

บทคัดย่อ

ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) เป็นภาวะที่เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil) มีปริมาณน้อยกว่าปกติ และภาวะนี้สัมพันธ์กับการติดเชื้อ ภาวะ neutropenia แบ่งความรุนแรงได้ 3 ระดับ ได้แก่ รุนแรงน้อย รุนแรงปานกลาง และรุนแรงมาก ซึ่งระดับความรุนแรง และระยะเวลาที่เป็นจะสัมพันธ์กับการติดเชื้อที่เพิ่มสูงขึ้น เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อน และมีอัตราการเสียชีวิตได้สูง ภาวะนี้เกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น จากภายหลังจากการติดเชื้อบางชนิด, โรคออโตอิมมูน (autoimmune), โรคเลือด, โรคขาดสารอาหาร, จากการเหนี่ยวนำจากยาบางชนิด เป็นต้น ซึ่งยาเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อย โดยเฉพาะยาเคมีบำบัด ส่วนยา Levetiracetam (Keppra®) มีข้อมูลรายงานอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ neutropenia พบได้น้อย แต่สามารถเกิดขึ้นได้ หากแพทย์ไม่พิจารณาถึงสาเหตุจากยานี้ และผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาอย่างรวดเร็ว อาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการมากขึ้นจนกระทั่งเสียชีวิตได้

รายงานผู้ป่วยเด็กชายไทย อายุ 5 ปี เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการไข้สูง ชัก มีฝีในสมอง (brain abscess) ได้รับยา Levetiracetam Inj 40-60 MKDay ระยะเวลา 25 วัน ค่า absolute neutrophil count (ANC) เหลือเพียง $0.04 \times 10^9/L$ เกิดภาวะ neutropenia ระดับรุนแรงมาก คนไข้มีอาการไข้สูงมาก และติดเชื้อแทรกซ้อน แพทย์และเภสัชกรวินิจฉัย ภาวะ Levetiracetam induced neutropenia และแพทย์พิจารณาหยุดยา Levetiracetam ภายหลังจากค่า absolute neutrophil count ของผู้ป่วยกลับสู่ค่าปกติ และอาการดีขึ้น

คำสำคัญ: ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ, การติดเชื้อ, Levetiracetam, neutropenia

บทนำ

ภาวะ neutropenia เป็นภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil) มีปริมาณน้อยกว่าค่าปกติ ซึ่ง neutrophil มีบทบาทสำคัญในการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกายเพื่อต่อต้านเชื้อก่อโรค การวินิจฉัยจะอ้างอิงจากค่าเอเอ็นซี (ANC; absolute neutrophil

ยา Levetiracetam กับการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

ปริญญช กฤษณะประสิทธิ์,
นิสา แซ่ลิ้ม

ปริญญช กฤษณะประสิทธิ์, นิสา แซ่ลิ้ม
งานบริการผู้ป่วยนอก ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช บางกอกน้อย
กรุงเทพมหานคร

ผู้รับพิชิตขอบทความ:
ปริญญช กฤษณะประสิทธิ์
งานบริการผู้ป่วยนอก ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช บางกอกน้อย
กรุงเทพมหานคร
E-mail: i_am_nuchynaja@hotmail.com

count) ซึ่งเป็นค่าปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลที่วัดได้จากการตรวจเลือดดูค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (CBC; Complete Blood Count) โดยภาวะนี้จะมีการตรวจพบค่า ANC มีปริมาณน้อยกว่า $1.5 \times 10^9/L$ ซึ่งส่งผลต่อการติดเชื้อ การเกิดภาวะแทรกซ้อน และการเสียชีวิตได้ในเวลาต่อมา ดังนั้น หากวินิจฉัยสาเหตุและรักษาได้เร็ว ผู้ป่วยจะมีอัตราการรอดชีวิตสูง

สภาวะวิทยา

ภาวะ neutropenia เกิดได้จากหลายสาเหตุ^{1,2} ดังเช่น ภายหลังการติดเชื้อบางชนิด เช่น varicella, measles, rubella, และ influenza เป็นต้น โรคอโตอิมมูนบางชนิด เช่น rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE), โรคเลือด เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว, ภาวะขาดสารอาหาร เช่น ภาวะขาดกรดโฟลิก และวิตามินบี 12, จากการเหนี่ยวนำของยา เช่น ยาเคมีบำบัด ซึ่งออกฤทธิ์กดไขกระดูกโดยตรง, ยาอื่นๆ เช่น ยาฆ่าเชื้อบางชนิด ยากลุ่มกันชัก เป็นต้น โดยยาเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะ neutropenia ได้บ่อย

ในประเทศยุโรป มีรายงานอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ neutropenia จากยา 1.6-9.2 รายต่อประชากรหนึ่งล้านคน ส่วนในประเทศอเมริกามีรายงานอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ neutropenia จากยาสูงกว่าคือ 2.4-15.4 รายต่อประชากรหนึ่งล้านคน^{1, 3} และภาวะ agranulocytosis จากยาที่ไม่ใช่ยาเคมีบำบัด (non-chemotherapy drugs) 5 รายต่อประชากรหนึ่งล้านคน⁴ มีรายงานอุบัติการณ์การเสียชีวิตมากกว่าร้อยละ 5⁵⁻⁷ โดยเฉพาะผู้สูงอายุที่มีโรคร่วม มีอัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 5-20⁶ ส่วนในประเทศไทยมีรายงานในมะเร็งทางโลหิตวิทยา พบอุบัติการณ์ของภาวะ febrile neutropenia ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด ร้อยละ 14.9⁸

การแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะ neutropenia

โดยทั่วไปภาวะ neutropenia ใช้ระดับ ANC น้อยกว่า $1.5 \times 10^9/L$ ซึ่งระดับความรุนแรงจะสัมพันธ์กับการติดเชื้อ และอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มสูงขึ้นตามลำดับ สามารถแบ่งความรุนแรงได้ 3 ระดับ² ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การแบ่งประเภทความรุนแรงของภาวะ neutropenia ตามลำดับ ANC

| ความรุนแรง | ระดับ Absolute neutrophil count (x 10 ⁹ /L) |
|------------|--|
| Mild | 1.0-1.5 |
| Moderate | 0.5-1.0 |
| Severe | น้อยกว่า 0.5 |

