

ยากันชักเหนียวนำไปเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ : รายงานกรณีศึกษาและทบทวนวรรณกรรม

พลอยลาภ เลิศวิภาภัทร¹, วรธัญญา เอื้อวัฒน์นะสกุล²

¹หน่วยแพทย์ พ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

²งานบริการผู้ป่วยนอก พ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ผู้รับผิดชอบบทความ: วรธัญญา เอื้อวัฒน์นะสกุล งานบริการผู้ป่วยนอก พ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช บางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร E-mail: Nacky270732@gmail.com

บทคัดย่อ

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเป็นภาวะความผิดปกติของเกลือแร่ที่พบได้ในผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาล ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อน ภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิต ยาเป็นสาเหตุหนึ่งที่พบบ่อยในการเกิดความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุ ปัจจุบันมีรายงานภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยากันชัก แต่ข้อมูลการศึกษายังมีน้อย ดังนั้นผู้ประพันธ์จึงได้ทบทวนข้อมูลทางคลินิกเกี่ยวกับการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ยาเหนียวนำไปเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำและยากันชักเหนียวนำไปเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ มีข้อมูลอุบัติการณ์ อาการแสดงทางคลินิก ปัจจัยเสี่ยงและกลไกการเกิด ยากันชักที่มีรายงานสูง คือ carbamazepine และ oxcarbazepine นอกจาก

นี้รวมถึงข้อมูลเกี่ยวกับการจัดการเมื่อยากันชักเหนียวนำไปเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ การมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยากันชักเหนียวนำไปเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจะเพิ่มคุณภาพในการดูแลผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม

รายงานผู้ป่วยชาย อายุ 77 ปี ได้รับยา oxcarbazepine 600 mg/day ระยะเวลา 70 วัน มาเข้ารับการรักษาด้วยอาการเหนียว เบื่ออาหาร ค่าโซเดียมในเลือด 119 mmol/L แพทย์วินิจฉัยภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาและพิจารณาหยุดยา oxcarbazepine ให้การรักษาด้วยให้สารน้ำ 3% hypertonic saline ภายหลังผู้ป่วยอาการดีขึ้น ค่าโซเดียมในเลือดกลับสู่ค่าปกติ

คำสำคัญ : ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ยากันชัก เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ส่งต้นฉบับ 14 ตุลาคม 2562, แก้ไขต้นฉบับ 1 มีนาคม 2563, ตอรับตีพิมพ์ 3 มีนาคม 2563

บทนำ

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) คือ ภาวะที่มีการตรวจพบค่าความเข้มข้นของโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 135 มิลลิโมล/ลิตร เป็นความผิดปกติของเกลือแร่ที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่มาตรวจในโรงพยาบาลถึงประมาณร้อยละ 15 ถึง 30¹ ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ดังกล่าวมีผลต่อความรุนแรง และอัตราการเกิดทุพพลภาพ และการเสียชีวิตในเวลาต่อมาได้ ดังนั้น จึงเป็นภาวะที่ควรตระหนักในการให้การวินิจฉัยและรักษา

ระบาดวิทยา

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ มีรายงานร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วยในโรงพยาบาลและผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤต (Intensive Care Unit) จะมีภาวะของโซเดียมในเลือดต่ำแบบไม่รุนแรง ภาวะของโซเดียมในเลือดต่ำแบบรุนแรงปานกลาง ร้อยละ 2-6 และภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เป็นภาวะแทรกซ้อน เป็นภาวะแทรกซ้อน (iatrogenic hyponatremia) มีอัตราสูงถึงร้อยละ 36 โดยร้อยละ 19 ในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้มีรายงานการเสียชีวิต^{2,3}

การแบ่งประเภทของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่ม^{4,5}

1) แบ่งตามระดับซีรัมของโซเดียม จากการศึกษาพบว่า ค่าระดับโซเดียมที่ต่ำกว่า 125 มิลลิโมลต่อลิตรจะสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 การแบ่งประเภทความรุนแรงของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ตามระดับซีรัมโซเดียม

ความรุนแรง	ระดับซีรัมโซเดียม (mmol/L)
Mild	130-135
Moderate	125-129
Severe	< 125

2) แบ่งตามระยะเวลาการเกิดโรค ในร่างกายของคนปกติ หากมีการเปลี่ยนแปลงของระดับความเข้มข้นของสารที่อยู่ในเลือด สมองจะใช้เวลาในการปรับตัวอย่างน้อย 48 ชั่วโมง ในกรณีของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่มีระดับซีรัมโซเดียมลดต่ำลงอย่างรวดเร็วภายใน 48 ชั่วโมง จะเกิดภาวะสมองบวม เนื่องจากสารน้ำผ่านเซลล์มากขึ้น ทำให้บวม อันเนื่องมาจากการที่น้ำเข้าสู่เซลล์สมอง ซึ่งการแบ่งความรุนแรงโดยวิธีนี้ จะมีผลต่อการให้การรักษา ในกรณีที่พบว่าภาวะโซเดียมต่ำมาก แต่ไม่มีอาการแสดง อาจเกิดจากระดับโซเดียมที่ต่ำเกิดขึ้นๆ นานกว่า 48 ชั่วโมง (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การแบ่งประเภทการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำตามระยะเวลาการเกิดอาการ

ประเภท	ระยะเวลาการเกิด (hour)
Acute	< 48
Chronic	≥ 48

3) แบ่งตามอาการและอาการแสดง การแบ่งความรุนแรงตามอาการอันเนื่องมาจากการบวมของเนื้อเยื่อสมอง ได้แก่ รุนแรงปานกลางและรุนแรงมาก โดยกลุ่มผู้ป่วยที่แสดงอาการแบบรุนแรงปานกลางจะมีการคลื่นไส้ สับสน และปวดศีรษะ ส่วนอาการแบบรุนแรงมากจะมีอาการอาเจียน ชีม ชัก หมดสติ และโคมาได้ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 การแบ่งประเภทความรุนแรงของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ตามอาการและอาการแสดง

ความรุนแรง	อาการ และอาการแสดง
Moderately severe	Nausea without vomiting Confusion Headache
Severe	Vomiting Cardio-respiratory disease Seizure Abnormal and deep somnolence Coma (Glasgow coma scale ≤ 8)

อาการและอาการแสดงของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ

ลักษณะทางคลินิกของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ มีตั้งแต่ไม่มีอาการไปจนถึงอาการรุนแรง ทั้งนี้ขึ้นกับสัดส่วนการเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในเลือดและภาวะเดิมของผู้ป่วย โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีอาการเมื่อระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 125 มิลลิโมลต่อลิตร และถ้ามีอัตราการเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในเลือดอย่างรวดเร็ว อาการอาจจะรุนแรงเนื่องจากเซลล์ยังไม่มี

การปรับตัว โดยอาการแสดงที่พบบ่อย ได้แก่ อ่อนเพลีย อ่อนล้า ปวดศีรษะ ความจำและสมาธิเปลี่ยนแปลง คลื่นไส้ ตะคริว การทรงตัวและการเดินผิดปกติ กรณีรุนแรงมาก อาจเกิดภาวะสมองบวม มีการเปลี่ยนแปลงในระดับความรู้สึก สับสน ชัก ซึ่งเกิดจากการที่สารสื่อประสาท เช่น glutamate aspartate เคลื่อนออกนอกเซลล์ อาจมีความรุนแรงถึงขั้นหยุดหายใจและเสียชีวิตได้^{2,6}

