

การใช้ยากันชัก Sodium Valproate ในผู้ป่วยโรคลมชัก

ศิริWS เกียมเก่า

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

กลุ่มวิจัยโรคลมชักแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

ยากันชัก sodium valproate เป็นยากันชักที่มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชักได้หลายรูปแบบ ได้แก่ การชักแบบ partial seizures และ generalized seizures เช่น absence seizures และ idiopathic generalized epilepsy จึงเป็นที่นิยมใช้ในการรักษาโรคลมชัก แต่ก็มีผลการศึกษาที่ยืนยันว่ายากันชัก sodium valproate เองนั้นก็มีความเสี่ยงในการใช้รักษาผู้ป่วยวัยเจริญพันธุ์ที่ตั้งครรภ์ พบว่ายากันชัก sodium valproate นั้นก่อให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ของการตั้งครรภ์ การคลอด และก่อให้เกิดความพิการแต่กำเนิดของทารกในครรภ์มารดาที่ใช้ยากันชัก sodium valproate ระหว่างการตั้งครรภ์โดยเฉพาะช่วง 7 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์ ด้วยเหตุนี้ทาง European Medicine Agency (EMA) จึงได้ออกแนวทางกำกับการใช้ยา sodium valproate ในผู้หญิง เมื่อวันที่ 9 กุมภาพันธ์ 2561 ห้ามใช้ยากันชัก sodium valproate ในผู้หญิงตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตามเนื่องจากประสิทธิภาพของยากันชัก sodium valproate และข้อจำกัดของยากันชักชนิดอื่นๆ จึงยังมีความจำเป็นในการใช้ยากันชัก sodium valproate ในผู้หญิง บทนี้จึงมีการ

ทบทวนแนวทางการใช้ยากันชัก sodium valproate อย่างปลอดภัยในผู้ป่วยหญิงโรคลมชัก

แนวทางกำกับการใช้ยากันชัก sodium valproate

คณะกรรมการเฝ้าระวังประเมินความเสี่ยงของการใช้ยา (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee : PRAC) ของ EMA ได้ออกแนวทางกำกับการใช้ยากันชัก sodium valproate โดยห้ามการใช้ยากันชัก sodium valproate ตั้งแต่วันที่ 9 กุมภาพันธ์ 2561 เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดทารกต้องได้รับผลเสียของยากันชัก sodium valproate ตั้งแต่อยู่ในครรภ์มารดา เนื่องจากยากันชัก sodium valproate นั้นมีฤทธิ์ teratogenic effect ส่งผลให้เกิดความพิการแต่กำเนิดได้ จึงได้กำหนดแนวทางปฏิบัติ ดังต่อไปนี้

1. ข้อบ่งชี้การรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรน และภาวะ bipolar disorder
 - ผู้หญิงตั้งครรภ์ห้ามใช้ยากันชัก sodium valproate
 - ผู้หญิงที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์และมีโอกาสตั้งครรภ์ได้ ต้องหลีกเลี่ยงการใช้ยากันชัก sodium valproate ถ้าจำเป็นต้องใช้ยากันชัก

sodium valproate ต้องปฏิบัติตาม pregnancy prevention programme (PPP) อย่างเคร่งครัด เพื่อไม่ให้มีการตั้งครรภ์ในขณะที่ใช้ยากันชัก sodium valproate

2. ข้อบ่งชี้โรคลมชัก

- ผู้หญิงตั้งครรภ์ห้ามใช้ยากันชัก sodium valproate พึงระลึกไว้ว่ากรณีที่ผู้ป่วยต้องใช้ยากันชัก sodium valproate ต่อเนื่อง ไม่สามารถหยุดยาและปรับเปลี่ยนยากันชักเป็นชนิดอื่นได้นั้น ต้องได้รับการเฝ้าติดตามอย่างดี ภายใต้การดูแลของแพทย์เฉพาะทางอย่างใกล้ชิด และปฏิบัติตามแนวทางของ PPP อย่างเคร่งครัด

- ผู้หญิงที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์และมีโอกาสตั้งครรภ์ได้ ต้องหลีกเลี่ยงการใช้ยากันชัก sodium valproate ถ้าจำเป็นต้องใช้ยากันชัก sodium valproate ต้องปฏิบัติตาม PPP อย่างเคร่งครัด เพื่อไม่ให้มีการตั้งครรภ์ในขณะที่ใช้ยากันชัก sodium valproate

3. กล่องหรือขวดที่ใช้บรรจุยากันชัก sodium valproate นั้นต้องมีภาพเตือนเรื่องการตั้งครรภ์และผลเสียที่จะเกิดขึ้น

4. ผู้ป่วยหญิงที่ใช้ยากันชัก sodium valproate นั้นต้องมีบัตรประจำตัวเพื่อไว้ใช้เตือนเภสัชกรว่าต้องมีการแนะนำและให้ความรู้เกี่ยวกับการดูแลตนเองและผลเสียของยากันชัก sodium valproate ที่ใช้

5. บริษัทที่จัดจำหน่ายยากันชัก sodium valproate นั้นต้องมีการให้ความรู้เกี่ยวกับผลเสียของยากันชัก sodium valproate อย่างต่อเนื่องต่อทีมสหวิชาชีพที่ดูแลผู้ป่วย และสังคม

Pregnancy Prevention Programme : PPP

1. ประเมินผู้ป่วยว่ามีโอกาสในการตั้งครรภ์มากน้อยเพียงใด พิจารณาข้อมูลเป็นรายบุคคลโดยละเอียด และต้องให้คำแนะนำอย่างดีต่อผู้ป่วยหญิงที่ต้องตัดสินใจเกี่ยวกับการตั้งครรภ์หรือไม่ต้องการตั้งครรภ์

