ่งอาจเกิดจากการเลือกยาที่ไม่เหมาะสมกับผู้ป่วย ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการที่แพทย์ขาดความรู้เกี่ยวกับคุณสมบัติของยาโดยเฉพาะอย่างยิ่งปฏิกริยาระหว่างยา (drug interaction)

ปฏิกริยาระหว่างยาเกิดได้บ่อยในผู้ป่วยโรคลมชักแม้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยาเดี่ยว (monotherapy) เนื่องจากผู้ป่วยต้องรับประทานยากันชักต่อเนื่องเป็นเวลายาวนานหลายๆปี ปฏิกริยาระหว่างยากันชักกับยาอื่นเกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยเจ็บป่วยด้วยโรคอื่นต้องรับประทานยารักษาโรคที่เกิดร่วมในระหว่างรักษาโรคลมชัก หรือปฏิกริยาระหว่างยากันชักด้วยกันเองเกิดขึ้นเมื่อโรคลมชักที่รักษาอยู่ไม่ตอบสนองต่อยาชนิดแรกที่เลือกใช้หรือเป็นโรคลมชักที่ต้องต่อการรักษาทำให้ต้องได้รับยากันชักเพิ่มมากกว่าหนึ่งชนิด (polytherapy)

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

ดังนั้นเพื่อให้การรักษาโรคลมชักได้ผลดี แพทย์ต้องตระหนักถึงโอกาสที่จะเกิดปฏิกริยาระหว่างยาและควรที่จะมีความรู้เรื่องนี้อย่างสมควร ในที่นี้จะขอทบทวนปฏิกริยาระหว่างยากันชักที่มีส่วนเกี่ยวข้องเป็นสังเขป

ปฏิกริยาระหว่างยากันชักด้วยกันเอง

กลไกการเกิดปฏิกริยาระหว่างยากันชักด้วยกันเอง (mechanisms of AED interaction) จำแนกได้เป็น 2 กลุ่มคือ

- Pharmacokinetic interaction ได้แก่ การที่ยาที่ให้ด้วยกันมีการรบกวนซึ่งกันและกันในกระบวนการการดูดซึมยา การกระจายตัวยาในร่างกาย และ การกำจัดขจัดขยาจากร่างกาย เป็นต้น
- Pharmacodynamic interaction มัก จะ ถูก มอง ซ้ำม และ มักให้ ความ สำคัญ เมื่อ ไม่ สามารถ อธิบาย ผล จาก ปฏิกริยาระหว่างกัน จาก pharmacokinetic interaction

n. Pharmacokinetic interaction

1. ผลต่อการดูดซึมยา โดยทั่วไปการดูดซึมยากันชักเข้าสู่ร่างกายมักจะมีผลและปฏิกริยาระหว่างยากันชักด้วยกันจะทำให้การดูดซึมยาไม่ดีขึ้นพบได้น้อยมากที่พบได้กับ phenytoin คือยาอาจจะจับตัวกับอาหารทำให้การดูดซึมยาไม่อาจมีปัญหากถ้าให้ยาทาง gastric tube feeding

ในการดูดซึมนั้นมี 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 แต่เนื่องจากจะเกิดการกระจายตัวยาใหม่ จึงมักจะไม่ค่อยมีผลต่อร่างกายมากนัก แต่สิ่งที่จะพบได้คือระดับความเข้มข้นที่วัดได้ของยาเดิมนั้นจะลดลงเนื่องจากการวัดความเข้มข้นของยากันชักเป็นการวัดยาที่มีการจับตัวกับ 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 ที่ใช้ในกระบวนการเปลี่ยนแปลงยานั้นที่ตีบและที่อวัยวะอื่นๆ ทำให้ยานั้นและยาที่ใช้ร่วมถูกเปลี่ยนแปลงรวดเร็วและเป็นผลให้ปริมาณยาลดลง ระดับความเข้มข้นของยาก็ลดลงตามมาด้วยทำให้ยาได้ผลน้อยลง แต่ถ้ายานั้นเมื่อถูกเปลี่ยนแปลงแล้วเป็นอนุพันธ์ที่มีคุณสมบัติที่มีฤทธิ์ (active metabolites) ก็จะทำให้เกิดอาการพิษจากอนุพันธ์นั้นตามมาได้ โดยทั่วไปการกระตุ้นให้เกิดการเหนี่ยวนำ กระบวนการเปลี่ยนแปลงยาต้องใช้เวลาและขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ใช้ (dose dependence)

