

บทนำ

ผู้หญิงโรคลมชักที่ตั้งครรภ์นั้นพบได้ประมาณร้อยละ 0.3 - 0.5 ของผู้หญิงตั้งครรภ์ ทารกในครรภ์ของผู้หญิงโรคลมชักนั้นมีโอกาสได้รับผลกระทบของยากันชักผ่านทางรกและน้ำนมแม่ที่ให้ต่อลูก ซึ่งยากันชักทุกชนิดผ่านมาทางรกสู่ทารกในครรภ์ และจะขับออกมาทางน้ำนมแม่ในปริมาณที่แตกต่างกันของยากันชักแต่ละชนิดและขนาดของยากันชัก ที่สำคัญแพทย์เองก็ไม่สามารถให้มารดาหยุดรับประทานยากันชักได้ และต้องให้ยากันชัสนั้นไปตลอดระยะเวลาของการตั้งครรภ์ เพื่อป้องกันการชักซ้ำในขณะตั้งครรภ์ และโอกาสที่ผู้หญิงจะได้รับยากันชักรักก็มีมากขึ้น เนื่องจากในปัจจุบันยากันชักมีข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคอื่น ๆ อีกนอกจากโรคลมชัก เช่น โรค bipolar disorder เป็นต้น ปัจจัยที่ต้องพิจารณาในการให้นมแม่กับลูกที่เกิดจากแม่ได้รับยากันชักรักนั้น ต้องพิจารณาในประเด็นต่อไปนี้¹

1. ยากันชักผ่านทางรกสู่ทารก
2. ปริมาณยากันชักขับออกมาทางน้ำนมต่อปริมาณยากันชักในเลือดของแม่ (breast milk / maternal serum)
3. การเผาผลาญยากันชักของทารก
4. ผลกระทบของยากันชักในน้ำนมต่อทารก

ยากันชักผ่านทางรกสู่ทารก

ปริมาณยากันชักผ่านทางรกสู่ทารก (umbilical cord/maternal serum) นั้นประเมินโดยการตรวจวัดปริมาณยากันชักของ umbilical cord (U) ต่อปริมาณยากันชักในเลือดของแม่ (M) : U/M อัตราส่วน U/M ของยากันชักแต่ละชนิดแสดงดังตารางที่ 1 อัตราส่วนของยากันชักสู่ทารกค่อนข้างสูงได้แก่ ยากันชัก sodium valproate, clobazam, gabapentin และ levetiracetam โดยไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน พบว่ายา gabapentin (อัตราส่วนผ่านรกประมาณ 1.3 - 2.1) นั้นผ่านทางรกด้วย active transport ผ่าน L-type amino acid transporter 1 (LAT-1) ซึ่งอาจมีกลไกอื่น ๆ ร่วมด้วย แต่ยังไม่ทราบในรายละเอียด การแพ้ยาแบบ idiosyncratic ของทารกเป็นสิ่งที่ต้อง

การให้นมบุตรในผู้หญิงโรคลมชัก

ศิริพร เกียมเก๋

ศร.พญ.ศิริพร เกียมเก๋^{1,2}

¹ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
²กลุ่มวิจัยโรคสมองเสื่อมแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Corresponding author:
ศร.พญ.ศิริพร เกียมเก๋

¹ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002
email: tisrip@kku.ac.th

ระวังมากที่สุด ได้แก่ ผื่นขึ้นที่ทารก ภาวะ eosinophilia, hepatitis จะพบในกลุ่มยากันชักที่เป็น aromatic มากกว่ากลุ่ม non-aromatic 2 เท่า

ปริมาณยากันชักในน้ำนมมารดา

ยากันชักทุกชนิดสามารถผ่านออกมาทางน้ำนมแม่ได้ เพียงแต่ปริมาณ หรือความเข้มข้นที่ผ่านออกมาทางน้ำมนั้นจะต่ำกว่าปริมาณที่ผ่านจากแม่ไปสู่ทารกในครรภ์ทางรก ดังนั้นปริมาณยากันชักที่ได้ผ่านการดื่ม

