

ปัญหาการใช้ยากันชักที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ

พศ.กณ.สุณี เลิศสินอุดม

ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

โรคลมชักจัดเป็นปัญหาที่สำคัญของสาธารณสุขไทย โดยพบว่าโรคลมชักเป็นปัญหาทางระบบประสาทที่พบบ่อยอันดับ 4 รองจากโรคปวดศีรษะ ปวดหลังและภัยอันตรายต่อสมอง ตามลำดับ มีข้อมูลประมาณการณ์ว่า มีผู้ป่วยโรคลมชักประมาณ 45 ล้านรายทั่วโลก ความชุกประมาณ 6-8 รายต่อประชากร 1,000 ราย ในอเมริกา มีอุบัติการณ์ประมาณ 26-40 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี โดยมักพบในเด็ก และผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี¹

แม้ว่าการรักษาด้วยยากันชัก (antiepileptic drugs; AEDs) จะเป็นแนวทางหลักที่ใช้ในการบำบัดรักษาโรคและความเจ็บป่วยจากโรคลมชัก แต่ทั้งนี้การรักษาด้วยยา อาจก่อให้เกิดปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา (Drug Related Problems; DRPs) ตามมาได้ การศึกษาในประเทศไทยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ phenytoin DRPs ที่ตรวจพบโดยเภสัชกรมากที่สุดคืออันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) ร้อยละ 39.13 รองลงมาได้แก่อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse Drug

Reactions; ADRs) ร้อยละ 28.99 และ การไม่ได้รับยาตามที่แพทย์สั่งใช้ (failure to receive medication) ร้อยละ 10.14 นอกจากนี้ยากันชักบางชนิดเช่น Phenytoin, Carbamazepine, Valproic acid มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic range) ยากันชักบางชนิดกระตุ้นเอนไซม์ (enzyme inducer) เช่น Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepine หรือยับยั้งเอนไซม์ (enzyme inhibitor) เช่น Valproic acid คุณสมบัติดังกล่าวทำให้ยามีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้เพิ่มขึ้น ซึ่งปัจจัยที่กล่าวมาข้างต้นล้วนเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้² จากการศึกษาของ Midlov P และคณะพบว่า ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาที่เกิดในผู้ป่วยโรคลมชักส่วนใหญ่ คือ อาการไม่พึงประสงค์จากยาและการเลือกใช้ยาที่ไม่เหมาะสม³ และจากการศึกษาของกลุ่มวิจัยโรคลมชัก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เรื่องการจัดการปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาโดยเภสัชกรในคลินิกโรคลมชัก โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ใน

ปี พ.ศ. 2548 หลังจากที่ได้เปิดบริการ การบริบาลทางเภสัชกรรมในคลินิกโรคลมชักขึ้นพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรมทั้งสิ้น 255 ราย ผู้ป่วยเกิดปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาจำนวน 162 ราย (ร้อยละ 63.53) มีจำนวนปัญหาทั้งสิ้น 366 ครั้ง โดยจำนวนปัญหาต่อรายที่พบมากที่สุดคือ 8 ปัญหา และพบน้อยที่สุดคือ 1 ปัญหา อัตราการเกิดปัญหา 1.44 ปัญหาต่อราย ประเภทปัญหาที่พบมากที่สุดคือเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา 214 ครั้ง (ร้อยละ 58.47) รองลงมาคือ ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา 120 ครั้ง (ร้อยละ 32.79) การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากันชักกับยาอื่นที่ส่งผลทางคลินิก 7 ครั้ง (ร้อยละ 1.91)⁴ และปัญหาอื่นๆ อาทิเช่น ปัญหาการไม่ได้รับยาตามที่แพทย์สั่งจ่าย 9 ครั้ง (ร้อยละ 2.46) เป็นต้น จะเห็นได้ว่าปัญหาการใช้ยากันชักที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติพอจะสรุปได้ดังนี้คือ

1. ปัญหาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reactions; ADRs)
2. ปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (non adherence)
3. ปัญหาการเกิดอันตรกิริยาจากการใช้ยากันชักร่วมกันและระหว่างยากันชักกับยาอื่น (drug interaction)
4. ปัญหาการไม่ได้รับยาตามที่แพทย์สั่งจ่าย (failure to receive medication)

1. ปัญหาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse drug reactions; ADRs)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา หมายถึงปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติเพื่อการป้องกัน วินิจฉัย บำบัดรักษาโรค และเพื่อเปลี่ยนแปลงกระบวนการทำงานของกลไกต่างๆ ในร่างกาย⁵⁻⁷ เป็นภาวะที่พบบ่อย แม้ว่าส่วนใหญ่จะเกิดจากกลไกทางเภสัชวิทยา แต่ประมาณ 1 ใน 6 ของ ADRs⁸ มีอาการแสดงเหมือนเกิดจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันที่ไวกว่าปกติ เรียกว่า drug hypersensitivity ซึ่งมีความสำคัญในด้านการให้การวินิจฉัยโดยเฉพาะการแพ้ยาแบบรุนแรง โดยต้องมีการติดตามและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด เนื่องจากมีอัตราการเสียชีวิตและทุพพลภาพสูงจากการรวบรวมข้อมูลจากรายงาน ADRs โดยระบบ Voluntary Spontaneous Reporting System (SRS) ย้อนหลังตั้งแต่ปี 2540-2547 พบว่ายาในกลุ่ม central nervous system (CNS) มีการรายงาน ADRs เป็นอันดับสาม รองลงมาจากกลุ่มยา anti-infective และ musculo-skeletal system ยาในกลุ่ม CNS ยากันชักมีการรายงาน ADRs เป็นอันดับสองรองจากยาระงับปวด (analgesic)⁹ ดังนั้นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากันชักจึงเป็นสิ่งที่ควรให้ความสำคัญ และบุคลากรทางการแพทย์ควรมีส่วนร่วมในการป้องกัน เฝ้าระวัง ประเมินและติดตามผู้ป่วย เพื่อให้การดูแลผู้ป่วยโรคลมชักมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากันชักสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ประเภท¹⁰ คือ

1. อาการข้างเคียงจากการใช้ยา (Side effect) หรือพิษจากยา (toxicity)

เป็นผลจากฤทธิ์เภสัชวิทยาของยา หรือเมตาบอลิซึมของยา สามารถทำนายได้จากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา เกิดขึ้นในผู้ป่วยทุกรายหากได้รับยาในขนาดที่สูงเกินไป โดยความรุนแรงของอาการที่เกิดมีความสัมพันธ์กับขนาดยา มีอุบัติการณ์การเกิดสูง แต่มีอัตราการเสียชีวิตน้อย สามารถรักษาได้โดยการลดขนาดยา

จากการศึกษาของสุณี เลิศสินอุดมและคณะ พบ ADRs ที่เกิดขึ้นทั้งหมด 214 ครั้ง โดย ADRs ที่พบมากที่สุดได้แก่ เหนื่อยล้า 129 ครั้ง (ร้อยละ 60.28) รองลงมาคือ น้ำหนักเพิ่ม 26 ครั้ง (ร้อยละ 12.15) และมือสั่น 26 ครั้ง (ร้อยละ 12.15) การจัดการปัญหา ADRs ที่พบในคลินิกโรคลมชัก มีทั้งการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย 177 ครั้ง (ร้อยละ 82.71) และปรึกษาแพทย์ 37 ครั้ง (ร้อยละ 17.29) ซึ่งขึ้นอยู่กับลักษณะของปัญหาที่พบ โดยการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะแนะนำวิธีการปฏิบัติตัวเพื่อป้องกันและแก้ไขปัญหา เช่น การแนะนำผู้ป่วยให้รักษาความสะอาดในช่องปากโดยใช้แปรงขนนุ่ม พบทันตแพทย์เพื่อขูดหินปูนในผู้ป่วยที่มีปัญหาเหงือกบวมโต ซึ่งปัญหาดังกล่าวเป็นปัญหาที่เกิดขึ้นเมื่อมีการใช้ยาระยะยาว บทบาทเภสัชกรในการจัดการปัญหาจึงเป็นการให้คำแนะนำเพื่อป้องกันมิให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงขึ้น ในผู้ป่วยที่มีปัญหาน้ำหนักเพิ่ม เภสัชกรได้มีบทบาทใน