2. ต้องทำการทดสอบว่าผู้ป่วยมีการตั้งครรภ์หรือไม่ก่อนเริ่มการรักษา และระหว่างการรักษาอย่างต่อเนื่อง

3. ให้คำปรึกษาเกี่ยวกับผลเสียของยากันชัก sodium valproate ต่อผู้ป่วยหญิง

4. ต้องให้คำปรึกษาเกี่ยวกับวิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพดีตลอดการรักษา

5. ทบทวนแผนการรักษากับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสม่ำเสมอ

6. ให้คำแนะนำ และมีการทบทวนความรู้ความเข้าใจและการปฏิบัติอย่างถูกต้องต่อผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่องตลอดการรักษา

การให้ความรู้ที่ถูกต้องต่อผู้ป่วยและสังคม เป็นสิ่งที่ทางบริษัทจัดจำหน่ายยาต้องปฏิบัติอย่างต่อเนื่อง สิ่งสำคัญ คือ ต้องแจ้งเตือนให้ผู้ป่วยหญิงที่ใช้ยากันชัก sodium valproate ห้ามหยุดยากันชักเองโดยเด็ดขาด ต้องได้รับการปรึกษาจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญก่อน เพราะการหยุดยาด้วยตนเองอย่างทันทีอาจก่อให้เกิดผลเสีย ก่อให้เกิดอันตรายต่อสุขภาพผู้ป่วยและทารกในครรภ์ได้

แนวทางการใช้ยากันชัก sodium valproate ในผู้ป่วยหญิงโรคลมชัก²

คำแนะนำทั่วไปการใช้ยากันชัก sodium valproate ในผู้ป่วยหญิงโรคลมชักที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์

ผู้ป่วยหญิงโรคลมชักที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ไม่ควรเริ่มให้การรักษาด้วยยากันชัก sodium valproate ยกเว้นผู้ป่วยหญิงรายนั้นไม่มีโอกาสในการตั้งครรภ์ เช่น มีความพิการหรือโรคร่วมที่ไม่สามารถตั้งครรภ์ได้ หรือผู้ป่วยหญิงที่ไม่มีโอกาสมีเพศสัมพันธ์กับผู้ชาย การเริ่มใช้ยากันชัก sodium valproate นั้นอาจพิจารณาในกรณีเป็นโรคลมชักที่หายได้เองก่อนที่จะมีการตั้งครรภ์ เช่น focal epilepsy with centrotemporal spikes, childhood absence epilepsy และ benign myoclonic epilepsy in infancy³ แต่ไม่ควรใช้ ในกรณีผู้ป่วย chronic childhood-onset epilepsy syndromes ที่ไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ และมีแนวโน้มที่อาการชักยังไม่หายจนเข้าสู่วัยรุ่น โดยสรุปไม่ควรเริ่มใช้ยากันชัก sodium valproate ในเด็กผู้หญิงอายุมากกว่า 10 ปี

กรณีเริ่มให้ยากันชัก sodium valproate ต้องให้การดูแลรักษาอย่างเคร่งครัดตามคำแนะนำของ PPP ซึ่งต้องมีการทดสอบว่าผู้ป่วยไม่มีการตั้งครรภ์ และมีการคุมกำเนิดด้วยวิธีที่มีประสิทธิภาพ ขนาดยากันชักที่ใช้คือไม่ควรสูงกว่า 600-800 มก. ต่อวัน และควรใช้ยาในรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่น (prolong release) เพื่อหลีกเลี่ยงระดับยาขึ้นสูง⁴ เพราะระดับยาที่สูงส่งผลต่อการเกิดความพิการแต่กำเนิดของทารกในครรภ์ได้

ยกเว้นการห้ามใช้ยากันชัก sodium valproate

แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคลมชักและการตั้งครรภ์เสนอ 4 กรณีที่สามารถให้เริ่มใช้ยากันชักได้โดยไม่ต้องหยุดยาหรือเปลี่ยนยากันชัก

- กรณีผู้ป่วยหญิงเป็นโรคลมชักที่จะหายเมื่อเข้าสู่วัยรุ่น หรือให้ก่อนทำการผ่าตัด กรณีที่โรคจะหายภายหลังกการรักษาด้วยการผ่าตัดรักษาโรคลมชัก ผู้ป่วยระยะสุดท้าย เช่น โรคมะเร็งชนิดร้ายแรง ซึ่งทั้งหมดนี้ก็ต้องมีการแนะนำและปฏิบัติตาม PPP ร่วมด้วยเสมอ

- ผู้ป่วยที่สามารถควบคุมอาการชักได้เป็นอย่างดี และถ้ามีการปรับเปลี่ยนยา หรือหยุดยากันชัก sodium valproate จะมีโอกาสเกิดการชักต่อเนื่องแบบ generalized tonic clonic status epilepticus ได้ ซึ่งก่อให้เกิดอันตรายต่อชีวิต ในกรณีแบบนี้ต้องปรึกษาร่วมกันระหว่างแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ผู้ป่วย สามีผู้ป่วย และครอบครัว

- ผู้ป่วยเป็นโรคลมชักชนิดที่ไม่ตอบสนองต่อยากันชักชนิดอื่นๆ แต่ตอบสนองดีต่อยากันชัก sodium valproate เท่านั้น เช่น idiopathic generalized epilepsy ที่ไม่ตอบสนองต่อยากันชักชนิดอื่นๆ ซึ่งการรักษาด้วย sodium valproate ในกรณีนี้ก็ควรให้ยาขนาดต่ำๆ เช่น ไม่ควรใช้ขนาดสูงกว่า 600-800 มก. ต่อวัน

- ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการรักษาด้วยทางเลือกอื่น ๆ เช่น ผู้ป่วยโรคลมชักตอบสนองดีต่อยากันชัก sodium valproate และมีภาวะซึมเศร้าที่รุนแรง ไม่สามารถเปลี่ยนเป็นยากันชัก levetiracetam ได้ เนื่องจากยากันชัก levetiracetam ก็มีผลเสีย