น้ำนมแม่ของทารกที่เกิดจากแม่รับประทานยากันชักจึงมีปริมาณไม่มาก อัตราส่วนของยากันชักในน้ำนมแม่ต่อปริมาณยากันชักในเลือดแม่ (breast milk/maternal serum) ของยากันชักกลุ่มมาตรฐาน เช่น phenytoin และ sodium valproate นั้นมีปริมาณต่ำมาก จนไม่มีผลกระทบต่อทารกเลย แต่ยากันชักหลายชนิด เช่น phenobarbital, clobazam และยากันชักกลุ่มใหม่มีปริมาณยากันชักค่อนข้างมากจากอัตราส่วนของ breast milk/maternal serum ซึ่งอาจจะมีผลกระทบต่อทารกได้บ้าง รายละเอียดดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงอัตราส่วนของยากันชักในเลือดแม่ผ่านออกมาสู่ลูกทางรก และทางน้ำนม ค่าครึ่งชีวิตของยากันชักในทารก

Antiepileptic drug	Umbilical cord/Maternal serum concentration	Breast milk/Maternal serum concentration	Half-life (h) in infants
PHT	0.86-1.0	0.06-0.19	15-105
PB	0.7-1.0	0.36-0.45	100-500
PRM	0.88-0.99	0.71	7-59
CBZ	0.68-0.77	0.36-0.41	8-36
ESX	0.97	0.86-1.36	32-38
VPA	1.58-1.70	0.01-0.1	30-59
DZP	1.2-2.0	0.5	31
CZP	0.58	1.0-3.0	13-33
CLB	1.7-7.5	0.13-0.36	17-31
OXC	0.92-1.0	0.5-0.64	17-22
TPM	0.95 (0.85-1.06)	0.66-1.1	24
ZNS	0.92	0.41-0.93	60-109
LTG	0.9 (0.6-1.3)	0.60 (0.5-0.76)	24
GBP	1.73 (1.3-2.1)	0.7-1.3	14
LEV	1.14 (0.55-2.0)	1.0-3.9	16-18

ที่มา: Chen L, Liu F, Yoshida S, Kaneko S. Is breast-feeding of infants advisable for epileptic mothers taking antiepileptic drugs? *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2010; 64: 460-8.

ตัวย่อ : AED, antiepileptic drugs; CBZ, carbamazepine; CLB, clobazam; CZP, clonazepam; DZP, diazepam; ESX, ethosuximide; GBP, gabapentin; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigine; OXC, oxcarbazepine; PB, phenobarbital; PHT, phenytoin; PRM, primidone; TPM, topiramate; VPA, valproic acid; ZNS, zonisamide.

ความสามารถในการเผาผลาญยากันชักของการก

โดยปกติค่าครึ่งชีวิตของยากันชักในทารกจะยาวนานกว่าค่าครึ่งชีวิตของยากันชักในผู้ใหญ่ ค่าครึ่งชีวิตของยากันชักได้จากตารางที่ 1 ข้างต้น กรณีของยากันชัก levetiracetam จะพบว่าปริมาณยาที่ผ่านออกมาในน้ำนมแม่นั้นมีปริมาณค่อนข้างสูง แต่เมื่อตรวจดูระดับยากันชักในเลือดของทารกพบว่ามีปริมาณต่ำมาก แสดงว่ามีกระบวนการกำจัดยาออกอย่างรวดเร็ว ซึ่งจะแตกต่างจากยากันชัก phenobarbital และ benzodiazepine ที่มีระดับยาในเลือดของทารกอยู่สูงโดยเฉพาะในช่วงสัปดาห์แรกหลังคลอด แสดงว่ากระบวนการกำจัดออกของยาใช้เวลานาน

