

โรคลมชักและการตั้งครรภ์

ศิริพร เทียมเก่า¹, สมศักดิ์ เทียมเก่า²

¹ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Epilepsy and pregnancy

Tiamkao Siriporn¹, Tiamkao Somsak²

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University.

²Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University.

บทนำ¹

แพทย์ผู้ให้การรักษาผู้ป่วยหญิงที่เป็นโรคลมชักและอยู่ในวัยเจริญพันธุ์ มีโอกาสที่จะพบปัญหาการใช้ยากันชักเมื่อผู้ป่วยตั้งครรภ์ไม่มากนักน้อย ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะมีโอกาสในการตั้งครรภ์ต่ำกว่าคนทั่วไปก็ตาม ปัญหาที่สำคัญและสร้างความลำบากใจให้กับแพทย์และผู้ป่วยคือต้องพิจารณาให้ตีระหว่างประโยชน์ที่จะได้รับจากการใช้ยากันชัก เพื่อควบคุมการชักและข้อเสียที่อาจจะเกิดขึ้นในผู้ป่วยและทารกในครรภ์เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาโดยไม่ใช้ยากันชัก ผลแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ที่อาจจะเกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคลมชักที่ตั้งครรภ์ได้แก่ ตกเลือดก่อนคลอด ครรภ์เป็นพิษ แท้ง การเจริญเติบโตช้าในครรภ์ น้ำหนักแรกเกิดต่ำ คลอดก่อนกำหนด ทารกเสียชีวิตแรกคลอด คลอดยากัน ช่วยคลอดด้วย forcep หรือผ่าตัดคลอดมากกว่าคนทั่วไป การชักที่บ่อยขึ้นและภาวะลมชักวิกฤติ (status epilepticus) ดังนั้นคำถามที่จะต้องตอบให้ได้คือ

1. การชักมีผลต่อทารกในครรภ์หรือไม่ อย่างไร
2. การตั้งครรภ์มีผลต่อโรคลมชักหรือไม่ อย่างไร
3. ยากันชักมีผลต่อทารกในครรภ์หรือไม่ อย่างไร

เมื่อเราสามารถตอบคำถามทั้ง 3 ข้อข้างต้นได้ก็จะนำมาสู่วิธีการดูแลรักษาผู้ป่วยระหว่างตั้งครรภ์และก่อนคลอดได้อย่างถูกต้อง

ผลของการชักต่อทารกในครรภ์¹⁻⁷

การชักที่มีผลต่อทารกในครรภ์ได้แก่ ภาวะลมชักวิกฤติ (status epilepticus) หรือการชักชนิด generalized seizures ที่รุนแรงและนาน โดยพบว่าในระหว่างที่มารดามีการชักทารกจะมีอัตราการเต้นของหัวใจลดลงหรือเสียชีวิตได้ ทารกอาจ

เกิดภาวะ lactic acidosis เนื่องจากการชักที่ยาวนาน และมีผลให้การแลกเปลี่ยนเลือดระหว่างมารดาและทารก (feto-maternal exchange) ไม่เพียงพอ หรือเกิดจากที่มารดามีภาวะ lactic acidosis นอกจากนี้ยังพบว่าการชักมีผลทำให้การไหลเวียนเลือดของทารกลดลงและมีผลต่อการพัฒนาการของทารก ซึ่งพบในมารดาที่มีการชักแบบ generalized seizures ที่ควบคุมการชักไม่ได้ (ยกเว้นการชักชนิด absence seizures) สำหรับผลของการชักทางอ้อมต่อทารก คือการที่มารดามีการชักบ่อยครั้งทำให้สุขภาพทั่วไปของมารดาไม่ดี ซึ่งมีผลต่อทารกได้ นอกจากนี้ถ้ามารดาชักแล้วล้มก็มีโอกาสก่อให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ได้จากอุบัติเหตุที่เกิดขึ้น