ก่อให้เกิดภาวะซึมเศร้าและการคิดฆ่าตัวตาย หรือผู้ป่วยแพ้ยากันชัก lamotrigine ก็ไม่สามารถเปลี่ยนเป็นยากันชัก lamotrigine ได้

การรักษาผู้ป่วยหญิงโรคลมชักด้วยยากันชัก sodium valproate

- กรณีนี้สิ่งสำคัญที่สุด คือ การคุมกำเนิด ด้วยวิธีที่มีประสิทธิภาพสูงอย่างน้อย 2 วิธีร่วมกัน ภายใต้การดูแลอย่างใกล้ชิดของแพทย์เฉพาะทางโรคลมชัก และแพทย์ด้านสูตินรีเวช

- การรักษาด้วยยากันชัก sodium valproate ในผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ต้องมีการพูดคุยปรึกษากันอย่างละเอียดถี่ถ้วนระหว่างแพทย์ผู้ให้การรักษาผู้ป่วย สามีผู้ป่วย และครอบครัว รวมทั้งมีการบันทึกเอกสารเป็นแบบยินยอมให้รับการรักษาด้วยยากันชัก sodium valproate ควรมีการให้ข้อมูลเกี่ยวกับผลเสียที่อาจเกิดขึ้นเมื่อมีการตั้งครรภ์เกิดขึ้น ซึ่งการตัดสินใจว่าจะใช้ยากันชัก sodium valproate ต่อ หรือเปลี่ยนเป็นยากันชักชนิดอื่นนั้นต้องให้ผู้ป่วยหญิงโรคลมชักเป็นผู้ตัดสินใจ เพราะบางคนต้องการประสิทธิภาพของยากันชัก ควบคุมอาการชักได้ดีเป็นอันดับแรก ส่วนผลเสียของการรักษาเป็นประเด็นรองลงไป

- ควรมีการตรวจวัดระดับยากันชัก ประเมินความรุนแรง ความถี่บ่อยของการชัก น้ำหนักตัว ผลข้างเคียงของยากันชักที่มีก่อนจะปรับเปลี่ยนยา และภายหลังการปรับเปลี่ยนยา รวมถึงการประเมินด้วยการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง จะได้ทราบข้อมูลเกี่ยวกับตัวโรคลมชักและผลข้างเคียงอย่างแน่ชัด จะได้ใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจที่ดี

การตั้งครรภ์ ภาวะหลังคลอด และการให้นมบุตร

- กรณีผู้ป่วยหญิงโรคลมชักต้องการตั้งครรภ์นั้น ควรมีการวางแผนล่วงหน้าประมาณ 1 ปี เพื่อการปรับเปลี่ยนยากันชักอย่างเหมาะสม เนื่องจากการปรับเปลี่ยนยากันชักเป็นชนิดใหม่ก็ต้องใช้เวลาในการค่อยๆ เพิ่มขนาดยาจนได้ระดับยาที่เหมาะสม ร่วมกับต้องใช้เวลาในการลดขนาดยากันชัก sodium valproate อย่างน้อย 6-8 สัปดาห์ในการลดขนาดยาจนหยุดยาได้ และต้องให้เวลาที่ระดับยากันชัก sodium valproate นั้นจะถูกกำจัดไปหมดอย่างน้อยก็ต้องใช้เวลาประมาณ 1 เดือน และควรต้องให้ใช้วิธีการคุมกำเนิดต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือนหลังจากใช้ยากันชักชนิดใหม่แล้ว เพื่อให้มั่นใจว่ายากันชัก sodium valproate นั้นถูกกำจัดและขับออกไปจากร่างกายอย่างแน่นอน และให้ร่างกายปรับตัวกับยากันชักชนิดใหม่ก่อนด้วย การให้ผู้ป่วยรับประทาน folic acid ก็จำเป็นที่ต้องได้รับก่อนที่จะตั้งครรภ์อย่างน้อย 1 เดือน ถึงแม้จะไม่ได้ใช้ยากันชัก sodium valproate แล้วก็ตาม⁵

การตั้งครรภ์โดยไม่ได้วางแผน

- การตั้งครรภ์โดยไม่ได้วางแผนไว้ นั้นสามารถเกิดขึ้นได้ ดังนั้นจึงต้องมีการปรับเปลี่ยนยากันชักจาก sodium valproate เป็นชนิดอื่นๆ ถึงแม้ว่าการศึกษาส่วนใหญ่จะพบว่าภาวะความพิการแต่กำเนิดของทารกในครรภ์นั้นจะสัมพันธ์กับที่ทารกได้รับยากันชัก sodium valproate ผ่านมาจากแม่ที่ตั้งครรภ์ในช่วง 7 สัปดาห์แรก แต่ก็มี

ข้อมูลผลเสียด้านอื่นๆ เช่น ความจำ ระดับสติปัญญา และพฤติกรรม ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการได้รับยากันชัก sodium valproate ตลอดระยะเวลาที่ตั้งครรภ์⁴ ทั้งในช่วง 3 เดือนแรก 3 เดือนที่สอง และ 3 เดือนสุดท้ายของการตั้งครรภ์ กรณีการตั้งครรภ์ในช่วง 3 เดือนแรกถ้าแพทย์ทราบก็ควรเปลี่ยนเป็นยากันชัก levetiracetam มากกว่า lamotrigine เพราะสามารถให้ยาขนาดสูงได้อย่างรวดเร็ว และมียากันชักรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำด้วย การปรับเปลี่ยนขนาดยากันชัก sodium valproate นั้นถ้าสามารถลดขนาดยาลงมาให้ต่ำที่สุดเท่าที่ควบคุมอาการได้ หรือต่ำกว่า 600 มก. ต่อวันได้ก็จะดี⁵ และควรมีการตรวจ prenatal diagnosis ด้วย เพื่อตรวจหาภาวะพิการแต่กำเนิดของทารกในครรภ์

- ภาวะหลังคลอดผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงต่อการชักถ้าไม่ได้ใช้ยากันชัก sodium valproate อยู่ในขณะนั้น แนะนำให้ใช้ยากันชัก sodium valproate ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบ loading ร่วมด้วย เพื่อให้ระดับยากันชักสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว⁵ ในระยะยาวนั้นการพิจารณาเลือกใช้ยากันชัก sodium valproate สามารถใช้ได้กรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้วางแผนจะตั้งครรภ์อีก

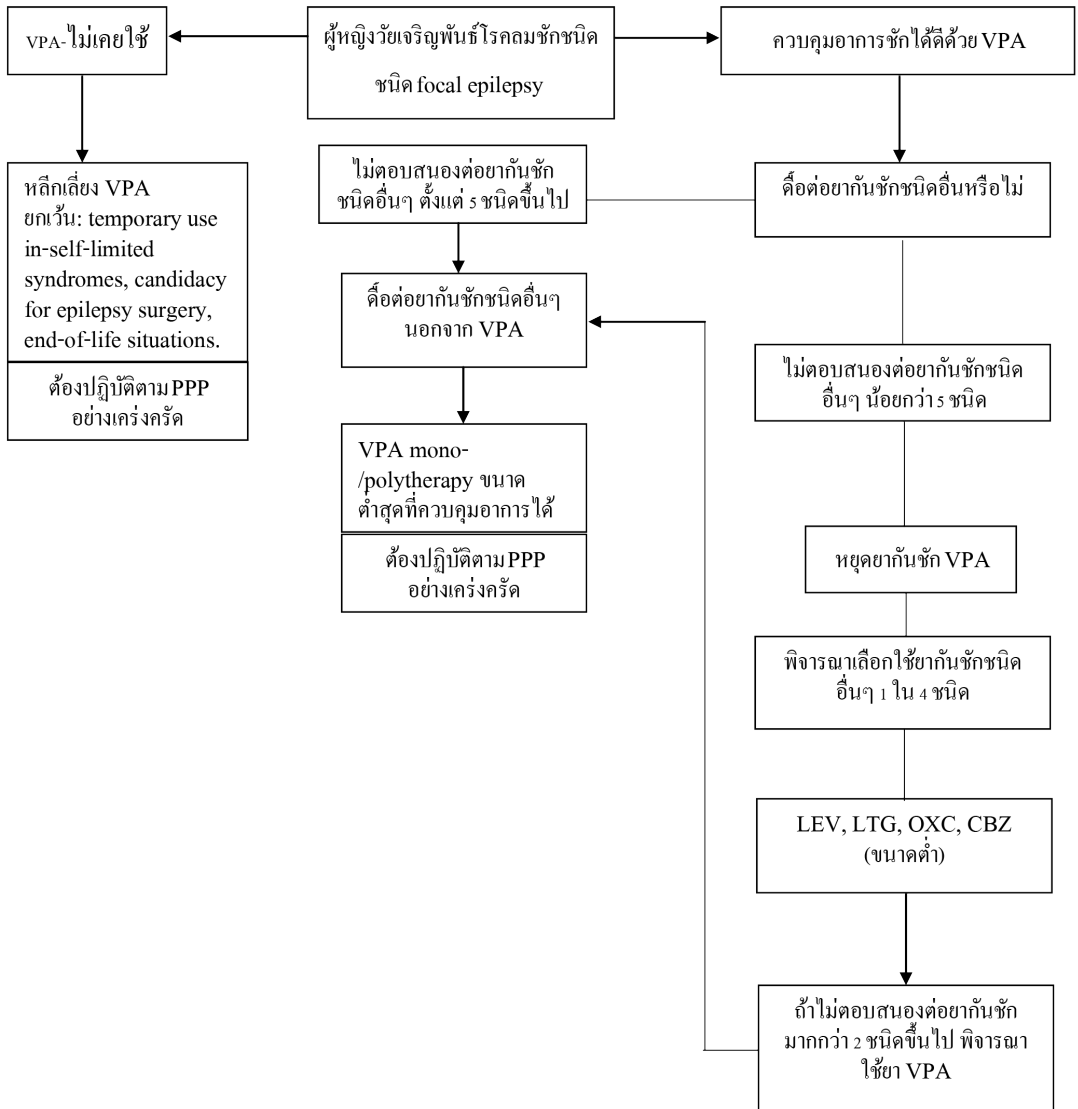
- การให้นมบุตรนั้นสามารถทำได้ ถึงแม้มารดาจะใช้ยากันชัก sodium valproate ก็ตาม แต่ประเด็นนี้เป็นสิ่งที่ต้องพิจารณาเป็นรายบุคคล เพราะบางครอบครัวก็ให้ความสำคัญกับผลเสียที่

อาจเกิดกับทารกที่ดูดนมจากมารดาใช้ยากันชัก sodium valproate ได้แก่ ภาวะซีม ดูดนมยาก อาเจียน และจุดเลือดออกขนาดเล็ก⁷

- การประเมินภาวะพิการแต่กำเนิดและการพัฒนาการของทารกต้องทำการตรวจประเมินทันทีหลังคลอด และภายใน 1 ปีแรก รวมทั้งการติดตามการพัฒนาการล่าช้าที่อาจพบได้ภายหลัง การตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดจะช่วยทำให้ส่งพบแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อรับการแก้ไขอย่างรวดเร็ว