การแนะนำให้ผู้ป่วยควบคุมอาหารและออกกำลังกาย สำหรับปัญหาเมื่อสั่น ง่วงนอน วิงเวียนศีรษะ เภสัชกรอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจว่าเป็นอาการข้างเคียงที่เกิดจากยา เพื่อให้ผู้ป่วยเข้าใจและยอมรับ เพื่อจะได้เฝ้าระวังหรือลดความรุนแรงของปัญหารวมถึงการปรับเปลี่ยนแบบแผนการใช้ยาของผู้ป่วย เช่น เปลี่ยนให้รับประทานยาก่อนนอน แทนตอนเช้าในผู้ป่วยที่มีปัญหาง่วงนอน เป็นต้น สำหรับการจัดการปัญหาโดยการปรึกษาแพทย์ เภสัชกรจะปรึกษาแพทย์เพื่อปรับเปลี่ยนขนาดยา เช่น กรณีเกิดพิษจากยา Phenytoin เป็นต้น ผลของการจัดการปัญหาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา พบว่าสามารถแก้ไขปัญหาก็เกี่ยวข้องกับการใช้ยานี้ได้ 54 ครั้ง (ร้อยละ 25.23) ปัญหาดังกล่าวยังคงอยู่แต่ความรุนแรงไม่เพิ่มขึ้น 78 ครั้ง (ร้อยละ 36.45) ประเมินไม่ได้เนื่องจากยังไม่ถึงนัดของผู้ป่วย 72 ครั้ง (ร้อยละ 33.64) และผู้ป่วยไม่มาตามนัด 10 ครั้ง (ร้อยละ 4.67)⁴

จะเห็นว่าแนวทางปฏิบัติในการจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากันชักที่เกิดขึ้นคือ หากอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเป็นชนิดที่ไม่รุนแรงและจำเป็นที่ต้องใช้ยา สามารถใช้ยาต่อไปได้แต่ต้องติดตามอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวและอธิบายให้ผู้ป่วยมีความเข้าใจ และสามารถร่วมมือในการปฏิบัติตัวเพื่อป้องกันและแก้ไขปัญหามีให้เกิดผลเสียตามมาหรือรุนแรงขึ้น ในกรณีที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดที่รุนแรงควรปรึกษาแพทย์เพื่อติดตามระดับยาในเลือดเพื่อปรับลดขนาดยาหรือปรับเปลี่ยนยาตามความเหมาะสม

2. อาการแพ้ (Idiosyncrasy)

เกิดขึ้นในผู้ป่วยบางราย ซึ่งไม่สามารถคาดการณ์ได้ มักเกิดเมื่อเริ่มใช้ยาไม่นาน เมื่อเกิดขึ้นแล้วจำเป็นต้องหยุดยา และไม่ควรให้ยานั้นอีก กลุ่มอาการแพ้ที่เกิดจากการใช้ยากันชัก (anticonvulsant hypersensitivity syndrome; AHS) ผู้ป่วยจะมีอาการแสดงหลายๆ ลักษณะที่เกิดขึ้นร่วมกันดังนี้คือ อาการทางผิวหนัง เป็นได้ตั้งแต่มีผื่นแดง จนถึงเกิดภาวะ Stevens-Johnson syndrome หรือ Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) ร่วมกับอาการไข้ ต่อมน้ำเหลืองโต ตับอักเสบ และมีการเพิ่มสูงขึ้นของ eosinophil มักเกิดประมาณ 1-2 สัปดาห์หลังจากได้รับยา อุบัติการณ์เกิดประมาณ 1 ใน 1,000 ถึง 1 ใน 10,000 รายของผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักที่มี aromatic ring อยู่ในโครงสร้าง^{11,12} ได้แก่ carbamazepine, phenobarbitone, phenytoin เป็นต้น เมื่อผ่านการ metabolized โดย cytochrome p-450 enzyme จะได้สาร arene oxide ซึ่งจะถูกละลายด้วยเอนไซม์ epoxide hydrolase กลายเป็นสารที่ไม่มีพิษต่อร่างกาย ดังนั้นในผู้ที่ขาดเอนไซม์ epoxide hydrolase จะมีการสะสมของ arene oxide ขึ้น และเชื่อกันว่า arene oxide เป็นสารที่กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันและเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด AHS มีรายงานพบผู้ป่วยเสียชีวิตจากภาวะนี้สูงถึงร้อยละ 10-40¹³ และพบว่ามีการแพ้ข้ามกันในกลุ่มยาที่มี aromatic ring เป็นองค์ประกอบถึงร้อยละ 40-80¹³ ดังนั้น ถ้าผู้ป่วยมี AHS เกิดขึ้นเนื่องจากยากันชักตัวใดตัวหนึ่งในกลุ่มที่มี aromatic ring เป็น

องค์ประกอบไม่ควรใช้ยากันชักตัวใดในกลุ่มนี้อีกเลย ดังนั้นยากันชักที่น่าจะปลอดภัยในการใช้ที่เกิด AHS ได้แก่ benzodiazepine, valproic acid, gabapentin, topiramate และ levetiracetam²

แนวทางปฏิบัติในการป้องกันและแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์ในกรณีนี้² คือ

1. ป้องกันภาวะ AHS เริ่มตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับยากันชักเป็นครั้งแรก โดยให้คำแนะนำปรึกษาแก่ผู้ป่วยและญาติถึงโอกาสที่จะเกิดอาการแพ้ อาการแสดงที่บ่งบอกถึงการแพ้ ต้องรีบหยุดยา และพบแพทย์ทันที เพื่อให้ผู้ป่วยเกิดความตระหนักและให้ความสำคัญ เผื่อระวังตั้งแต่ครั้งแรกที่เริ่มใช้ยา หากผู้ป่วยมีแนวโน้มเป็นไปได้ที่จะเกิดอาการ AHS จากการใช้อromatic AEDs แนะนำให้หยุดยาทันทีที่เกิดอาการขึ้น ร่วมกับการให้คำปรึกษาแก่ครอบครัวเกี่ยวกับโอกาสเสี่ยงการแพ้ยาในลักษณะเดียวกันใน first degree relatives ให้ระมัดระวังการใช้ยาในกลุ่มยากันชักที่มี aromatic ring เป็นส่วนประกอบในโครงสร้างที่ผู้ป่วยเกิดการแพ้ เนื่องจากความสามารถในการ detoxify ยาเกี่ยวข้องกับภาวะทางพันธุกรรม ควรแนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงการใช้ยากันชักที่มีโครงสร้างเป็น aromatic ring หากมีความจำเป็นต้องใช้ยานี้ ควรทำการติดตามอาการและอาการแสดงของ AHS อย่างใกล้ชิด เรียกการป้องกัน AHS ในลักษณะนี้ว่า “Primary Prevention”

2. กรณีที่ผู้ป่วยต้องใช้ยากันชักต่อ ควรเลือกยากันชักตัวอื่น แทนยากันชักเดิม โดยควรหลีกเลี่ยง การใช้ยากันชักที่เป็น aromatic