ผลของการตั้งครรภ์ต่อโรคลมชัก¹⁻⁷

โดยทั่วไปในผู้ป่วยหญิงที่เป็นโรคลมชักและตั้งครรภ์พบว่าการชักอาจมีการเปลี่ยนแปลงได้ทั้ง 3 แบบ คือการชักเพิ่มขึ้น ลดลง หรือไม่เปลี่ยนแปลง โดยมีโอกาสของการเกิดเท่า ๆ กัน และไม่มีตัวบ่งชี้ใด ๆ ที่จะบอกได้ว่าการชักจะเป็นแบบใดสาเหตุที่ทำให้การชักบ่อยขึ้น เช่น การเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมน compliance ที่ลดลง อดนอน ความเครียด ระดับยาที่ลดลงเนื่องจากกระหว่างการตั้งครรภ์มีหลายปัจจัยซึ่งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับยาในเลือด เช่น การเพิ่มขึ้นของปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution) การดูดซึมยาลดลง การเพิ่มขึ้นของ liver metabolism และการขับออกของยาทางไตที่เพิ่มขึ้นและอาเจียน ทั้งหมดมีผลให้ระดับยาลดลง แต่ก็มีปัจจัยบางประการที่ทำให้ระดับยาลดลงขึ้นเนื่องจากระดับ serum protein ของมารดาที่ลดลง แต่โดยรวมแล้วระดับยากันชักอิสระจะมีการเปลี่ยนแปลงไม่มาก คือค่อนข้างจะคงที่หรือลดลงเล็กน้อย ซึ่งผลของระดับยาที่ลด

ลงมีผลไม่ชัดเจนต่อการควบคุมการชัก ดังนั้นการที่จะปรับเปลี่ยนขนาดยาควรพิจารณาจากการชักเป็นหลัก ไม่ควรพิจารณาจากการตรวจวัดระดับยาเพียงอย่างเดียว ระหว่างการตั้งครรภ์ drug compliance ส่วนใหญ่จะไม่ดีพอ เนื่องจากการมารดาเกรงว่ายากันชักจะมีผลต่อทารกในครรภ์ จึงทำให้เกิดปัญหาที่สำคัญและพบบ่อย คือผู้ป่วยที่ทราบว่าตั้งครรภ์ก็จะหยุดยาทันที ซึ่งเป็นการปฏิบัติที่ไม่ถูกต้อง เพราะอาจก่อให้เกิดการชักที่รุนแรงขึ้นหรือเกิดการชักชนิด status epilepticus ได้

ผลของยากันชักต่อทารก^{1,8-11}

ผลของยากันชักที่ก่อให้เกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์เกิดได้จากสาเหตุ 4 ประการ

1. โครงสร้างของยาที่มีผลต่อการพัฒนาอวัยวะของทารก
2. ความผิดปกติทางพันธุกรรมซึ่งมีผลทำให้เกิดความผิดปกติได้ง่ายขึ้นเมื่อได้รับยา
3. ขนาดของยาที่ได้รับมีขนาดสูง
4. ช่วงระยะเวลาที่ได้รับยาอยู่ในช่วงที่มีการสร้างและพัฒนาอวัยวะของทารกโดยเฉพาะอย่างยิ่งภายในช่วงระยะเวลา 8 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์

นอกจากนี้ภาวะทางโภชนาการของมารดา เช่น ระดับกรดโฟลิกที่ลดลงมีผลทำให้ทารกเกิดความผิดปกติสูงขึ้น โดยเฉพาะความผิดปกติของ neural tube ยากันชักที่มีอยู่ในปัจจุบันแบ่งได้เป็น 3 รุ่น ได้แก่

รุ่นที่ 1 phenobarbitone, primidone, phenytoin และ ethosuximide

รุ่นที่ 2 carbamazepine, valproate, benzodiazepine ได้แก่ clobazam, clonazepam, lorazepam และ lorazepam

รุ่นที่ 3 oxcarbazepine, lamotrigine, felbamate, topiramate, gabapentin, losigamone, piracetam, progabide, remacemide, stiripentol, tiagabine, vigabatrin และ zonisamide

