

โรคลมชักในผู้หญิงและผลกระทบ

ศิริสวส เกียมเก่า^{1,2}

¹ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²กลุ่มวิจัยโรคลมชักแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

โรคลมชักเป็นโรคระบบประสาทที่พบบ่อย อุบัติการณ์โรคลมชักในผู้หญิงทั่วโลกประมาณ 6.85 คน ต่อผู้หญิง 1,000 คน การรักษาโรคลมชักในผู้หญิงนั้นมีความจำเพาะและแตกต่างจากการรักษาโรคลมชักในกรณีอื่นๆ เนื่องจากผลของฮอร์โมนที่มีการเปลี่ยนแปลงในแต่ละช่วงวัยของผู้หญิงและในช่วงการตั้งครรภ์ ซึ่งผลจากการเปลี่ยนแปลงของร่างกายมีผลต่อโรคลมชัก และผลของโรคลมชักต่อร่างกายผู้หญิงก็แตกต่างกับผลของโรคลมชักต่อผู้ชายเช่นกัน ดังนั้นการรักษาโรคลมชักในผู้หญิงจึงต้องมีการจัดการด้วยวิธีที่เฉพาะ เช่น อาการชักที่เป็นมากขึ้นช่วงมีรอบประจำเดือน (catamenial epilepsy) การรักษาช่วงการตั้งครรภ์ รวมทั้งการคุมกำเนิด ซึ่งเป็นภาวะเฉพาะในผู้หญิงเท่านั้น

การรักษาโรคลมชักในผู้หญิงนั้นต้องมองเห็นภาพรวมตั้งแต่ วัยรุ่นที่เริ่มมีการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนเพศ การวางแผนครอบครัว ก่อนการตั้งครรภ์ การตั้งครรภ์ หลังคลอด การให้นมบุตร

วัยหมดรอบประจำเดือน เป็นต้น โดยเฉพาะผู้หญิงที่ต้องการตั้งครรภ์นั้น จะต้องมีวางแผนการรักษาเป็นอย่างดี เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดความพิการของทารกแต่กำเนิด (teratogenic effect) การพิจารณาเลือกใช้ยากันชัก การพิจารณาเลือกใช้วิธีการคุมกำเนิด ชนิดของยาฮอร์โมนคุมกำเนิด ตลอดจนความพร้อมของการตั้งครรภ์ การคลอด ผู้หญิงที่เป็นโรคลมชักนั้นมีการตั้งครรภ์ต่ำกว่าผู้หญิงทั่วไป ผลของการตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยง ตลอดจนผู้หญิงที่เป็นโรคลมชักเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนเร็วกว่าผู้หญิงที่ไม่ได้เป็นโรคลมชัก เป็นต้น

ผลของฮอร์โมน

ผู้หญิงจะมีการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนในช่วงวัยรุ่นที่เริ่มมีรอบประจำเดือน ช่วงมีรอบประจำเดือน ช่วงการตั้งครรภ์ และช่วงวัยหมดประจำเดือน โดยฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (progesterone) มีฤทธิ์ต้านการชัก (neuroinhibition) ส่วนฮอร์โมนเอสโตรเจนมีฤทธิ์กระตุ้นการชัก

(proconvulsant effect) ดังนั้นถ้าช่วงเวลาใดมีฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) สูง ก็จะก่อให้เกิดการชักได้ง่ายขึ้น ช่วงเวลาใดที่มีฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนสูง การชักรักก็เกิดได้ยากขึ้น ดังนั้นในแต่ละช่วงเวลาที่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนดังกล่าว ก็จะส่งผลต่อการเกิดการชักได้²

Catamenial epilepsy

ผู้หญิงที่เป็นโรคลมชักประมาณ 1 ใน 3 จะมีการชักบ่อยขึ้นในช่วงระยะเวลาที่มีความสัมพันธ์กับรอบประจำเดือน เช่น ช่วงเวลาของการมีรอบประจำเดือน เรียกการชักลักษณะนี้ว่า catamenial epilepsy คำว่า catamenial มาจากภาษากรีก katamenios มีความหมายว่า monthly

โดยเฉลี่ยรอบประจำเดือนแต่ละรอบนานประมาณ 28 วัน วันแรกของการมีประจำเดือนจะนับเป็นวันที่ 1 ซึ่งวันที่ไข่ตกคือวันที่ -14 เพราะไข่ตกก่อนที่จะมีประจำเดือน ระยะ follicular phase คือวันที่ 1-14 และระยะ luteal phase คือวันที่ 15-28 ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนที่สูงขึ้นอย่างรวดเร็วในวันที่ 13 และการลดลงของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนในช่วงที่มีประจำเดือน จึงส่งผลให้มีการชักบ่อยขึ้นในรอบประจำเดือน อธิบายดังตารางที่ 1²