การรักษาผู้ป่วยหญิงโรคลมชักชนิด focal epilepsy

การรักษาโรคลมชักชนิด focal epilepsy นั้น ยากันชัก sodium valproate ไม่ได้มีข้อดีกว่ายากันชักชนิดอื่นๆ ดังนั้นควรเลือกใช้ยากันชักชนิดอื่นๆ ก่อนเสมอ จะใช้ยากันชัก sodium valproate ก็ต่อเมื่อมีประวัติการรักษาในอดีตที่ผ่านมาแล้วว่า การรักษาด้วยยากันชักชนิดอื่นๆ นั้นไม่ได้ผลดี จึงต้องใช้ยากันชัก sodium valproate ซึ่งการใช้ไม่ว่ากรณีใด ก็ควรหยุดยาก่อนที่ผู้ป่วยหญิงจะเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ หรือก่อนอายุ 10 ปี ยากันชักอื่นๆ ที่สามารถใช้ได้ในผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ ได้แก่ levetiracetam, lamotrigine, oxcarbazepine และ carbamazepine ซึ่ง carbamazepine ต้องเป็นขนาดต่ำ ยากันชัก topiramate, phenytoin และ phenobarbital ห้ามใช้ ส่วนยากันชักชนิดอื่นๆ ข้อมูลไม่เพียงพอ⁸ แนวทางการรักษาแสดงดังภาพที่ 1



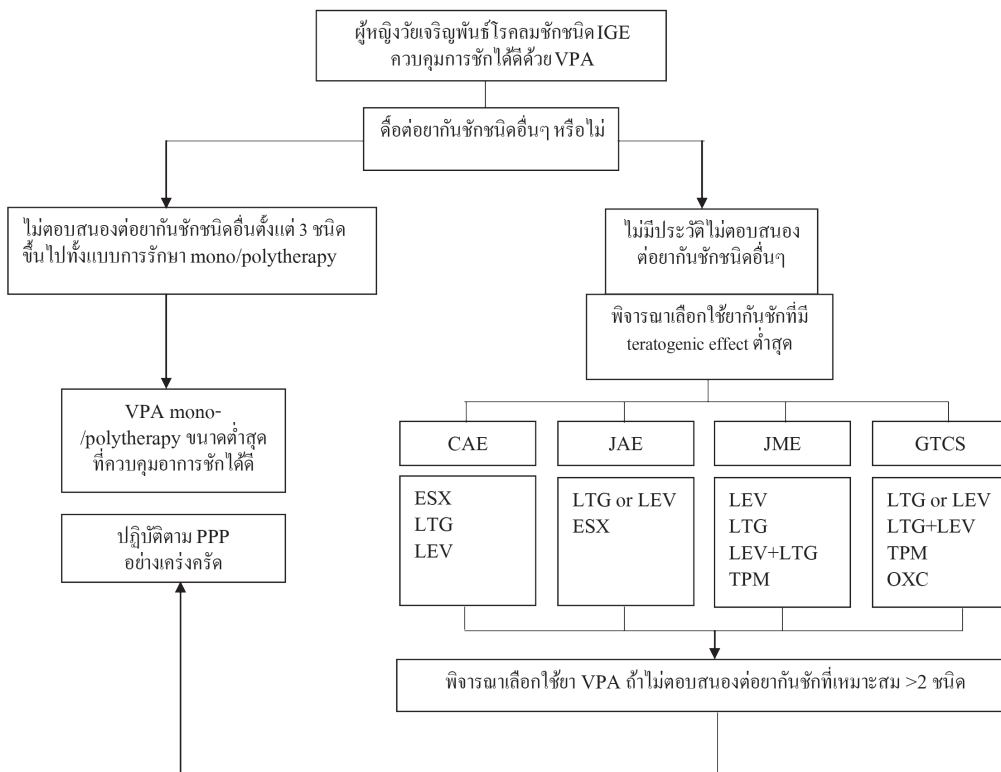
ภาพที่ 1 แสดงแนวทางการพิจารณาเลือกใช้ยากันชักรักษาผู้ป่วยหญิงโรคลมชักชนิด focal epilepsy
 หมายเหตุ : Lev, levetiracetam; LTG, lamotrigine; OXC, oxcarbazepine; PPP, pregnancy prevention program; VPA, valproate

ที่มา : Toledo M, Mostacci B, Bosak M, et al. Expert opinion: use of valproate in girls and women of childbearing potential with epilepsy: recommendations and alternatives based on a review of the literature and clinical experience—a European perspective. Journal of Neurology <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09809-0>. Published online 1 April 2020.

การรักษาผู้ป่วยหญิงโรคลมชักชนิด generalized epilepsy

การรักษาโรคลมชักชนิด generalized seizures เช่น generalized tonic clonic seizures, childhood absence epilepsy, juvenile absence epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy ซึ่งยากันชัก sodium

valproate มีประสิทธิภาพดี อย่างไรก็ตามการใช้ยากันชักที่เหมาะสมต้องไม่ใช้ยากันชัก sodium valproate เป็นยา first line ต้องมีการพิจารณายากันชักชนิดอื่นก่อนในผู้ป่วยหญิงโรคลมชักเพื่อหลีกเลี่ยงผลเสียจากยากันชัก sodium valproate แนวทางการใช้ยากันชักที่เหมาะสม แสดงดังภาพที่ 2



ภาพที่ 2 แสดงแนวทางการพิจารณาเลือกใช้อยากันชักรักษาผู้ป่วยหญิงโรคลมชักชนิด idiopathic generalized epilepsy

