

## การชักจากยาเซฟาโลสปอริน

ธารินี อัครวิเชียร

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## Cephalosporins Induced Seizures

Tarinee Arkaravichien

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

เซฟาโลสปอรินเป็น  $\beta$  lactam antibiotic ที่มีการใช้กันอย่างกว้างขวาง เนื่องจากมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อกว้าง และเป็นยาใช้ได้ค่อนข้างปลอดภัย แต่ก็อาจมีผลไม่พึงประสงค์ได้ เช่น เกิดการแพ้ (allergy) ที่องเสียจากการติดเชื้อซ้ำทับกรณีใช้ยาเป็นระยะเวลานาน (superinfection) และ disulfiram like reaction อย่างไรก็ตามเซฟาโลสปอรินอาจทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงได้ เช่น ทำให้เกิดการชัก โดยเฉพาะเมื่อมีการสะสมของยาในระบบประสาทส่วนกลางมาก ซึ่งการชักจากยาเซฟาโลสปอรินอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ การเข้าใจถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการชักจากยาและการมีแนวปฏิบัติที่ดีเพื่อป้องกันการชักจากยาจะทำให้การใช้ยาในทางคลินิกมีความปลอดภัยมากขึ้น

Cephalosporin group is one of the widely used  $\beta$  lactam antibiotics as it has broad spectrum and relatively safe. Adverse reactions, however, are reported e.g. allergy, superinfection, and disulfiram like reaction. Anyway, cephalosporin can cause severe adverse reactions such as seizure if the drug is accumulated in the body especially in the central nervous system. Cephalosporin induced seizure may cause death in some cases. Understanding the risk factors and having a good practice guideline in using cephalosporin would promote the safe use of the drug.

ศรีนครินทร์เวชสาร 2552; 24(2): 173-6 • Srinagarind Med J 2009; 24(2): 173-6

### บทนำ

เซฟาโลสปอรินเป็น  $\beta$  lactam antibiotic ที่มีการใช้กันอย่างกว้างขวางกันมาตั้งแต่ทศวรรษ 1960 ด้วยมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อที่กว้าง และเป็นยาที่จัดได้ว่าใช้ได้ค่อนข้างปลอดภัย ผลไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานกันไว้มักจะได้แก่ ก่อการแพ้ (allergy) ซึ่งอาจเป็นได้ตั้งแต่ ผื่น (rash) ลมพิษ (urticaria) หรือรุนแรงแบบ anaphylaxis ที่องเสียจากการติดเชื้อซ้ำทับ กรณีใช้ยาที่ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อกว้างเป็นระยะเวลานาน (superinfection) และ disulfiram like reaction<sup>1</sup> โดยทั่วไปแล้ว ในขนาดการรักษปกติจะไม่ค่อยพบผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาท แต่ในบางภาวะที่ทำให้มีการสะสมของยามากๆ หรือกรณีที่ยาเข้าสู่ไขสันหลังและสมองมาก เซฟาโลสปอรินก็อาจจะเหนี่ยวนำให้เกิดการชักขึ้นได้<sup>2-4</sup> ซึ่งการชักจากยาเซฟาโลสปอรินมักจะเป็นเรื่องรุนแรง และบางครั้งก็ถึงขั้นที่

ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต การเข้าใจถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการชักจากยา และการมีแนวปฏิบัติที่ดีเพื่อป้องกันการชักจากยา จะทำให้การใช้ยาในทางคลินิกมีความปลอดภัยมากขึ้น

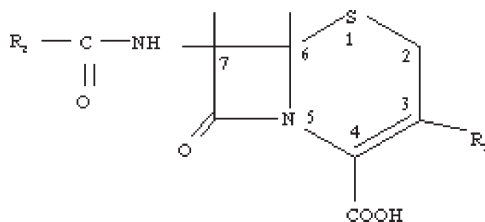
### กลไกการชักจากเซฟาโลสปอริน

การเหนี่ยวนำให้เกิดการชักจากยาเซฟาโลสปอรินนั้น เกิดขึ้นจากกลไกที่ยาไปยับยั้งสารสื่อประสาท gamma aminobutyric acid (GABA) ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของเซลล์ประสาท ไม่ให้จับกับตัวรับ (GABA receptor) โดยการยับยั้งเป็นแบบไม่แข่งขัน (non competitive inhibition) ซึ่งจะทำให้เกิด excitatory cortical afferent แล้วเกิดการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางมากขึ้น หรือกล่าวอีกอย่างคือ ทำให้มีการกระตุ้นการปล่อยกระแสประสาทที่ทำให้ชักขึ้น (trigger epileptiform discharges)<sup>5,6</sup> นอกจากนี้การศึกษาจาก