การรักษา catamenial epilepsy ด้วยการให้ medroxyprogesterone acetate ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ดังตารางที่ 1 และ 2²

ตารางที่ 1 Catamenial epilepsy รูปแบบต่างๆ

Catamenial pattern	Menstrual cycle days	Menstrual cycle phase	Hormonal changes
C1	-3 to 3	Perimenstrually	↓ Progesterone
C2	10 to -13	Periovulatory	↑ Estrogen
C3	10 to 3	Inadequate luteal phase	↑ Estrogen/progesterone ratio

ตารางที่ 2 การรักษาด้วย Cyclic progesterone

Natural progesterone lozenges (200 mg)
Instructions (day 1 = 1 st day of menses)
1 Lozenge TID, days 14 to 25
³ / ₄ Lozenge TID, days 26 to 27
¹ / ₂ Lozenge TID, day 28
Stop day 29

อีกวิธีหนึ่ง คือ การใช้ยา acetazolamide ขนาด 250-500 มิลลิกรัม เริ่มรับประทาน 3 วัน ก่อนมีประจำเดือน รับประทานนาน 3 - 7 วัน หรือ การใช้ยา clobazam เริ่มรับประทานก่อนมีประจำเดือน 2 - 4 วัน หรือการเพิ่มขนาดยากันชักที่รับประทานเป็นประจำอยู่แล้วช่วงมีรอบประจำเดือน แต่วิธีนี้ไม่เป็นที่แนะนำ เพราะอาจเกิดผลข้างเคียงจากขนาดยาที่สูงขึ้น โดยเฉพาะยา phenytoin เนื่องจากยามีการกำจัดแบบ non-linear-kinetic ซึ่งการกำจัดยาจะไม่แปรตามความเข้มข้นของยา

ฮอร์โมนเพศและเพศสัมพันธ์

มีหลายการศึกษาพบว่าผู้หญิงโรคลมชักมีโอกาสมีบุตรยากมากกว่าผู้หญิงทั่วไป เนื่องมาจากการชักทำให้เกิด hypogonadotropic hypogonadism โดยการชักจะส่งผลกระทบต่อ การหลั่ง GnRH (gonadotropin releasing hormone) เนื่องจากการชักจะมีผลต่อเซลล์สมองบริเวณ pre-optic area ของสมองส่วน hypothalamus ทำให้ระดับ GnRH ผิดปกติ มีผลกระทบต่อ การหลั่ง FSH และ LH ทำให้การหลั่ง estrogen และ progesterone ลดลง จึงทำให้มีบุตรยาก

ผลของยากันชักต่อฮอร์โมนเพศ โดยเฉพาะยากันชักกลุ่ม enzyme inducing จะทำให้ ฮอร์โมนเพศลดลง นอกจากนี้ยากันชักยังส่งผลให้

sex hormone-binding globulin เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ฮอร์โมนเพศรูปแบบอิสระลดต่ำลง เช่น ผู้ชาย โรคลมชักรับประทานยากันชัก carbamazepine หรือ oxcarbazepine ตรวจพบระดับฮอร์โมน total testosterone และ free androgen ลดลง ส่งผลให้ความต้องการทางเพศลดลง แต่หากเป็น ยา sodium valproate จะส่งผลให้รังไข่สร้าง ฮอร์โมน androgen และ testosterone เพิ่มขึ้น เกิดภาวะ polycystic ovarian syndrome

ผลของฮอร์โมนเพศต่อยากันชัก การศึกษา พบว่าระยะ luteal phase ระดับฮอร์โมน estrogen ที่สูงนั้นจะมีผลเร่งการทำงานของ hepatic isoenzyme และโดยเฉพาะที่กระบวนการ glucuronidation ให้ทำงานมากขึ้น ส่งผลให้ระดับ ยากันชัก lamotrigine และ sodium valproate ลดต่ำลงแต่มีผลไม่มากนัก³

ยาฮอร์โมนคุมกำเนิด

Pharmacokinetic ของยากันชักและยา ฮอร์โมนคุมกำเนิดนั้นมีอันตรกิริยาระหว่างกันทั้งคู่ จึงทำให้มี metabolism และการกำจัดออกที่มากขึ้นทั้งคู่ ส่งผลให้ระดับยากันชัก และยาฮอร์โมน คุมกำเนิดมีระดับต่ำลงทั้งคู่ ส่วนยากันชักที่ไม่ใช่ enzyme-inducing ก็จะไม่ส่งผลต่อระดับยา ฮอร์โมนคุมกำเนิด⁴ ดังภาพที่ 1