Agranulocytosis คือ ภาวะ severe neutropenia ซึ่งมีค่า ANC น้อยกว่า 500 cells/mcL⁴ หรือ $0.5 \times 10^9/L^2$

Drug-induced neutropenia

ยาเป็นหนึ่งในสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของการเกิดภาวะ neutropenia เช่น ยาเคมีบำบัด ยาฆ่าเชื้อ ยากลุ่มกันชัก ยาด้านไทรอยด์ ยาด้านเศร้า เป็นต้น ดังตารางที่ 2

โดยภาวะ neutropenia จากยา จะพบสูงสุดในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี และพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย^{4, 9} และจากข้อมูลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบโดยรวบรวมกรณีศึกษาจำนวน 672 รายงาน จากจำนวนผู้ป่วย 980 คน จากยา 125 ชนิด⁵ พบว่าอัตราการเกิดภาวะ agranulocytosis จากยานี้ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนกระทั่งวินิจฉัย คือ 2-60 วัน และระยะเวลาการเกิดมากกว่า 1 เดือน คือ ร้อยละ 71⁵

ตารางที่ 2 ยาที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ neutropenia^{1, 3, 7, 9, 10}

| Antiepileptics drugs | Antimicrobials |
|-------------------------------------|-----------------|
| valproic acid | penicillins |
| carbamazepine | vancomycin |
| phenytoin | cephalosporins |
| ethosuximide | chloramphenicol |
| levetiracetam | gentamicin |
| Analgesics/anti-inflammatory agents | metronidazole |
| | isoniazid |
| | pyrimethamine |
| | sulfonamides |
| | dapsone |
| ibuprofen | chloroquine |
| aspirin | acyclovir |
| mesalazine | zidovudine |
| aminopyrine | ciprofloxacin |
| phenylbutazone | |

ตารางที่ 2 ยาที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ neutropenia^{1, 3, 7, 9, 10} (ต่อ)

| | |
|---|-----------------------------|
| Antipsychotics and antidepressants | Cardiovascular drugs |
| clozapine | captopril |
| risperidone | propranolol |
| imipramine | hydralazine |
| haloperidol | methylodopa |
| Antithyroid drugs | nifedipine |
| propylthiouracil | ticlopidine |
| methimazole | quinidine |
| Antihistaminics | Chemotherapy |
| cimetidine | melphalan |
| ranitidine | busulfan |
| brompheniramine | methotrexate |
| Diuretic drugs | carboplatin |
| thiazides | cisplatin |
| furosemide | paclitaxel |
| spironolactone | doxorubicin |
| acetazolamide | cyclophosphamide |
| Miscellaneous drugs | etoposide |
| allopurinol | Heavy metals |
| colchicine | gold compounds |
| tamoxifen | arsenic compounds |
| retinoic acid | mercury compounds |
| ethanol | |
| levodopa | |

กลไกการเกิด Drug-induced neutropenia⁹

ส่วนใหญ่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกัน (immune) ซึ่งมีหลายกลไกดังต่อไปนี้

1. Hapten กลไกที่แอนติเจนเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างแอนติบอดีเพื่อต่อต้านเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล จึงทำให้เกิดการทำลายเม็ดเลือดขาว เช่น ยาในกลุ่ม penicillin

2. การตายของเซลล์อย่างเป็นระบบ (apoptosis) คือ กลไกที่เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล เกิดการตายของเซลล์ เช่น ยา clozapine

3. การสร้างระบบภูมิคุ้มกันแบบซับซ้อน (immune complexes) ทำให้เกิดการจับกับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล และเกิดการทำลายเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล โดยกลไกนี้ พบว่าเกิดการสร้างแอนติบอดี antineutrophilic แม้ว่าจะหยุดยาแล้ว

4. การเกิดพิษโดยตรงต่อตัวสร้างเม็ดเลือด (direct toxicity for myeloid precursors) เกิดกระบวนการยับยั้งการทำงานของเซลล์ต้นกำเนิดที่สามารถแบ่งตัวและพัฒนาเป็นเซลล์ (pluripotent stem cells) แบบไม่ถาวร ซึ่งส่งผลต่อการกดไขกระดูก และมีผลต่อการสร้างเม็ดเลือดขาว เช่น ยา busulfan, ยา ticlopidine

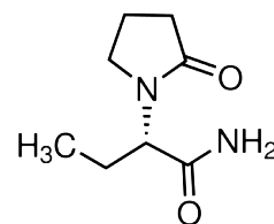
5. การยับยั้งกระบวนการสร้างเม็ดเลือดขาว granulopoiesis โดยขึ้นกับขนาดยา (dose-dependent inhibition of granulopoiesis) โดยยาที่มีความเข้มข้นสูงจะเหนี่ยวนำให้เกิดการยับยั้งแบคทีเรียหรือจุลินทรีย์ในเม็ดเลือดขาว granulocytes และ macrophage ในไขกระดูก ทำให้เกิดการสร้างเม็ดเลือดขาว granulocytes และ macrophage ลดลง เช่น ยาในกลุ่ม antiepileptic drugs, ยาในกลุ่ม beta-lactams

การจัดการเมื่อยาเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ neutropenia^{5, 7, 9, 11, 12}

1. หยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุ
2. แนะนำผู้ป่วยให้รักษาความสะอาดของร่างกาย หลีกเลี่ยงการสัมผัสผู้ป่วยติดเชื้อ รับประทานอาหารที่สุกสะอาด ผ่านความร้อน เพื่อเป็นการป้องกันการติดเชื้อ
3. ให้ยาฆ่าเชื้อที่ออกฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum antibiotics) ในผู้ป่วยบางรายที่เกิดการติดเชื้อแทรกซ้อน
4. พิจารณาให้ Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) ในผู้ป่วยบางราย เพื่อลดระยะเวลาการเกิดภาวะ neutropenia