กระบวนการเผาผลาญของยากันชักที่สำคัญ คือ UDP - glucuronyltransferase (UGT) เป็นกระบวนการสำคัญในการเผาผลาญยากันชัก ประกอบด้วย UDT1A และ UDT2B ซึ่งใช้ในการเผาผลาญยากันชักและสารอื่น ๆ ยากันชัก lamotrigine นั้นถูกเผาผลาญด้วยกระบวนการ UGT ซึ่งในทารกนั้นมีความการนี้ต่ำมาก และจะค่อย ๆ มีการพัฒนากระบวนการนี้เมื่ออายุ 6 - 20 เดือน จนอายุ 24 เดือนจะมีความสามารถในการเผาผลาญยากันชักและสารอื่น ๆ ประมาณ 1 ใน 40 ของผู้ใหญ่ จึงพบว่าการเผาผลาญของยา lamotrigine ในทารกนั้นเป็นไปได้ด้วยความล่าช้าใช้เวลายาวนาน

ยากันชักแต่ละชนิดก็มีการใช้ enzyme ในการเผาผลาญยาแตกต่างกัน รายละเอียดดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงการเผาผลาญยากันชักแต่ละชนิด

AED	Drug-metabolizing enzyme
PHT	CYP3A4, CYP2C8, CY2C9, CY2C10, CYP2C19
PB	CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, CYP2B1, CYP4A1, CYP2C19
CBZ	CYP3A4, CYP2D6, CYP2C8, EPHX1
ESX	CYP3A4
VPA	CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B1, CYP2B2, CYP2B4, CYP2E1, CYP4B1, UGT2B1
DZP	CYP2C19, CYP3A4
CZP	CYP2C19, CYP3A4
CLB	CYP3A4, CYP2C19
OXC	CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5
TPM	CYP2C19, CYP3A4
ZNS	CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19
LTG	UGT1A4

ที่มา : Chen L, Liu F, Yoshida S, Kaneko S. Is breast-feeding of infants advisable for epileptic mothers taking antiepileptic drugs? Psychiatry and Clinical Neurosciences 2010; 64: 460-8.

ตัวย่อ: AED, antiepileptic drugs; CBZ, carbamazepine; CLB, clobazam; CZP, clonazepam; DZP, diazepam; ESX, ethosuximide; GBP, gabapentin; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigine; OXC, oxcarbazepine; PB, phenobarbital; PHT, phenytoin; PRM, primidone; TPM, topiramate; VPA, valproic acid; ZNS, zonisamide

ยากันชักในเลือดของทารกจะต้องมีการขับออกผ่านทางไต ซึ่งการทำงานของไตทารกนั้นก็ต้องการพัฒนาพบว่าเมื่อทารกอายุ 2 สัปดาห์ การทำงานของไตจะทำงานประมาณร้อยละ 25 ของการทำงานในผู้ใหญ่ ด้วยเหตุนี้การกำจัดออกของยากันชัก levetiracetam และ gabapentin ที่กำจัดออกทางไตในทารกจึงมีความล่าช้า

จากการศึกษาโดย Birnbaum AK และคณะ² ในแม่ชาวสหรัฐอเมริกา 351 คน ทารก 345 คน เป็นแม่ที่ให้

นมทารกจำนวน 222 คน และสามารถตรวจปริมาณยากันชักในเลือดของแม่และของทารกได้จำนวน 135 คน พบว่าปริมาณยากันชักในเลือดของทารกมีระดับต่ำกว่าปริมาณยากันชักในเลือดของแม่อย่างมาก รายละเอียดแสดง ดังตารางที่ 3 ซึ่งสนับสนุนการให้ทารกดื่มนมแม่ที่ใช้ยากันชักได้ เพราะปริมาณยาที่ตรวจพบในทารกนั้นเป็นปริมาณที่ต่ำมาก ๆ จนไม่มีผลกระทบต่อทารกเลย