Non-inducers	Weak inducers	Strong inducers
Ethosuximide	Topiramate	Phenobarbital
Valproate	Lamotrigine	Phenytoin
Gabapentin	Felbamate	Carbamazepine
Clonazepam	Rufinamide	Primidone
Tiagabine	Clobazam	Oxcarbazepine
Levetiracetam	Eslicarbazepine	Perampanel
Zonisamide		
Pregabalin		
Vigabatrin		
Lacosamide		
Ezogabine		

รูปที่ 1 กลุ่มยากันชักชนิดต่างๆ แบ่งตามชนิดของ enzyme inducer

ดังนั้นการเลือกใช้ห่วงอนามัยคุมกำเนิด (intrauterine device: IUD) และการคุมกำเนิดแบบฉีดยาฮอร์โมน medroxyprogesterone acetate เข้ากล้ามเนื้อจึงเป็นวิธีที่เหมาะสม เพราะมีระดับ progestin สูงมากพอที่จะมีฤทธิ์คุมกำเนิดได้และมีอันตรกิริยาต่ำกับยากันชัก

การตั้งครรภ์

โรคลมชักเป็นโรคที่ต้องให้การรักษาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน และตลอดการตั้งครรภ์ก็ต้องการรักษาต่อเนื่อง ไม่สามารถหยุดยากันชักได้ ที่เป็นปัญหา คือ ยากันชักมีผลต่อการเกิดความพิการแต่กำเนิดของทารก (teratogenic effect) ทุก 3-5 ของการคลอดต่อการคลอด 1,000 ครั้ง ซึ่งเป็นการคลอดจากผู้หญิงที่เป็นโรคลมชัก⁵ และพบว่าประมาณร้อยละ 52 ของผู้ป่วยหญิงโรคลม

ชักมีอาการชักในช่วงการตั้งครรภ์⁶

โอกาสเสี่ยงต่อการเกิดความพิการแต่กำเนิดของทารก (major congenital malformations : MCMs) ในประชากรทั่วไป และผู้หญิงโรคลมชักที่ไม่ได้รับประทานยากันชักนั้นมีโอกาสเกิด MCMs ประมาณ ร้อยละ 1.6 - 3.2 ส่วนผู้หญิงโรคลมชักที่รับประทานยากันชัก ทารกที่คลอดออกมา มีโอกาสเกิดความพิการแต่กำเนิดประมาณ ร้อยละ 3.1 - 9 ซึ่งสูงเป็น 2-3 เท่าของการคลอดจากผู้หญิงทั่วไป⁷ ส่วนการเกิด minor congenital malformations เช่น polydactyly, syndactyly, micrognathia หรือ hypertelorism นั้นเกิดขึ้นประมาณร้อยละ 6 - 20 ของการคลอดจากผู้หญิงโรคลมชักที่รับประทานยากันชัก ซึ่งสูงกว่าการเกิดจากผู้หญิงทั่วไปประมาณ 2.5 เท่า

ยากันชัก sodium valproate มีรายงานว่า ก่อให้เกิดความพิการแต่กำเนิดของทารกสูง ประมาณ ร้อยละ 6 - 9 สูงกว่าผู้หญิงทั่วไป ประมาณ 3 เท่า ถ้ามีการใช้ยากันชักดังกล่าวในช่วง 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์⁸ ความพิการแต่กำเนิดของทารกที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับยากันชัก sodium valproate คือ spina bifida ยากันชักอีกชนิด คือ phenobarbital ก่อให้เกิดความผิดปกติ cardiac disorder สูงเช่นเดียวกับยากันชัก sodium valproate ดังนั้นยากันชัก 2 ชนิดนี้ ควรหลีกเลี่ยงในผู้หญิงโรคลมชักที่ต้องรักษาด้วยยากันชักและต้องการตั้งครรภ์

ยากันชัก carbamazepine มีรายงานความเสี่ยงก่อให้เกิด spina bifida ประมาณ 2.6 เท่า (95% CI, 1.2 - 5.3) การเกิด facial cleft พบได้บ่อยในยากันชัก topiramate ร้อยละ 1.4 ซึ่งสูงกว่าการเกิดจากผู้หญิงที่ไม่ได้ใช้ยากันชัก topiramate (ร้อยละ 0.11) ยากันชัก lamotrigine พบ facial cleft ประมาณร้อยละ 0.5 ยากันชัก phenobarbital มีโอกาสก่อให้เกิด facial cleft ประมาณ ร้อยละ 4⁹ โอกาสการเกิดความพิการแต่กำเนิดของทารก⁹ แสดงดังตารางที่ 3 และ 4

