

โรคลมชักเป็นโรคทางระบบประสาทที่พบบ่อย ความชุกประมาณร้อยละ 1 ของประชากร พบได้ทุกกลุ่มอายุ ซึ่งสาเหตุในแต่ละกลุ่มอายุมีความแตกต่างกัน โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) พบว่าเป็นสาเหตุของโรคลมชักที่พบบ่อยในผู้สูงอายุ ผู้ป่วย stroke มีโอกาสการเกิดอาการชักตามมาภายหลังสูงกว่าคนทั่วไป โดยโรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกในสมอง (intracerebral hemorrhage : ICH) พบภาวะชักหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้บ่อยกว่าโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด (ischemic stroke : IS) และผู้ป่วยที่มีอาการชักภายหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมองก็มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเท่ากับผู้ป่วยที่ไม่มีอาการชักร่วมด้วย ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยากันชัก (antiseizure medication : ASM หรือ antiepileptic drug : AED) ร่วมกับยาละลายลิ่มเลือด (anticoagulant) กรณีเป็นโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเหตุจากหัวใจ (cardioembolic stroke) เป็นที่ทราบกันดีว่าการใช้ยาทั้ง 2 ชนิดนี้ร่วมกัน มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาของยาได้สูง (drug-drug interaction: DDI) ซึ่งผลของ DDI นั้นจะทำให้เกิดการรักษาที่ไม่ได้ผลเพิ่มโอกาสการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำได้สูง และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น เลือดออกในสมองได้ จึงเป็นวัตถุประสงค์ของบทความนี้ ทบทวนความรู้ที่จำเป็นเกี่ยวกับการใช้ยากันชักและยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่พบร่วมกับอาการชัก

ระบาดวิทยาของการชักหลังโรคหลอดเลือดสมอง (post stroke seizure)

การศึกษาทางระบาดวิทยาของ post stroke seizures (PSS) และ epilepsy มีผลการศึกษาที่หลากหลาย โดยการศึกษา Seizures After Stroke Study (SASS) ซึ่งเป็น prospective multicenter study ใหญ่ที่สุด ในปี ค.ศ. 2000 พบ PSS ร้อยละ 8.9 (168 คน ใน 1,897 คน)

การศึกษาของ Labovitz และคณะในปี ค.ศ. 2001 พบว่า early onset seizure เกิดขึ้นร้อยละ 4.1 การศึกษาของ So และคณะในปี ค.ศ. 1996 พบว่า early onset seizure เกิดขึ้นร้อยละ 6 และ late onset seizure เกิดขึ้นร้อยละ 5

ใช้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่พบร่วมกับอาการชัก

สมศักดิ์ เกียมเก่า

สมศักดิ์ เกียมเก่า

อนุสาขาศัลยกรรมประสาท ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
กลุ่มวิจัยโรคสมองซีกและระบบประสาท ภาควิชาอายุรศาสตร์

ผู้รับผิดชอบบทความ:

สมศักดิ์ เกียมเก่า

อนุสาขาศัลยกรรมประสาท ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
กลุ่มวิจัยโรคสมองซีกและระบบประสาท ภาควิชาอายุรศาสตร์

การศึกษาของ Gupta และคณะในปี ค.ศ. 1988 พบว่า early onset seizure (≤ 2 สัปดาห์) เกิดขึ้นร้อยละ 33 และ late onset seizure เกิดขึ้นร้อยละ 67

ความหมายของ early onset seizure ส่วนใหญ่ให้ความหมายว่าเกิดภายใน 2 สัปดาห์ หลังจากที่มี onset ของ stroke บางการศึกษาใช้ระยะเวลา 1 สัปดาห์ ถ้า seizure เกิดหลัง 2 สัปดาห์ จัดเป็น late onset seizure

สรุปความชุกของ early onset seizure อยู่ในช่วงที่กว้าง คือ ตั้งแต่ร้อยละ 2-33 และความถี่ของ late onset seizure อยู่ในช่วงร้อยละ 3-67

ปัจจัยทำนายการชักหลังโรคหลอดเลือดสมอง

การศึกษาเกี่ยวกับการทำนายการเกิด PSS ได้แก่ stroke subtype , stroke location และ stroke severity จากการศึกษาของ Zhang C ได้สรุปเกี่ยวกับปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการเกิด early และ late onset seizure ดังนี้

Early onset seizure มีปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

1. เพศ พบว่าไม่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดอาการชัก เพศชายต่อหญิง ร้อยละ 5.5 ต่อ 4.9 OR 1.07, 95% CI 0.85-1.35, $p = 0.54$