AEDs เพราะมีโอกาส cross reactivity ได้สูง อาจพิจารณาใช้ short acting benzodiazepine หรือ sodium valproate แทน (nonaromatic AEDs) แต่กรณีหากต้องการใช้ sodium valproate ในผู้ป่วยที่เกิดการทำงานของตับที่ผิดปกติร่วมด้วย ควรรอให้กลับเข้าสู่สภาวะปกติก่อน เนื่องจากยาทำให้เกิดพิษต่อตับได้ หรืออาจเสี่ยงไปใช้ยากันชักรุ่นใหม่แทน เช่น Levetiracetam, Topiramate หรือ Gabapentin เป็นต้น

เภสัชกรออกบัตรแพทย์ให้แก่ผู้ป่วย บันทึกประวัติแพ้ยาไว้ในเวชระเบียนของโรงพยาบาล เช่น OPD card และคอมพิวเตอร์ ระบุชื่อยาที่แพ้ อาการที่เกิดขึ้น ที่สำคัญควรระบุชื่อยากันชักอื่นๆ ที่เป็น aromatic AEDs ไว้ด้วย เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ และผู้ป่วยหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มดังกล่าว ให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วย และผู้ดูแลผู้ป่วยเกี่ยวกับ ชื่อยาที่ผู้ป่วยแพ้ กลุ่มยาที่ต้องหลีกเลี่ยง แนะนำพบบัตรแพทย์เพื่อแจ้งให้แพทย์ และเภสัชกรทราบทุกครั้ง เรียกการป้องกัน AHS ในลักษณะนี้ว่า “Secondary Prevention“ เพื่อป้องกันความเสี่ยงในการแพ้ยาซ้ำ

3. อาการข้างเคียงต่อทารกในครรภ์ (Teratogenicity)¹⁴

ผลของยากันชักต่อทารกในครรภ์

ในหญิงมีครรภ์ซึ่งได้รับยากันชักอย่างต่อเนื่อง โรคลมชักที่เป็นอยู่และยากันชักที่ใช้จะส่งผลต่อทารกในครรภ์หลายประการ คือ

1. การคงชีพ (viability)

พบว่าอัตราการตายจะเป็น 2 เท่าของ

ประชากรทั่วไป อัตราการเสียชีวิตในช่วงขวบปีแรกมักจะสูงกว่า

2. น้ำหนักตัวแรกเกิดมักจะต่ำกว่าเกณฑ์ร้อยละ 10 ของทารกจะมีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 2,500 กรัม นอกจากนี้ร้อยละ 4-10 จะเกิดก่อนกำหนด

3. ปัญหาแทรกซ้อนระหว่างคลอดและภายหลังคลอด จะสูงกว่าในเด็กทั่วไป เช่น

ก. เกิดภาวะการขาด Vitamin K-dependent clotting factor เช่น factor II, VII, IX และ X เนื่องมาจากการที่ยากันชักกระตุ้นเอนไซม์ที่ใช้ในการทำลาย vitamin K มากขึ้น จึงมีภาวะเลือดออกง่ายในทารก

ข. ในกรณีมารดาได้รับ Phenobarbital จะทำให้ทารกมีโอกาสเกิดอาการผิดปกติจากภาวะ withdrawal ได้โดยที่อาการแสดงจะปรากฏภายหลังคลอดโดยเฉลี่ย 7 วัน ทารกจะมีอาการสั่น (tremor) กระวนกระวาย นอนหลับไม่สนิทหรือมีปัญหาสำรอกนม อาการเหล่านี้จะปรากฏชัดและเป็นมากขึ้นใน 2 - 6 สัปดาห์

4. ความผิดปกติของอวัยวะต่าง ๆ แต่กำเนิด (congenital malformation) โดยทั่วไป อัตราการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดในประชากรทั่วไป จะอยู่ระหว่างร้อยละ 2-3 แต่ในทารกที่เกิดจากมารดาซึ่งเป็นโรคลมชักและใช้ยากันชักระหว่างตั้งครรภ์จะมีอัตราสูงถึงร้อยละ 11.5 ได้ โดยเฉลี่ยจากการศึกษาหลายๆ แห่งพบอัตราการเสี่ยงที่จะมีความผิดปกติอยู่ระหว่างร้อยละ 4-6 ซึ่งมากกว่าในประชากรทั่วไปถึง 2-3 เท่า มารดาที่ใช้ยากันชักหลายชนิดมีโอกาสเสี่ยงสูงกว่ามารดา

ที่ใช้ยากันชักชนิดเดียว โดยความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ ความผิดปกติของช่องปากและใบหน้า คือ orofacial cleft รองลงมาคือโรคหัวใจ เช่น VSD, AV-canal เป็นต้น ความผิดปกติเหล่านี้เกิดได้จากยากันชักทุกชนิด แต่ความผิดปกติที่ก่อให้เกิดปัญหาทางระบบประสาทรุนแรงที่สุดคือ ความผิดปกติของ neural tube ในมารดาที่ใช้ยา sodium valproate หรือ carbamazepine ในมารดาที่ใช้ sodium valproate พบอัตราการเกิดความผิดปกติของไขสันหลังร้อยละ 1-5 ซึ่งสูงกว่าที่พบจากยาอื่น ๆ ถึง 20 เท่า ส่วน carbamazepine นั้นพบได้ร้อยละ 0.5 มารดาที่ได้ขนาดยาสูงจะมีโอกาสเกิดความผิดปกติสูงขึ้น

นอกจากความผิดปกติดังกล่าวข้างต้น พบว่ายากันชักแต่ละชนิดสามารถก่อให้เกิดกลุ่มอาการความผิดปกติแต่กำเนิดได้หลายกลุ่ม เช่น fetal hydantoin syndrome (FHS) พบความผิดปกติร้อยละ 11 ของทารกในครรภ์ ซึ่งมารดาได้รับ phenytoin

Fetal phenobarbital syndrome ในเด็กทารกที่มารดาใช้ phenobarbital จะพบว่ามีความผิดปกติคล้าย ๆ กับ fetal alcohol syndrome (FAS) โดยมีอัตราเสี่ยงร้อยละ 4.2-25 ในกรณีที่ใช้ยาเป็น monotherapy

ทารกที่มารดาใช้ sodium valproate นอกจากจะมีอัตราการเสี่ยงต่อภาวะความผิดปกติของไขสันหลังมากกว่าการใช้ยากันชักอื่น 20 เท่าแล้วยังอาจมีความผิดปกติในลักษณะอื่นอีกด้วย

Carbamazepine syndrome พบทารกมี

ลักษณะผิดปกติประมาณร้อยละ 19 ของผู้ใช้ยา carbamazepine ซึ่งรวม monotherapy และ polytherapy นอกจากนี้จะมีพัฒนาการช้าซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 20 ของเด็กทารกที่มารดาใช้ยาชนิดนี้

แนวทางปฏิบัติในการเตรียมการตั้งครรภ์หรือเมื่อมีการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยที่มีอาการชัก

หญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีอาการชักควรวางแผนการตั้งครรภ์ล่วงหน้า แนะนำให้ตั้งครรภ์เมื่อควบคุมอาการชักได้แล้ว แนวทางปฏิบัติในการเตรียมการหรือเมื่อตั้งครรภ์แล้ว มีดังนี้