การยับยั้ง (inhibition) เกิดในกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาโดยเมื่อใช้ยานั้น ยายะยับยั้งการทำงานของ enzyme ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเปลี่ยนแปลงยา ทำให้การเปลี่ยนแปลงช้าลงมีปริมาณยาในร่างกายนานขึ้น 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 หรือได้รับผลจากการเปลี่ยนความเป็นกรดด่างของปัสสาวะ ตัวอย่างเช่น phenobarbital ถ้าร่างกายได้รับสารที่ทำให้ความเป็นด่างของปัสสาวะ (alkalinization of urine) เพิ่มขึ้นจะทำให้การกำจัด phenobarbital เร็วขึ้นจากการลดการดูดซึม phenobarbital ที่ renal tubule

ข. Pharmacodynamic interaction

การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาอาจจะเป็นผลได้หลายรูปแบบเช่นอาจจะเสริมฤทธิ์ซึ่งกันและกัน ออกฤทธิ์หักล้างกัน อาจจะทำให้การเกิดพิษจากยาได้มากกว่าการที่ผู้ป่วยได้รับยาชนิดเดียว

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

ปฏิกิริยาระหว่างยากันชักที่เกิดผ่านการเหนี่ยวนำ enzyme ในกระบวนการเปลี่ยนแปลงยา

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

ข้อพึงระวังคือ เมื่อมีการหยุดใช้ยาในกลุ่มยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำ อาจจะมีอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่เคยได้รับอยู่เดิมมีระดับยาเพิ่มขึ้นเกินขนาดได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่มีการเพิ่มยานั้นในช่วงที่มีการใช้ยาเหนี่ยวนำร่วม เพราะขณะที่ได้รับผลจากการเหนี่ยวนำยาดังกล่าวมีระดับต่ำลง ดังนั้นเมื่อหยุดยาต้องติดตามโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเดิมเสมอ ในทางปฏิบัติควรค่อยๆ ลดยาที่เหนี่ยวนำลงจะเหมาะสมกว่าการหยุดยาทันที ข้อดีของยากันชักกลุ่มใหม่คือ มักจะไม่มีการเหนี่ยวนำ enzyme ในกระบวนการเปลี่ยนแปลง ยา ยกเว้นยาเฉพาะบางคู่เช่น oxcarbazepine จะกระตุ้นการเปลี่ยนแปลง ของ lamotrigine เมื่อใช้ร่วมกัน หรือ vigabatrin จะทำให้ระดับยา phenytoin ลดลงเมื่อใช้ร่วมกันเป็นต้น

ปฏิกิริยาระหว่างยากันชักที่เกิดผ่านการยับยั้ง enzyme ในกระบวนการเปลี่ยนแปลงยา

ยากันชักที่ใช้กันบ่อยๆ และมีคุณสมบัตินี้ได้แก่ valproic acid ตัวอย่างที่ดีคือเมื่อใช้ยานี้ร่วมกับ phenobarbital ก็จะทำให้ระดับยา phenobarbital เพิ่มขึ้นได้อีก ร้อยละ 30-50 จากการที่ valproic acid ยับยั้งการทำงานของ CYP isoenzyme ได้แก่ CYP2C9 และ CYP2C19 ซึ่งในบางครั้งจะต้องลดขนาดยา 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 ร่วมกับยาชนิดที่ 3 ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มเหนี่ยวนำ (enzyme inducer) โดยส่วนใหญ่แล้ว ผลจากการยับยั้งจาก valproic acid กับผลจากการเหนี่ยวนำ โดยยานี้ 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