นอกเหนือไปจากอาการรุนแรงจากระบบประสาทแล้ว พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดเรื้อรัง จะมีอาการซ่อนเร้นที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้ในภายหลัง เช่น การเดินผิดปกติ (gait disturbance) พลัดตกหกล้ม (fall) ภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ภาวะกระดูกหัก (bone fracture) และนำไปสู่ความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตได้เช่นกัน⁴

กลไกการควบคุมสมดุลน้ำและโซเดียม

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ คือ ภาวะที่สัดส่วนของโซเดียมมีน้อยกว่าปริมาณน้ำ เกิดจากกลไกดังนี้⁴

1) ฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมสมดุลของน้ำและโซเดียม ได้แก่ antidiuretic hormone (ADH) หรือชื่อเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า arginine vasopressin (AVP) เป็นฮอร์โมนที่หลั่งออกจากต่อมใต้สมอง เพื่อตอบสนองต่อภาวะออสโมลาลิตีในเลือดสูงโดยผ่าน chemoreceptor ที่ไฮโปทาลามัส (hypothalamus) หรือตอบสนองต่อภาวะขาดน้ำ (ความดันโลหิตต่ำลง) ผ่านทาง baroreceptor ที่ carotid sinus โดย ADH

จะออกฤทธิ์ที่บริเวณ distal tubule และ medullary collecting duct ของไตทำให้เกิดการดูดซึมน้ำกลับจากไตเข้าสู่กระแสเลือด เพื่อทำให้ปริมาณน้ำในร่างกายเพิ่มมากขึ้นและลดออสโมลาลิตีในเลือดให้กลับสู่ภาวะปกติ นอกจากนี้ ADH ยังทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction) ร่วมด้วย

2) Steroid ในกลุ่ม mineralocorticoids ก็มีส่วนสำคัญเพื่อเพิ่มปริมาณน้ำและโซเดียมในร่างกาย โดยมีการดูดซึมน้ำและโซเดียมกลับที่ไตเพิ่มขึ้นโดยผ่านระบบ renin-angiotensin-aldosterone ซึ่งทำให้เกิดการตอบสนองต่อภาวะความดันโลหิตที่ลดลง

3) สารกลุ่ม natriuretic peptide ซึ่งประกอบไปด้วย atrial natriuretic peptide (ANP) และ brain natriuretic peptide (BNP) มีส่วนสำคัญในการควบคุมสมดุลของน้ำและโซเดียม เมื่อความดันโลหิตสูงมากเกินไป โดย ANP จะหลั่งออกมาจากหัวใจห้องบน (atrium) เพื่อตอบสนองต่อภาวะที่หัวใจถูกขยายจากการเพิ่มขึ้นของความดันในห้องหัวใจที่มากเกินไป ส่วน BNP จะหลั่งออกมาจากไฮโปทาลามัสและหัวใจห้องล่าง (ventricle) โดยสารกลุ่ม natriuretic peptide ออกฤทธิ์ทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดเพื่อลดความดันในหลอดเลือด นอกจากนี้สามารถยับยั้งการดูดกลับของน้ำและโซเดียมที่ proximal convoluted tubules ที่ไต และขัดขวางการดูดกลับของโซเดียมที่ medullary collecting duct จึงทำให้มีการขับโซเดียมออกมาจากปัสสาวะมากขึ้น

ขั้นตอนการวินิจฉัยแยกสาเหตุของโรค

การวินิจฉัยแยกภาวะโซเดียมต่ำในเลือดจากสาเหตุอื่น มีแนวทางดังนี้

1) การแยกภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ จากภาวะ pseudohyponatremia อันเป็นผลจากการเพิ่มขึ้นอย่างมากของ lipid หรือ protein ซึ่งเป็น non-aqueous component ในพลาสมา ทำให้สัดส่วนของน้ำและปริมาณโซเดียมในสิ่งที่ส่งตรวจลดลง ค่าที่วัดจึงได้ต่ำกว่าค่าปกติ มักพบในผู้ป่วยที่กำลังได้รับอาหาร ที่มี lipid ผสมทางหลอดเลือดดำ หรือ ผู้ที่ได้รับ iv immunoglobulin

2) การแยกชนิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ร่วมกับ isotonicity หรือ hypertonicity จาก hypotonicity โดยภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ร่วมกับ isotonicity หรือ hypertonicity จะพบเมื่อมี effective osmole ที่ไม่ซึมผ่านผนังเซลล์เพิ่มขึ้นในเลือด เช่น mannitol contrast media glycine หรือน้ำตาล โดยสามารถคำนวณหา effective osmolality (มิลลิออสโมล/กิโลกรัมของน้ำ) ในเลือดได้จากสูตร

$$\text{Serum Osmolality} = (2 \times (\text{serumNa [mmol/L]} + \text{serumK [mmol/L]})) + (\text{serum glucose [mg/dl]} / 18)$$

3) การแยกภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง ในช่วงเวลา 48 ชั่วโมง และการแยกภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากกลุ่มที่มีอาการ และไม่มีอาการ เพื่อประเมินความรุนแรงของการรักษา ถ้ามีอาการเฉียบพลันหรือรุนแรงให้ทำการรักษาทันทีด้วย hypertonic saline

ตารางที่ 4 การวินิจฉัยแยกความแตกต่างของสาเหตุในการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ^๑

Volemic state:	Hypervolemia	Hypovolemia	Euvolemia				
Underlying diseases:	CHF, Cirrhosis, Nephrotic syndrome	Bleeding, Diuretic, diarrhea	Salt wasting syndromes	Adrenal Insufficiency	Primary Polypepsia	Drug Nausea	SIAD
Edema	+	-	-	-	-	-	-
Blood pressure	low	low	low	Low	normal/low	normal/low	normal
Urine sodium excretion	low	low	high	High	low	high	high
Plasma renin activity	high	high	high	High	low	low	low
Additional criteria	-	metabolic acidosis (in diarrhea)	response to Saline infusion	hyperkalemia, hormone dosing	hormone dosing	hormone dosing	low BUN and uric acid

CHF=Chronic Heart Failure; SIAD =Syndrome of Inappropriate Antidiuresis; BUN= Blood Urea Nitrogen

4) ในกลุ่ม hypotonicity โดยจำแนกเป็นกลุ่มที่มี hypovolemia euvolemia หรือ hypervolemia โดยใช้การประเมินทางคลินิกจากการซักประวัติร่วมกับการตรวจร่างกาย ความดันเลือด ซีพจร หลอดเลือดดำที่คอ และอาการบวม ซึ่งอาจจะมีประโยชน์ ในการแบ่งกลุ่ม เพื่อการวินิจฉัยโรคและส่งตรวจเพิ่มเติมต่อไป อย่างไรก็ตามอาจจะมีข้อจำกัด จากโรคเดิมของผู้ป่วยหรือยาที่กำลังได้รับ ฯลฯ

สาเหตุของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ⁷
สามารถแบ่งได้ เป็น 3 กลุ่มดังต่อไปนี้

1) ภาวะการสูญเสียทั้งโซเดียมและน้ำ (hypovolemic hyponatremia)

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ เกิดขึ้นเนื่องจากการขาดของปริมาณโซเดียมในสัดส่วนปริมาณที่มากกว่าปริมาณน้ำ ผู้ป่วยจะมีภาวะ hypovolemia และมีปริมาณเลือดที่ไหลเวียน (effective arterial blood volume: EABV) ลดลง ซึ่งจะมีการกระตุ้นการหลั่ง ADH และเพิ่มการดูดกลับน้ำที่ไต ทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) โดยพบสาเหตุได้ดังนี้