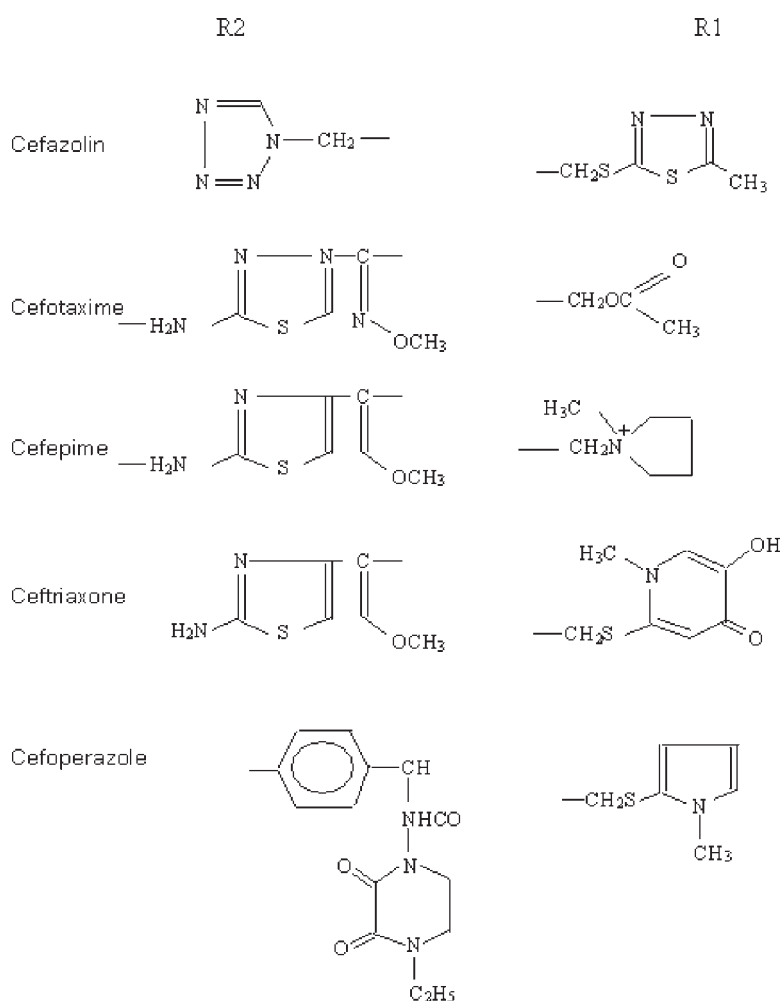
ข้อมูลทางสรีรวิทยาไฟฟ้า (electrophysiological data) และคุณสมบัติของยาในการจับกับตัวรับ (binding study) ยังมีข้อมูลที่ทำให้เชื่อว่าตัวยายังอาจมีฤทธิ์ยับยั้งโดยตรงที่ GABA receptor complex อีกด้วย<sup>7</sup> นักวิจัยบางกลุ่มก็พิสูจน์ว่ายาทำให้ excitatory amino acid เช่น glutamate เพิ่มขึ้นแล้วไปกระตุ้นการปล่อยกระแสประสาทที่ทำให้ชักขึ้น<sup>8</sup>

โครงสร้างเคมีของยาในกลุ่มเซฟาโลสปอรินจะประกอบด้วย  $\beta$  lactam ring - cephalosporanic acid และ side chain (รูปที่ 1) ส่วนของโครงสร้างโมเลกุลที่ก่อให้เกิดการชักเป็นไปได้ทั้ง

$\beta$  lactam ring และ side chain substitute กล่าวคือมีการทดลองที่พิสูจน์ให้เห็นแล้วว่า การทำลาย  $\beta$  lactam ring ไม่ว่าจะโดยการใช้ เอนไซม์ penicillinase หรือโดยการใช้ความร้อนทำลาย จะทำให้ยาสูญเสียความสามารถในการเหนี่ยวนำการชัก<sup>9</sup> สำหรับ side chain substitute นั้น ที่ตำแหน่ง 3 และ 7 ก็เป็นส่วนกำหนดคุณสมบัติการเหนี่ยวนำการชักด้วยเช่นกัน โดยที่ side chain ที่มีขนาดใหญ่ก็จะมีคุณสมบัติในการเหนี่ยวนำให้เกิดการชักได้สูงขึ้น<sup>10-12</sup> (รูปที่ 2)



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างเคมีของยาเซฟาโลสปอริน



รูปที่ 2 การแทนที่ตำแหน่งที่ 3 และ 7 ด้วยโครงสร้างที่มีขนาดใหญ่จะเพิ่มความเสี่ยงในการเหนี่ยวนำการชักมากขึ้น