ส่วนยาอื่น ๆ 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 เพิ่มขึ้นได้ถึงแม้ว่าอาจจะไม่มีผลต่อผู้ป่วยมากนัก

ข้อแนะนำในการใช้ยากันชักหลายชนิดร่วมกัน

การใช้ยากันชักร่วมกันนั้นอาจจะมีผลทั้งในด้านเสริมฤทธิ์กันทำให้ควบคุมอาการชักได้ดีขึ้นเกิดผลดีต่อผู้ป่วย ในขณะที่เดียวกันการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา อาจจะทำให้ภาวะเป็นพิษจากยา หรือทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ดังนั้นแพทย์จึงต้องพิจารณาการใช้อย่างระมัดระวังหรือหลายชนิดในการรักษาผู้ป่วย โรคลมชัก หลักการง่าย ๆ ที่อาจจะพิจารณาคือ เมื่อจะใช้ยามากกว่า 1 ชนิดในการรักษาโรคลมชักต้องมั่นใจว่าถึงจุดที่จำเป็นแล้ว และเมื่อจะเลือกยาใด ให้พิจารณาคุณสมบัติทั้งด้าน pharmacokinetics และ pharmacodynamics ของยาที่จะใช้นอกเหนือไปจากปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยานั้นๆ ประกอบเสมอ และเมื่อเริ่มให้ยาชนิดที่ 2 แล้วต้องติดตามผู้ป่วยใกล้ชิด ในกรณีที่คาดว่าอาจจะเกิดผลจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาได้จะต้องให้คำแนะนำผู้ป่วยให้รับทราบล่วงหน้า การตรวจวัดระดับยาที่เกี่ยวข้องนั้นอาจจะต้องทำในกรณีที่จำเป็นซึ่งจะช่วยให้การดูแลผู้ป่วยได้ดีขึ้น ไม่ควรหวังที่จะควบคุมอาการชักโดยการปรับเพิ่มยาที่ใช้เป็นชนิดที่ 2 อย่างรวดเร็วเพราะอาจจะทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่อาจจะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้

ตารางที่ 1 การเปลี่ยนแปลงระดับยากันชักที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ก่อนเมื่อให้ยาชนิดอื่นเพิ่ม

AED added	Re-existing 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 ↑	-	↔	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	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	NE	NE

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

ปฏิกิริยาระหว่างยากันชักกับยาชนิดอื่น

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, rifonair, troleanandomycin 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: Doxifluridine, fluorouracil, tam oxifen, UFT Miscellaneous: Allopurinol, amiodarone, azapropazone, cim etidine, chlorpheniramine, dextropropoxyphene, diltiazem, disulfiram, om epazole, phenylbutazone, sulfapyrazone, tacrolimus, ticlopidine, tobutamide
Valproic acid	Antiepileptic drugs: Felbamate Antidepressants: Sertraline Antimicrobials: Isoniazid Miscellaneous: Cimetidine