- 1.1) เกิดจากระบบทางเดินอาหาร พบได้บ่อยที่สุด เช่น อุจจาระร่วง อาเจียน เป็นต้น
- 1.2) เกิดจากระบบผิวหนัง สาเหตุจากปริมาณเหงื่อที่มากเนื่องจากการออกกำลังกายหนัก

1.3) เกิดจากการสูญเสียของเหลวในช่องท้องของร่างกาย เช่น ภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ

1.4) เกิดจากการทำงานของไต ซึ่งสาเหตุเกิดจากโรคและภาวะต่างๆ ดังต่อไปนี้

1.4.1) โรคทางระบบทางเดินปัสสาวะหรือหลอดไตฝอยทำงานผิดปกติ

1.4.2) ภาวะที่มีการหลั่งของสารที่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจห้องบนสร้าง (atrial natriuretic peptide : ANP) ออกมามากร่วมกับความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง (cerebral salt wasting) เช่น การติดเชื้อ เนื้องอก อุบัติเหตุ หรือจากการผ่าตัด เป็นต้น โดยเชื่อว่าเป็นผลจากสัญญาณประสาทซิมพาเทติกที่บกพร่องและมีการเพิ่มขึ้นของ natriuretic peptide ทำให้เพิ่มการขับของโซเดียมออกทางไต

1.4.3) การใช้ยา เช่น ยาในกลุ่ม thiazide diuretic ยากันชัก

2) ภาวะการมีทั้งโซเดียมและน้ำเกินในร่างกาย (hypervolemic hyponatremia) แบ่งสาเหตุได้ออกเป็นอีกสองกลุ่มคือ

2.1) ภาวะหรือโรคที่มีปริมาณเลือดที่ไหลเวียน (effective arterial blood volume : EABV) ลดลง เช่น ภาวะหัวใจวาย ตับแข็ง และโรคไตที่ร่างกายขับโปรตีนออกจากปัสสาวะมาก เป็นต้น

2.2) ภาวะหรือโรคที่มี arterial blood flow เพิ่มขึ้น เช่น ภาวะไตวาย

3) ภาวะการมีน้ำเกินในร่างกายแต่ปริมาณของโซเดียมและปริมาณของน้ำนอกเซลล์ปกติ (euvolemic hyponatremia)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะไม่มีอาการบวม แต่อาจมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเล็กน้อย มักมีสาเหตุมาจากโรคและปัจจัยที่ทำให้มีการหลั่ง ADH ที่มากเกินไปอย่างไม่เหมาะสม โดยที่ร่างกายไม่มีปัจจัยในการกระตุ้นการหลั่ง ADH จากทั้ง ออสโมลาลิตีที่สูงขึ้น และปริมาณเลือดที่ไหลเวียน (effective arterial blood volume : EABV) ลดลง เรียกภาวะนี้ว่า SIADH (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion) ทำให้มีการดูดซึมน้ำกลับมากขึ้น ปัสสาวะจะเข้มข้นขึ้น และเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากน้ำที่เกินกลับมาในกระแสเลือด พบได้ในความผิดปกติทางสมองจากสาเหตุต่างๆ โรคปอด เนื้องอกบางชนิด อาการปวดหรือการอาเจียนที่รุนแรง ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดรวมทั้งการใช้ยาบางชนิด เช่น carbamazepine, sodium valproate, vincristine, methotrexate, cyclophosphamide, amphetamine, haloperidol, amitriptyline และ serotonin reuptake inhibitors เป็นต้น

Drug-induced hyponatremia⁸⁻¹⁰

ยาเป็นหนึ่งในสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ โดยอาจผ่านทางกลไกหลายกลไกที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมสมดุลน้ำและเกลือแร่โดยสามารถแยกได้เป็น 3 ประเภทหลักๆ ดังนี้^{2,3,8,10}

1. ยาที่มีผลต่อสมดุลของน้ำและโซเดียมในร่างกาย (sodium and water homeostasis) เช่น ยาขับปัสสาวะ

2. ยาที่มีผลต่อสมดุลของน้ำในร่างกาย ทั้งยาที่เพิ่มการสร้าง และหลัง ADH หรือยาที่เสริมฤทธิ์การทำงานของ ADH เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของ ฮอร์โมน ADH ที่อยู่บริเวณเนื้อไตส่วนกลาง (renal medulla) เช่น ยากันชัก

3. ยาที่มีผลที่ทำให้เกิด hypertonic hyponatremia หรือ pseudohyponatremia เช่น IV immunoglobulin

ยากันชัก

ยากันชักสามารถทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำได้ถึงร้อยละ 41.5 โดยเฉพาะอาจเกิดความเสียหายในผู้สูงอายุและผู้ที่ได้รับประทานยากลุ่มนี้ร่วมกับยากลุ่มอื่น เช่น ยาขับปัสสาวะ ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับยากันชัก อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะชัก เกิดภาวะหมดสติขึ้นรุนแรงจนถึงเสียชีวิตได้

เภสัชวิทยาของยาในกลุ่มยากันชัก

ปัจจุบันอุบัติการณ์การเกิดโรคลมชักเพิ่มสูงขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ การศึกษาของ Pugh MJ¹¹ พบว่า ผู้ป่วยโรคลมชักเพิ่มโอกาสการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคจิตเวชมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคลมชัก ยากันชัก (antiepileptic drugs; AEDs) จึงมีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคลมชักและมีส่วนช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วยได้

ยากันชักที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน แบ่งเป็น ยากันชักกลุ่มเก่า (older antiepileptic drug) และยากันชักกลุ่มใหม่ (new antiepileptic drug) ยากันชักกลุ่มใหม่มีประสิทธิภาพในการรักษาเท่ากับกลุ่มเก่า แต่ผลข้างเคียงน้อยกว่า ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ของยา แบ่งเป็น 3 กลไกหลัก¹² คือ ยับยั้งการทำงานของ sodium-channels และ calcium-channels เพิ่มการส่งผ่านของ gamma-aminobutyric acid (GABA) โดยออกฤทธิ์ GABA receptor โดยยาที่ออกฤทธิ์ โดยยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ sodium-channels แบ่งเป็นแบบยับยั้งแบบเฉพาะ (selective) และแบบยับยั้งหลายกลไกร่วมกัน (multiple mechanism) โดยยาที่ยับยั้งแบบเฉพาะ คือ ยา carbamazepine, phenytoin, oxcarbazepine และ eslicarbazepine ซึ่งมีประสิทธิภาพควบคุมโรคลมชักแบบเฉพาะที่ (partial) และแบบที่มีผลต่อทุกส่วนของสมอง (generalized tonic-clonic seizures) และลดความรุนแรงของโรคลมชัก ส่วนยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งหลายกลไกร่วมกัน (multiple mechanism) คือ sodium valproate, topiramate, lamotrigine และ zonisamide มีประสิทธิภาพควบคุมการชักแบบหลายชนิดหรือในผู้ป่วยที่สาเหตุของการเกิดภาวะชักไม่ชัดเจน ตามตารางที่ 5