2. รอยโรคบริเวณ cortex พบ OR 2.59, 95% CI 1.5-4.48, $p < 0.01$

3. ชนิดของ stroke พบว่า ICH มี OR 1.88, 95% CI 1.43-2.47, $p < 0.01$ ยังพบว่ากรณีเป็น cerebral infarction with hemorrhagic transformation มี OR 3.28, 95% CI 2.09-5.16

4. ความรุนแรงของ stroke พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่า NIHSS สูงกว่ามีโอกาสเกิดอาการชักได้สูงกว่า ค่า OR 3.10, 95% CI 2.00-4.81, $p < 0.01$

Late onset seizure มีปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

1. เพศ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างเพศชายและหญิง ร้อยละ 6.7 เท่ากัน OR 0.99, 95% CI 0.83-1.17, $p = 0.88$

2. รอยโรคบริเวณ cortex พบ OR 2.35, 95% CI 1.87-2.94, $p < 0.01$

3. ชนิดของ stroke พบว่า ICH มีแนวโน้มที่จะเกิดการชักได้บ่อยกว่า IS มีค่า OR 1.43, 95% CI 1.19-1.71, $p < 0.01$

4. ความรุนแรงของ stroke พบว่ากรณีมีค่า NIHSS ที่สูง มีค่า OR 5.72, 95% CI 4.23-7.22, $p < 0.01$

การศึกษาผู้ป่วย IS ของ middle cerebral artery ที่มีรอยโรคขนาดใหญ่และได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด decompressive craniectomy พบว่ามีโอกาสการเกิดอาการชักได้สูงถึงร้อยละ 47.5 และเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 16

ผลที่เกิดตามมาหลังเกิดการชักหลังโรคหลอดเลือดสมอง

การศึกษาของ Shinton เป็น prospective cohort พบอัตราการตายสูงใน 48 ชั่วโมงแรก คือ ร้อยละ 30.8 เทียบกับร้อยละ 7.4 ($P < 0.001$) การศึกษาของ Arboix A พบว่า early seizure สัมพันธ์กับอัตราการตายที่เพิ่มขึ้นในโรงพยาบาล และการศึกษาของ SASS พบว่า ถ้ามีการชักหลังจาก 30 วัน และ 1 ปี จะเพิ่มอัตราการตาย

การศึกษาของ Li Z และคณะในผู้ป่วย intracerebral hemorrhage ที่เกิดอาการชัก พบว่ามีผลการรักษาที่ไม่ดีเมื่อประเมินที่ 3, 6 และ 12 เดือน การเสียชีวิตก็สูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการชัก มีผลแทรกซ้อนเกิดขึ้นระหว่างนอนรักษาในโรงพยาบาล ได้แก่ การเกิดภาวะ atrial fibrillation (AF), pneumonia และการทำกายภาพบำบัดที่ต่ำกว่า และการรักษาใช้เวลานานกว่ากลุ่มที่ไม่อาการชักเกิดขึ้น เช่นเดียวกับการศึกษาของ Pezzini A และคณะ

อาการ และอาการแสดง

การศึกษาของ Giroud M และคณะ ในปี ค.ศ. 1994 เกี่ยวกับ early onset seizures พบว่าชนิดของการชักที่พบบ่อยสุด คือ simple partial seizures (ร้อยละ 61) รองลงมาคือ secondarily generalized seizures (ร้อยละ 28) การศึกษาอื่นๆ พบว่า early onset seizure มักเป็น partial seizure ขณะที่ late onset seizures มักเป็น secondarily generalized seizures การศึกษาของ Velioglu S และคณะ เกี่ยวกับ status epilepticus after stroke พบว่า status epilepticus (SE) พบประมาณร้อยละ 9 และสัมพันธ์กับ functional disability ที่รุนแรงมาก

การรักษาภาวะชักหลังโรคหลอดเลือดสมอง

Observational studies หลายการศึกษาพบว่า isolated early post stroke seizures หลังจาก IS ไม่ต้องการการรักษา หรือสามารถควบคุมได้อย่างง่ายดายด้วยยากันชักเพียงตัวเดียว มีการศึกษา prospective cohort เกี่ยวกับการใช้ gabapentin เป็น monotherapy ในผู้ป่วย first หรือ late post stroke seizures พบว่าร้อยละ 81 สามารถควบคุมอาการชักได้ดี และไม่มี seizure recurrence หลังจาก 30 เดือน แต่เนื่องจากการศึกษานี้ไม่มีกลุ่มควบคุมจึงไม่สามารถประเมินเปรียบเทียบกับยากันชักอื่นๆได้