ตารางที่ 3 ยาที่ระดับยาอาจลดลง ถ้าได้รับยากันชักในกลุ่มเหี่ยวนำจำแนกตามกลุ่มยา

กลุ่มยาที่ได้รับจากยากันชัก	ตัวอย่างที่จัดอยู่ในกลุ่มนี้
Antidepressants	Amitriptyline, bupropion, citalopram, clomipramine, desipramine, desmethylclomipramine, doxepin, imipramine, mianserin, mirtazapine, nefazodone, nortriptyline, 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, cobazam, clonazepam, desmethyldiazepam, diazepam, midazolam
Cardiovascular drugs	Aiprenolol, amiodarone, atorvastatin, dicoumarol, digoxin, disopyramide, felodipine, metoprolol, maxileline, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, propranolol, quinidine, simvastatin, verapamil, warfarin
Immunosuppressants	Cyclosporin A, sirolimus, tacrolimus
Steroids	Cortisol, dexamethasone, hydrocortisone, methylprednisolone, prednisolone, prednisolone, steroid oral contraceptives
Miscellaneous	Fentanyl, meladone, 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 troleandomycin 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 ร่วมด้วยทำให้ระดับยาต่ำลง ส่งผลให้การรักษามีได้ผล 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 อาจจะมีผลดีกว่า (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 กลุ่มนี้ควบคู่กัน INR (International normalized ratio) จะเปลี่ยนแปลงเร็ว แต่ต่อมา ระดับยา warfarin จะลดต่ำลง ทำให้ INR สิ้นลง 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 drugs ยา antipsychotic drugs 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 อาจจะมีระดับยาลดลงบ้างในผู้ป่วยบางคนต้องได้รับการปรับเพิ่มยา แต่ยาอื่น 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

การใช้ยาในกลุ่ม antipsychotic ปฏิกริยาระหว่างยาเกิดเช่นเดียวกับยากันชัก antidepressant ผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักในกลุ่มเหี่ยวนำทำให้ระดับยา antipsychotic ต่ำลง อาจจะต้องเพิ่มขนาดยาและต้องประเมินผลข้างเคียงจากยาอย่างใกล้ชิด ส่วน valproic acid มีผลต่อยาในกลุ่มนี้น้อยมาก ผลของยากันชัก antipsychotic ต่อยากันชักนั้นน้อยมาก ยา risperidone อาจจะทำให้ระดับ carbamazepine เพิ่มได้อีกร้อยละ 20 จากระดับเดิม มีรายงานพบว่า thioridazine และ chlorpromazine อาจจะทำให้เกิดภาวะพิษจากยา phenytoin เพราะระดับสูงเกินขนาด

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

References

1. Patsalos PN, Froscher W, Pisani 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 จากการศึกษานี้ผ่านมาซึ่งการศึกษาในผู้ป่วย institutionalised และ ambulatory การลดลงของมวลกระดูกเกิดขึ้นได้ตั้งแต่เริ่มปรับยาไปไม่นานและจะลดลง ไปเรื่อยๆ โดยผู้ป่วยอาจจะไม่มีอาการในระยะแรกๆ แต่เมื่อลดลงมากขึ้นจะทำให้กระดูกหักได้ จากการศึกษานี้ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยที่เป็นลมชักจะมีการหักของกระดูกมากกว่าคนทั่วไปถึง 5 เท่า เมื่อมีการหักของกระดูกจะมีภาวะทุพพลภาพและอัตราการเสียชีวิตที่สูง

การศึกษานี้มีเป้าหมาย 2 อย่างคือ ประโยชน์ของการ screening มวลกระดูกในผู้ป่วยลมชักทุกคนที่ได้รับยากันชัก ว่ามีความชุกของการลดลงของมวลกระดูกเท่าไรและหาปัจจัยเสี่ยงของความผิดปกติของมวลกระดูก

วิธีการวิจัย

เป็นการศึกษาแบบ cross-sectional โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี

สถาบันที่ผู้วิจัยอยู่จะมีการตรวจหามวลกระดูกเป็น routine ทุกรายเมื่อผู้ป่วยได้รับยากันชัก นานมากกว่า 3 ปี และเมื่อพบว่ามีค่าความผิดปกติจะตรวจซ้ำอีก 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

Characteristic	Value
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 จะลดลงตามอายุที่มากขึ้นนอกจากนี้พบว่า 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	OR	95% CI
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. อาภาศรี ลุสวัสดิ์

โจทย์ A

เด็กชายอายุ 3 ปี

อาการสำคัญ-ประวัติปัจจุบัน

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

ตั้งแต่อายุ 1 ปี เริ่มมีอาการชักแบบสะดุ้งกระตุกเป็นจังหวะวันละ 10 ครั้ง บางครั้งเกร็งกระตุกทั้งตัว กินยากันชักไม่ดีขึ้น