ตารางที่ 3 แสดงระดับยากันชักในเลือดของแม่และทารก

Antiepileptic drug	Mothers, No.			Infants, No.			Matched Pairs	
	Total	Breastfeeding with antiepileptic drug	Breast-feeding level	With blood sample	With blood concentration greater than the lower limit of quantification	No	Median (Range) Maternal concentrations, µg/ml	Concentrations in infants, µg/ml
Carbamazepine	15	14	14	11	0	11	6.7 (4.6-9.6)	0.35
Carbamazepine epoxide	15	14	14	11	1	11	1.3 (0.5-5.9)	0.05 (0.05-0.1)
Lamotrigine	147	103	95	73	63	70	6.2 (1.4-9.9)	1.6 (0.05-8.5)
Levetiracetam	130	84	80	63	18	58	24.0 (0.3-73.5)	0.9 (0.9-4.5)
Oxcarbazepine	19	12	11	7	0	6	17.8 (5.7-27.1)	0.05
Topiramate	9	4	4	2	0	2	(3.6-6.4)	0.8
Valproic Acid	5	4	4	2	0	2	(30.0-41.9)	7.5
Zonisamide	17	10	9	5	2	4	14.6 (11.2-14.9)	6.5 (3.9-18.7)

ที่มา: Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A, et al. Antiepileptic drug exposure in infants of breastfeeding mothers with epilepsy. JAMA Neurol 2020;77: 441-50.

ผลของยากันชักต่อการก

ยากันชักในเลือดของทารกซึ่งมีปริมาณแตกต่างกัน ขึ้นกับชนิดของยากันชัก กระบวนการเผาผลาญ และกำจัดออก กรณีที่มีระดับยากันชักสูงก็ส่งผลกระทบต่อทารก ดังอาการแสดงในตารางที่ 4 ในช่วง 1 - 3 วันแรก หลังคลอด ทารกอาจมีอาการของ antiepileptic drug withdrawal ได้ เนื่องจากปริมาณยากันชักที่ผ่านทางรกสู่ตัวทารกตั้งแต่อยู่ในครรภ์ มีระดับลดต่ำลงหลังคลอด

ส่งผลให้ทารกมีอาการของ antiepileptic drug withdrawal เช่น hypertonia, hyperreflexia, restlessness, irritability, abnormal sleep patterns, inconsolable crying และอาเจียน ส่วนกลุ่มอาการ benzodiazepine withdrawal นั้นอาจมีอาการอยู่นานเป็นเดือนได้ ดังนั้นแพทย์ต้องมีการเฝ้าระวังอาการผิดปกติที่อาจเกิดขึ้นกับทารกหลังคลอดได้ ซึ่งอาการผิดปกติก็ขึ้นกับยากันชักแต่ละชนิด ดังตารางที่ 4

กรณีแม่ทานยา phenytoin ยานี้มีการกำจัดออกก่อนข้างรวดเร็ว จึงไม่ค่อยมีอาการผิดปกติใดๆ แต่ถ้าเป็นยากันชัก phenobarbital ซึ่งการกำจัดออกนั้นยาวนานมาก ก็อาจก่อให้เกิดอาการง่วงนอน นอนตลอดเวลา ไม่ดูดนมได้ กรณียากันชักที่ผ่านออกมาทางน้ำนมมาก

และมีอัตราส่วนของ breast milk/ maternal milk สูงอาจพิจารณาให้ดื่มนมแม่ผสมกับนมขวดสูตรสำเร็จรูปของทารก เพื่อลดโอกาสการเกิดผลเสียของทารกจากนมแม่ที่มีปริมาณยากันชักจำนวนมากได้

ตารางที่ 4 แสดงอาการไม่พึงประสงค์ของยากันชักต่อทารก

AED	Possible side-effect in infants
PHT	Drowsiness, poor sucking, irritability, rare instances of methemoglobinemia
PB	Poor suckling, vomiting, jitteriness, sedation, tremor, unmotivated crying, jaundice
PRM	Sleepiness shortly after birth, poor suckling, vomiting, tremor
CBZ	Sedation, poor suckling, vomiting, lack of weight gain, hepatic dysfunction
ESX	Sedation, poor feeding, hyperactivity, withdrawal symptoms
VPA	Hypotonia, excitability, sleepiness, rare thrombocytopenia, anemia, petechiae
DZP	Lethargy, sedation, weight loss, withdrawal symptoms
CZP	Apnea, cyanosis, hypotonia, excessive periodic breathing, central nervous system depression
CLB	Withdrawal syndrome [†]
OXC	Not available
TPM	Rare hypocalcemic seizures
ZNS	Not available
LTG	Not available
GBP	Reversible hypotonia
LEV	Not available

ที่มา : Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A, et al. Antiepileptic drug exposure in infants of breastfeeding mothers with epilepsy. JAMA Neurol 2020;77: 441-450.