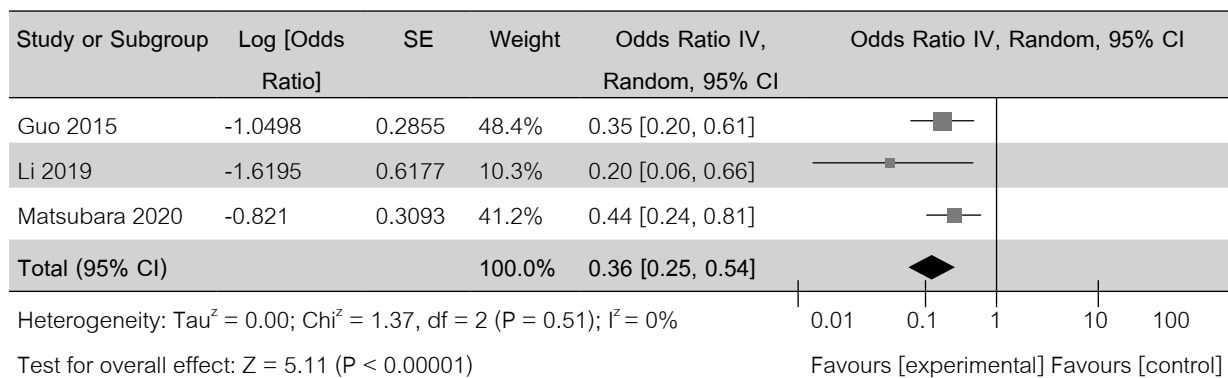
Van Tuijl JH ได้ศึกษาถึงการใช้ยากันชัก levetiracetam 1500 มก. ตั้งแต่เริ่มมีอาการของโรค stroke อย่างช้าไม่เกิน 7 วันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ เทียบกับยาหลอก เพื่อป้องกันการเกิดอาการชักตามมา พบว่าการเกิดอาการชักตามหลังการเกิด stroke ทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ดังนั้นแนวคิดที่เชื่อว่ายา levetiracetam มีฤทธิ์เป็น neuroprotective ในกรณี PSS นั้นยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ

Huang YH และคณะ ได้ศึกษาผู้ป่วย PSS ในประเทศไต้หวันจำนวน 3622 คน โดยเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยยากันชัก phenytoin, carbamazepine, sodium valproate และยากันชักรุ่นใหม่ พบว่ายากันชัก sodium valproate และยากันชักรุ่นใหม่ให้ผลการรักษาดีกว่าในด้านจำนวนครั้งการมารับบริการที่ห้องฉุกเฉิน และการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแบบผู้ป่วยใน การศึกษาในประเทศเยอรมันในผู้ป่วย PSS จำนวน 207 คน พบว่าการใช้ยากันชักรุ่นใหม่ที่มีออกฤทธิ์เป็นแบบ slow inactivation of sodium channels ได้แก่ lacosamide และ eslicarbamazepine ได้ผลดีในการควบคุมอาการชัก ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น จำนวนผู้ป่วยรวม 327 คน

การใช้ยา statin ในผู้ป่วย stroke สามารถป้องกันการเกิด PSS ได้

จากการศึกษาแบบ systematic review พบว่าการให้ยา statin ภายหลังจากผู้ป่วยเกิด stroke สามารถป้องกันและลดโอกาสการเกิด PSS ได้ ดังภาพที่ 1

ภาพที่ 1 ผลของการใช้ statin ผู้ป่วย acute stroke ลดโอกาสการเกิด PSS



ยากันชัก (antiseizure medication: ASM) ในผู้ป่วย stroke

กรณีผู้ป่วย acute stroke เกิด PSS มีความจำเป็นต้องให้การรักษาด้วย ASM ซึ่งผู้ป่วย acute stroke นั้นมี

โรคร่วม จำเป็นต้องให้ยารักษาหลายชนิด ซึ่งยาเหล่านั้นอาจเกิดอันตรกิริยากับยา ASM ได้ง่าย แพทย์จึงจำเป็นต้องทราบ pharmacokinetic ของ ASM ดังตารางที่ 1 และ 2

ตารางที่ 1 Pharmacokinetic ของยากันชัก

Antiepileptic drug (AED)	Linear kinetics	Nonlinear kinetics	Plasma protein binding (%)	Elimination half-life (h)		
				Coadministered with a non-inter-acting drug	Coadministered with an AED cytochrome P450 inducer	Coadministered with an AED cytochrome P450 inhibitor
First-generation AEDs						
Carbamazepine		Yes ^a	75	16-24	9-10	A
Clobazam	Yes		85	10-58	<10-58	A
Clonazepam	Yes		85	19-40	<19-40	A
Diazepam	Yes		98	24-48	16-32	A
Ethosuximide	Yes		0	40-60	34-56	A
Phenobarbitone	Yes		50	80-100	80-100	>80-100
Phenytoin		Yes ^b	90	7-42 ^f	<7-42	>7-42
Primidone	Yes		25	8-12	3-11	A
Valproate		Yes ^c	90	8-18	2-12	A
Second-generation AEDs						
Felbamate	Yes		25	13-23	14	A
Gabapentin		Yes ^d	0	5-9	-	-
Lamotrigine	Yes		56	22-38	14-15 ^g	70 ^h
Levetiracetam	Yes		0	6-8	-	-
Oxcarbazepine ^e	Yes		40	5-30	6-19	5-28
Tiagabine	Yes		98	5-8	2-5	A
Topiramate	Yes		15	19-25	9-12	A
Vigabatrin	Yes		0	5-7	4-6	A
Zonisamine		Yes ^b	60	57-68	27-37	-