ตารางที่ 3 โอกาสการเกิดความพิการแต่กำเนิดของทารกที่เกิดจากแม่รับประทานยากันชักในช่วง 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์

ยากันชักชนิดเดียว	ความพิการแต่กำเนิดของทารก จำนวน (ร้อยละ), 95% CI
Unexposed (n = 442)	5 (1.1), 0.37 - 2.6
Lamotrigine (n = 1562)	31 (2.0), 1.4 - 2.8
Carbamazepine (n = 1033)	31 (3.0), 2.1 - 4.2
Phenytoin (n = 416)	12 (2.9), 1.5 - 5.0
Levetiracetam (n = 450)	11 (2.4), 1.2 - 4.3
Topiramate (n = 359)	15 (4.2), 2.4 - 6.8
Valproate (n = 323)	30 (9.3), 6.4 - 13.0
Phenobarbital (n = 199)	11 (5.5), 2.8 - 9.7
Oxcarbazepine (n = 182)	4 (2.2), 0.6 - 5.5
Gabapentin (n = 145)	1 (0.7), 0.02 - 3.8
Zonisamide (n = 90)	0 (0), 0.0 - 3.3
Clonazepam (n = 64)	2 (3.1), 0.4 - 10.8

ตารางที่ 4 โอกาสการเกิดความพิการแต่กำเนิดของทารกที่เกิดจากแม่รับประทานยากันชักในช่วง 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์ เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ทานยากันชัก และกลุ่มที่ได้ยากันชัก lamotrigine

ยากันชักชนิดเดียว	ไม่ได้ใช้ยากันชัก Relative Risk, 95% CI	ใช้ยากันชัก lamotrigine Relative Risk, 95% CI
Lamotrigine (n = 1562)	1.8, 0.7 - 4.6	Reference
Carbamazepine (n = 1033)	2.7, 1.0 - 7.0	1.5, 0.9 - 2.5
Phenytoin (n = 416)	2.6, 0.9 - 7.4	1.5, 0.7 - 2.9
Levetiracetam (n = 450)	2.2, 0.8 - 6.4	1.2, 0.6 - 2.5
Topiramate (n = 359)	3.8, 1.4 - 10.6	2.2, 1.2 - 4.0
Valproate (n = 323)	9.0, 3.4 - 23.3	5.1, 3.0 - 8.5
Phenobarbital (n = 199)	5.1, 1.8 - 14.9	2.9, 1.4 - 5.8
Oxcarbazepine (n = 182)	2.0, 0.5 - 7.4	1.1, 0.4 - 3.1
Gabapentin (n = 145)	0.06, 0.07 - 5.2	0.3, 0.05 - 2.5
Zonisamide (n = 90)	N/A	N/A
Clonazepam (n = 64)	2.8, 0.5 - 14.8	1.5, 0.4 - 6.8

การใช้ยากันชักหลายชนิด¹⁰ (polytherapy) มีโอกาสก่อให้เกิดความพิการแต่กำเนิดของทารก สูงกว่าการใช้ยากันชักเพียงชนิดเดียว (monotherapy) จึงเป็นแนวทางการรักษาผู้หญิงโรคลมชักที่ต้องการตั้งครรภ์ คือ การรักษาด้วยยากันชักเพียงหนึ่งชนิด และขนาดต่ำสุดเท่าที่ควบคุมอาการได้ กรณีมีความจำเป็นต้องให้การรักษาด้วยยากันชักหลายชนิด ควรพิจารณายากันชักที่มีโอกาสต่ำร่วมกัน เช่น การใช้ยา lamotrigine ร่วมกับยา carbamazepine มีโอกาสเกิดความพิการแต่กำเนิดของทารก ประมาณ ร้อยละ 2.5 ถ้าเป็นยา lamotrigine ร่วมกับยากันชักชนิดอื่นๆ มีโอกาสเกิดประมาณ ร้อยละ 2.9 แต่ถ้าให้ยากันชัก

lamotrigine ร่วมกับยา sodium valproate มีโอกาสเกิดความพิการแต่กำเนิดของทารก สูงถึง ร้อยละ 9.1 และสูงถึงร้อยละ 15.4 ถ้าใช้ยา carbamazepine ร่วมกับ sodium valproate¹⁰ นอกจากนี้ผลของ teratogenic effect นั้นยังส่งผลต่อ cognitive function และ behavioral ผลของการคลอดของผู้หญิงโรคลมชักที่รักษาด้วยยากันชัก พบว่ามีการคลอดก่อนกำหนด ทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยกว่าปกติ ค่า Apgar scores ที่ 1 นาทีต่ำกว่าทารกที่คลอดจากผู้หญิงทั่วไป