จากข้อมูล⁵ พบว่าระยะเวลาตั้งแต่เกิดภาวะ neutropenia จนกระทั่งค่า ANC กลับมาเป็นปกติ อยู่ระหว่าง 4-24 วัน

Levetiracetam



ภาพที่ 1 สูตรโครงสร้าง Levetiracetam สูตรโมเลกุล; $C_8H_{14}N_2O_2$ ชื่อการค้า; Keppra®

ข้อบ่งใช้¹³⁻¹⁵

ยา Levetiracetam ได้รับการขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้ดังต่อไปนี้

1. ใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับรักษาอาการชักชนิด partial onset ในผู้ใหญ่และวัยรุ่น ตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไปที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชักรายใหม่

2. ใช้เป็นยาร่วมในการรักษาดังต่อไปนี้

2.1 อาการชักชนิด partial onset ในผู้ใหญ่ วัยรุ่น และเด็กที่ป่วยเป็นโรคลมชัก

2.2 อาการชักชนิด myoclonic ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปที่เป็นโรคลมชักชนิด juvenile myoclonic

2.3 อาการชักชนิด primary generalized tonic-clonic ในผู้ใหญ่ วัยรุ่น และเด็กอายุตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไปที่เป็นโรคลมชักชนิด idiopathic generalized

นอกจากนี้ยา Levetiracetam ยังสามารถใช้เป็นยานอกข้อบ่งใช้ (off-label use) ได้แก่ status epilepticus, seizure prophylaxis in subarachnoid hemorrhage¹⁴, rapid-cycling bipolar disorder ในผู้ใหญ่¹⁶ เป็นต้น

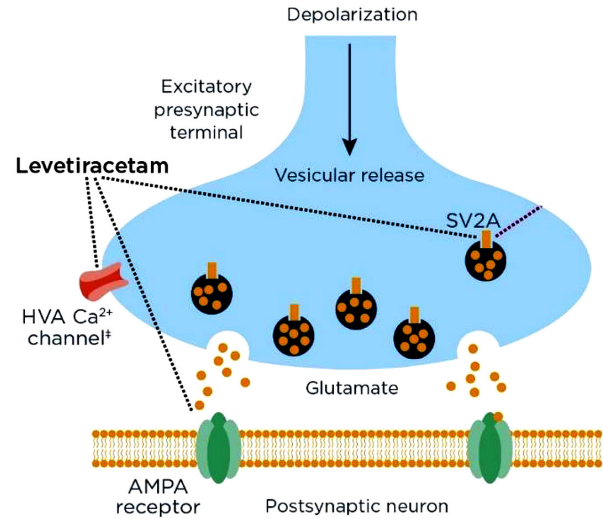
กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of Action)^{13, 17-19}

กลไกการออกฤทธิ์ของยา Levetiracetam ยังไม่ทราบแน่ชัด การทดลอง in vitro และ in vivo พบว่ายา Levetiracetam ไม่ได้เปลี่ยนแปลงลักษณะเฉพาะพื้นฐานของเซลล์ และการสื่อสารประสาทตามปกติ คาดว่าน่าจะเกิดจาก 3 กลไก

1. การศึกษาในหนูพบว่า ยาออกฤทธิ์จับกับ binding site ที่ synaptic vesicle protein 2A (SV2A) และออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ SV2A (SV2A antagonist) มีผลทำให้ไม่เกิดการปลดปล่อย glutamate ออกนอกเซลล์ จึงยับยั้งการชักได้

2. In vitro พบว่ายา Levetiracetam มีผลยับยั้ง N-type Ca²⁺ currents บางส่วนโดยลดการปลดปล่อย Ca²⁺ จาก intraneuronal stores

3. ขนาดยา Levetiracetam ในขนาดสูง สามารถยับยั้ง AMPA receptor ได้



ภาพที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของยา Levetiracetam

วิธีใช้

ผู้ใหญ่

การใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับรักษาผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป ขนาดยาเริ่มต้นให้ใช้คือ 250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ จากนั้นควรเพิ่มขนาดยาที่ใช้สำหรับเริ่มต้นการรักษาเป็น 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ขนาดยาอาจเพิ่มจากเดิมได้ ครั้งละ 250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ทุกๆ 2 สัปดาห์ ขึ้นกับการตอบสนองทางคลินิก ขนาดยาสูงสุดคือ 1,500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (3,000 มิลลิกรัมต่อวัน)

การใช้เป็นยาร่วมสำหรับการรักษาผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และวัยรุ่นอายุ 12-17 ปี ที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 50 กิโลกรัมขึ้นไป ขนาดที่ใช้สำหรับการเริ่มต้นการรักษาคือ 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ขนาดยานี้สามารถเริ่มใช้ได้ตั้งแต่วันแรกที่เริ่มการรักษา ขนาดยาต่อวันสามารถเพิ่มได้ถึง 1,500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (3,000 มิลลิกรัมต่อวัน) ขึ้นกับการตอบสนองทางคลินิก และการทนต่อยาของผู้ป่วย การเปลี่ยนแปลงขนาดยาด้วยการเพิ่มหรือลด สามารถทำได้ครั้งละ 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ทุกๆ 2 สัปดาห์¹³ ยังไม่ทราบประโยชน์ที่ชัดเจน ในการใช้ขนาดที่มากกว่า 3,000 มิลลิกรัมต่อวัน มีผู้ป่วยบางรายที่ตอบสนองต่อยาได้ดี สามารถเพิ่มขนาดยาได้ถึง 4,000 มิลลิกรัมต่อวัน แต่อาจจะเกิดภาวะ residual breakthrough seizures ได้ ดังนั้นแพทย์ควรตระหนัก

ความเสี่ยงของอาการชักกำเริบ (seizure exacerbation) ในการใช้ยาขนาดสูง²⁰

เด็ก

การใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับการรักษายังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลทางคลินิก¹³