A, Half-life values have not been formally investigated, but plasma levels would be expected to be increased during combination therapy; -, no data available, but an effect is not expected; AED, antiepileptic drug.

^aDue to autoinduction.

^bDue to saturation of metabolism.

^cDue to saturation of plasma protein binding.

^dDue to saturation of gastrointestinal absorption.

^eRefers to MHD metabolite table 3.

^fDose or plasma concentration dependent.

^gGlucuronidation induced.

^hGlucuronidation inhibited.

ตารางที่ 2 Pharmacokinetic ยากันชัก

Antiepileptic drug (AED)	Undergo renal elimination	Undergo metabolic transformation	Affects drug-metabolizing enzymes	Does not affect drug-metabolizing enzymes	Associated with AED interactions	Not associated with AED interactions
First-generation AEDs						
Carbamazepine		Yes	Yes		Yes	
Clobazam		Yes		Yes	Yes	
Clonazepam		Yes		Yes	Yes	
Diazepam		Yes		Yes	Yes	
Ethosuximide		Yes			Yes	
Phenobarbitone	Yes	Yes	Yes		Yes	
Phenytoin		Yes	Yes		Yes	
Primidone	Yes	Yes	Yes		Yes	
Valproate		Yes	Yes		Yes	
Second-generation AEDs						
Felbamate	Yes	Yes	Yes		Yes	
Gabapentin	Yes			Yes		Yes
Lamotrigine		Yes ^a		Yes	Yes	
Levetiracetam		Yes ^b		Yes		Yes
Oxcarbazepine	Yes	Yes	Yes		Yes	
Tiagabine		Yes		Yes	Yes	
Topiramate	Yes	Yes	Yes		Yes	
Vigabatrin	Yes			Yes	Yes	
Zonisamine	Yes	Yes	Yes		Yes	

^aRefers to the glucuronide metabolite of lamotrigine.

^bIndicates that metabolism is nonhepatic.

และต้องทราบถึง metabolism ของยากันชัก ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 อัตราการยาของยากลุ่มที่เกี่ยวกับ cytochrome P450

AED	Metabolism	CYP1A2	CYP2A6	CYP2B	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2E1	CYP3A4
Cytochrome P450 isoenzyme associated with AED metabolism									
First-generation AEDs									
Carbamazepine	Cytochrome P450	Substrate	NA	NA	Substrate	Inducer	Inducer?	NA	Substrate
Globazam	Cytochrome P450	Inducer	-	-	-	-	Inhibitor?	-	Inducer
Clonazepam	Cytochrome P450	-	-	-	-	-	-	-	-
Diazepam	Cytochrome P450	-	-	-	-	-	-	-	Substrate
Ethosuximide	Cytochrome P450	-	-	Substrate?	-	-	Substrate	-	Substrate
Phenobarbitone	Cytochrome P450	Inducer	-	Inducer	Inducer	Substrate?	Substrate?	Substrate	Inducer
Phenytoin	Cytochrome P450	Inducer	NA	Inducer	Substrate	Inducer	Inducer	NA	Inducer
Primidone	Cytochrome P450	Inducer	-	Inducer	Inducer	Substrate?	Inducer	Substrate	Inducer
Valproate	Cytochrome P450, (UGT), β -oxidation	NA	Substrate	-	-	Inducer	Inducer	NA	Substrate?
Second-generation AEDs									
Felbamate	Cytochrome P450	-	NA	-	-	-	Inhibitor	Substrate	Substrate
Gabapentin	Not metabolized	-	-	-	-	-	-	-	Inducer
Lamotrigine	Glucuronidation (UGT)	-	-	-	-	-	-	-	-
Levetiracetam	Nonhepatic hydrolysis	NA	NA	-	-	NA	NA	NA	NA
Oxcarbazepine	Glucuronidation of MHD (UGT) and limited cytochrome P450 metabolism of MHD	-	-	-	-	-	Inhibitor	-	Inducer
Tiagabine	Cytochrome P450	-	-	-	-	-	-	-	Substrate
Topiramate	Cytochrome P450, glucuronidation (UGT)	NA	NA	NA	NA	NA	Inhibitor	NA	NA
Vigabatrin	Not metabolized	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Zonisamide	Primarily cytochrome P450	NA	NA	-	-	NA	NA	NA	Substrate

NA, not affected; -, no data available; MHD, 10, 11-dihydro-10-hydroxy-5H-dineno[*b*,*f*]azepine-5-carboxamide (the primary pharmacologically active metabolite of oxcarbazepine); AED, anti-epileptic drug; UGD, uridine diphosphate glucuronosyl transferase.