1. พิจารณาความจำเป็นในการใช้ยากันชัก
2. ในผู้ที่กินยาอยู่เป็นประจำพิจารณาว่าสามารถหยุดยาได้หรือไม่โดยพิจารณาจากโอกาสที่จะชักซ้ำถ้าหยุดยาและโอกาสที่จะเกิดชักชนิดกระตุกทั้งตัวหรือชนิดต่อเนื่องในผู้ที่ไม่ควรหยุดยาแต่ได้ทำการหยุดยาไป พบอุบัติการณ์ชักซ้ำสูงถึงร้อยละ 50
3. ถ้าจำเป็นต้องใช้ยาต่อไป ถ้ายาที่ใช้อยู่นั้นเป็น sodium valproate ควรพิจารณาเปลี่ยนเป็นยาชนิดอื่น เพราะมีโอกาสสูงที่ยาชนิดนี้ทำให้เกิดความพิการแต่กำเนิด โดยต้องพยายามหายาที่เหมาะสมที่สุด ให้คุมอาการชักได้ดีที่สุดโดยใช้ยาขนาดต่ำที่สุดและพยายามใช้ยาชนิดเดียว แต่ถ้าเกิดตั้งครรภ์แล้ว ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนชนิดของยา แต่พยายามใช้ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่จะควบคุมอาการชักได้
4. ในผู้ใช้ยาเหมาะสมแล้ว พยายามเปลี่ยนแปลงยาให้น้อยที่สุด โดยตรวจระดับของยากันชักทุกเดือนในระหว่างตั้งครรภ์ถ้าเป็นไปได้

และถ้าเกิดชักขึ้นอีกควรพยายามปรับยาเพิ่มอีกเล็กน้อยโดยไม่ให้ยาเกินขนาด

5. เน้นถึงความจำเป็นที่ต้องให้ผู้ป่วยกินยาอย่างสม่ำเสมอและให้ยาอยู่ในระดับที่คุมชักได้ เพื่อป้องกันการชักต่อเนื่อง

6. ให้ folic acid อย่างน้อย 5 มิลลิกรัมต่อวัน ควบคู่ไปกับยากันชัก การให้ folic acid อาจลดความพิการในทารกในครรภ์ซึ่งเกิดจากยากันชักได้ จึงควรให้ folic acid แก่หญิงวัยเจริญพันธุ์ซึ่งมีโอกาสตั้งครรภ์ที่กินยากันชักอยู่ทุกราย เพราะกว่าจะทราบว่าตั้งครรภ์มักจะกิน 8 สัปดาห์ ซึ่งอวัยวะต่าง ๆ ได้พัฒนาไปแล้วอาจจะสายเกินกว่าที่จะป้องกันความผิดปกติ

7. ตรวจคัดกรองหาความผิดปกติของ neural tube ของทารกในครรภ์ โดยการตรวจหา serum alpha fetoprotein ในหญิงตั้งครรภ์จะ

สูงในรายที่มีความผิดปกติ ร่วมกับการทำ ultrasound หรือการทำ MRI

8. ให้กิน Vitamin K 10 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 10-14 วันก่อนคลอดในมารดาที่ได้รับ phenytoin หรือ phenobarbital เมื่อทารกคลอดให้ vitamin K₁ 1 มิลลิกรัมแก่ทารกแรกเกิด

9. หลังคลอดต้องติดตามระดับของยากันชักอย่างใกล้ชิด อาจต้องลดระดับยาลง โดยเฉพาะในช่วง 2-3 สัปดาห์แรกหลังคลอด

10. หลังคลอด ผู้ป่วยสามารถให้นมบุตรได้ตามปกติ แต่เนื่องจากยากันชักส่วนใหญ่ออกมากับน้ำนมได้ จึงต้องสังเกตอาการข้างเคียงจากยากันชักในทารกด้วย

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบบ่อย และที่พบน้อยแต่รุนแรงของยากันชักมาตรฐาน และยากันชักรุ่นใหม่ แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากันชัก^{14,15}

ชื่อยา	อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบบ่อย	อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบน้อยแต่รุนแรง
ยากันชักมาตรฐาน		
Carbamazepine	คลื่นไส้ ซึม เดีนเซ เห็นภาพซ้อน	ผื่น Stevens-Johnson syndrome SIADH aplastic anemia ตับอักเสบ เม็ดเลือดขาวต่ำ
Clonazepam	ง่วงนอน (>10%), มึนหัว (1-10%), เดิเนส (1-10%), พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง น้ำลายและเสมหะมาก	กตการหายใจ (ถ้าใช้ยาฉีด)

Phenobarbital	เด็ก-ชุกชนไม่อยู่สุข(paradoxical effect) พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง ก้าวร้าว ผู้ใหญ่-ง่วงซึม อ่อนเพลีย เกรียด พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง	ผื่น Stevens-Johnson syndrome serum sickness
Phenytoin	เหงือกบวม (Gingival hyperplasia 50%) กล้ามเนื้อตากระตุก (nystagmus) เดินเซ (ataxia) ซึม ง่วงนอน ตาพร่า เห็นภาพซ้อน หน้าหยาบ ขนดก ลิว เพิ่มขึ้น	ผื่น Stevens-Johnson syndrome ตับอักเสบ Choreoathetosis megaloblastic anemia
Sodium Valproate	มือสั่น(tremor 19-57%) น้ำหนักเพิ่ม คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ผม่ว่ง	ตับอักเสบ ตับอ่อนอักเสบ
ยากันชักรุ่นใหม่		
Gabapentin	ซึม อ่อนเพลีย เวียนศีรษะ. คลื่นไส้ น้ำหนักเพิ่มขึ้น	นอนหลับมาก
Lamotrigine	ผื่น ง่วงนอน	Stevens-Johnson syndrome
Levetiracetam	ซึม มึนงง	มักไม่ค่อยมี
Oxcarbazepine	มึนงง ง่วงซึม เดินเซ	Hyponatremia
Topiramate	น้ำหนักลด มึนงง เดินเซ ความคิดเชื่อมโยง ช้าความผิดปกติทางการพูด	นิ้วโนไต ต้อหิน เหงื่อออกน้อย
Vigabatrin	มึนงง, ง่วงซึม	ความผิดปกติทางลานสายตา

2. ปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (Non adherence)

จากการศึกษาของสุณี เลิศสินอุดมและคณะ ปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาที่เกิดขึ้นทั้งหมด

120 ครั้ง สามารถจำแนกเป็นกลุ่มตามลักษณะปัญหาที่พบ พบว่าลักษณะปัญหาที่พบมากที่สุดคือ ผู้ป่วยขาดยา 107 ครั้ง (ร้อยละ 89.17) ผู้ป่วยใช้น้อยกว่าที่แพทย์สั่ง 8 ครั้ง (ร้อยละ 6.67)

และผู้ป่วยใช้ยามากกว่าที่แพทย์สั่ง 5 ครั้ง (ร้อยละ 4.17) วิธีการจัดการปัญหาของเภสัชกร คืออธิบายให้ผู้ป่วยเห็นความสำคัญของการกินยาอย่างต่อเนื่องตามที่แพทย์สั่งเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษารองลงมาคือปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในการใช้ยาของผู้ป่วยให้สอดคล้องกับชีวิตประจำวันหรือเสนอแนะแนวทางการป้องกันการลืมหินยา เช่น แนะนำให้ทำปฏิทินการกินยา ให้คำแนะนำวิธีการจัดการเมื่อลืมหินยา นอกจากนี้ยังให้คำแนะนำอื่นๆ เช่น แนะนำวิธีการกินยาที่ถูกต้อง แนะนำให้เก็บยาให้เป็นที่ เป็นต้น ผลของการจัดการปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาพบว่า เภสัชกรจัดการกับปัญหาทั้งหมดโดยให้คำปรึกษาแนะนำแก่ผู้ป่วย พบว่าสามารถแก้ไขปัญหที่เกี่วข้องกับการใช้ยานี้ได้ 58 ครั้ง (ร้อยละ 48.33) ปัญหาที่ยังคงอยู่ 26 ครั้ง (ร้อยละ 21.7) ประเมินไม่ได้เนื่องจากยังไม่ถึงนัดของผู้ป่วย 30 ครั้ง (ร้อยละ 25) และผู้ป่วยไม่มาตามนัด 6 ครั้ง (ร้อยละ 5)⁴