การใช้เป็นยาร่วมสำหรับการรักษาผู้ป่วยเด็ก 4-11 ปี และวัยรุ่น 12-17 ปี ที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 50 กิโลกรัม ขนาดที่ให้เริ่มต้นการรักษา ครั้งละ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง ขึ้นอยู่กับการตอบสนองและการทนต่อยาของผู้ป่วยขนาดที่ใช้ อาจเพิ่มได้ถึง 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม

วันละ 2 ครั้ง การเปลี่ยนแปลงขนาดยาด้วยการเพิ่มหรือลดสามารถทำครั้งละไม่เกิน 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง ทุกๆ 2 สัปดาห์ ขนาดยามากที่สุดคือ 60 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และควรให้ขนาดยาที่น้อยที่สุดที่คงไว้ซึ่งประสิทธิภาพในการรักษา¹³

ขนาดที่ใช้ในเด็กที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า 50 กิโลกรัม ให้ใช้เท่ากับขนาดยาในผู้ใหญ่

ผู้สูงอายุ

แนะนำให้ปรับขนาดยาตามสภาพการทำงานไต

ตารางที่ 3 แสดงขนาดยาที่แนะนำให้ใช้สำหรับเด็กและวัยรุ่น

| น้ำหนักตัว | ขนาดที่ใช้เริ่มต้นการรักษา ครั้งละ 10 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง | ขนาดที่ใช้สูงสุด ครั้งละ 30 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง |
|------------|--|--|
| 15 กก. | 150 มก. วันละ 2 ครั้ง | 450 มก. วันละ 2 ครั้ง |
| 20 กก. | 200 มก. วันละ 2 ครั้ง | 600 มก. วันละ 2 ครั้ง |
| 25 กก. | 250 มก. วันละ 2 ครั้ง | 750 มก. วันละ 2 ครั้ง |
| ถึง 50 กก. | 500 มก. วันละ 2 ครั้ง | 1,500 มก. วันละ 2 ครั้ง |

ตารางที่ 4 การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง

| กลุ่มผู้ป่วย | Creatinine clearance (มล./นาที่/1.73 ตร.ม.) | ขนาดยาและความถี่ในการใช้ยา |
|---|--|-----------------------------|
| ปกติ | > 80 | 500-1,500 มก. วันละ 2 ครั้ง |
| อาการน้อย | 50-79 | 500-1,000 มก. วันละ 2 ครั้ง |
| อาการปานกลาง | 30-49 | 250-750 มก. วันละ 2 ครั้ง |
| อาการหนัก | < 30 | 250-500 มก. วันละ 2 ครั้ง |
| ผู้ป่วยที่เป็นโรคไตในขั้นสุดท้ายที่ต้องล้างไต | - | 500-1,000 มก. วันละครั้ง |

อาการไม่พึงประสงค์²¹

ตารางที่ 5 อาการไม่พึงประสงค์ของยา Levetiracetam

| พบมากกว่าร้อยละ 10 | พบร้อยละ 1-10 | พบน้อยกว่าร้อยละ 1 |
|--------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| อ่อนเพลีย ร้อยละ 11-15 | เวียนศีรษะ ร้อยละ 5-9 | จำนวนเม็ดเลือดขาวลดลง |
| ปวดศีรษะ ร้อยละ 14-19 | หงุดหงิด ร้อยละ 2-10 | การเคลื่อนไหวลำบาก |
| ง่วงนอน ร้อยละ 11-15 | กังวล ร้อยละ 2-3 | การทำงานของตับผิดปกติ |
| ง่วงซึม ร้อยละ 2-23 | ความจำเสื่อม ร้อยละ 2 | toxic epidermal necrolysis |
| กล้ามเนื้ออ่อนล้า ร้อยละ 10-11 | เดินเซ ร้อยละ 3 | stevens johnson syndrome |
| เบื่ออาหาร ร้อยละ 3-13 | ซีมีเศร้า ร้อยละ 2-5 | |
| จมูกและคออักเสบ ร้อยละ 7-15 | เห็นภาพซ้อน ร้อยละ 2 | |
| ไอ ร้อยละ 2-11 | | |

Keppra induced neutropenia

กลไกการเกิดยังไม่ชัดเจน ปัจจุบันคาดว่าน่าจะเกิดสัมพันธ์กับระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย (immunologic mechanism)²²

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุ 5 ปี มารับการรักษาตั้งแต่วันที่ 8 พฤษภาคม เมื่อวันที่ 13 มิถุนายน เกิด febrile neutropenia

ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต

ผู้ป่วยมีโรคประจำตัว univentricular heart with mild pulmonary stenosis (UVH with PS) ซึ่งทำ pulmonary artery banding (PAB) และทำ bidirectional Glenn (BDG) แล้ว

1 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการไข้สูง ไข้ไม่เสสมหะ มีน้ำมูก และกินอาหารได้น้อยลง