ตัวย่อ : AED, antiepileptic drugs; CZB, carbamazepine; CLB, clobazam; CZP, clonazepam; DZP, diazepam; ESX, ethosuximide; GBP, gabapentin; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigine; OXC, oxcarbazepine; PB, phenobarbital; PHT, phenytoin; PRM, primidone; TPM, topiramate; VPA, valproic acid; ZNS, zonisamide.

จากการศึกษาของ Veiby G และคณะ³ พบว่ายากันชักเกือบทั้งหมดนั้นมีความปลอดภัยต่อทารก โดยแบ่งยากันชักเป็นกลุ่ม

1. ปลอดภัย (safe) ได้แก่ ยากันชัก phenytoin, sodium valproate และ carbamazepine
2. ปลอดภัยปานกลาง (moderately safe) ได้แก่ ยากันชัก lamotrigine, oxcarbazepine, levetiracetam, topiramate, gabapentin, pregabalin, vigabatrin และ

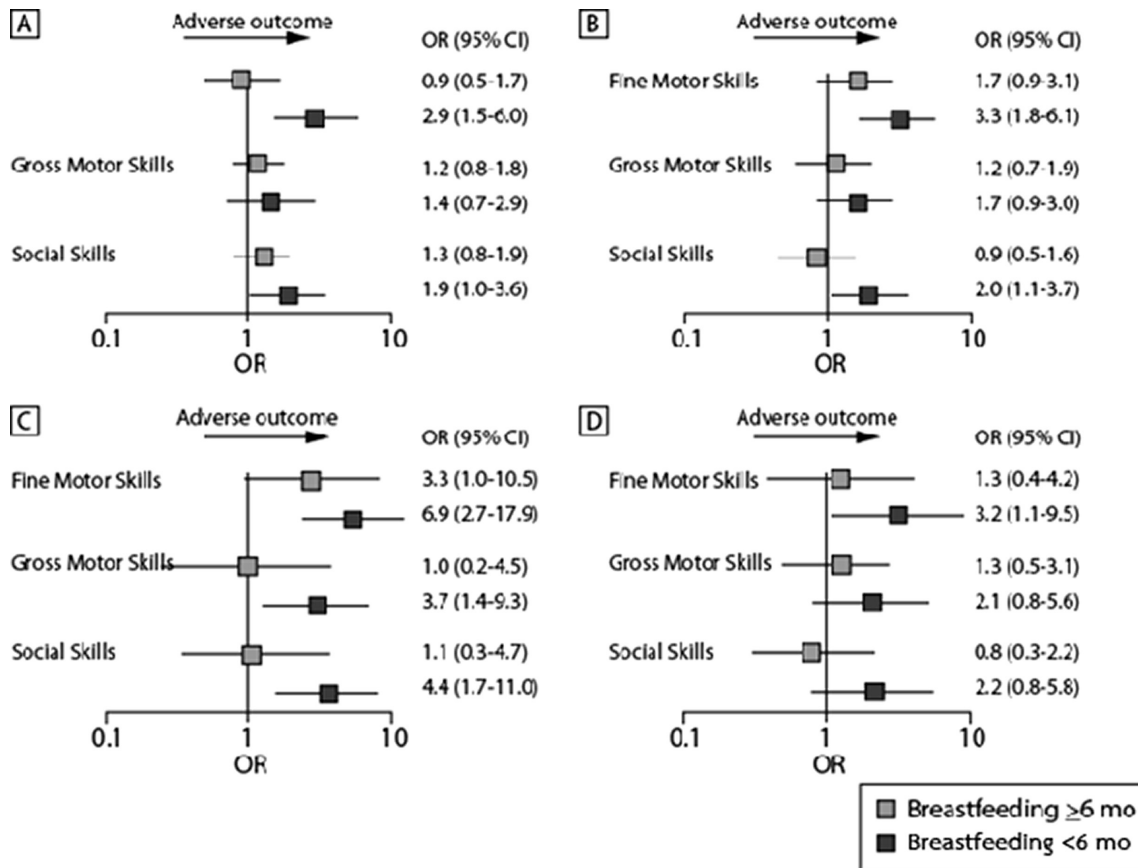
tiagabine

3. อาจจะมีอันตราย (possibly hazardous) ได้แก่ ยากันชัก phenobarbital, primidone, benzodiazepines (diazepam, lorazepam, midazolam, clobazam), ethosuximide, zonisamide และ felbamate