ในการแก้ปัญหาเรื่องความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย บุคคลากรทางการแพทย์ควรค้นหาสาเหตุที่แท้จริงของความไม่ร่วมมือในการใช้ยาดังกล่าวก่อน จากนั้นจึงแก้ปัญหาตามสาเหตุของผู้ป่วยแต่ละราย จากการศึกษาถึงสาเหตุที่ผู้ป่วยโรคลมชักไม่ร่วมมือในการใช้ยาของสุณี เลิศสินอุดม และคณะ พบว่ามีสาเหตุหลักๆ 5 สาเหตุ คือ สาเหตุจากตัวผู้ป่วยได้แก่ การลืมหิน สาเหตุจากโรคได้แก่ การรับรู้เกี่ยวกับอาการของโรคที่เป็นอยู่ สาเหตุจากยาได้แก่ผลข้างเคียงที่เกิดจากยา สาเหตุจากผู้ดูแลได้แก่ การขาดการดูแลเอาใจใส่จาก

ครอบครัวและสาเหตุอื่นๆได้แก่ความไม่สะดวกในการเดินทาง ปัญหาทางเศรษฐกิจ เป็นต้น¹⁶

แนวทางปฏิบัติในการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย¹⁶ มีดังนี้

- แนะนำแนวทางการป้องกันการลืมหินรับประทานยา อาทิเช่น ให้เก็บยาในตำแหน่งที่สามารถเห็นได้ในเวลาที่ผู้ป่วยจะต้องรับประทานยาโดยให้สอดคล้องกับชีวิตประจำวันของผู้ป่วยแต่ละราย แนะนำวิธีการเตือนให้รับประทานยา เช่น ตั้งปลุกเตือนโดยใช้โทรศัพท์มือถือของผู้ป่วย หรือแนะนำการปฏิบัติที่ถูกต้องหากมีการลืมหินรับประทานยาว่าสามารถรับประทานยาได้เมื่อไรหรือสามารถรวบขนาดยาได้หรือไม่โดยพิจารณาจากคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และลักษณะการออกฤทธิ์ของยาแต่ละตัว

- เมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้นหรือแยลง บุคคลากรทางการแพทย์ควรเน้นย้ำถึงความร่วมมือในการใช้ยาแก่ผู้ป่วยเนื่องจากผู้ป่วยจะมีแนวโน้มที่จะใช้ยาลดลงหรือเพิ่มขึ้นได้

- บุคคลากรทางการแพทย์ควรให้คำแนะนำเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาให้ผู้ป่วยมีความเข้าใจที่ถูกต้อง ไม่วิตกกังวลจนเกินไปรวมทั้งแนะนำวิธีป้องกันหรือการปฏิบัติตัวที่ช่วยลดความเสี่ยงของอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว แต่ถ้าอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงควรแนะนำให้ผู้ป่วยรีบกลับมาพบแพทย์

- บุคคลากรทางการแพทย์ควรให้ความสำคัญกับผู้ดูแลผู้ป่วย กล่าวคือควรแนะนำและให้ความรู้เกี่ยวกับโรคและการรักษา เพื่อให้เกิดความ

เข้าใจและเห็นความสำคัญ อันจะนำไปสู่ความร่วมมือในการรักษาต่อไป

- สำหรับผู้ป่วยที่บ้านอยู่ไกลและมีปัญหาในการเดินทางหรือปัญหาทางเศรษฐกิจ อาจช่วยลดค่าใช้จ่ายโดยนัดผู้ป่วยให้ห่างขึ้นหรือให้รับยาใกล้บ้าน หากโรงพยาบาลใกล้บ้านไม่มีปัญหาในเรื่องของความพร้อมของยาที่ผู้ป่วยใช้ แต่ต้องมีการชี้แจงให้ผู้ป่วยเข้าใจในแนวทางการรักษาและเห็นความสำคัญของความร่วมมือในการใช้ยา

3. ปัญหาการเกิดอันตรกิริยาจากการใช้ยากันชักร่วมกันและระหว่างยากันชักกับยาอื่น (Drug interaction)¹⁴

การใช้ยากันชักร่วมกันจะก่อให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาขึ้น เช่นเดียวกับการรับประทานยากันชักร่วมกับยาอื่น ดังนั้นการใช้ยากันชักร่วมกันหรือการรับประทานยากันชักร่วมกับยาอื่น ๆ จึงต้องระมัดระวังอย่างยิ่ง อาจจำเป็นต้องติดตามระดับยาในเลือด ดูอาการทางคลินิกทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย ดังนั้น ถ้าผู้ป่วยโรคลมชัก มีอาการเจ็บป่วยต้องนำยาที่รับประทานอยู่มาให้แพทย์ที่รักษาด้วยทุกครั้งว่าตนเองรับประทานยาอะไรอยู่เพื่อที่แพทย์จะได้พิจารณาว่ายาที่จะสั่งให้รับประทานต่อกันหรือไม่อย่างไร และผู้ป่วยโรคลมชักไม่ควรที่จะซื้อยารับประทานเอง หรือควรสอบถามแพทย์หรือเภสัชกรก่อน ในที่นี้จะขอกล่าวรายละเอียดเฉพาะยากันชักมาตรฐานเท่านั้น

1. Carbamazepine

ผลของ carbamazepine ต่อยาอื่น

Carbamazepine มีผลเหนี่ยวนำการ metabolism ของยาที่ถูก metabolism ผ่านทางเอนไซม์ CYP 2C, CYP 3A และ Uridine diphosphate glucuronosyl transferase(UGT) นอกจากนี้ยังมีผลเหนี่ยวนำการ metabolism ของตัวมันเอง (autoinducer) โดยการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP 3A4 ซึ่งจะเริ่มเมื่อประมาณ 1 สัปดาห์หลังเริ่มใช้ยาทำให้ในช่วงนี้การกำจัดของ carbamazepine เพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า การเหนี่ยวนำนี้จะเกิดขึ้นโดยสมบูรณ์เมื่อประมาณสัปดาห์ที่ 3 ของการใช้ยา และฤทธิ์ในการเหนี่ยวนำเอนไซม์จะหมดไปโดยสมบูรณ์เมื่อหยุดยาไปแล้วประมาณ 3 สัปดาห์ carbamazepine สามารถจับกับโปรตีนในกระแสเลือดได้ปานกลาง (ร้อยละ 75) ดังนั้นปฏิกิริยาระหว่างยาที่เกิดขึ้นอาจเกิดจากการแย่งจับโปรตีนกันได้แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลของยาอื่นต่อ carbamazepine

Carbamazepine เกือบทั้งหมดต้องผ่านการ metabolism มีเพียงส่วนน้อย (น้อยกว่าร้อยละ 1) ที่ขับออกทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงในการศึกษาในหลอดทดลอง เอนไซม์หลักในการ metabolism ของ carbamazepine คือ CYP 3A4 รองลงมาคือ CYP 1A2 และ CYP 2C8 ได้สาร metabolite คือ carbamazepine 10, 11-epoxide ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์และทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาทได้ การได้รับ fluoxetine ร่วมกับ carbamazepine จะเกิดการยับยั้งการ metabolism ของ carbamazepine แต่ไม่ได้ยับยั้งการสร้าง carbamazepine 10, 11-epoxide ผ่านทาง