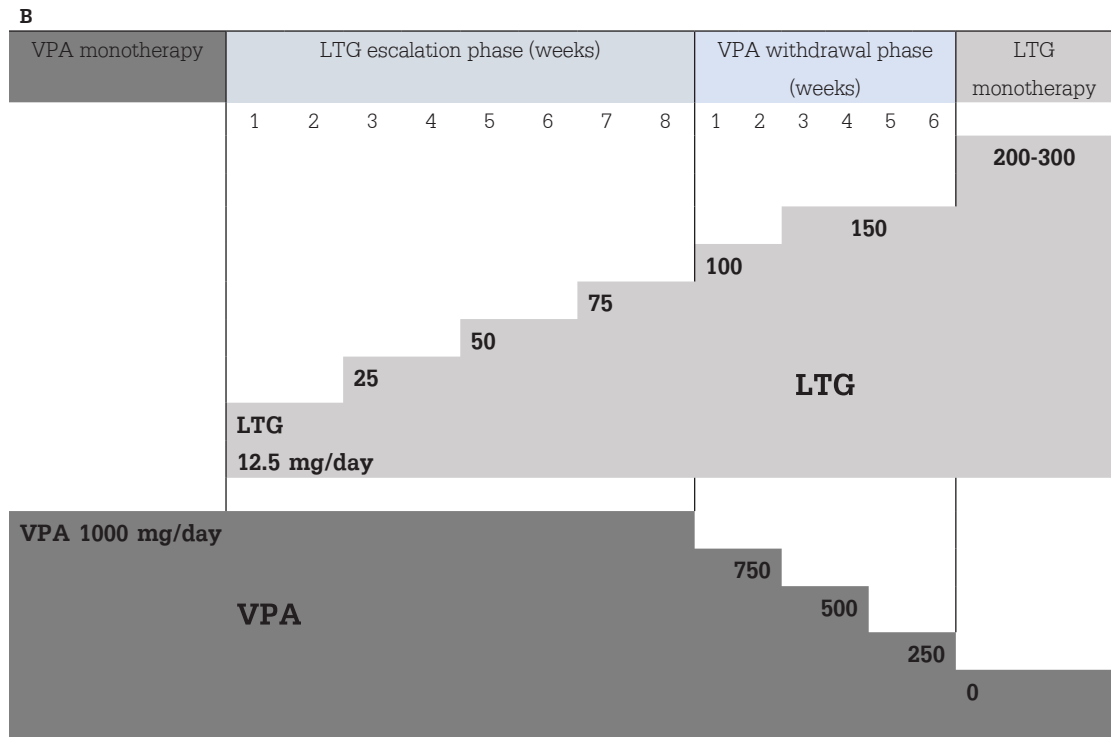
หมายเหตุ : CAE, childhood absence epilepsy; ESM, ethosuximide; GTCS, generalized tonic-clonic seizure; JAE, juvenile absence epilepsy; JME, juvenile myoclonic epilepsy; LTG, lamotrigine; LEV, levetiracetam; OXC, oxcarbazepine; PPP, pregnancy prevention program; TPM, topiramate; VPA, valproate

ที่มา : Toledo M, Mostacci B, Bosak M, et al. Expert opinion: use of valproate in girls and women of childbearing potential with epilepsy: recommendations and alternatives based on a review of the literature and clinical experience—a European perspective. Journal of Neurology <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09809-0>. Published online 1 April 2020.

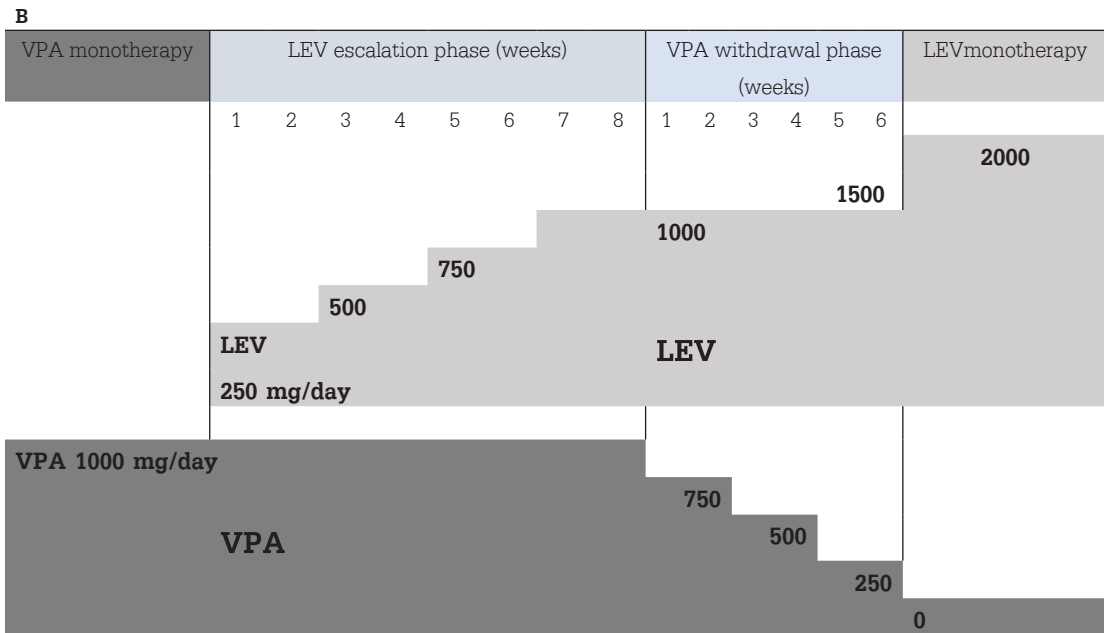
แนวทางการปรับเปลี่ยนยากันชัก sodium valproate เป็นยากันชัก levetiracetam และ lamotrigine ดังภาพที่ 3 และ 4 การปรับขนาดยากันชักชนิดใหม่ทดแทนยากันชัก sodium valproate นั้นต้องใช้ข้อมูลจากอาการทางคลินิก