ยาที่ใช้รักษาโรคร่วมในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีอันตรกิริยากับ ASM ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ยารักษาโรคร่วมที่พบในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองมีอันตรกริยากับ ASM

Drugs (dosage)	Affected drugs	Influence	Pharmacodynamic effects
Losartan (50 mg)	GBP	Convulsive threshold for GBP↑	Synergism
Aliskiren (75 mg)	CZP , VPA	Anticonvulsant effects of ASMs↑	Synergism
Amlodipine (5/10 mg)	PGB	Anticonvulsant effects of PGB↑	Synergism
Hydrochlorothiazide (50mg)	CBZ	Anticonvulsant effects of CBZ↑	Synergism
	PHT, VPA, PB, OXC, LTG, TPM	NI	NI
Pioglitazone (5 mg)	TPM	NI	NI
Metformin (1000 mg)	TPM	TPM exposure↓	Antagonism
Amlodipine (5/10 mg)	LTG	Anticonvulsant effects of LTG↑	Synergism
Diltiazem (10 mg)	LTG	Anticonvulsant effects of LTG↑	Synergism
Verapamil (20 mg)	LTG	Anticonvulsant effects of LTG↑	Synergism
Amlodipine (10 mg)	Ethosuximide	Anticonvulsant effects of ethosuximide↑	Synergism
Amlodipine (10 mg)	VPA	Anticonvulsant effects of valproate magnesium↑	Synergism
Amlodipine (10 mg)	PB	Anticonvulsant effects of PB↑	Synergism
Diltiazem (180-360 mg)	CBZ	Concentration of CBZ↑	Synergism
Verapamil (240-360 mg)	CBZ	Concentration of CBZ↑	Synergism
Zofenopril (15 mg)	CBZ , VPA , GBP , LTG , TPM , DZP , FBM , PB , PHT	Anticonvulsant effect of ASMs↑	Synergism
		NI	NI
Enalapril (30 mg)	greatest: CBZ , VPA , LTG , TPM less: PHT , FBM , GBP least: DZP , PB	Anticonvulsant effect of ASMs↑	Synergism
Captopril (50 mg)	CBZ , LTG , PHT , VPA , PB , OXC , Topiramate	Anticonvulsant effect of ASMs↑ NI	Synergism NI
Captopril (25 mg)	CBZ LTG	Anticonvulsant effect of ASMs↑	
Enalapril (30 mg)	VPA CBZ , PHT , PB	The protective action of VPA↑ NI	Synergism NI
Cilazapril (20 mg)	VPA , CBZ , PHT , PB	NI	NI
Simvastatin (10 mg)	CBZ , DZP , FBM , GBP , LTG , PB , PHT , TPM , VPA	Antiseizure effect of ASMs↑	Synergism
Lovastatin (20 mg)	greatest: CBZ , LTG , TPM , VPA less: DZP , FBM least: GPB , LEV , OXC , PHT , PB	Anticonvulsant effect of ASMs↑	Synergism
Atorvastatin (25 mg)	CBZ , DZP , FBM , GBP , LTG , TPM , VPA	Anticonvulsant effect of ASMs↑	Synergism
Captopril (25 mg)	LEV greatest: LTG , VPA , CBZ less: DZP , PB	Anticonvulsant effect of ASMs↑ Anticonvulsant effect of ASMs↑	Synergism Synergism
Fosinopril (10 mg)	greatest: CBZ , FBM , GBP , LTG , TPM , VPA , DZP , PB , PHT	Anticonvulsant effect of ASMs↑	Synergism
		NI	NI

การรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดเหตุจากหัวใจ (cardioembolic stroke)

เพื่อป้องกันการเป็นซ้ำโดยการให้ยาละลายลิ่มเลือดกลุ่ม direct oral anticoagulant (DOAC) พบว่ามีอันตรกริยากับยาต่างๆ ได้ โดยเฉพาะ ASM ได้บ่อย ดังตารางที่ 5 และภาพที่ 2