ยาในรุ่นที่ 1 ก่อให้เกิดความผิดปกติที่หัวใจ ปากแหว่ง และเพดานโหว่ ยาในรุ่นที่ 2 valproate และ carbamazepine ก่อให้เกิดความผิดปกติของ neural tube และ hypospadias นอกจากนี้ valproate ยังก่อกำให้เกิด spina bifida บริเวณ lumbosacral สำหรับ carbamazepine ทำให้เกิด hydrocephalus และ encephalocele ส่วนยาในรุ่นที่ 3 ข้อมูลยังไม่เพียงพอ ดังนั้นจึงยังไม่เหมาะสมที่จะนำมารักษาในคนทั่วไป โดยทั่วไปในมารดาที่ไม่มีโรคประจำตัวและไม่ได้รับประทานยาใดๆ มีโอกาสการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดของทารกประมาณร้อยละ 3 แต่ถ้ามารดาที่รับประทานยากันชักจะสูง

กว่าคนทั่วไป 2-3 เท่า (ร้อยละ 7) และร้อยละ 15 ถ้ารับประทานยากันชักหลายชนิด แต่จะมีโอกาสการเกิดความผิดปกติต่ำลงในมารดาที่รับประทานยาเพียงชนิดเดียว ทารกที่เกิดความผิดปกติของ neural tube ในขณะที่มารดาได้รับยา valproate, carbamazepine และยาในรุ่นที่ 1 มีประมาณร้อยละ 1-2, 0.5-1 และ 0.3 ตามลำดับ (ความผิดปกติของ neural tube ในทารกทั่วไป ประมาณร้อยละ 0.2-0.5) แต่ถ้ามารดาได้รับยา valproate สูงกว่า 1500 มิลลิกรัมต่อวันโอกาสจะเกิด spina bifida สูงขึ้น ความผิดปกติของทารกซึ่งพบในมารดาที่รับประทานยากันชักระหว่างตั้งครรภ์ ได้สรุปดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความผิดปกติของทารกที่เป็นผลจากยากันชัก