ยากลุ่มเซฟาโลสปอรินที่เคยมีรายงานว่าก่อให้เกิดการชัก  
สมาชิกรวมของยาในกลุ่มนี้มีหลายตัว ตัวที่เคยมีรายงานว่า  
ก่อให้เกิดการชัก ได้แก่ cefazolin, cefepime, cefotaxime,  
cephaloridine, ceftriaxone, cefoperazone และ cefoselis<sup>2-5,12-18</sup>  
โดยยาที่มีรายงานการเกิดบ่อยที่สุดคือ cefazolin

### ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการชักจากเซฟาโลสปอริน

โดยทั่วไปรายงานอุบัติการณ์การชักจากเซฟาโลสปอริน  
จะต่ำมาก โดยที่อุบัติการณ์การชักจากยาจะเพิ่มขึ้น เมื่อผู้ที่  
ได้รับยามีปัจจัยเสี่ยงบางอย่างที่ทำให้มีความเข้มข้นของยา  
ในสมองสูงขึ้น เช่น การได้รับยาในขนาดที่สูงมาก การให้ยา  
ในวิธีที่ยาเข้าสู่ระบบประสาทได้โดยตรง เช่น การฉีดเข้า  
ไขสันหลัง หรือการฉีดเข้าช่องว่างภายในสมอง (intrathecal or  
intraventricular injection) การที่ผู้ป่วยมีโรคหรือภาวะที่ทำให้  
ยาผ่าน blood brain barrier เข้าสู่สมองได้ง่าย<sup>2,4</sup> การที่ผู้ป่วย  
มีการทำงานของไตน้อยลงแล้วทำให้การกำจัดยาลดลง<sup>13</sup> การ  
ที่ผู้ป่วยใช้ยาที่มีพิษต่อระบบประสาทหรือมีพิษต่อไตร่วมด้วย  
และการใช้ยาในผู้สูงอายุ<sup>15</sup>

### การหลีกเลี่ยงความเสี่ยงในการชักจากยากลุ่มเซฟาโลสปอริน

เนื่องจากการชักจากยาเซฟาโลสปอรินมักเกิดจากการมี  
ปัจจัยเสี่ยง ดังนั้นการป้องกันการชักจากการใช้ยาเซฟาโลสปอรินจึงมีความสำคัญอยู่ที่การประเมินผู้ป่วยและการหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ซึ่งมีข้อแนะนำ ดังนี้

1. ควรทำการประเมินการทำงานของไต หรือคำนวณค่า creatinine clearance เพื่อดูความสามารถในการกำจัดยาก่อนการสั่งใช้ยาเซฟาโลสปอริน
2. ตรวจสอบแผนการกำหนดขนาดยา (dosage regimen) ให้ถูกต้อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีนี้ที่ผู้ป่วยมีภาวะความบกพร่องของไตร่วมด้วย
3. ควรหลีกเลี่ยงการใช้เซฟาโลสปอรินในกรณีนี้ที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะชักจากยา เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่ไตทำงานน้อยลง ผู้ป่วยที่มีการทำลาย blood brain barrier เป็นต้น แต่ถ้าหลีกเลี่ยงไม่ได้ ให้คอยเฝ้าระวังติดตามว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาไปแล้วมีอาการ หรืออาการแสดงที่เป็นความผิดปกติของระบบประสาทเกิดขึ้นหรือไม่
4. ควรทำการตรวจวัดความเข้มข้นของยาในเลือด เมื่อสงสัยว่าระดับยาในเลือดจะสูงจนเป็นพิษหรือเมื่อสงสัยว่าจะมีการสะสมของยามากเกินไป
5. โดยทั่วไปการชักจากเซฟาโลสปอรินจะเป็นแบบ generalized seizures แต่ให้ตระหนักว่าในผู้ป่วย uremia ที่ได้

รับเซฟาโลสปอรินแล้วมีการเปลี่ยนแปลงของ mental status ที่ไม่ทราบต้นเหตุ อาจจะเป็นเรื่องของอาการชักชนิด non convulsive status epilepticus ก็ได้ ในกรณีเช่นนี้ให้ตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองเพื่อช่วยวินิจฉัย<sup>16</sup>

6. ถ้าจำเป็นต้องให้ยาดัวยวิธี intradiscal injection จะต้องให้ยาในขนาดต่างๆ และต้องมั่นใจว่าจะไม่เข้าสู่ไขสันหลัง ซึ่งทำได้โดยการผสมยากับสารทึบแสงเพื่อตรวจสอบยืนยันว่าแทงเข็มไม่ทะลุถึงน้ำไขสันหลัง<sup>4</sup>

7. หากผู้ป่วยได้ยาเซฟาโลสปอรินแล้วเกิดการชักวิธีแก้ไขคือ ให้เร่งการกำจัดยาออกจากร่างกายด้วยการทำ hemodialysis<sup>13</sup>