แนวทางการดูแลผู้หญิงโรคลมชักที่รักษาด้วยยากันชัก ควรได้รับ folic acid ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน จะสามารถลดโอกาสการเกิด

spina bifida และ IQ ที่ต่ำได้ เนื่องจากพบว่า ผู้หญิงทั่วไปที่ตั้งครรภ์กลุ่มที่ได้ folic acid นั้นจะเกิด spina bifida และ low IQ ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ folic acid แต่ยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized control trial ระหว่างผู้หญิงโรคลมชักที่ตั้งครรภ์ และได้รับ folic acid และไม่ได้ folic acid ว่ามีการเกิด spina bifida และ low IQ แตกต่างกันหรือไม่

การเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมมารดา

ปริมาณของยากันชักที่ออกมาในน้ำนมของมารดาที่รักษาด้วยยากันชักนั้น พบว่ามีปริมาณต่ำ ไม่มีผลกระทบต่อทารก¹¹ จึงสามารถให้มารดาที่เป็นโรคลมชักที่รักษาด้วยยากันชักสามารถให้นมบุตรได้ สิ่งที่ต้องระวัง คือ การชักของมารดาขณะให้นมบุตร เนื่องจากมารดาตอนนอน เหนื่อยอ่อนเพลียจึงมีโอกาสชักได้ง่าย ดังนั้นมารดาจึงควรลุกขึ้นมานั่งในขณะที่ให้นมบุตรโดยมีโต๊ะรองบุตรไว้ด้วย เพื่อป้องกันบุตรหล่นหากมารดามีอาการชักขณะให้นมบุตร และไม่ควรรอนอนให้นมบุตรเพราะถ้ามีอาการชักหรือนอนหลับอาจนอนทับบุตรได้

ภาวะวัยหมดประจำเดือน

ผู้หญิงโรคลมชักพบว่าเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนเร็วกว่าผู้หญิงทั่วไป และจะหมดประจำเดือนก่อนวัยที่เหมาะสมเมื่อเทียบกับผู้หญิงทั่วไป เนื่องจากมีภาวะ ovarian failure และการชักแบบ focal onset epilepsy ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของสมองส่วน temporal lobe จึงทำให้ประจำ

เดือนหมดก่อนวัยที่เหมาะสม จากการศึกษาของ Herzog and colleagues¹² พบผู้ป่วยลมชักจะหมดประจำเดือนตั้งแต่อายุ 40 ปี อายุเฉลี่ยของการหมดประจำเดือนในกลุ่มผู้หญิงโรคลมชักประมาณ 47 ปี ผู้หญิงทั่วไปจะหมดประจำเดือนประมาณอายุ 51.4 ปี

สรุป

การรักษาผู้หญิงโรคลมชักต้องพิจารณาประเด็นต่างๆ ให้รอบคอบ เนื่องจากเพศก็ส่งผลต่อโรคลมชัก และโรคลมชักเองก็ส่งผลต่อผู้หญิงแตกต่างจากผู้ชาย รวมทั้งยากันชักก็ส่งผลต่อฮอร์โมนเพศ ฮอร์โมนเพศก็ส่งผลต่อยากันชัก

เอกสารอ้างอิง

1. Stephen LJ, Harden C, Tomson T, Brodie MJ. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol* 2019;18:481-91.
2. Vélez-Ruiz NJ, Pennell PB. Issues for women with epilepsy. *Neurol Clin* 2016; 34:411-25.
3. Herzog AG, Blum AS, Farina EL, et al. Valproate and lamotrigine level variation with menstrual cycle phase and oral contraceptive use. *Neurology* 2009;72:911-4.
4. Pennell PB. Pregnancy, epilepsy, and women's issues. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19(3 Epilepsy):697-714.

5. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73:142-9.
6. Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* 2012;53: e85-8.
7. Pennell PB. Antiepileptic drugs during pregnancy: what is known and which AEDs seem to be safest? *Epilepsia* 2008;49(Suppl 9):43-55.
8. Harden CL. Pregnancy and epilepsy. *Continuum (Minneapolis)* 2014; 20(Neurology of Pregnancy):60-79.
9. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78:1692-9.
10. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: report of the quality standards subcommittee and therapeutics and technology subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50:1237-46.
11. Hovinga CA, Pennell PB. Antiepileptic drug therapy in pregnancy II: fetal and neonatal exposure. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:241-58.
12. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, et al. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986;43:341-6.