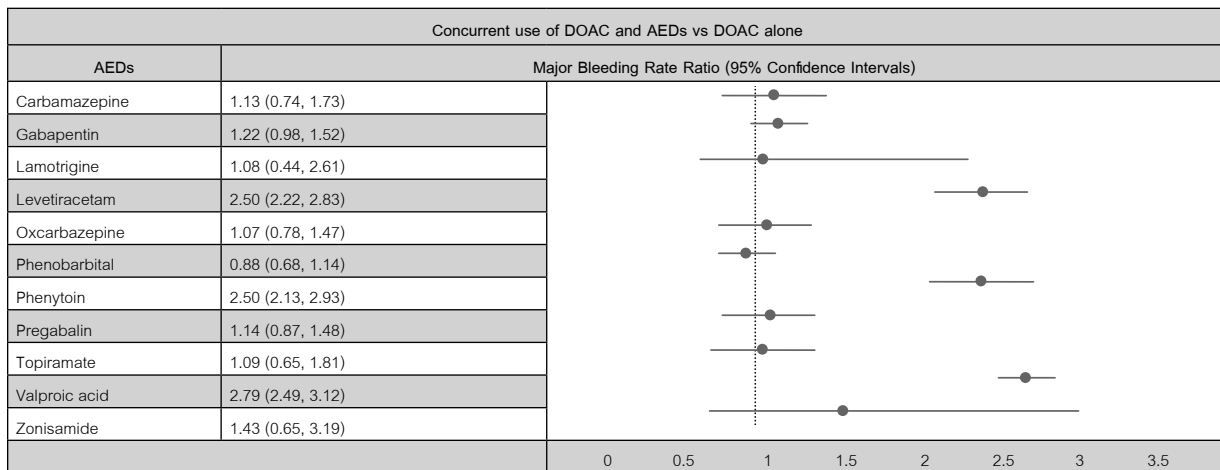
ตารางที่ 5 โภกาสเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่ใช้ยา DOAC ร่วมและไม่ร่วมกับยากลันชัก

Concurrent anti-epileptic medication	Person-quarters with DOAC use	Number of bleeding events	Crude major bleeding incidence rate (95% CI) per 1000 person-years	Adjusted incidence rate per 1000 person-years ^a	Adjusted incidence rate difference (95% CI) per 1000 person-years ^a	Adjusted rate ratio (95% CI) ^a
Carbamazepine						
With	1530	21	56.04 (36.74-85.49)	55.65 (36.49-84.88)	6.47 (-17.06-30.01)	1.13 (0.74-1.73)
Without ^b	730 193	8525	47.16 (46.07-48.28)	49.18 (47.74-50.65)		1
Gabapentin						
With	6227	108	68.75 (55.06-85.85)	69.74 (56.04-86.78)	12.76 (-2.53-28.05)	1.22 (0.98-1.52)
Without ^b	725 496	8438	46.99 (45.90-48.10)	56.98 (55.32-58.69)		1
Lamotrigine						
With	463	6	50.11 (20.03-125.31)	51.36 (21.24-124.22)	3.64 (-41.76-49.04)	1.08 (0.44-2.61)
Without ^b	731 260	8540	47.18 (46.09-48.29)	47.72 (45.37-50.20)		1
Levetiracetam						
With	10 592	340	131.3 (116.95-147.42)	132.96 (118.54-149.15)	79.88 (64.47-95.30)	2.5 (2.22-2.83)
Without ^b	721 131	8206	45.95 (44.87-47.05)	53.08 (50.96-55.30)		1
Oxcarbazepine						
With	2761	38	55.9 (40.80-76.58)	55.95 (40.89-76.55)	3.77 (-13.85-21.39)	1.07 (0.78-1.47)
Without ^b	728 962	8508	47.15 (46.06-48.26)	52.18 (50.52-53.90)		1
Phenobarbital						
With	5702	60	42.09 (32.61-54.34)	42.25 (32.74-54.52)	-5.55 (-16.37-5.27)	0.88 (0.68-1.14)
Without ^b	726 021	8486	47.22 (46.13-48.34)	47.8 (46.52-49.11)		1
Phenytoin						
With	5190	171	134.78 (115.20-157.68)	135.83 (116.23-158.72)	81.4 (60.14-102.66)	2.5 (2.13-2.93)
Without ^b	726 533	8375	46.55 (45.47-47.66)	54.43 (52.35-56.59)		1
Pregabalin						
With	4324	67	61.03 (46.67-79.80)	62.71 (48.27-81.49)	7.59 (-8.92-24.10)	1.14 (0.87-1.48)
Without ^b	727 399	8479	47.1 (46.01-48.21)	55.12 (53.40-56.91)		1
Topiramate						
With	1110	15	55.16 (33.08-91.97)	54.83 (33.02-91.04)	4.4 (-23.47-32.26)	1.09 (0.65-1.81)
Without ^b	730 613	8531	47.17 (46.08-48.28)	50.43 (48.68-52.24)		1
Valproic acid						
With	10 848	401	151.3 (136.30-167.96)	153.49 (138.40-170.23)	98.43 (82.37-114.49)	2.79 (2.49-3.12)
Without ^b	720 875	8145	45.62 (44.54-46.72)	55.06 (52.77-57.45)		1
Zonisamide						
With	336	6	72.83 (32.63-162.56)	72.24 (32.58-160.19)	21.87 (-35.74-79.47)	1.43 (0.65-3.19)
Without ^b	731 387	8540	47.17 (46.08-48.28)	50.38 (47.71-53.19)		1