ของผู้ป่วยเป็นหลัก เช่น อาการชัก ผลข้างเคียงของยากันชัก ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง เป็นระยะเวลานานประมาณ 3 เดือน เพื่อให้ผู้ป่วยมีการปรับตัวกับการใช้ยากันชักชนิดใหม่เป็นอย่างดี⁹

A	Lamotrigine : LTG	Valproic acid : VPA
ขั้นที่ 1	เริ่มขนาด 12.5 mg/day. เพิ่มขนาดทุก 2 สัปดาห์ จนได้ขนาดที่ต้องการ (100-200 mg/day)	คงขนาดเท่าเดิมก่อน
ขั้นที่ 2	คงขนาดเป้าหมายเท่าเดิม	ลดขนาดยาลงร้อยละ 20-30 ทุก 2 สัปดาห์
ขั้นที่ 3 (ทางเลือก)	เพิ่มขนาด 50 mg/day ทุก 2 สัปดาห์จนได้ขนาดที่ต้องการ 300 mg/day	หยุดยาต่อเนื่อง



A	Levetiracetam : LEV	Valproic acid : VPA
ขั้นที่ 1	เริ่มขนาด 250 mg/day. เพิ่มขนาด 250 mg/day ทุก 2 สัปดาห์จนได้ขนาดเป้าหมายที่ต้องการ	คงขนาดเท่าเดิมก่อน
ขั้นที่ 2 (ทางเลือก)	เพิ่มขนาดยาต่อเนื่องจนได้ขนาดเป้าหมายที่ต้องการ	เริ่มลดขนาด VPA ก่อนที่ LEV ได้ขนาดเป้าหมายที่ต้องการ
ขั้นที่ 3	คงขนาดเป้าหมายที่ต้องการ (500-2000 mg/day)	ลดขนาดยาลงร้อยละ 20-30 ทุก 2 สัปดาห์



ภาพที่ 4 A, B แสดงการปรับเปลี่ยนยากันชัก VPA เป็น LEV

หมายเหตุ : LEV, levetiracetam; VPA, valproic acid

ที่มา : Toledo M, Mostacci B, Bosak M, et al. Expert opinion: use of valproate in girls and women of childbearing potential with epilepsy: recommendations and alternatives based on a review of the literature and clinical experience—a European perspective. *Journal of Neurology* <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09809-0>. Published online 1 April 2020.

กรณีไม่สามารถปรับเปลี่ยนหรือหยุดยากันชัก sodium valproate ได้ด้วยเหตุผลควบคุมอาการชัก หรือเกิดผลข้างเคียงของยากันชักชนิดใหม่ ต้องรีบให้การรักษาด้วยยากันชัก sodium valproate ใหม่ภายใต้แนวทาง

การปฏิบัติของ PPP เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการตั้งครรภ์ในขณะที่ใช้ยากันชัก sodium valproate แนวทางการใช้ยากันชัก sodium valproate และการปรับเปลี่ยนหรือหยุดยากันชักสรุปดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยหญิงโรคลมชักที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ด้วยยากันชัก sodium valproate

1. การใช้ sodium valproate ในหญิงวัยเจริญพันธุ์	
หลักการดูแลทั่วไป	ต้องปฏิบัติตามแนวทางของ PPP อย่างเคร่งครัด
	ขนาดของยากันชักต่ำสุดที่ควบคุมอาการได้ ไม่ควรสูงกว่า 600-800 มก.ต่อวัน
	ควรพิจารณาข้อดี ข้อเสียอย่างรอบคอบ
	ควรส่งปรึกษาแพทย์เฉพาะทาง
การเริ่มยากันชัก sodium valproate ระหว่างตั้งครรภ์	ไม่ควรเริ่มยากันชัก sodium valproate
	ยกเว้นผู้ป่วยมีประวัติตอบสนองดีต่อยากันชัก sodium valproate และมีอายุต่ำกว่า 10 ปี หรือสามารถหยุดยากันชักได้ก่อนอายุ 10 ปี
การหยุดหรือเปลี่ยนยา sodium valproate	หยุดยาหรือเปลี่ยนยาก่อนการตั้งครรภ์
ใช้ยากันชัก sodium valproate ต่อเนื่อง	กรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยากันชักชนิดอื่นๆ มีประวัติแพ้ยากันชักที่ปลอดภัยกว่า จึงไม่สามารถปรับเปลี่ยนการใช้ยาได้ และต้องปฏิบัติตาม PPP อย่างเคร่งครัด
2. แนวทางการรักษาผู้ป่วยหญิงโรคลมชักด้วยยากันชัก	
การคุมกำเนิด	เลือกใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพดี ไม่มีปัญหาอันตรายกิริยาระหว่างยากุมกำเนิดกับยากันชัก และควรเลือกใช้วิธีการคุมกำเนิด 2 วิธีร่วมกัน เพื่อความปลอดภัย
กรณีต้องใช้ยากันชัก sodium valproate	ใช้ยาด้วยขนาดต่ำๆ และประเมินอาการอย่างละเอียดร่วมกับ การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง และถ้าไม่สามารถหยุดยากันชัก sodium valproate ได้ ก็ต้องพูดคุยกับผู้ป่วย ญาติ และครอบครัวอย่างละเอียดถึงผลดี ผลเสียที่อาจเกิดขึ้นได้ และมีการลงนามรับทราบ ข้อมูล การตัดสินใจอย่างเป็นลายลักษณ์อักษร
ปรับเปลี่ยนหรือหยุดยากันชัก sodium valproate	ต้องติดตามตรวจวัดระดับยากันชัก ติดตามอาการ และผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองระหว่างการปรับเปลี่ยนหรือหยุดยากันชัก sodium valproate และควรส่งพบแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ
3. ตั้งครรภ์ หลังคลอด การให้นมบุตร	
การวางแผนการตั้งครรภ์	ควรวางแผนล่วงหน้าอย่างน้อย 1 ปี และหยุดยากันชัก sodium valproate อย่างน้อย 1 เดือน ถ้าดีควรให้มีช่วงหยุดยากันชัก sodium valproate และใช้ยากันชักชนิดใหม่เป็นเวลา 3 เดือน ควรมีการให้ folic acid ก่อนการตั้งครรภ์อย่างน้อย 1 เดือน และช่วง 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์เป็นอย่างน้อย