ประวัติการเจ็บป่วยในปัจจุบัน

ผู้ป่วยเหนื่อย อ่อนเพลีย มีไข้สูง

ตารางที่ 6 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

| Laboratory | วัน / เดือน | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 22/5 | 25/5 | 31/5 | 1/6 | 11/6 | 13/6 | 15/6 | 17/6 | 22/6 | 25/6 | 28/6 | 30/6 |
| WBC ($5-15.5 \times 10^9/L$) | - | 2.85 | 3.98 | 3.12 | 4.25 | 3.30 | 1.62 | 1.48 | 1.95 | 4.33 | 6.12 | 12.4 |
| Abs neutrophils ($1.5-8.5 \times 10^9/L$) | 3.79 | 2.17 | 2.92 | 1.88 | 2.10 | 0.51 | 0.04 | 0.16 | 0.2 | 1.82 | 4.07 | 7.42 |
| % Neutrophils (32.3-76.9%) | 51.0 | 76.0 | 73.4 | 60.3 | 49.5 | 15.5 | 3.4 | 11.0 | 10.2 | 42.1 | 66.5 | 52.2 |
| % Lymphocytes (14.3-50.6%) | 40.0 | 19.0 | 15.8 | 29.8 | 33.6 | 68.2 | 83.9 | 72.0 | 78.5 | 49.4 | 18.8 | 13.0 |
| % Monocytes (4.2-13.3%) | 8.0 | 2.0 | 10.3 | 9.3 | 4.0 | 3.0 | 6.7 | 11 | 10.3 | 6.2 | 3.8 | 1.1 |
| % Eosinophils (0-4%) | - | - | - | - | 12.2 | 12.7 | 4.2 | 1.0 | - | 0.2 | 8.8 | 25 |
| % Basophils (0-1.1%) | - | - | 0.5 | 0.6 | 0.7 | 0.6 | 0.8 | - | 1.0 | 2.1 | 2.1 | 1.1 |
| Hemoglobin (11.5-13.5 g/dL) | 19.5 | 20.2 | 22.1 | 21.8 | 19.0 | 19.4 | 17.5 | 18.7 | 17.7 | 19.1 | 17.9 | 17.9 |
| Hematocrit (34-40%) | 66.7 | 69.2 | 74.6 | 74.3 | 66.2 | 66.9 | 59.6 | 64.3 | 62.3 | 66.5 | 62.3 | 62.4 |
| Rbc count ($3.3-4.9 \times 10^6/uL$) | 8.11 | 8.38 | 9008 | 9.09 | 7.81 | 7.85 | 7.12 | 7.67 | 7.20 | 7.79 | 7.26 | 7.15 |

หมายเหตุ WBC คือเม็ดเลือดขาว (White blood cells), RBC คือ เม็ดเลือดแดง (Red blood cells)

ผลการตรวจร่างกาย

Vital sign: BP 91/48 mmHg, PR 129 beats/min, RR

28 beats/min, T 38.5°C, O₂ sat 80%

Lungs: clear, equal breath sound

Heart: SEM grade 2 at LUPSB, normal S₁, S₂

Abdomen: soft, no distension, no hepato-megaly

HEENT: not pale conjunctiva

Extremities: clubbing finger, no lympho-denopathy

Neurological examination: E4V5M6 with good consciousness, motor grade 5 all reflex 2+all

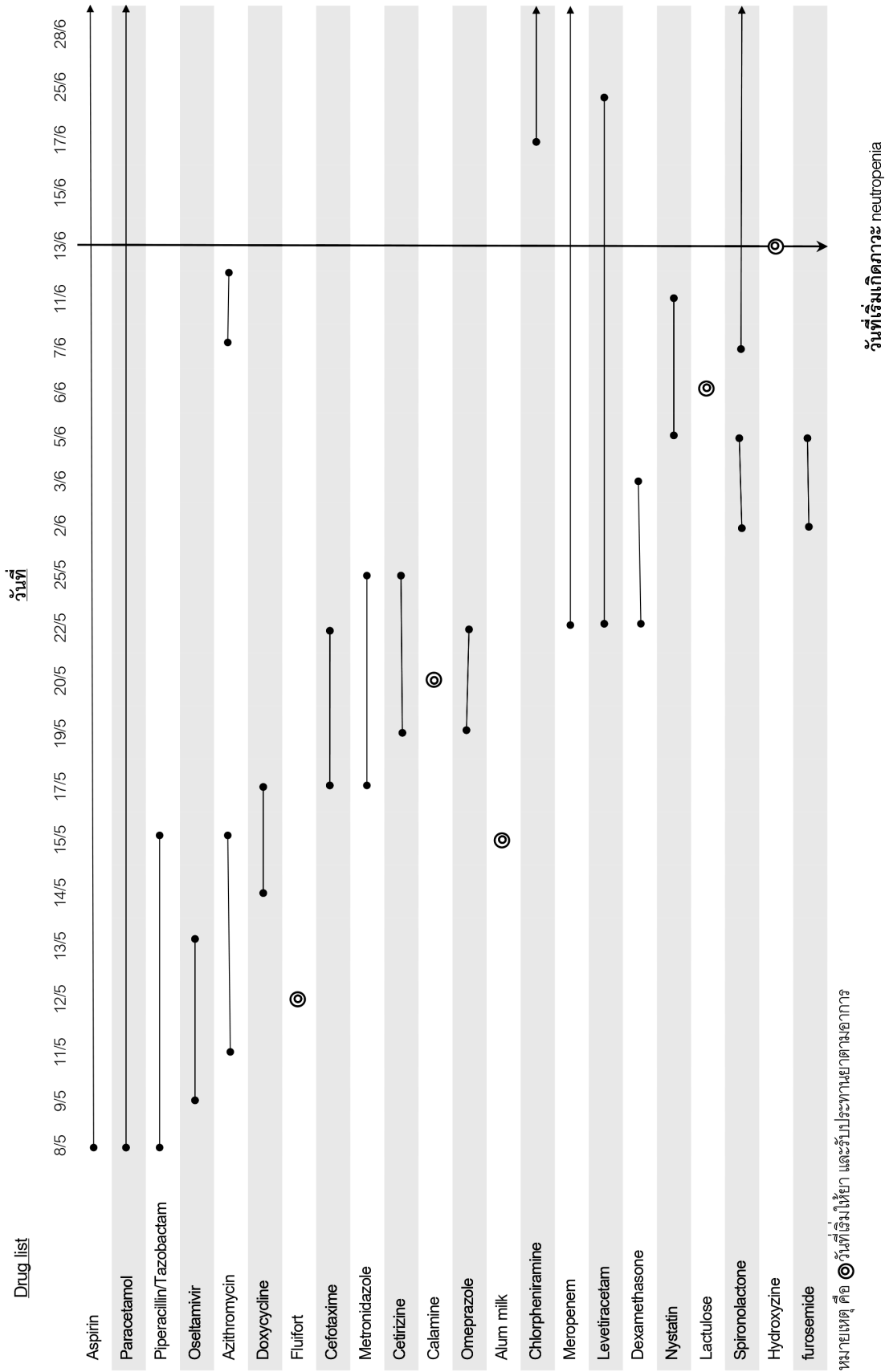
Meningeal sign: no stiffneck, no clonus

อภิปรายผล

ผลการตรวจร่างกายร่วมกับค่าทางห้องปฏิบัติการ แพทย์วินิจฉัย neutropenia จากการที่ผู้ป่วยมีไข้สูง อ่อนเพลีย และค่า ANC ต่ำ แพทย์ค้นหาสาเหตุ คาดว่า อาจเกิดจากยา