### สรุป

เซฟาโลสปอรินเป็นยาที่มีการใช้กันอย่างกว้างขวางในคลินิก ในประเทศไทยมีใช้กันหลายตัวคือ cefalexin, cefazolin, cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefdinir, cefixime, cefoperazone+salbactam, cefoxitin<sup>19</sup> การใช้ยาในขนาดสูง และ/หรือ การใช้ในผู้ป่วยที่มีความสามารถในการกำจัดยาน้อยลงอาจทำให้เกิดการสะสมของยาจนทำให้ชักได้ ดังนั้นจึงต้องคอยใส่ใจระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่ไตทำงานน้อยลง และผู้ป่วยที่มีการอักเสบหรือฉีกขาดของเยื่อหุ้มสมองและไขสันหลังให้มากยิ่งขึ้น

### References

1. Drug Facts and Comparisons 2007, ed. Facts & Comparisons, Wolters Kluwer Health. St Louis: Missouri, 2007; 1712-7.
2. Yoshioka H, Nambu H, Fujita M, Uehara H. Convulsion following intrathecal cephaloridine. Infection 1975; 3:123-4.
3. Martin ES, Bagwell JT, Bush-Veith S, Renger H Jr. Seizures after intraventricular cefazolin administration. Clin Pharm 1992; 11:104-5.
4. Boswell MV, Wolfe JR. Intrathecal cefazolin induced seizures following attempted discography. Pain Physician 2004; 7:103-6.
5. Sugimoto M, Fukami S, Kayakiri H, Yamazaki S, Matsuoka N, Uchida I, et al. The  $\beta$  lactam antibiotics, penicillin G and cefoselis have different mechanisms and sites of action at GABAA receptors. Br J Pharmacol 2001; 135:427-32.
6. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, Yamazaki S, Hatano K, Ikeda F, et al. Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. Neuropharmacology 2003; 45:304-14.

7. Fujimoto M, Munakata M, Akaike N. Dual mechanisms of GABAA response inhibition by beta-lactam antibiotics in the pyramidal neurons of the cerebral cortex. *Br J Pharmacol* 1995; 116:3014-20.
8. Lee S, Su Z, Emdad L, Gupta P, Sarkar D, Borjabad A, et al. Mechanism of ceftriaxone induction of excitatory amino acid transporter-2 expression and glutamate uptake in primary human astrocytes. *J Bio Chem* 2008; 283:13116-23.
9. Hartesveldt CV, Petit TL, Isaacson RL. Epileptogenic effects of several penicillins and penicillin related compounds in rat neocortex. *Epilepsia* 1975; 16:449-55.
10. De Sarro A, De Sarro GB, Ascoti C, Nistico G. Epileptogenic activity of some beta lactam derivatives: structure activity relationship. *Neuropharmacol* 1989; 28:359-65.
11. De Sarro A, Ammendola D, Zappala M, Grasso S, De Sarro GB. Relationship between structure and convulsant properties of some  $\beta$  lactam antibiotics following intracerebroventricular microinjection in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:232-7.
12. Hantson P, Leonard F, Maloteaux JM, Mahieu P. How epileptogenic are the recent antibiotics? *Acta Clin Belg* 1999; 54:80-7.
13. Chatellier D, Jourdain M, Mangalaboyi J, Ader F, Chopin C, Derambure P, et al. Cefepime induced neurotoxicity: an underestimated complication of antibiotherapy in patients with acute renal failure. *Intensive care Med* 2002; 28:214-7.
14. Chow KM, Szeto CC, Hui AC, Wong TY, Li PK. Retrospective review of neurotoxicity induced by ceftazidime. *Pharmacotherapy* 2003; 23:369-73.
15. Ferrara N, Abete P, Giordano M, Ferrara P, Carnovale V, Leosco D, et al. Neurotoxicity induced by cefepime in a very old hemodialysis patient. *Clin Nephrol* 2003; 59:388-90.
16. Chedrawi AK, Gharaybeh SI, Al-Ghwery SA, Al-Mohaimed SA, Alshahwan SA. Cephalosporin induced nonconvulsive status epilepticus in a uremic child. *Pediatr Neurol* 2004; 30:135-9.
17. Arkaravichien W, Tamungklang J, Arkaravichien T. Cefazolin induced seizures in hemodialysis patients. *J Med Assoc Thai* 2006; 89:1981-3.
18. Takahashi Y, Ohnishi H, Oda K, Nakamura T. Bilateral acetabular fractures secondary to a seizure attack caused by antibiotic medicine. *J Orthop Sci* 2007; 12:308-10.
19. National List of Essential Medicines 2008 (บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551) / Available from: [http://dpc9.ddc.moph.go.th/aids/tranfers/Main\\_Drug\\_List\\_2551.pdf](http://dpc9.ddc.moph.go.th/aids/tranfers/Main_Drug_List_2551.pdf)