4. ส่วนยาชนิดอื่นๆ ได้แก่ lacosamide, perampanel, eslicarbazepine ยังมีข้อมูลไม่มากพอ อาจต้องระวังผลเสีย เช่น ง่วงซึม ไม่ดูดนม น้ำหนักขึ้น

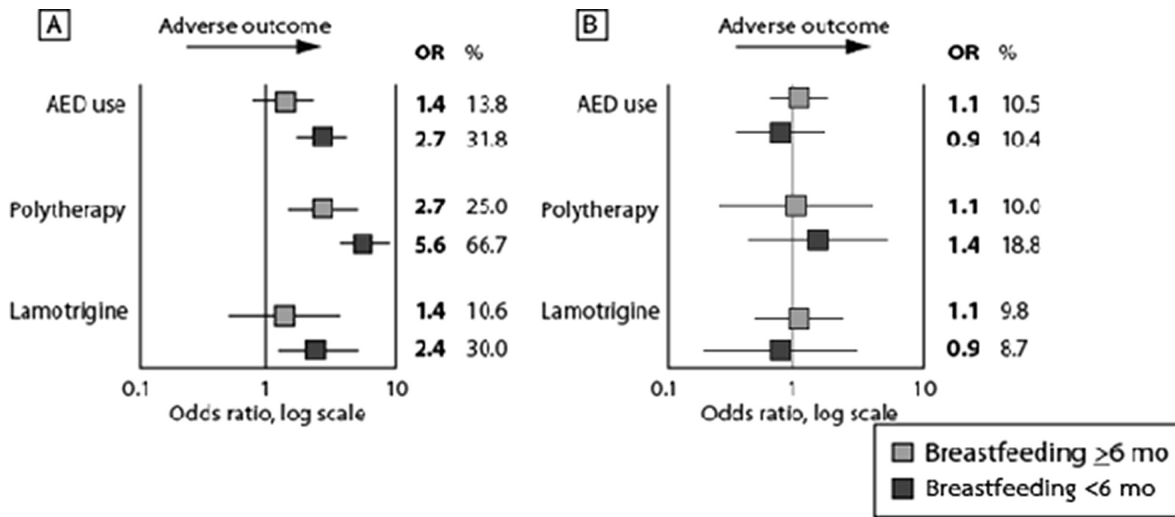
การศึกษาระยะยาวเกี่ยวกับการพัฒนาการด้านต่างๆ พบว่าทารกที่ดื่มนมแม่นั้นมีการพัฒนาการดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ดื่มนมแม่ ไม่มีข้อมูลว่ายากันชักที่ผ่านออกมาทางน้ำนมจะส่งผลกระทบต่อพัฒนาการของทารก⁴ ดังรูปที่ 1 และผลเสียจะพบในกลุ่มที่ดื่มนมแม่น้อยกว่า 6 เดือน ดังรูปที่ 2

มาทางน้ำนมจะส่งผลกระทบต่อพัฒนาการของทารก⁴ ดังรูปที่ 1 และผลเสียจะพบในกลุ่มที่ดื่มนมแม่น้อยกว่า 6 เดือน ดังรูปที่ 2



ที่มา : Veiby G, Engelsen BA, Gilhus NE. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. JAMA Neurol 2013;70: 1367-74.

รูปที่ 1. ความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในเด็กที่เกิดจากแม่โรคลมชักให้นมแม่ต่อลูก A. กลุ่มแม่โรคลมชักที่ไม่ได้ใช้ยากันชัก, B.กลุ่มแม่โรคลมชักใช้ยากันชัก, C. กลุ่มแม่โรคลมชักใช้ยากันชักหลายชนิด, D. กลุ่มแม่โรคลมชักใช้ยา lamotrigine. Odds ratios (ORs) with 95% CI were adjusted for maternal age, parity, smoking, folate use, education, anxiety/depression, and child malformation.