ตารางที่ 1 แสดงแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยหญิงโรคลมชักที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ด้วยยากันชัก sodium valproate (ต่อ)

3. ตั้งครรภ์ หลังคลอด การให้นมบุตร	
ตั้งครรภ์โดยไม่ได้วางแผนไว้และใช้ยากันชัก sodium valproate	ควรพิจารณาหยุดหรือลดยากันชัก sodium valproate โดยต้องพิจารณาถึงความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะชักต่อเนื่องแบบ generalized tonic clonic status epilepticus
การคลอด และภาวะหลังคลอด	พิจารณาให้ยากันชัก sodium valproate แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และให้เริ่มยากันชัก sodium valproate ได้หลังคลอดกรณีมีความเสี่ยงสูงต่อการชักแบบ generalized tonic clonic seizures มารดาสามารถให้นมบุตรได้ตามปกติ
4. Focal epilepsy การใช้ยากันชัก sodium valproate	
	ควรเลือกใช้ยากันชักชนิดอื่นๆ ก่อน เช่น levetiracetam, lamotrigine, oxcarbazepine และ carbamazepine ยกเว้นยาทั้ง 4 ชนิดดังกล่าวไม่ได้ผล จึงพิจารณาใช้ยากันชัก sodium valproate และปฏิบัติตามแนวทางของ PPP อย่างเคร่งครัด ไม่ควรใช้ยากันชัก sodium valproate เป็นยา first line ยกเว้นเป็นการชักแบบ self - limit childhood epilepsy ไม่ตอบสนองต่อยากันชักชนิดอื่นๆ เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย และรอการผ่าตัดรักษาโรคลมชักที่ทำให้หายขาดจากโรคลมชัก
5. Idiopathic generalized epilepsy การใช้ยากันชัก sodium valproate	
	พิจารณาการใช้ยากันชักชนิดอื่นๆ เช่น levetiracetam และ lamotrigine เป็นแบบ monotherapy มากกว่า polytherapy แทนยากันชัก sodium valproate กรณีไม่ตอบสนองต่อยากันชักชนิดอื่นๆ ให้ใช้ยากันชัก sodium valproate ขนาดต่ำๆ ที่สามารถควบคุมอาการชักได้และปฏิบัติตาม PPP อย่างเคร่งครัด
การปรับเปลี่ยนหรือหยุดยากันชัก sodium valproate	ควรดำเนินการก่อนอายุ 10 ปี หรือก่อนตั้งครรภ์โดยปฏิบัติตาม PPP อย่างเคร่งครัด
กรณีไม่สามารถปรับเปลี่ยนหรือหยุดยากันชัก sodium valproate ได้	ระวังการเกิดการชักแบบต่อเนื่องชนิด generalized tonic clonic status epilepticus ให้ยากันชัก sodium valproate ภายใต้การปฏิบัติตาม PPP อย่างเคร่งครัด และการทำความเข้าใจกับผู้ป่วยญาติ ครอบครัวอย่างดี

ที่มา : Toledo M, Mostacci B, Bosak M, et al. Expert opinion: use of valproate in girls and women of childbearing potential with epilepsy: recommendations and alternatives based on a review of the literature and clinical experience—a European perspective. *Journal of Neurology* <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09809-0>. Published online 1 April 2020.

สรุป

การรักษาผู้ป่วยหญิงโรคลมชักด้วยยากันชัก sodium valproate นั้นต้องพิจารณาอย่างรอบคอบ เพื่อไม่ให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วย การตั้งครรภ์ การคลอด และการเกิดภาวะพิการแต่กำเนิดของทารกในครรภ์ กรณีที่มีความจำเป็นต้องใช้ยากันชัก sodium valproate นั้น ต้องมีการแนะนำ และพูดคุยกันอย่างละเอียดระหว่างแพทย์ผู้ให้การรักษา ผู้ป่วยหญิง สามีของผู้ป่วย และครอบครัว เพื่อให้มีความเข้าใจอย่างดี และสามารถตัดสินใจบนพื้นฐานของข้อมูลที่ครบถ้วน ถูกต้อง

เอกสารอ้างอิง

1. PRAC recommends new measures to avoid valproate exposure in pregnancy (2018) <https://www.ema.europa.eu/en/news/pracrecommends-new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy>.
2. Toledo M, Mostacci B, Bosak M, et al. Expert opinion: use of valproate in girls and women of childbearing potential with epilepsy: recommendations and alternatives based on a review of the literature and clinical experience—a European perspective. *Journal of Neurology* <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09809-0>. Published online 1 April 2020.
3. Aaberg KM, Surèn P, Sùraas CL, et al. Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: the International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort. *Epilepsia* 2017;58:1880-91.
4. Stephen LJ, Harden C, Tomson T, Brodie MJ. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol* 2019;18:481-91.
5. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: observations from EURAP. *Epilepsia* 2016;57:173-7.
6. Cohen MJ, Meador KJ, May R, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and learning and memory functioning at 6 years of age: The NEAD prospective observational study. *Epilepsy Behav* 2019;92:154-64.
7. Alliance G. Understanding genetics: a district of columbia guide for patients and health professionals, vol 1. Genetic Alliance, Washington, DC, 2010;67-72.
8. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing. *Neurology* 2019;93:e831-e40.
9. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol* 2017;16:523-31.