ตารางที่ 5 กลไกการออกฤทธิ์และเภสัชจลนศาสตร์ของยากันชัก¹³⁻²⁷

ยากันชัก	กลไกการออกฤทธิ์			เภสัชจลนศาสตร์			
	Blockade of Na ⁺ channel	Potentiation of GABA	Blockade of Ca ⁺ channel	Oral bioavailability	Plasma protein binding	Volume of distribution (L/kg)	Half-life (hours)
Older AEDs							
Carbamazepine	+	-	+ (L)	70-79%	49.8%	0.8-2	12-17
Phenobarbital	-	+	-	95%	47.8%	0.5-1	70-140
Phenytoin	+	-	-	80%	92.2%	0.5-1	22
Valproic acid	+	+	+ (T)	90%	73.9-92.7%	0.1-0.2	6-17
Newer AEDs							
Felbamate	+	+	+ (L)	>90%	47.9%	0.7-1	16-22
Gabapentin	-	+	-	60%	0%	1	5-7
Lamotrigine	+	-	+ (L,N,P)	98%	65.7%	0.9-1.3	12.6-58.8
Levetiracetam	-	-	+ (N)	100%	3.4%	0.7	5.3
Oxcarbazepine	+	-	+ (L)	90%	39.5%	0.98	2
Topiramate	+	+	+ (L)	80%	19.5%	0.6-0.8	21
Vigabatrin	-	+	-	50%	17.1%	1.1	10.5
Zonisamide	+	-	+ (T)	≥ 50%	43.7%	0.8-1.6	63
Lacosamide	+	-	-	100%	14%	0.6	13
Eslicarbazepine	+	-	-	90%	43.8%	0.9	13-20

เภสัชจลนศาสตร์ของยากันชักกลุ่มมาตรฐานเป็นแบบ nonlinear pharmacokinetics¹³ คือเมื่อเพิ่มขนาดยา ค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาเพิ่มขึ้นหรือลดลงไม่สัมพันธ์กับแบบเส้นตรงต่างจากยากันชักกลุ่มใหม่เป็นแบบ linear pharmacokinetics คือเพิ่มขนาดยาสัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาในพลาสมา เมื่อเปรียบเทียบอันตรกิริยาของยา พบว่า ยากันชักกลุ่มใหม่มีรายงานการเกิดอันตรกิริยาน้อยกว่ายากันชักกลุ่มเก่า เนื่องจากไม่มีผลต่อการเมตาบอลิซึมที่ตับ การใช้ยากันชักเพื่อการรักษา พบว่า ผู้ป่วย ใช้ยารักษาเพียงตัวเดียวร้อยละ 80 และใช้ยาตั้งแต่ 2 ตัวขึ้นไป ร้อยละ 20 การใช้ยากันชักมากกว่า 2 ตัว มีผลในการเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามากกว่าการเกิดพิษ

ยากันชักเป็นยาที่มีขอบเขตการรักษาแคบ (narrow therapeutic index)¹⁴ จากการศึกษาระียบเทียบระหว่างยากันชักกลุ่มเก่าและกลุ่มใหม่พบว่า ยากันชักกลุ่มใหม่มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่ายากันชักกลุ่มเก่า รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในกลุ่มยากันชักคือ ตับอักเสบ การแพ้แบบ idiosyncratic reaction เช่น ผื่นหรือ drug hypersensitivity syndrome และภาวะไตเสื่อมในเลือดต่ำ

ยากันชักเหนียวนำไปเกิดภาวะไตเสื่อมในเลือดต่ำ

กลไกการเกิดยังไม่ชัดเจน ปัจจุบันคาดว่าเกิดจากหลายกลไก²⁸ กลไกแรกหรือกลไกหลักคือ ยากันชักเหนียวนำไปเกิดภาวะ syndrome of inappropriate antidiuretic hormone

secretion (SIADH) หรือภาวะที่มีการหลั่ง vasopressin จากต่อมใต้สมองผิดปกติ ภาวะนี้จะเพิ่มการหลั่งของ antidiuretic hormone (ADH) และลดการขับออกของน้ำ กลไกนี้พบได้บ่อยในยา sodium valproate นอกจากนี้ อาจเกิดจากการกระตุ้นของ vasopressin 2 receptor (V2R)/aquaporin 2 (AQP2) pathway โดยเกิดกระบวนการที่ collecting duct โดย arginine vasopressin (AVP) จับกับ V2R บน basolateral membrane และกระตุ้น G protein ผ่าน adenylylate cyclase ซึ่งจะเพิ่มระดับ cAMP แล้วไปกระตุ้น

protein kinase A (PKA) ส่วน AQP2 ถูกฟอสโฟริเลชัน บริเวณ luminal membrane ซึ่งมีผลในการเพิ่มการส่งผ่านของน้ำบริเวณเนื้อเยื่อบุผิวของ collecting duct โดยกลไกเหล่านี้ มักพบในยา carbamazepine และ oxcarbazepine

ยากันชักที่มีรายงานภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ²⁹ ประกอบด้วย carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine, sodium valproate, levetiracetam, lamotrigine และ gabapentin ข้อมูลกรณีศึกษาสรุปในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ข้อมูลกรณีศึกษาจากกันชักเหนียวทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ

ชื่อยา	ผู้ป่วย (อายุ เพศ)	ขนาดยา ต่อวัน	ระยะเวลา การเกิด	ค่า Na baseline	ค่า Na วันที่เกิดอาการ	อาการ	การจัดการ
1. Carbamazepine (CBZ)	ญ 54 ปี ³²	600 mg/day	2 สัปดาห์	143 mmol/L	125 mmol/L	ชัก การรับรู้สภาวะแวดล้อมผิดปกติ (disorientation)	หยุดยา CBZ เปลี่ยนยาเป็น Sodium valproate
	ช 59 ปี ³³	1,200 mg/day	6 วัน	*	112 mmol/L	อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร อาเจียน	หยุดยา CBZ จำกัดสารน้ำให้ 3% Hypertonic saline
2. Oxcarbazepine (OXC)	ช 57 ปี ³⁸	900 mg/day	3 สัปดาห์	*	115 mmol/L	อ่อนเพลีย อาเจียน ปัสสาวะลำบาก สะอึก	หยุดยา OXC ให้ 3% Hypertonic saline
	ญ 33 ปี ³⁸	600 mg/day	1 สัปดาห์	*	113 mmol/L	สับสน เหนื่อย	ให้ 3% Hypertonic saline ปรับการบริหารยา OXC 600 mg/day แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง สามารถใช้ได้
3. Eslicarbazepine	ช 40 ปี ⁴³	800 mg/day	7 เดือน	*	113 mmol/L	ซึม อ่อนแรง คลื่นไส้ สับสน	จำกัดสารน้ำ เปลี่ยนยาเป็น Levetiracetam
4. Sodium valproate	ญ 67 ปี ⁴⁴	1,000 mg/day	14 เดือน	136-146 mmol/L	120 mmol/L	สับสน เบื่ออาหาร	หยุดยาและเปลี่ยนยาเป็น Gabapentin ให้ 3% Hypertonic saline
	ญ 88 ปี ⁴⁴	300 mg/day	2 วัน	*	116 mmol/L	ง่วงซึม อาเจียน คลื่นไส้ น้ำหนักลดลง	หยุดยา Sodium valproate
5. Levetiracetam	ช 76 ปี ⁴⁵	2,000 mg/day	6 เดือน	*	127 mmol/L	ชักเกร็งกระตุกทั่วตัว	หยุดยา Levetiracetam เปลี่ยนยาเป็น Sodium valproate
6. Gabapentin	ญ 67 ปี ⁴⁹	1,200 mg/day	12 วัน	136 mmol/L	120 mmol/L	อาเจียน สับสน	หยุดยา Gabapentin