Growth

Perinatal growth deficiency

Postnatal growth deficiency

Microcephaly

Craniofacial

Short nose, low cranial bridge

Hypertelorism

Epicanthic folds

Strabismus and other ocular abnormalities

Low set ears and other aural abnormalities

Wide mouth and prominent lips

Wide fontanelles

Cleft lip and cleft palate

Limbs

Hypoplasia of nails

Transverse palmar crease

Short fingers

Cerebral

Mild learning disability

Development delay

Systemic

Short neck, low hairline

Rib, sternal or spinal anomalies

Widely spaced hypoplastic nipples

Hernias

Undescended testicles

Neuroblastoma and neural ridge tumors

Cardiac and renal abnormalities

การดูแลรักษาาระหว่างตั้งครรภ์และก่อนคลอด¹¹

ระหว่างการคลอดและช่วงแรกของภาวะหลังคลอดนั้น มีโอกาสเกิดการชักร้อยละ 2-5 หรือประมาณ 10 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงอื่น ๆ ของการตั้งครรภ์ ดังนั้นในระหว่างการคลอดแพทย์ต้องเตรียมพร้อมในการรักษาการชักที่อาจเกิดขึ้น การช่วยการคลอดด้วยวิธีต่าง ๆ รวมถึงการผ่าตัดคลอด เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้นถ้าผู้ป่วยเกิดการชักระหว่างคลอด ข้อบ่งชี้ของการผ่าตัดคลอดได้แก่ เกิดการชักที่รุนแรงมากระหว่างคลอด มีประวัติภาวะลมชัก วิกฤติหรือการชักชนิด generalized tonic - clonic seizures ที่รุนแรง นอกจากนี้ยังพบว่าโอกาสที่ทารกจะเสียชีวิตสูงกว่าเด็กทั่วไป 2-3 เท่า มารดาที่ตั้งครรภ์ควรต้องได้รับการตรวจ ultrasound ทารกในครรภ์สัปดาห์ที่ 10,18 และ 24 และในมารดาที่รับประทานยา valproate หรือ carbamazepine ควรได้รับการตรวจ amniotic fluid ในระหว่าง 12 สัปดาห์แรก Omtzigt และคณะได้ศึกษาเปรียบเทียบการตรวจระดับ serum alpha fetoprotein ของแม่กับ amniotic fluid alpha fetoprotein เพื่อตรวจหาความผิดปกติของ neural tube พบว่า การตรวจระดับใน serum มีโอกาสผิดพลาดสูง (4 ใน 6 ราย) ควรใช้ยากันชักเพียงชนิดเดียว ขนาดต่ำที่สามารถควบคุมการชักได้ carbamazepine เป็นยากันชักที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีการชักชนิด partial, secondary generalized seizures สำหรับการชักชนิด idiopathic generalized seizures ควรใช้ valproate ถึงแม้ว่าจะมีโอกาสเกิด spina bifida ก็ตาม และควรให้กรดโฟลิกขนาดสูง 5 มิลลิกรัมสำหรับผู้ป่วยหญิงโรคลมชักที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ เพื่อป้องกันภาวะความผิดปกติของ neural tube ในทารกถ้ามารดาเกิดตั้งครรภ์ และควรได้รับวิตามินเค ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวันในช่วง 12 สัปดาห์สุดท้ายของการตั้งครรภ์ และทารกต้องได้รับวิตามินเค ขนาด 1 มิลลิกรัม ทางกล้ามเนื้อเมื่อแรกเกิด มารดาสามารถให้น้ำนมบุตรได้ถึงแม้ยากันชักจะขับออกมาทางน้ำนมได้ก็ตาม เพราะระดับยาในน้ำนมจะต่ำมาก ยกเว้นกรณีของมารดาที่ได้รับยา phenobarbitone ขนาดสูงมาก ๆ เพราะค่าครึ่งชีวิตของยา

ดังกล่าวในทารกจะนานมากคือ ประมาณ 300 ชั่วโมง และระดับยาอิสระในเลือดของทารกจะสูงกว่าในมารดา

References

1. Shorvon SD. Treatment of epilepsy in women. In : Shorvon SD, ed. Handbook of epilepsy treatment. London : Blackwell Science, 2000 :75-83.
2. Saber A,Dam M. Pregnancy, delivery and puerperium. In : Dam M, Gram L,eds. Comprehensive epileptology. New York: Raven Press,1990:299-307
3. Hiilesma VK, Bardy AG, Teramo K. Obstetric outcome in woman with epilepsy. Am J Obstet Gynecol 1985;152:499-504.
4. Orringer CE, Eustace Jc, Wunsch CD, Gardner LB.Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures: a model for the study of an anion-gapacidosis not associated with hyperkalemia. N Eng J Med 1977;297:796-9.
5. Bardy AH.Incidence of seizures during pregnancy, labour and puerperium in epileptic women: a prospective study. Acta Neurol Scand 1987;75:356-60.
6. Kallen B.A register study of maternal epilepsy and delivery outcome with special reference to drug use. Acta Neurol Scand 1986;73:253-9.
7. Martin PJ,Nilac PAH. Pregnancy,epilepsy,monagenent, and outcome: a 10-year prospective study. Seizure 1993;2: 227-80.
8. Lindhout D,Omtzigt JG. Pregnancy and the risk of teratogenicity. Epilepsia 1992;33(Supp14):S41-S8.
9. Lindhout D,Omtzigt JG,Cornel MC. Spectrum of neural-tube defects in 34 infants prenatally exposed to antiepileptic drugs. Neurology 1992;42 (Suppl 5)LS111-S8
10. Samren EB,van Duijn CM,Koch S, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. Epilepsia 1997;38:981-90.
11. Omtzigt JG,Los FJ,Hagenaars AM, Stewart PA,Sachs ES, Lindhout D.Prenatal diagnosis of spina bifida aperta after first-trimester valproate exposer Prnat Diagn 1992;12:893-7.