^aAdjusted by inverse probability of treatment weighting using the propensity score (sex, age, medical utilization, chronic kidney disease stage, anaemia, myocardial infarction, congestive heart failure, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, dementia, chronic pulmonary disease, rheumatic disease, mild liver disease, moderate or severe liver disease, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass surgery, transient ischemic attack, hypertension, aspirin, clopidogrel, ticagrelor, warfarin, glucocorticoids, insulin, lipid-lowering agents, hypoglycaemic agents, antihypertensive, non-steroid anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, residence, income level, and occupation).

^bWithout indicates DOAC alone.

ภาพที่ 2 โอกาสเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ใช้ยา DOAC ร่วมกับยากันชัก (AEDs)



อันตรกิริยาระหว่าง ASM และ DOAC ดังตารางที่ 6 ดังนั้นการพิจารณาเลือกใช้ ASM ที่ปลอดภัยได้แก่ ASM กลุ่มใหม่ ได้แก่ pregabalin, zonisamide, brivaracetam, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, ethosuximide

ตารางที่ 6 ยากันชักที่มี drug-drug interaction กับยากลุ่ม DOAC

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%)
Drug					
Oxcarbazepine	CYP3A4 induction; P-gp competition				
Phenobarbital	Strong CYP3A4/possible P-gp induction		SmPc	SmPc	SmPc
Phenytoin	Strong CYP3A4/P-gp induction; P-gp competition	SmPc	SmPc	SmPc	SmPc
Pregabalin	-	No relevant interaction known/assumed			
Topiramate	CYP3A4 induction; CYP3A4 competition				
Valproic acid	CYP3A4/P-gp induction/inhibition				
Zonisamide	CYP3A4 competition; weak P-gp inhibition	No relevant interaction known/assumed (SmPc)			
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%)
Drug					
Brivaracetam	-	No relevant interaction known/assumed			
Carbamazepine	Strong CYP3A4 P-gp induction CYP3A4 competition	-29%	-50% (SmPc)	SmPc	SmPc
Ethosuximide	CYP3A4 competition	No relevant interaction known/assumed			
Gabapentin	-	No relevant interaction known/assumed			
Lacosamide	-	No relevant interaction known/assumed			
Lamotrigine	P-gp competition	No relevant interaction known/assumed			
Levetiracetam	P-gp induction; P-gp competition				

Colour coding is based on the respective NOAC SmPc (summary of product characteristics), drug interaction databases or export option.
 White (No) relevant drug-drug interaction anticipated
 Blue (dark) Contraindicated due to reduced NOAC plasma levels.
 Blue (light) Caution required, especially in case of polypharmacy or in the presence of > 2 light blue interactions due to reduced NOAC plasma levels.