*ไม่มีข้อมูลรายงาน

Carbamazepine

ใช้รักษาการชักที่มีผลต่อส่วนหนึ่งส่วนใดของสมอง และอาการชักเกร็งกระตุกทั่วตัว²⁹ อุบัติการณ์การเกิด ในผู้ป่วยโรคลมชัก ร้อยละ 4.8-31.3³⁰ ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุ จากการศึกษานี้ของ Lahr MB³¹ พบว่า ผู้ป่วยอายุมากกว่า 30 ปี เพิ่มความเสี่ยง 4 เท่า ในการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 30 ปี การได้รับยาในขนาดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่พบอาการแสดง ส่วนกลุ่มที่มีอาการแสดง คือ ผู้ป่วยมีอาการง่วงซึม สับสน ปวดศีรษะ

จากข้อมูลกรณีศึกษา³² รายงานว่า ผู้ป่วยหญิงอายุ 60 ปี เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำอย่างรุนแรงหลังได้ยา carbamazepine 2 สัปดาห์ อาการแสดงของผู้ป่วย คือ มีอาการนอนไม่หลับ เวียนศีรษะ โดยระยะเวลาที่ได้รับ carbamazepine แล้วเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ประมาณ 3 เดือน จากข้อมูลกรณีศึกษาอื่นนอกจากนี้ ผู้ป่วยหญิงอายุ 54 ปี³³ ภายหลังเริ่มยา carbamazepine 600 mg ตามด้วย 200 mg ผู้ป่วยมีอาการชักแบบ generalized tonic-clonic seizure โดยค่าระดับโซเดียมพื้นฐาน 143 mmol/L ภายหลังผู้ป่วยมีภาวะชัก แพทย์จึงวัดค่าโซเดียมในเลือด คือ 125 mmol/L แพทย์วินิจฉัยภาวะชักจากโซเดียมในเลือดต่ำ นอกจากนั้นก็มีกรณีศึกษาอื่น ผู้ป่วยชายอายุ 59 ปี เริ่มยา carbamazepine 200 มิลลิกรัมต่อวัน จากนั้นเพิ่มเป็น 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน มียาเดิม คือ hydrochlorothiazide ภายหลังเริ่มยา 6 วัน ผู้ป่วยมีอาการอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร อาเจียน ในเบื้องต้นพบว่าค่าโซเดียมในเลือด คือ

126 mmol/L ซึ่งแพทย์วินิจฉัยว่าอาจเกิดจากยา hydrochlorothiazide และหยุดยา carbamazepine ร่วมด้วย ภายหลังผู้ป่วยมีภาวะ SIADH และภาวะโซเดียมในเลือดต่ำอย่างรุนแรง แพทย์วินิจฉัยว่า เกิด iatrogenic ของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ

Oxcarbazepine

ใช้รักษาการชักที่มีผลต่อส่วนหนึ่งส่วนใดของสมองทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ บางการศึกษา พบว่า ใช้รักษาโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว (bipolar disorder)²⁹ อุบัติการณ์การเกิด ร้อยละ 23-73³⁴ ปัจจัยในการเกิด ประกอบด้วย อายุ ขนาดยา การใช้ยาร่วมกัน โดย การใช้ยาร่วมกัน 1 ตัว เพิ่มความเสี่ยงร้อยละ 16 การใช้ยาร่วมกัน 2 ตัว เพิ่มความเสี่ยงร้อยละ 25 เมื่อเพิ่มยาร่วมกัน 4 ตัว จะเพิ่มความเสี่ยงถึงร้อยละ 80³⁵ นอกจากนั้น อายุที่มากขึ้นเพิ่มความเสี่ยง 1.014 เท่าและการใช้ยาร่วมกันร่วมกับยาขับปัสสาวะเพิ่มความเสี่ยง 5.597 เท่า³⁶

ส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่เกิดมีอาการแสดง³⁶ เช่น สั่นเกร็ง คลื่นไส้ อาเจียน การเปลี่ยนแปลงความรู้สึก (altered mentality) หรือมีพฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงไป ในผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำอย่างรุนแรง พบอาการชักเกร็งและภาวะหายใจล้มเหลว ส่วนใหญ่พบในช่วง 3 เดือนหลังเริ่มยา oxcarbazepine อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาของ Kutluay และคณะ³⁷ พบว่า ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเกิดภายใน 48 ชั่วโมงหลังเริ่มยา oxcarbazepine

จากข้อมูลกรณีศึกษา³⁸ ผู้ป่วยชายอายุ 57 ปี แพทย์พิจารณาเริ่มยา oxcarbazepine 900 มิลลิกรัมต่อวัน 3 สัปดาห์มีอาการอ่อนแรง อาเจียน ปัสสาวะลำบาก และสะอึก ค่าโซเดียมในเลือด 115 mmol/L แพทย์สงสัยสาเหตุจากยา oxcarbazepine

และหยุดยา นอกจากนั้นก็มีกรณีศึกษา³⁹ ผู้ป่วยชาย อายุ 7 ปี มีอาการชักเกร็งกระตุกทั่วตัว จึงได้เริ่มยา oxcarbazepine 300 มิลลิกรัมต่อวัน ภายหลังเพิ่ม 450 มิลลิกรัมต่อวัน ภายหลัง 2 เดือน ผู้ป่วยมีอาการสั้นเกร็ง ง่วงซึม แพทย์พบว่า ค่าโซเดียมในเลือด 113 mmol/L แพทย์จึงทำการตรวจ computed tomography (CT) และ electroencephalography (EEG) ในสมอง ไม่พบความผิดปกติ แพทย์วินิจฉัยจากยา oxcarbazepine ให้หยุดยาและเปลี่ยนยาเป็น phenytoin

Eslicarbazepine

ยากันชักกลุ่มใหม่ที่ใช้รักษาการชักที่มีผลต่อส่วนหนึ่งส่วนใดของสมอง หรือใช้เป็นยารักษาเสริม เป็นยาที่มีโครงสร้างในกลุ่มเดียวกับ carbamazepine และ oxcarbazepine²⁹ อุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 0.6-1.5⁴⁰ ระดับโซเดียมจะลดลงเมื่อเริ่มยาประมาณ 8 สัปดาห์และคงที่ ภายหลัง 2 เดือนของการรักษา⁴¹ ผู้ป่วยสูงอายุหรือ การได้รับยาขนาดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยง

จากการศึกษาของ Villanueva และคณะ⁴² ศึกษาในผู้ป่วย 327 ราย พบว่า ผู้ป่วยเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ มีค่าโซเดียมในช่วง 116-128 mmol/L 9 ราย และไม่มีอาการแสดง 8 ราย นอกจากนั้น จากการศึกษาของ Gupta DK และคณะ⁴³ พบว่า ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการชัก ภายหลังสมองขาดเลือด 32 คน ได้ยา eslicarbazepine ขนาดยา 400 มิลลิกรัม ถึง 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ร้อยละ 12.5

Sodium valproate

ยากันชักกลุ่มเก่า มีประสิทธิภาพควบคุมการชักแบบเหม่อลอย (absence seizures) และอาการ

ชักเกร็งกระตุกทั่วตัว การเหนียวน้ำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ในการรักษา²⁹