CYP 3A4 ดังนั้น ระดับของทั้ง carbamazepine และ carbamazepine 10, 11- epoxide ในเลือด จะเพิ่มขึ้นทำให้เกิดพิษได้

Sodium valproate สามารถยับยั้ง epoxide hydrolase มีผลให้ระดับ carbamazepine 10, 11- epoxide ในเลือดเพิ่มขึ้นในขณะที่ระดับ carbamazepine ในเลือดอาจเพิ่มขึ้นหรือไม่ก็ได้ ทำให้เกิดพิษจาก carbamazepine ได้

ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม macrolide (เช่น erythromycin, clarithromycin), ยาในกลุ่ม calcium channel blockers (เช่น verapamil, diltiazem), propoxyphene, danazol, nicotinamide สามารถยับยั้ง CYP 3A4 ได้ มีผลให้ระดับ carbamazepine ในเลือดเพิ่มขึ้น

2. Phenobarbital

ผลของ phenobarbital ต่อยาอื่น

Phenobarbital มีผลเหนี่ยวนำการ metabolism ของยาที่ถูก metabolism ผ่านทาง เอนไซม์ CYP 2C, CYP 3A และ UGT โดยการเหนี่ยวนำเอนไซม์ของ phenobarbital จะเกิดขึ้นหลังจากเริ่มใช้ยาไปประมาณ 1 สัปดาห์ และเหนี่ยวนำอย่างสมบูรณ์ใน 2-3 สัปดาห์หลังเริ่มใช้ยา ส่วนฤทธิ์ในการเหนี่ยวนำเอนไซม์จะหมดไปเมื่อหยุดยาได้ประมาณ 2-3 สัปดาห์ เมื่อเกิดการเหนี่ยวนำเอนไซม์จะมีผลให้ลดระดับยาในเลือดที่เป็นสารตั้งต้นในการ metabolism โดยเอนไซม์เหล่านี้

ผลของยาอื่นต่อ phenobarbital

Phenobarbital มีการกำจัดผ่านทางไต ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงและทาง metabolism

ผ่านตับได้เป็น parahydroxyphenobarbitone (PbOH) และ phenobarbitone N - glucoside โดยเอนไซม์ CYP 2C9 CYP 2C19 และ CYP 2E1 จากการที่ phenobarbital สามารถถูกกำจัดได้หลายทาง ร่วมกับมีการจับกับโปรตีนในกระแสเลือดที่ต่ำ (ร้อยละ 50) ทำให้ยาอื่นไม่มีผลต่อ phenobarbital มีเพียง sodium valproate ที่มีผลทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญต่อระดับของ phenobarbital ในเลือดเนื่องจาก sodium valproate มีผลในการยับยั้งเอนไซม์ได้หลายชนิด

3. Phenytoin

ผลของ phenytoin ต่อยาอื่น

Phenytoin มีผลเพิ่มการ metabolism ของยาที่ ผ่านทางเอนไซม์ Cytochrome (CYP) 2C, CYP 3A และ UGT โดยการเหนี่ยวนำเอนไซม์ของ phenytoin จะเกิดขึ้นสูงสุดหลังเริ่มใช้ยาเป็นเวลาประมาณ 1 - 2 สัปดาห์ และฤทธิ์ในการเหนี่ยวนำจะหมดไปเมื่อหยุดยาไปแล้ว 1 - 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับยากุมกำเนิดชนิดรับประทานร่วมกับ phenytoin ซึ่งจะทำให้การคุมกำเนิดไม่ได้ผลอันเนื่องมาจาก phenytoin มีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP 3A4 ที่ใช้ในการ metabolism ของยากุมกำเนิด ทำให้เกิดการตั้งครรภ์หรือมีเลือดออกกะปริบกะปรอยได้ ดังนั้นควรแนะนำการคุมกำเนิดวิธีอื่นแก่ผู้ป่วยด้วย

นอกจากการเหนี่ยวนำการ metabolism ของยาแล้ว ยังอาจทำให้เกิดการแข่งขันในการ metabolism ของ phenytoin กับยาอื่น ๆ ที่ผ่านการ metabolism โดยอาศัยเอนไซม์เดียวกันกับ

phenytoin เช่น phenobarbital ที่ต่างก็เป็นสารตั้งต้นของ CYP 2C9

ในผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin ควรระมัดระวังในการให้ phenytoin เนื่องจากมีการรายงานพบภาวะ hypoprothrombinemia หลังได้รับ phenytoin ซึ่งอาจเกิดจาก 2 กลไก คือ phenytoin แย่ง warfarin ในการจับกับโปรตีนในกระแสเลือดทำให้มี warfarin อิสระเพิ่มขึ้นจึงเพิ่มฤทธิ์ของ warfarin หรืออาจเกิดจากการยับยั้งการ metabolism แบบแข่งขัน เนื่องจากทั้ง warfarin และ phenytoin ต่างก็เป็นสารตั้งต้นของเอนไซม์ CYP 2C9 เช่นเดียวกัน

นอกจากนี้ยา Phenytoin ยังการจับกับโปรตีนในเลือดที่สูง (ร้อยละ 95) ดังนั้นการใช้ Phenytoin ร่วมกับยาอื่นที่มีคุณสมบัติในการจับกับโปรตีนได้ดีเช่นเดียวกัน อาจมีการไล่ที่หรือแทนที่กัน ทำให้ยาตัวใดตัวหนึ่งมีระดับยาในรูปอิสระสูง ผลของยาอื่นต่อ phenytoin

Phenytoin เป็นสารตั้งต้นของเอนไซม์ CYP 2C9 และ CYP 2C19 โดยผ่าน CYP 2C9 เป็นหลัก ซึ่งยาที่มีผลยับยั้ง CYP 2C9 เช่น amiodarone, fluconazole, miconazole, ketoconazole, propoxyphene, sodium valproate และยาที่มีผลยับยั้ง CYP 2C19 เช่น felbamate, omeprazole, cimetidine, fluoxetine และ ticlopidine จะมีผลลดการ metabolism ของ phenytoin ทำให้ระดับ phenytoin ในเลือดเพิ่มขึ้น

เมื่อมีการใช้ phenytoin ร่วมกับ carbamazepine จะทำให้ระดับยาทั้ง 2 ชนิดในเลือด

เพิ่มขึ้นแต่ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด ส่วนผลของ sodium valproate นั้นเกิดจากการแย่งที่ในการจับกับโปรตีนและการยับยั้งเอนไซม์ ซึ่งอาจมีผลทำให้ความเข้มข้นของ phenytoin ทั้งหมดเพิ่มขึ้น ลดลง หรืออาจไม่เปลี่ยนแปลง ส่วนความเข้มข้นของ phenytoin ในรูปอิสระมักเพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงควรทำการตรวจวัด phenytoin ในรูปอิสระเมื่อมีการใช้ร่วมกับ sodium valproate แต่หากไม่สามารถทำได้อาจคำนวณหา phenytoin อิสระได้

Sodium Valproate

ผลของ Sodium Valproate ต่อยาอื่น

Sodium valproate สามารถยับยั้งเอนไซม์ได้หลายชนิดรวมถึง CYP 2C9, UGT และ epoxide hydrolase ด้วยจึงสามารถยับยั้งการ metabolism ของยาที่เป็นสารตั้งต้นของเอนไซม์ CYP 2C9 เช่น phenobarbitone และ phenytoin ได้ แต่ไม่มีผลยับยั้ง CYP 3A จึงไม่มีผลต่อ cyclosporin และ ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน นอกจากนี้ sodium valproate ยังสามารถยับยั้ง glucuronide conjugation ของ lamotrigine, lorazepam และ zidovudine ได้อีกด้วย เนื่องจาก sodium valproate มีการจับกับโปรตีนในกระแสเลือดสูงจึงสามารถแย่งที่กับยาที่มีการจับกับโปรตีนในกระแสเลือดสูงเช่นกันได้ เช่น phenytoin, carbamazepine และ diazepam