ประเมินสาเหตุจากยา

ในผู้ป่วยรายนี้ ยาที่สงสัยว่าเกิด drug-induced neutropenia คือ Levetiracetam (ภาพที่ 3)



ภาพที่ 3 ระยะเวลาของการได้รับยาและการเกิด Drug-induced neutropenia

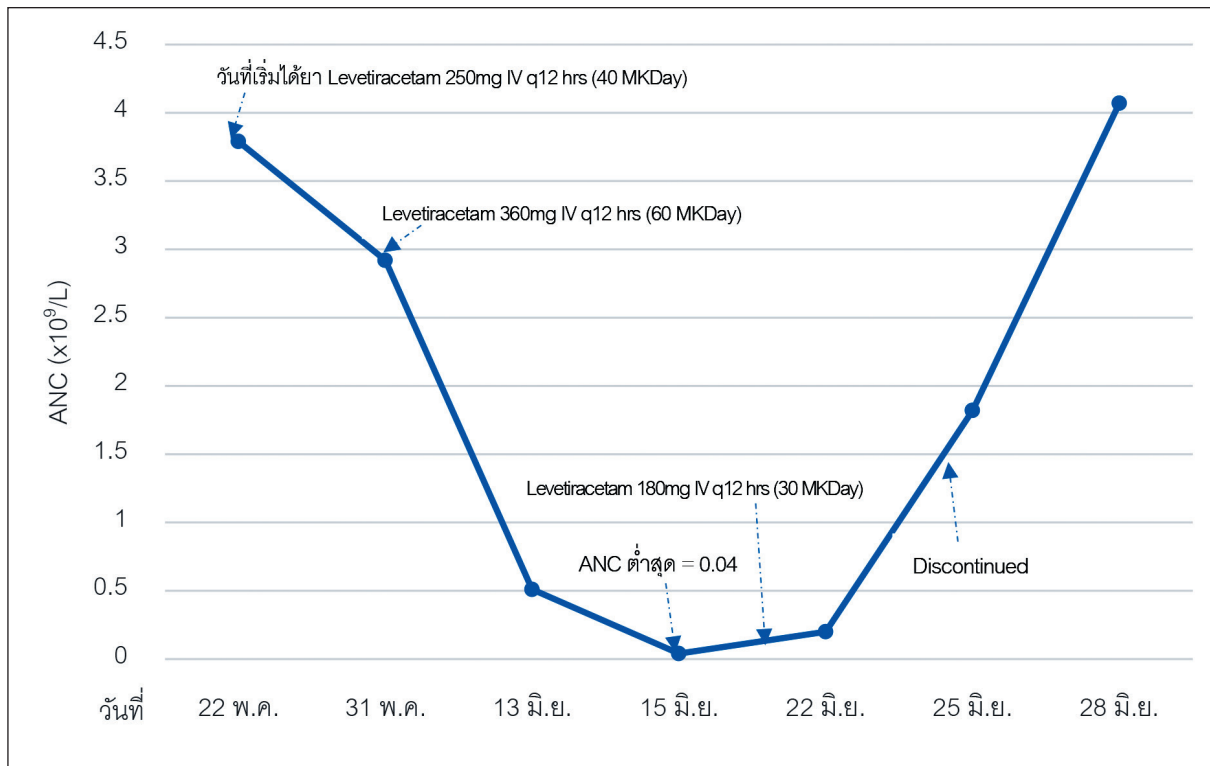
การเกิด Levetiracetam induced neutropenia ยังไม่ทราบกลไกการเกิดแน่ชัด แต่จากข้อมูล drug-induced neutropenia มีรายงานเกิดจากยากลุ่มกันชักได้ ส่วนใหญ่มักเกิดสัมพันธ์กับระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (dose-dependent inhibition of granulopoiesis)⁹

จากการทบทวนวรรณกรรม มีรายงานผู้ป่วยชาย อายุ 58 ปี²² มีอาการ brain injury เกิดอาการชักแบบ partial seizure แพทย์เริ่มยา levetiracetam ชนิดรับประทาน 500 mg วันละ 2 ครั้ง ภายหลัง 2 เดือน ตรวจพบค่า ANC $1.1 \times 10^9/L$ และอีก 1 เดือนถัดมา พบว่าค่า ANC ลดเหลือ $0.17 \times 10^9/L$ เกิดภาวะ severe neutropenia แพทย์ไม่พบสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดภาวะนี้ แพทย์พิจารณาเปลี่ยนยาเป็น Valproic acid พบว่า 1 เดือนถัดมา ANC กลับสู่ค่าปกติ นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้ป่วยชาย อายุ 52 ปี²³ เกิดอุบัติเหตุจากการขับขี่และมีอาการบาดเจ็บที่สมอง (traumatic brain injury) แพทย์พิจารณาให้ยา Levetiracetam เพื่อป้องกันอาการชัก (post-traumatic seizure) โดยเริ่มให้ Levetiracetam IV 1000mg loading dose จากนั้นปรับเป็น 500mg วันละ 2 ครั้ง ภายหลังจากได้ยาไปประมาณ 3 วัน ค่า ANC ต่ำสุดของผู้ป่วย $8.93 \times 10^9/L$ ลดลงเหลือ $0.2 \times 10^9/L$ เกิดภาวะ severe neutropenia และผู้ป่วยมีไข้ร่วมด้วยเกิด febrile neutropenia แพทย์พิจารณาให้ broad-spectrum antibiotics เพื่อการรักษา แพทย์ประเมิน Naranjo adverse drug reaction จากยา levetiracetam พบความสัมพันธ์น่าจะใช่ (probable) แพทย์จึงหยุดยาและเปลี่ยนยาเป็น Phenytoin จากนั้น 2-3 วัน ค่า ANC กลับสู่ค่าปกติ ดังตารางที่ 7