รายงานกรณีศึกษาของผู้ป่วยหญิง⁴⁴ อายุ 88 ปี ได้รับยา sodium valproate 300 มิลลิกรัมต่อวันและยา phenobarbital 50 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หลังได้ยา 2 วัน มีอาการง่วงซึม คลื่นไส้ อาเจียน น้ำหนักลดลง ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยค่าโซเดียม 116 mmol/L แพทย์ไม่พบสาเหตุอื่น แพทย์สงสัยภาวะ SIADH จากยา sodium valproate ภายหลังหยุดยา ค่าโซเดียมเพิ่มขึ้นเป็น 125 mmol/L ซึ่งกลไกของยา sodium valproate เหนียวน้ำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำยังไม่แน่ชัด แต่คาดว่า เกิดจากยามีผลต่อการทำงานของเซลล์ท่อไตและภาวะ SIADH

Levetiracetam

ยากันชักกลุ่มใหม่ ใช้รักษาการชักชนิด partial seizure ในผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 4 ปี ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยา levetiracetam คือ เพศหญิง ผู้ป่วยสูงอายุ การใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน (polypharmacy) โรคประจำตัวเดิม เช่น โรคไตหรือโรคจิตเวช²⁹

มีรายงานกรณีศึกษา⁴⁵ ผู้ป่วยชายอายุ 76 ปี มีการชักแบบ complex partial seizure แพทย์เริ่มยา phenobarbital ภายหลังผู้ป่วยมีอาการง่วงซึม แพทย์พิจารณาเปลี่ยนเป็นยา levetiracetam 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ภายหลัง 6 เดือน ผู้ป่วยเกิดอาการชักเกร็งกระตุกทั่วตัว พบค่าโซเดียม 127 mmol/L ค่าออสโมลาริตี 290 mosm/kg ผู้ป่วยไม่มีอาการใด แพทย์พิจารณาหยุดยา levetiracetam พบว่าค่าโซเดียมลดลง แพทย์ไม่พบสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดภาวะ

โซเดียมในเลือดต่ำ แพทย์พิจารณาเปลี่ยนยาเป็น sodium valproate 600 มิลลิกรัม พบว่า ค่าโซเดียม 136 mmol/L แต่ภรรยาผู้ป่วยให้ผู้ป่วย เริ่มยา levetiracetam 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ภายหลัง 1 สัปดาห์ ค่าโซเดียม 130 mmol/L แพทย์พิจารณาให้หยุดยา levetiracetam ค่าโซเดียมลดลงภายใน 4 วันหลังหยุดยา

Lamotrigine

ยากันชักกลุ่มใหม่ ใช้รักษาการชักมีผลต่อ ส่วนใดส่วนหนึ่งของสมองอาการชักเกร็งกระตุก หัวตัว²⁹

โดยกลไกการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ยังไม่แน่ชัด แต่คาดว่าอาจเกิดจากภาวะ SIADH ทำให้เกิดการเสียสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ โดย ฮอร์โมน dermopressin จะเพิ่มขึ้น จากนั้นจับกับ ตัวรับที่ไตและกระตุ้นการสร้าง cyclic AMP และ เพิ่มการผ่านของน้ำ⁴⁶

มีรายงานกรณีศึกษาผู้ป่วยหญิงอายุ 37 ปี⁴⁷ เกิดอาการชักเกร็งไม่สามารถคุมอาการชักได้ร่วมกับ ภาวะซึมเศร้า แพทย์ให้การรักษาด้วยยา carbamazepine, lamotrigine และ venlafaxine พบว่า ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำร่วมกับภาวะ SIADH แพทย์วินิจฉัยว่าอาจเกิดจากการได้ยาที่สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ หลายตัว

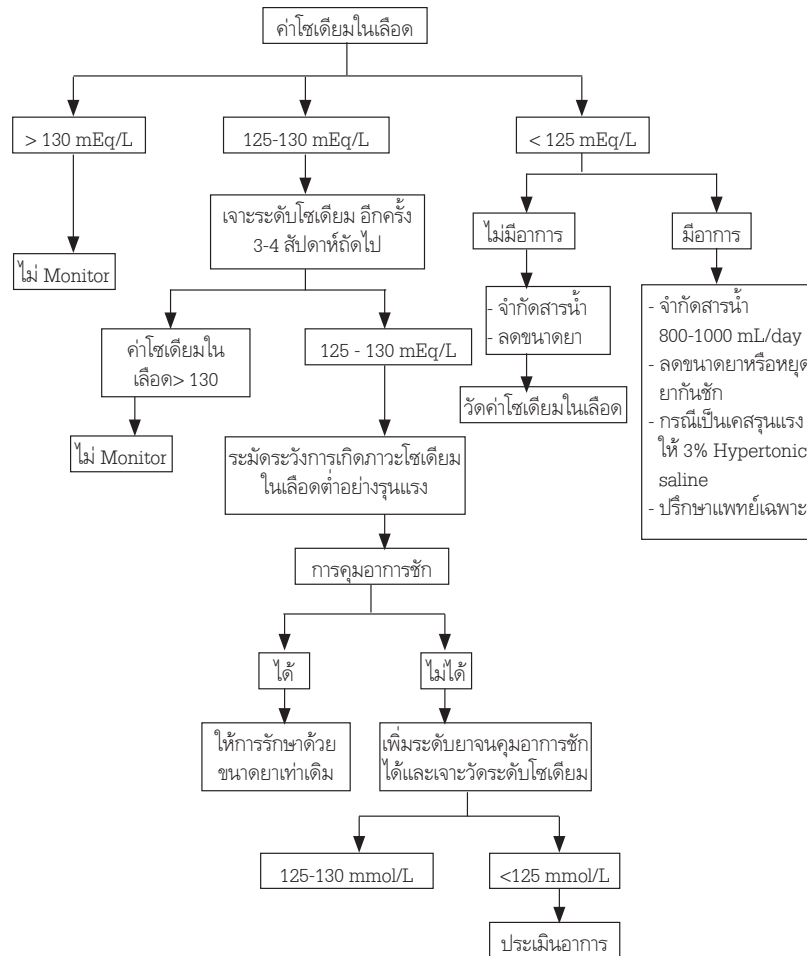
Gabapentin

ยากันชักกลุ่มใหม่ ใช้เพื่อเสริมการรักษาใน ภาวะชักที่มีผลต่อส่วนใดส่วนหนึ่งร่วมกับมีอาการ ชักที่มีผลต่อทุกส่วนของสมองในผู้ใหญ่และเด็ก ตั้งตั้งแต่ 3 ปีขึ้นไป⁴⁸

มีรายงานกรณีศึกษา⁴⁹ ผู้ป่วยหญิงอายุ 67 ปี ได้ยา gabapentin เริ่มยา 100 mg เป็น 1,200 mg ภายหลัง 12 วัน ผู้ป่วยมีอาการสับสนและอาเจียน พบว่า ค่าโซเดียม 120 mmol/L แพทย์พิจารณา หยุดยา วันถัดมา ผู้ป่วยอาการดีขึ้น ค่าโซเดียม 132 mmol/L

การจัดการเมื่อยากันชักเหนี่ยวนำให้ เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ

เมื่อมีการเริ่มการรักษาด้วยยากันชัก ควรมี การวัดระดับโซเดียมในเลือด เพื่อให้ทราบค่า พื้นฐานของผู้ป่วยและควรวัดระดับโซเดียมอีกครั้ง ภายหลังการเริ่มยากันชัก 2 สัปดาห์หรือภายใน 3 เดือนหลังเริ่มยากันชัก การจัดการภาวะโซเดียม ในเลือดต่ำขึ้นกับระดับโซเดียมในเลือด กรณีที่ ผู้ป่วยมีภาวะโซเดียมในเลือด 125-130 mmol/L ให้เจาะระดับโซเดียมอีกครั้งทุก 3-4 สัปดาห์ กรณีที่ ค่าเท่าเดิม ควรระมัดระวังการเกิดภาวะโซเดียม ในเลือดต่ำแบบรุนแรง ร่วมกับดูว่ายาสามารถคุม อาการชักได้หรือไม่ หากไม่ได้สามารถปรับเพิ่ม ขนาดยาจนสามารถควบคุมอาการชักได้ร่วมกับ เจาะระดับค่าโซเดียมในเลือด กรณีที่ผู้ป่วยมีระดับ โซเดียมในเลือดต่ำกว่า 125 mmol/L แบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ กลุ่มที่ไม่มีอาการแสดงและกลุ่มที่ มีอาการแสดง โดยกลุ่มที่ไม่มีอาการแสดง ควร จำกัดน้ำ (fluid restriction) ลดขนาดยากันชัก และวัดค่าโซเดียมทุกสัปดาห์จนกระทั่งระดับ โซเดียม 125 mmol/L ตามภาพที่ 1^{29,50}



ภาพที่ 1 แสดงการจัดการเมื่อยากันชักเหนียวน้ำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 77 ปี มารับบริการ 12 มิ.ย.2561 รู้สึกอ่อนเพลีย เหนื่อย ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต 5 วันก่อนมารพ. เบื่ออาหารอ่อนแรง ถ่ายเหลวไม่มีมูกเลือด 4-5 ครั้ง/วัน 1 วันก่อนมารพ. เหนื่อย อ่อนเพลีย ไม่มีแรง ถ่ายเหลวไม่มีมูกเลือด 2-3 ครั้ง/วัน 4 ชั่วโมงก่อนมารพ. เหนื่อย ปวดเมื่อย ไม่มีแน่นหน้าอก

13 มิ.ย.2561 แพทย์วินิจฉัย ภาวะโซเดียมต่ำในเลือด

ประวัติการเจ็บป่วยในปัจจุบัน

ผู้ป่วยเหนื่อย อ่อนเพลีย

ผลการตรวจร่างกาย

Vital sign: BP 128/76 mmHg, PR 60 beats/min, RR 20 beats/min, T 36.5 c, O₂ sat 95%
Lungs: clear, equal breath sound
Extremities: no edema

CXR: no pulmonary congestion

EKG: no ST-T change

อภิปรายผล

ผลการตรวจร่างกายร่วมกับค่าทางห้องปฏิบัติการ แพทย์วินิจฉัย hypovolemic hyponatremia จากการเกิดห้องเสียแบบเฉียบพลัน แพทย์ค้นหาสาเหตุการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำคาดว่าอาจเกิดจากยา

ประเมินสาเหตุจากยา

ในผู้ป่วยรายนี้ ยาที่สงสัยทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ คือ ยา oxcarbazepine

จากข้อมูลการศึกษา พบภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ 3 เดือน หลังเริ่มยา oxcarbazepine ในผู้ป่วยรายนี้เกิดอาการหลังได้ยา 70 วัน การเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยา oxcarbazepine

เกิดในขนาดยาตั้งแต่ 450-900 mg ในผู้ป่วยรายนี้ได้ 600 mg/day แพทย์จึงวินิจฉัยภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยา oxcarbazepine ภายหลังแพทย์ทำการรักษาโดยหยุดยา oxcarbazepine ให้สารน้ำ 3% hypertonic saline 1000 ml rate 60 ml/min ผู้ป่วยอาการเหนื่อยลดลงและค่าโซเดียมในเลือดกลับสู่ค่าปกติ

ผลการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับยาที่สงสัยโดย Naranjo's algorithm พบความสัมพันธ์กับอาจจะใช่ (possible)

ภายหลัง 5 เดือน แพทย์พิจารณาเริ่มยา oxcarbazepine (300) $\frac{3}{4}$ เม็ด วันเว้นวัน ให้รับประทานอาหารทดแทนค่าโซเดียมร่วมกับติดตามค่าโซเดียมในเลือด พบว่า ผู้ป่วยสามารถใช้ยา oxcarbazepine ได้และค่าโซเดียมในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ (รายละเอียดดังตารางที่ 7 และ 8)

ตารางที่ 7 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

	18/4	12/6	13/6	14/6	15/6	18/7
Sodium (136-145 mmol/L)	135	119	122	123	128	139
Potassium (3.4-4.5 mmol/L)	4.3	4.6	4.7	4.1	4.8	4.8
Chloride (98-107 mmol/L)	98	84	88	90	92	101
Bicarbonate (22-29 mmol/L)	26	22	25	24	27	27
BUN (8-23 mg/dl)	12.9	13.5	-	-	7.4	12.1
Creatinine (0.67-1.17 mg/dl)	1.25	0.98	-	-	0.97	1.14
Anion gap (8-12 mmol/L)	11	13	9	9	9	11
Troponin T (< =14 ng/L)	-	9.87	-	-	-	-
NT Pro BNP (< 125 pg/mL)	-	98	-	-	-	-
Cortisol	-	5.4	-	-	10	-
Serum osmolality (275-295 mOsmol/kg)	-	258	-	-	-	-
Urine osmolality (50-140 mOsmol/kg)	-	654	-	-	-	-

ตารางที่ 8 รายการยาที่ผู้ป่วยใช้

Drug list	31/3	3/4	9/4	13/4	28/4	15/5	12/6	13/6	14/6	15/6	18/7
Oxcarbazepine		●	—————					●			
VitB ₁ +VitB ₂ (Alinamin-F)					●	—————					▶
Diazepam			●	—————							▶
Pregabalin	●	—————									▶
Eperisone	●	—————									▶
Para with codeine				●	—————						▶

สรุปผล

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ เป็นปัญหาสำคัญต่อการรักษาผู้ป่วยและเพิ่มความเสี่ยงต่ออัตราการเสียชีวิต ยาต้านชักกลุ่มเก่าและกลุ่มใหม่ เป็นสาเหตุสำคัญในการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำทั้งยาที่มีรายงานได้บ่อย คือ carbamazepine, oxcarbazepine การเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถทำนายได้เนื่องจากอาจเกิดจากขนาดยา ระยะเวลาที่ได้รับยา และปัจจัยอื่นๆ เช่น อายุ ขนาดยาต้านชัก การได้รับยากันชักหลายชนิด

จากกรณีศึกษา ผู้ป่วยรายนี้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำหลังได้ยา oxcarbazepine 600 mg/day เป็นเวลา 2 เดือน 13 วัน โดยระดับความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ คือ อาจจะใช้ การให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยรายนี้ คือ บันทึกข้อมูลการเกิดผลข้างเคียงภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยา oxcarbazepine ในระบบของโรงพยาบาลและระบุ “สามารถเข้ายาต่อได้ เมื่อมีการปรับลดขนาดยาร่วมกับติดตามค่าโซเดียมในเลือด”

การตระหนักถึงปัจจัยของผู้ป่วย การติดตามระดับค่าโซเดียมและการจัดการผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักที่เหมาะสมจะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดจากการรักษาและลดอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณนายแพทย์วิกรม วรรณวงค์ สาขาระบบประสาท โรงพยาบาลศิริราชปิยมหาราช การุญย์ ที่ช่วยแนะนำและเพิ่มเติมข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. AmJMed2006;119(7Suppl1).S30-5
2. Eric E Simon. Hyponatremia evaluation and treatment .Springer - Verlag New York.2013 [cited 2019 jul 8]. Available from: <http://www.clinicalkey.com>