ผลของยาอื่นต่อ Sodium Valproate

ส่วนใหญ่ Sodium valproate จะเกิดการ metabolism โดยตับมีเพียงส่วนน้อย (น้อย

กว่าร้อยละ 5) ที่ขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง และมักเกิดการ metabolism โดย UGT - catalyzed glucuronide conjugation และ β - oxidation ผ่านทางเอนไซม์โดยเป็นสารตั้งต้นของ CYP 2C9 และ CYP 2C19 ดังนั้น ยาที่มีผลเหนี่ยวนำ CYP2- และ UGT จะมีผลลดระดับ sodium valproate ในเลือด เช่น felbamate ที่มีผลในการยับยั้งกระบวนการ β - oxidation

จะเห็นว่ายากันชักเป็นยาที่มีอันตรกิริยากับยาอื่นและยากันชักด้วยกันเองค่อนข้างมากสามารถสรุปอันตรกิริยาระหว่างยาของยากันชักกลุ่มมาตรฐานได้ดังตารางที่ 2 ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์จึงควรมีแนวทางปฏิบัติเพื่อเฝ้าระวังปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยาในเรื่องนี้ ดังนี้

- กรณีใช้ยากันชักร่วมกันให้ดูอาการทางคลินิกทั้งด้านประสิทธิผลในการควบคุมอาการชักและความปลอดภัยในการใช้ยาว่าเกิดอาการพิษจากยาหรือไม่ หากจำเป็นควรเจาะวัดระดับยากันชักในเลือดเพื่อปรับขนาดการใช้ยาแต่ละชนิดให้เหมาะสม

- กรณีใช้ยากันชักร่วมกับยาอื่นที่มีอันตรกิริยาระหว่างยา ให้ติดตามผลของอันตรกิริยาดังกล่าวและอาจติดตามระดับยากันชักในเลือดและปรับตามความเหมาะสมโดยพิจารณาจากอาการทางคลินิกเป็นหลัก

ตารางที่ 2 อันตรกิริยาระหว่างยาของยากันชักกลุ่มมาตรฐาน¹⁴

ชื่อยา	Substrates	enzyme Inhibitors	enzyme Inducers	ยาที่เพิ่มระดับยากันชัก	ยาที่ลดระดับยากันชัก
Carbamazepine	3A4(หลัก), 2C8, 1A2	-	3A4,5,7 2C19, 2C9	sodium valproate, clarithromycin, erythromycin, verapamil, diltiazem, fluoxetine	phenobarbital, felbamate
Phenobarbital	2C19, 2C9 2E1	-	3A4,5,7 2C19, 2C9	sodium valproate	chlorpromazine, prochlorperzine, thioridazine

Phenytoin	2C9(หลัก), 2C19	-	3A4,5,7 2C19, 2C9	amiodarone, fluconazole, ketoconazole, sodium valproate, omeprazole, cimetidine, fluoxetine, warfarin	folic, diazoxide, cisplatin, carbo- platin, bleomycin, vin- blastine, methotrexate,
Sodium valproate	2C19, 2C9	2C9	-	fluoxetine	carbamazepine, acyclovir, felb- amate

4. ปัญหาการไม่ได้รับยาตามที่แพทย์สั่งจ่าย (Failure to receive medication)

ปัญหาการไม่ได้รับยาตามที่แพทย์สั่งจ่ายมีความหมายครอบคลุมถึงการที่ผู้ป่วยได้รับยาไม่ครบตามที่แพทย์สั่งจ่ายโดยมีสาเหตุมาจากกระบวนการของผู้ป่วย สิทธิทางการรักษาของผู้ป่วยทำให้เกิดข้อจำกัดของการได้รับยา การได้รับยาไม่ตรงตามที่แพทย์สั่งจ่ายกล่าวคือได้ยาคนละตัวยาเนื่องจากโรงพยาบาลไม่มียาดังกล่าวทำให้แพทย์ต้องเปลี่ยนยาหรือได้รับยาคงเดิมซ้ำๆกัน ซึ่งปัญหาดังกล่าวไม่ว่าจะเป็นไปในลักษณะใดก็ตามล้วนแล้วแต่ส่งผลให้ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ หรือเกิดอาการชักเกิดขึ้นจากที่เคยควบคุมอาการชักได้

จากการสำรวจความพร้อมของการให้บริการผู้ป่วยโรคลมชักในภาคอีสานของโรงพยาบาลในเขตจังหวัดรับผิดชอบของสำนักงานหลักประกันสุขภาพเขต 7 ของกลุ่มวิจัยโรคลมชักแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่นพบว่า

โรงพยาบาลชุมชนมียากันชักกลุ่มมาตรฐานไม่ครอบคลุมทุกโรงพยาบาล นอกจากนี้ยากันชักรุ่นใหม่ซึ่งจำเป็นต้องใช้กับผู้ป่วยบางรายจะมีอยู่ในโรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลจังหวัดเพียงบางรายการเท่านั้น¹⁷ ทำให้เมื่อผู้ป่วยกลับไปรับยาที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน เกิดปัญหาการไม่ได้รับยาตามที่แพทย์สั่งจ่ายตามมา และส่งผลต่อการควบคุมการชักของผู้ป่วย

สำหรับกรณีที่โรงพยาบาลมียาที่ผู้ป่วยใช้แต่เป็นคนละชื่อการค้า พบว่าผู้ป่วยโรคลมชักมีการตอบสนองต่อยากันชักที่แตกต่างกัน ประกอบกับยากันชักส่วนใหญ่มีช่วงการรักษา (therapeutic index) ค่อนข้างแคบ บางชนิดมีเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เป็นเส้นตรง (nonlinear pharmacokinetics) และมีรูปแบบหลากหลาย เช่น immediate release, sustained release เป็นต้น Zachry และคณะรายงานว่าผู้ป่วยโรคลมชักที่ต้องเข้ารับการรักษาจากแผนกห้องฉุกเฉินของโรงพยาบาลในสหรัฐอเมริกาเป็นผู้ที่เปลี่ยน