CME Examination

1. ข้อใดไม่ใช่ผลแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ที่อาจจะเกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคลมชักที่ตั้งครรภ์
 - A. ตกเลือดก่อนคลอด
 - B. ครรภ์เป็นพิษ
 - C. แท้ง
 - D. คลอดก่อนกำหนด
 - E. เด็กตัวโตกว่าปกติ
2. ข้อใดไม่ใช่สาเหตุที่ทำให้การชักถี่ขึ้นในระหว่างการตั้งครรภ์
 - A. ระดับยาอิสระที่เพิ่มขึ้นเนื่องจาก serum protein ที่ลดลง
 - B. การเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนระหว่างการตั้งครรภ์
 - C. การอดนอน
 - D. ความไม่สม่ำเสมอในการรับประทานยากันชัก
 - E. ความเครียด
3. ข้อใดถูกต้อง เกี่ยวกับโรคลมชักและการตั้งครรภ์
 - A. ความถี่ของการชักพบได้ทั้งเพิ่มขึ้น ลดลง และไม่เปลี่ยนแปลงระหว่างการตั้งครรภ์
 - B. ผู้ป่วยหญิงโรคลมชักมีโอกาสในการตั้งครรภ์น้อยกว่าคนทั่วไป
 - C. อาจมีการปรับเปลี่ยนชนิดของยากันชักระหว่างตั้งครรภ์ถ้าผู้ป่วยได้ยากันชักที่มีโอกาสเกิด teratogenic effect สูงถึงแม้ว่าจะควบคุมการชักได้ดี
 - D. หญิงตั้งครรภ์และมีประวัติของโรคลมชักควรทำการผ่าตัดช่วยคลอดทุกราย
 - E. ข้อ A และ B ถูกต้อง
4. ข้อใดไม่ถูกต้อง เกี่ยวกับผลของยากันชักที่มีผลต่อความผิดปกติของทารก
 - A. ยากันชักทุกชนิดมีโอกาสเกิดความผิดปกติต่อทารก
 - B. ยากันชัก valproic acid มีโอกาสเกิด neural tube defect สูงกว่า phenobarbital
 - C. ยากันชักรุ่นใหม่ เช่น lamotrigine ควรนำมาใช้ในผู้ป่วยหญิงที่ตั้งครรภ์
 - D. ช่วงระยะเวลา 8 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์ เป็นช่วงที่ยากันชักมีผลต่อทารกมากที่สุด
 - E. ถูกหมดทุกข้อ
5. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักที่ตั้งครรภ์
 - A. ใช้ยากันชักเพียงชนิดเดียว
 - B. ให้รับประทานโพลีเคนขนาด 1 มิลลิกรัมต่อวัน
 - C. สามารถให้นมบุตรได้
 - D. ทารกควรได้รับวิตามิน เค เมื่อแรกเกิด
 - E. มารดาที่ทานยากันชัก valproic acid ควรได้รับการตรวจ amniotic fluid

Answer Sheet						ข้อมูลผู้ตอบคำถาม
1.	a	b	c	d	e	ชื่อ _____
2.	a	b	c	d	e	วุฒิ _____
3.	a	b	c	d	e	ที่อยู่ _____
4.	a	b	c	d	e	_____
5.	a	b	c	d	e	โทรศัพท์ _____
6.	a	b	c	d	e	ที่ทำงาน _____
7.	a	b	c	d	e	โทรศัพท์ _____
8.	a	b	c	d	e	หมายเลขใบประกอบโรคศิลป์ _____
9.	a	b	c	d	e	
10.	a	b	c	d	e	ลงนาม _____
						วันที่ _____
						(ใช้เพื่อเก็บข้อมูล CME credit)

ส่งกลับไปที่ หน่วยการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์
 สำนักงานศรีนครินทร์เวชสาร ฝ่ายวิชาการ
 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
 อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002
 Fax : 043-243064 โทร. 043-246446
 Email address : sompon-j@medlib2.kku.ac.th