ที่มา : Veiby G, Engelsen BA, Gilhus NE. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. JAMA Neurol 2013;70: 1367-74.

รูปที่ 2. ความเสี่ยงที่น้อยกว่า 10 เปอร์เซ็นต์ที่ 6 สัปดาห์ ภาพ A และ 6 เดือน ภาพ B ของเด็กดูดนมแม่โรคลมชัก, Odds ratios (ORs) were adjusted for low birth weight, preterm delivery, maternal education, age, parity and smoking.

การศึกษาโดย Meador KJ และคณะ⁵ ได้ศึกษา ใช้ยากันชักกับไม่ได้ดีมีนมแม่ที่ใช้ยากันชักพบว่า IQ ของเกี่ยวกับผลของยากันชักว่ามีผลต่อระดับ IQ ของทารก ทารกทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ดังตารางที่ 5 และ 6 หรือไม่ ผลการศึกษาพบว่า IQ ของทารกกลุ่มที่ดีมีนมแม่

ตารางที่ 5 แสดงค่าเฉลี่ย IQ เด็กอายุ 3 ขวบเกิดจากแม่โรคลมชัก

Antiepileptic drug group	Breastfed	No.	Age 3 IQ ^a	95% Confidence Intervals ^b
All antiepileptic drug groups	Yes	84	99	96-103
	No	115	98	95-101
Carbamazepine	Yes	26	103	97-108
	No	32	98	93-103
Lamotrigine	Yes	30	104	97-110
	No	36	104	98-110
Phenytoin	Yes	17	91	84-98
	No	23	99	93-105
Valproate	Yes	11	93	82-105
	No	24	90	83-98

ที่มา : Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. Neurology 2010;75: 1954-60.

^aMean age 3 years IQs adjusted for maternal IQ maternal age, dose, gestational age, and folate. Means were also adjusted for AED group in the “all AEDs” category.

^bNone of the breastfed vs nonbreastfed comparisons was significant.

ตารางที่ 6 แสดงค่าเฉลี่ยและ 95% confidence intervals

Breastfed	Propensity score		No.	Mean child	95% Confidence interval
	subclass				
Yes	Below median		22	93	86-100
	Above median		62	107	102-112
No	Below median		77	92	89-96
	Above median		38	103	97-109

ที่มา : Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology* 2010;75: 1954-60.

สรุป

การที่ให้ทารกดื่มนมแม่ที่ใช้ยากันชักนั้นไม่ได้เป็นข้อห้าม แต่เป็นสิ่งที่ดีเพราะประโยชน์จากนมแม่นั้นมีอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามต้องมีความระมัดระวังผลกระทบที่อาจเกิดในทารกได้ ทั้งกลุ่มอาการ antiepileptic drug withdrawal และกลุ่มอาการที่เกิดจากระดับยาที่มีปริมาณสูงในน้ำนมและมีการกำจัดออกค่อนข้างช้า ดังนั้นการให้คำแนะนำของแพทย์ผู้ให้การรักษาต่อแม่และครอบครัวจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง เพื่อประโยชน์ต่อการรักษาในแม่และความปลอดภัยในทารก

เอกสารอ้างอิง

1. Chen L, Liu F, Yoshida S, Kaneko S. Is breast-feeding of infants advisable for epileptic mothers taking antiepileptic drugs? *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2010; 64: 460-8.
2. Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A, et al. Antiepileptic drug exposure in infants of breastfeeding mothers with epilepsy. *JAMA Neurol* 2020;77: 441-450.
3. Veiby G, Bjørk M, Engelsen BA, Gilhus NE. Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure* 2015;28: 57-65.
4. Veiby G, Engelsen BA, Gilhus NE. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. *JAMA Neurol* 2013;70: 1367-74.
5. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology* 2010;75: 1954-60.