มีข้อมูลจากรายงานของ The Food and Drug Administration (FDA)²² ผู้ป่วย 5,633 คนที่ได้รับยา Levetiracetam มี 77 คน (ร้อยละ 1.37) เกิด neutropenia ส่วนใหญ่เกิดอาการตั้งแต่วันที่เริ่มยา (ร้อยละ 80.95) และภายใน 1-6 เดือน (ร้อยละ 19.05) เกิดในเพศชาย (ร้อยละ 55.59) และในเพศหญิง (ร้อยละ 44.21) โดยส่วนมากเกิดกับผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไปและมีความรุนแรงระดับปานกลาง (moderate)

สำหรับผู้ป่วยกรณีศึกษารายนี้ ผู้ป่วยมีอาการชัก แพทย์สั่งจ่ายยา Levetiracetam IV 250mg ทุก 12 ชั่วโมง (40 MKDay), BW 12 kg ครั้งแรกเมื่อวันที่ 22 พ.ค. ขณะนั้นค่า ANC $3.79 \times 10^9/L$ จากนั้นวันที่ 31 พ.ค. แพทย์ปรับขนาดยาขึ้นเป็น Levetiracetam IV 360mg ทุก 12 ชั่วโมง (60 MKDay) ต่อมาผู้ป่วยเริ่มเกิดภาวะ neutropenia ครั้งแรกเมื่อวันที่ 13 มิ.ย. ค่า ANC $0.51 \times 10^9/L$ และลดลงไปต่ำสุด ในวันที่ 15 มิ.ย. ANC $0.04 \times 10^9/L$ เกิดภาวะ severe neutropenia ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อย อ่อนเพลีย และมีไข้สูง T $38.5^{\circ}C$ ภายหลังจากวันที่ 20 มิ.ย. แพทย์ปรับลดขนาดยาลง เหลือ Levetiracetam IV 180mg ทุก 12 ชั่วโมง (30 MKDay) ค่า ANC ของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น วันที่ 21 มิ.ย. ANC $0.12 \times 10^9/L$ และวันที่ 22 มิ.ย. ANC $0.2 \times 10^9/L$ ต่อมาวันที่ 24 มิ.ย. แพทย์พิจารณาหยุดยา จากนั้นตรวจพบค่า ANC เพิ่มขึ้นตามลำดับจนกลับสู่ค่าปกติ และอาการเหนื่อย อ่อนเพลียของผู้ป่วยดีขึ้น ซึ่งค่า ANC ของผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มหรือลดขนาดยา Levetiracetam ตามภาพที่ 4 โดยผู้ป่วยรายนี้เกิด neutropenia ภายหลังจากได้รับยา Levetiracetam เป็นเวลา 23 วัน จากการพิจารณาสาเหตุอื่น เช่น ยาร่วมของผู้ป่วย ยา Meropenem ที่ใช้ร่วมกันมีอุบัติการณ์การเกิด neutropenia ได้ ภายหลังจากให้ยา Meropenem ต่อ พบว่า ค่า ANC ไม่สัมพันธ์กับยา Meropenem จึงไม่สงสัยจากยา Meropenem รวมทั้งโรคประจำตัวของผู้ป่วยไม่ส่งผลต่อภาวะ neutropenia สรุปแพทย์วินิจฉัย Levetiracetam induced neutropenia

ผลการประเมินระดับความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับยาที่สงสัยโดยใช้ Naranjo 's algorithm พบความสัมพันธ์ของยา Levetiracetam และ drug-induced neutropenia คือ น่าจะใช่ (probable) ตามภาพที่ 5 การให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยรายนี้คือ ออกบัตรเตือนเรื่องผลข้างเคียง neutropenia จากการให้ยา Levetiracetam และบันทึกประวัติในระบบของโรงพยาบาล



ภาพที่ 4 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า absolute neutrophil count (ANC x10⁹/L) กับวันที่ได้รับยา Levetiracetam ของผู้ป่วยกรณีศึกษา

ตารางที่ 7 ข้อมูลรายงานยา Levetiracetam เห็นยวนำให้เกิดภาวะ neutropenia

| ชื่อผู้เขียน/ปี | ผู้ป่วย (อายุ เพศ) | โรคที่เป็น | อาการ ที่เริ่มยา Levetiracetam | ขนาดยาต่อ วัน | ระยะเวลา การเกิด | ค่า ANC baseline (x10 ⁹ /L) | ค่า ANC วันที่เกิดอาการ (x10 ⁹ /L) | การจัดการ | ระยะเวลา ที่ ANC กลับสู่ค่าปกติ |
|---|--------------------|------------------------|--------------------------------|--|------------------|--|---|--|---------------------------------|
| Teresa Taberner Bonastre และคณะ/ 2014 | ชาย 58 ปี | Brain injury | Partial seizure | กิน 500 mg bid | 2-3 เดือน | * | 0.17 | หยุดยา Levetiracetam เปลี่ยนยาเป็น valproic acid | ประมาณ 1 เดือน |
| Kristen Bunnell and Francesco Pucci/ 2013 | ชาย 52 ปี | Traumatic brain injury | Post-traumatic seizure | IV 1,000 mg loading dose and 500 mg bid maintenance dose | 3 วัน | 8.93 | 0.2 | หยุดยา Levetiracetam เปลี่ยนยาเป็น Phenytoin และเนื่องจากผู้ป่วยมีอาการ febrile neutropenia จึงให้ broad-spectrum antibiotics ร่วมด้วย | 2-3 วัน |