ประวัติคลอด

ผ่าคลอดเนื่องจากทำกัน 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

- 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 ลักษณะอาการชักส่วนใหญ่จะเป็นอาการเหม่อลอยไม่รู้สึกรู้หาย 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 ต่อมาเมื่อมีอาการชักถี่ขึ้น 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 ชนิดที่สองคืออาการเหม่อลอยไม่รู้สึกรู้หายจัดเป็น complex partial seizure และชนิดที่สามคืออาการเกร็งกระตุกทั้งตัวจัดเป็น secondarily generalized tonic-clonic seizure แม้ว่าผลการตรวจ EEG จะปกติ แต่ลักษณะอาการชักที่เป็น partial seizures ดังกล่าวจึงจัดว่าผู้ป่วยเป็นโรคลมชักประเภท localization-related epilepsy

แม้ว่าตรวจร่างกายจะพบ impaired short-term memory แต่ไม่มี other neurological deficit ไม่มีประวัติสนับสนุนว่าเป็นโรคลมสมองใดๆ 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 ขนาดของยาที่ให้สูงมากแล้ว และยาทั้งสองชนิดนี้มี 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 ที่ตรวจละเอียดขึ้นกว่าปกติในกรณีนี้สงสัยว่าอาจจะเป็น 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) หลังผ่าตัดแล้วได้ลดยาลงเหลือ VPA ชนิดเดียวก็สามารถคุมชักได้ แต่ไม่สามารถหยุดยาเพราะเกิดอาการชัก CPZ หลังหยุดยายังคงมี impaired short-term memory สามารถเรียนจนจบและได้งานทำในที่สุด

FAQ

น.พ. รังสรรค์ ชัยเสวกุล

Q คำถาม

ควรให้การคุมกำเนิดชั่วคราวในหญิงที่เป็นโรคลมชักที่รักษาด้วยยากันชักอย่างไร

A คำตอบ

หลักในการคุมกำเนิดชั่วคราวในหญิงที่เป็นโรคลมชักที่รักษาด้วยยากันชัก ได้แก่

1. เพื่อให้การคุมกำเนิดมีประสิทธิภาพมากขึ้น ควรคุมกำเนิดทั้งหญิงที่เป็นโรคลมชักและคู่ครองฝ่ายชาย
2. เพื่อหลีกเลี่ยง drug interaction ระหว่างยากุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนและยากันชัก 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 จึงอาจให้รับประทานวันละ 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

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

1. เลือกยาที่มีประสิทธิภาพตรงกับประเภทของโรคลมชักหรือครอบคลุมอาการชักทุกประเภท 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 เพราะจะทำให้การปรับขนาดยายากขึ้น
6. เลือกยาที่มีผลข้างเคียงไม่เหมือนกัน ถ้าเลือกยาที่มีผลข้างเคียงตรงกัน ผลข้างเคียงจะรุนแรงมากยิ่งขึ้น อาจทำให้ผู้ป่วยทนรับยาไม่ได้
7. หลีกเลี่ยงหรือให้ระวังยาที่อาจเสริมฤทธิ์ผลข้างเคียงกัน และกัน เช่น การให้ lamotrigine add-on sodium valproate จะเพิ่มความเสี่ยงการเกิด rash หรือ Steven Johnsons' syndrome ถ้าจำเป็นต้องใช้ จะต้อง titrate ขนาดยา lamotrigine อย่างช้าๆ



EPILEPSY DIGEST

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

October-December, 2008

สนับสนุนการจัดพิมพ์โดย



TH.VPA.09.02.(01)

รายนามคณะบรรณาธิการ Epilepsy Digest

บรรณาธิการ

นพ.ชาครินทร์ ฌ บางช้าง

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

นพ.สุรชัย ลิขสิทธิ์วัฒนกุล

คณะบรรณาธิการ

นพ. ริงสรณ์ ชัยเสวีกุล

พญ. กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์

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 ออลซีเอ็นเอสเพลส ถนนวิทนี แขวงลุมพินี เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