3. Braun MM, Barstrow CH, Pyzocha NJ. Diagnosis and management of sodium disorders: hyponatremia and hypernatremia. *Am Fam Physician*. 2015; 39:1-12.
4. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW and Sterns RH. Hyponatremia Treatment Guidelines 2007: Expert Panel Recommendations. *Am J Med* 2007;120:S1-2
5. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170:G1-47.
6. Punyarat P. Hyponatremia in neurosurgical patients. *Thammasat Medical Journal* 2018;18:654-65.
7. Sterns RH. Disorders of plasma sodium—causes, consequences, and correction. *N Engl J Med* 2015; 372:55.
8. Esposito P, Piotti G, Bianzina S, Malul Y, Dal Canton A. The syndrome of inappropriate antidiuresis: pathophysiology, clinical management and new therapeutic options. *Nephron Clin Pract* 2011;119:c62-c73.
9. Liamis G, Elisaf M. Hyponatremia induced by drugs. In: *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders: Clinical Evaluation and Management*. Simon EE ,editors. Springer science business media New york . 2013.111-25.
10. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients [review]. *Chest* 1993;103:601-6.
11. Pugh MJ, Cramer J, Knoefel J, Charbonneau A, Mandell A, Kazis L, et al. Potentially inappropriate antiepileptic drugs for elderly patients with epilepsy. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:417-22.
12. Sills GJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs [Online]. 2010 [Cited 2019 July 29]. Available from : <https://www.epilepsysociety.org.uk>.
13. Perucca E. Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2001; 15:405-17.
14. French JA. New generation antiepileptic drugs: what do they offer in terms of improved tolerability and safety? *Ther Adv Drug Saf* 2011;2:141-58.
15. Carbamazepine [Internet]. In *DRUG-DEX System* (database on the internet) Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics. 2019 [cited July 2019]. Available from: www.micromedexsolutions.com.

16. Phenobarbital [Internet]. In DRUGDEX System (database on the internet) Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics. 2019 [cited July 2019]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
17. Phenytoin [Internet]. In DRUGDEX System (database on the internet) Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics. 2019 [cited July 2019]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
18. Valproic acid [Internet]. In DRUGDEX System (database on the internet) Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics. 2019 [cited July 2019]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
19. Felbamate [Internet]. In DRUGDEX System (database on the internet) Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics. 2019 [cited July 2019]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
20. Gabapentin [Internet]. In DRUGDEX System (database on the internet) Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics. 2019 [cited July 2019]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
21. Lamotrigine [Internet]. In DRUGDEX System (database on the internet) Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics. 2019 [cited July 2019]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
22. Oxcarbazepine [Internet]. In DRUGDEX System (database on the internet) Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics. 2019 [cited July 2019]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
23. Topiramate [Internet]. In DRUGDEX System (database on the internet) Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics. 2019 [cited July 2019]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
24. Vigabatrin [Internet]. In DRUGDEX System (database on the internet) Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics. 2019 [cited July 2019]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
25. Zonidamide [Internet]. In DRUGDEX System (database on the internet) Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics. 2019 [cited July 2019]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
26. Lacosamide [Internet]. In DRUGDEX System (database on the internet) Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics. 2019 [cited July 2019]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
27. Eslicarbazepine [Internet]. In DRUGDEX System (database on the internet) Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics. 2019 [cited July 2019]. Available from: www.micromedexsolutions.com.

28. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008;52:144-53.
29. Lu X, Wang X. Hyponatremia induced by antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:77-87.
30. Kalff R, Houtkooper MA, Meyer JW, Goedhart DM, Augusteijn R, Meinardi H. Carbamazepine and serum sodium levels. *Epilepsia* 1984;25:390-7.
31. Lahr MB. Hyponatremia during carbamazepine therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:693-6.
32. Holtschmidt-Täschner B, Soyka M. Hyponatremia-induced seizure during carbamazepine treatment. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:51-3.
33. Krysiak R, Okopien B. Carbamazepine-induced hyponatremia. *Polskie archiwum medycyny wewnietrznej* 2007;117:73-5.
34. Friis ML, Kristensen O, Boas J, Dalby M, Deth SH, Gram L, et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic outpatients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand* 1993;87:224-7.
35. Lin CH, Lu CH, Wang FJ, Tsai MH, Chang WN, Tsai NW, et al. Risk factors of oxcarbazepine-induced hyponatremia in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2010;33:293-6.
36. Kim YS, Kim DW, Jung KH, Lee ST, Kang BS, Byun JI, et al. Frequency of and risk factors for oxcarbazepine-induced severe and symptomatic hyponatremia. *Seizure* 2014;23:208-12.
37. Kutluay E, McCague K, D'Souza J, Beydoun A. Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:175-80.
38. Kumar PN, Gopalakrishnan A. Oxcarbazepine - induced hyponatremia in bipolar disorder: A report of two cases. *Indian J Psychiatry* 2016;58:233-4.
39. Paliwal V, Garg RK, Kar AM, Singh MK. Oxcarbazepine induced hyponatremic coma. *Neurol India* 2006;54:214-5.
40. Tambucci R, Basti C, Maresca M, Coppola G, Verrotti A. Update on the role of eslicarbazepine acetate in the treatment of partial-onset epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:1251-60.
41. Sperling MR, Abou-Khalil B, Harvey J, Rogin JB, Biraben A, Galimberti CA, et al. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: Results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2015;56:244-53.

42. Villanueva V, Serratosa JM, Guillamón E, Garcês M, Giráldez BG, Toledo M, et al. Long-term safety and efficacy of eslicarbazepine acetate in patients with focal seizures: results of the 1-year ESLIBASE retrospective study. *Epilepsy Res* 2014;108:1243-52.
43. Gupta DK, Bhoi SK, Kalita J, Misra UK. Hyponatremia following eslicarbazepine therapy. *Seizure* 2015;29:11-4.
44. Beers E, van Puijenbroek EP, Bartelink IH, van der Linden CM, Jansen PA. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) or hyponatraemia associated with valproic Acid: four case reports from the Netherlands and a case/non-case analysis of vigibase. *Drug Saf* 2010;33:47-55.
45. Belcastro V, Costa C, Striano P. Levetiracetam-associated hyponatremia. *Seizure* 2008;17:389-90.
46. Mewasingh L, Aylett S, Kirkham F, Stanhope R. Hyponatraemia associated with lamotrigine in cranial diabetes insipidus. *Lancet* 2000;356:656.
47. Ruiz Ginês MA, García García S, Ruiz Ginês JA, Tze Kiong E, Fernández Rodríguez E. Symptomatic secondary hyponatraemia due to combined treatment anticonvulsant and antidepressant: risk of sudden death in epilepsy? *An Med Interna* 2007;24:335-8.
48. Wilton LV, Shakir S. A postmarketing surveillance study of gabapentin as add-on therapy for 3,100 patients in England. *Epilepsia* 2002;43:983-92.
49. Melamed F, Wallace A. Hyponatremia in a patient taking gabapentin [Internet]. 2002 [cited Nov 2019]. Available from: <http://www.med.ucla.edu/modules/xfsection/article.ph>.
50. Asconapê JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol* 2002;22:27-39.