*ไม่มีข้อมูลรายงาน

| คำถาม | ใช่ | ไม่ใช่ | ไม่ทราบ | ผล |
|---|-----|--------|---------|----------|
| 1. เคยมีสรุปหรือรายงานการปฏิกริยานี้มาแล้วหรือไม่ | +1 | 0 | 0 | +1 |
| 2. อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นภายหลังจากได้รับยาที่คิดว่าเป็นสาเหตุหรือไม่ | +2 | -1 | 0 | +2 |
| 3. อาการไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าว หรือเมื่อให้ยาต้านที่จำเพาะเจาะจง (specific antagonist) หรือไม่ | +1 | 0 | 0 | +1 |
| 4. อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีกเมื่อเริ่มให้ยาใหม่หรือไม่ | +2 | -1 | 0 | 0 |
| 5. ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือจากยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่ | -1 | +2 | 0 | +2 |
| 6. ปฏิกริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อให้ยาหยุดหรือไม่ | -1 | +1 | 0 | 0 |
| 7. สามารถตรวจวัดปริมาณยาได้ในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่ | +1 | 0 | 0 | 0 |
| 8. ปฏิกริยารุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรงลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่ | +1 | 0 | 0 | +1 |
| 9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกริยาที่เหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อน ในการได้รับยาครั้งก่อนๆ หรือไม่ | +1 | 0 | 0 | 0 |
| 10. อาการไม่พึงประสงค์นี้ได้รับการยืนยันโดยหลักฐานที่เป็นรูปธรรม (objective evidence) หรือไม่ | +1 | 0 | 0 | 0 |
| รวมคะแนน | | | | 7 |

การประเมินความเป็นไปได้สรุปได้ดังนี้

| | | |
|----------------------------|----------|------------|
| คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 5 | Definite | ชี้แนะ |
| คะแนนเท่ากับ 5-8 | Probable | น่าจะใช่ |
| คะแนนเท่ากับ 1-4 | Possible | อาจจะใช่ |
| คะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 | Doubtful | น่าจะสงสัย |

ภาพที่ 5 การประเมิน Naranjo 's algorithm สำหรับ Drug-induced neutropenia

สรุปผล

ภาวะ neutropenia เป็นภาวะที่รุนแรง โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคร่วม เนื่องจากเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะติดเชื้อแทรกซ้อน และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต ภาวะนี้เกิดได้จากหลายสาเหตุ ยกเว้นซักเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดได้ แม้ว่ายา Levetiracetam จะมีข้อมูลรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะนี้น้อย แต่สามารถเกิดขึ้นได้ หากแพทย์ไม่คำนึงถึงสาเหตุจากยานี้ และผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาอย่างรวดเร็ว อาจจะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

การตระหนักและค้นหาสาเหตุการเกิด neutropenia เป็นปัจจัยสำคัญในการช่วยชีวิตผู้ป่วย หากสืบค้นวินิจฉัยสาเหตุและรักษาผู้ป่วยได้รวดเร็ว ผู้ป่วยจะมีอัตราการรอดชีวิตได้สูง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเภสัชกรพลอยลาภ เลิศวิภาภัทร หน่วยแพทย์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ที่ช่วยแนะนำและเพิ่มเติมข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

- Copelan E, Avalos B, Friend R. Assessment of neutropenia. BMJ Best Practice 2021;1-62.
- เอกรรัฐ รัฐฤทธิ์ธำรง. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ใหญ่ (Approach to neutropenia in adult). วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2561;28:281-7.
- Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis: a systematic review of case reports. Ann Intern Med 2007;146:657-5.
- Curtis BR. Drug-induced immune neutropenia / agranulocytosis. Immunohematology 2014;30:95-101.
- Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonche-motherapy drugs. Ann Intern Med 2007;146:657-65.
- Andres E, Mourot-Cottet R, Maloisel F, Severac F, Keller O, Vogel T, et al. Idiosyncratic drug-induced neutropenia & agranulocytosis. QJM 2017;110:299-305.
- Andrès E, Zimmer J, Mecili M, Weitten T, Alt M, Maloisel F. Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis. Expert Rev Hematol 2011;4:143-51.

8. Limvorapitak W, Khawcharoenporn T. Incidence, risk factors, and outcomes of febrile neutropenia in Thai hematologic malignancy patients receiving chemotherapy: a 6-year retrospective cohort study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:5945-50.
9. Bhatt V, Saleem A. Review: drug-induced neutropenia-- pathophysiology, clinical features, and management. *Ann Clin Lab Sci* 2004;34:131-7.
10. Curtis BR. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;187-93.
11. Andrès E, Maloisel F, Kurtz JE, Kaltenbach G, Alt M, Weber JC, et al. Modern management of non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis: a monocentric cohort study of 90 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2002;13:324-8.
12. Beauchesne MF, Shalansky SJ. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: a review of 118 patients treated with colony-stimulating factors. *Pharmacotherapy*. 1999;19:299-305.
13. Keppra®. package insert. Thailand: gsk; 2562.
14. Kumar A, Maini K, Kadian R. Levetiracetam [Internet]. *Statpearls*. 2021 [cited 2021 Oct 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499890/>.
15. Keppra dosage [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 2]. Available from: <https://www.drugs.com/dosage/keppra.html>.
16. Generali JA, Cada DJ. Levetiracetam: Rapid-Cycling Bipolar Disorder (Adults). *Hosp Pharm* 2009;44:390-1.
17. Kaminski RM, Gillard M, Klitgaard H. Targeting sv2a for discovery of antiepileptic drugs [Internet]. 2012 [cited 2021 Oct 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22787627/>.
18. ทิภาดา สามสีทอง. การใช้ยากลุ่ม sv2a antagonist สำหรับรักษาโรคลมชัก. *วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน*. 2561;14:16-29.
19. ทองแดง ฝูงใหญ่. กลไกการออกฤทธิ์ของยากันชัก (mechanisms of action of antiepileptic medications). In: กมรวรรณ กตัญญูวงศ์, editor. *Epilepsy digest*. กรุงเทพฯ: สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย; 2018:5-21.
20. Abou-Khalil B. Levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:507-23.
21. Levetiracetam adverse effects [Internet]. 1994-2021 [cited 2021 Oct 4]. Available from: <https://reference.medscape.com>.
22. Taberner Bonastre MT, Peralta Muñoz S, Boza FM, Gumà IPJ. Neutropenia secondary to exposure to levetiracetam. *Tumori* 2015;101:e145-6.
23. Bunnell K, Pucci F. Levetiracetam-induced neutropenia following traumatic brain injury. *Brain Inj* 2015;29:115-7.