ชนิดยากันชักในรอบ 6 เดือนที่ผ่านมามีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น ประมาณ ร้อยละ 81 เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้เปลี่ยนชนิดยา (ความเสี่ยงสัมพัทธ์ = 1.81)¹⁸ งานวิจัยของ Duh และคณะ พบว่าเมื่อศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักที่ใช้ยากันชัก topiramate กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาต้นแบบ (original) มีแนวโน้มที่ดีว่าในด้านระยะเวลาการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่สั้นกว่า (2.6 วัน เทียบกับ 3.9 วัน) และมีอาการไม่พึงประสงค์จากยาน้อยกว่า¹⁹ เป็นต้น จากการศึกษาคือของ Andermann F. และคณะ พบว่าอัตราการเปลี่ยนจากยา ชื่อสามัญ (generic) เป็นยาต้นแบบ (original) ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาต้นแบบมาก่อน ในผู้ป่วยที่ใช้ยากกลุ่มต่างๆ พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา Sodium valproate อัตราการเปลี่ยนยากลับร้อยละ 20.9 ยา clobazam ร้อยละ 20.6 และ lamotrigine ร้อยละ 12.9 ซึ่งถือว่าสูงกว่ายาอื่นๆ ซึ่งอาจเกิดจากธรรมชาติของโรคลมชัก คุณสมบัติเฉพาะของยากันชักและผลกระทบจากการชักซ้ำ²⁰ ดังนั้นการจะใช้ยากันชัก ชื่อสามัญ แทนยาต้นแบบ ต้องพิจารณาว่ายาชื่อสามัญมี ชีวสมมูล (bioequivalence) กับยาต้นแบบหรือไม่ ประเทศในทวีปยุโรปและอเมริกาได้กำหนดนโยบายที่เกี่ยวข้องกับการส่งจ่ายยากันชักชื่อสามัญไว้อย่างชัดเจนตัวอย่างเช่น ในประเทศเยอรมันและอิตาลี กำหนดว่าไม่ควรเปลี่ยนยาถ้าผู้ป่วยควบคุมอาการชักได้ ประเทศโปแลนด์กำหนดว่าเภสัชกรไม่ควรเปลี่ยนยาถ้าไม่ได้รับการยินยอมจากแพทย์ เป็นต้น²⁰ สำหรับในประเทศไทยยังไม่มียาบัญชียาต้นแบบ กล่าว ดังนั้นการจะเปลี่ยนยากันชักจากยาต้นแบบ

เป็นยาชื่อสามัญด้วยเหตุผลในเรื่องของราคาเพื่อให้ประเทศประหยัดงบประมาณ บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องควรต้องคำนึงถึงผลเสียจากการชักที่จะตามมาด้วยไม่ว่าจะเป็น อุบัติเหตุที่เกิดขึ้น การนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล และผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอันจะนำมาซึ่งการสูญเสียค่าใช้จ่ายที่มากกว่า ดังนั้นแนวทางปฏิบัติเพื่อแก้ไขหรือป้องกันปัญหาดังกล่าว มีดังนี้²⁰

- กรณีผู้ป่วยใหม่ ที่เพิ่งเริ่มต้นยากันชักจะใช้ยาชื่อสามัญ หรือยาต้นแบบก็ได้ ขอให้ใช้ยากกล่าวตัวเดิมอย่างต่อเนื่อง ไม่เปลี่ยนยี่ห้อไป มา เพื่อเป้าหมายในการควบคุมอาการชัก

- กรณีผู้ป่วยที่ควบคุมอาการชักได้ดีแล้ว ไม่ว่าจะด้วยยาชื่อสามัญหรือยาต้นแบบ ให้คงการใช้ยาชนิดนั้นไว้

- กรณี ผู้ป่วยเด็ก ผู้สูงอายุ หญิงตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในการทำงานของตับหรือไต ไม่ควรเปลี่ยนยี่ห้อยาไป มา เนื่องจากเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยดังกล่าวแตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่มอื่น อาจส่งผลให้เกิดพิษจากยาหรือควบคุมอาการชักไม่ได้

บทสรุป

จะเห็นว่าปัญหาการใช้ยากันชักที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ เป็นสิ่งที่บุคลากรทางการแพทย์สามารถป้องกันและแก้ไขได้ ด้วยการให้ความใส่ใจในการดูแลผู้ป่วย นอกจากนี้การพัฒนาการสร้างเครือข่ายการให้บริการรักษาผู้ป่วยโรคลมชัก น่าจะเป็นแนวทางที่เหมาะสม เพราะจะสามารถ

พัฒนาการให้บริการที่มีคุณภาพดีขึ้นอย่างรวดเร็ว
ทั่วถึงและมีประสิทธิภาพ โดยกิจกรรมที่ต้องทำ
ประกอบด้วย การพัฒนาองค์ความรู้ด้านการรักษา
โรคลมชัก การสร้างเครือข่ายการให้บริการและ
การพัฒนาต้นแบบ แนวทางการรักษาที่เหมาะสม
ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. French JA, Pedley LA. Initial management of epilepsy. *N Engl J Med* 2008; 359: 166-76.
2. จารีย์ ลิ้มพันธ์, สุณี เลิศสินอุดม. Anti-epileptic Hypersensitivity Syndrome: Implication on pharmaceutical care. ใน: ปวีณา สนธิสมบัติ บรรณาธิการ. Contemporary review in Pharmabotherapy 2011. พิษณุโลก: วิทยาลัยเภสัชบำบัดแห่งประเทศไทย สมาเภสัชกรรม; 2554. หน้า 75-97.
3. Midlov P, Bondesson A, Erikson T, et al. Descriptive study and pharmacotherapeutic intervention inpatients with epilepsy or parkinson's disease at nursing homes in southern Sweden. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002; 57:903-10.
4. สุณี เลิศสินอุดม, อภรณ์ ไชยคำ, สุภิญญา ตันตาปกุล และคณะ. การจัดการปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาโดยเภสัชกรในคลินิกโรคลมชัก โรงพยาบาลศรีนครินทร์. วารสารประสาทวิทยาศาสตร์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ. 2552; 4 : 39-50.
5. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reaction. *Br Med J* 1998; 316: 1295-8.
6. Routledge P. 150 year of pharmacovigilance. *Lancet* 1998; 351: 1200-1.
7. Pirmohamed M, Kitteringham NR, Park BK. The role of active metabolites in drug toxicity. *Drug safety* 1994; 11: 114-44.
8. Gomes ER, Demoly P. Epidermiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5: 309-16.
9. ศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (APRMC) สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. Spontaneous Report of Adverse Drug Reaction 2004. นนทบุรี: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ; 2549.
10. สมศักดิ์ เทียมเก่า, สุณี เลิศสินอุดม. ถาม-ตอบ ปัญหาโรคลมชัก ฉบับสำหรับบุคลากรทางการแพทย์. ขอนแก่น: หจก. โรงพิมพ์คัลลังนาวิทยา; 2553.
11. Schlienger RG, Shear NH. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia* 1998; 39: S3-7

12. Amato A, Marlowe KF. Severe case of phenytoin-induced anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62: 2295-7
13. Jean-Pierre A, Teresa P, Christoph R, et al. DRESS syndrome associated with carbamazepine and phenytoin. *Eur J Dermatol* 2004; 114: 339-42.
14. สุภิญญา ตันตาทกุล, อภรณ์ ไชยาคำ, สุณี เลิศสินอุดม. การบริหารทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยโรคลมชัก. ใน สุณี เลิศสินอุดม. การบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก. ขอนแก่น: โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2549: 167-201.
15. สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคลมชัก *Epilepsy: Clinical Practice Guidelines.* 2549.
16. สุณี เลิศสินอุดม, กรแก้ว จันทภาษา, สมศักดิ์ เทียมเก่า และคณะ. การศึกษาสาเหตุของความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยโรคลมชัก. *อายุรศาสตร์อีสาน.* 2008; 7: 37-45.
17. ลีนิหาญ พรานบุญ, สุณี เลิศสินอุดม, สมศักดิ์ เทียมเก่า และคณะ. ความพร้อมของการให้บริการผู้ป่วยโรคลมชักในภาคอีสาน. *วารสารประสาทวิทยาศาสตร์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ.* 2554; 6: 18-27.
18. Zachry WM, Doan QD, Clewell JD, Smith BJ. Case-control analysis of ambulance, emergency room, or inpatient hospital events for epilepsy and antiepileptic drug formulation changes. *Epilepsia* 2009; 50: 493-500.
19. Duh MH, Paradis PE, Larremouille-Viau D, et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology* 2009; 72: 2122-9.
20. Tiamkoa S. Generic vs. original anti-epileptic drugs. *North-Eastern Thai Journal of Neuroscience* 2007; 2 :1-7.