ตารางที่ 7 การศึกษาที่พบว่ายากันชักมี drug-drug interaction กับยากลุ่ม DOAC

ASM	Presumed effect ^a	Reported effect on DOACs			
		Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
Established ASMs					
Carbamazepine	P-gp/CYP inducer (potent)	Decreased concentration (RS, CR) Treatment failure (RS)	Decreased concentration (RS, CS, CR) Treatment failure (RS, PC, CR)	Decreased concentration (RS, CS, CR) Treatment failure (RS, PC, No effect (CR) CR)	Decreased concentration (CS)
Phenobarbital	P-gp/CYP inducer (potent)	Decreased concentration (RS, CR)	Decreased concentration (RS, CS, CR) Treatment failure (CR)	Decreased concentration (RS, CR) Treatment failure (PC, CR)	NR
Phenytoin	P-gp/CYP inducer (potent)	Decreased concentration (RS, CR) Treatment failure (RS, CR)	Decreased concentration (RS, CS, CR) Treatment failure (RS, CR)	Decreased concentration (RS, CR) Treatment failure (RS, CR)	Treatment failure (RS) No effect (CS)
Primidone	P-gp/CYP inducer (potent)	Decreased concentration (RS)	Decreased concentration (RS, CS)	Decreased concentration (RS) Treatment failure (CR)	NR
Other ASMs					
Cenobamate	CYP3A4 inducer (moderate) CYP2C19 inhibitor (moderate)	NR	NR	NR	NR
Oxcarbazepine	CYP3A4 inducer (minor) CYP2C19 inhibitor (minor)	Decreased concentration (RS)	Decreased concentration (RS)	Decreased concentration (RS, CR) Treatment failure (CR)	NR
Topiramate	CYP3A4 inducer (minor) CYP2C19 inhibitor (minor)	NR	NR	Decreased concentration (CR) Treatment failure (CR)	NR
Brivaracetam	CYP2C19, epoxide Hydrolase inhibitor (minor)	NR	NR	NR	NR
Clobazam	CYP2D6 inhibitor (minor)	NR	NR	NR	NR
Eslicarbazepine acetate	CYP3A4 inducer (minor) ^b CYP2C19 inhibitor (minor)	NR	NR	NR	NR
Ethosuximide	NR	NR	NR	NR	NR
Felbamate	?	NR	NR	NR	NR
Gabapentin	No effect	NR	NR	NR	NR
Lacosamide	No effect	NR	NR	NR	NR
Lamotrigine	?	NR	NR	NR	NR
Levetiracetam	?	No effect on concentration (CS) or treatment failure (RS, CS) Treatment failure (RS, PC)	No effect on concentration (CS, CR) or treatment failure (RS, CS) Treatment failure (RS, PC)	No effect on concentration (CS) or treatment failure (RS, CS) Decreased concentration (RS, CS) Treatment failure (RS, PC, CR)	No effect on concentration (RS, CS) or treatment failure (RS, CS)
Perampanel	CYP3A4 inducer (minor)	NR	NR	NR	NR
Pregabalin	No effect	NR	NR	NR	NR
Rufinamide	CYP3A4 inducer (minor) CYP2E1 inhibitor (minor)	NR	NR	NR	NR
Stiripentol	?	NR	NR	NR	NR
Tiagabine	No effect	NR	NR	NR	NR
Valproic acid	?	No effect (RS, CS) Treatment failure (RS)	No effect (RS, CS) Treatment failure (RS, PC)	No effect (RS, CS) Increased concentration (CR) Decreased concentration (CR) Treatment failure (RS, CR)	No effect (RS, CS)
Vigabatrin	CYP2C9 inducer (minor)	NR	NR	NR	NR
Zonisamide	P-gp inhibitor (minor) ^c	NR	NR	NR	NR

ASMs antiseizure medications, CR case report, CS case series, CYP cytochrome P450, DOACs direct oral anticoagulants, PC prospective cohort,

P-gp P-glycoprotein, NR not reported, RS retrospective study, ? inconsistent/undetermined

^aPresumed effect as reported in the US Food and Drug Administration prescribing information

^bAs reported in the Electronic Medicines Compendium, UK

^cAs reported in the European Medicines Agency-European Public Assessment Report

ยาละลายลิ่มเลือดกลุ่ม vitamin K antagonist และ DOAC มีการใช้แตกต่างกันหรือไม่

การป้องกันการเป็นโรคหลอดเลือดสมองซ้ำที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจ (cardioembolic stroke) ต้องให้การรักษาด้วยยา warfarin และควบคุมค่า prothrombin time (PT) ให้มีค่า 2-3.5 inr ซึ่งมีผู้ป่วยเพียงจำนวนหนึ่งเท่านั้นที่สามารถควบคุมค่า PT ได้ตามเกณฑ์ที่ต้องการ เนื่องจากยา warfarin มีโอกาสเกิด drug – drug และ drug – food interaction สูง ส่งผลให้เกิดปัญหา warfarin overactivity ในปัจจุบันแพทย์จึงนิยมใช้ยาละลายลิ่มเลือดกลุ่ม DOAC มากยิ่งขึ้นในกรณีผู้ป่วย non-valvular AF ที่ไม่สามารถควบคุมค่า PT ให้ได้ตามเกณฑ์ที่ต้องการ หรือมีภาวะ warfarin overactivity แต่ก็มีผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งที่ไม่สามารถเข้าถึงการรักษาด้วยยากกลุ่ม DOAC ได้ เนื่องจากยานี้จัดเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ ส่งผลให้ผู้ป่วยสิทธิการรักษาบัตรทองและประกันสังคมต้องชำระค่ายาเอง ผู้เขียนมีความเห็นว่ายากกลุ่ม DOAC นี้ควรได้รับการพิจารณาให้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ เนื่องจากมีหลายการศึกษาพบว่ายากกลุ่ม DOAC ชื่อ apixaban นั้นมีความคุ้มค่ามากกว่าการใช้ยา warfarin

สรุป

ภาวะ PSS เป็นภาวะที่พบได้บ่อย การรักษาผู้ป่วยด้วยยากันชักในผู้ป่วย stroke นั้นต้องพิจารณาให้ดีกว่ากันชั้กับยาที่ผู้ป่วยใช้รักษาโรคร่วมนั้นจะต้องไม่มี drug – drug interaction ซึ่งการใช้ยาละลายลิ่มเลือด warfarin ในการ secondary prevention ผู้ป่วย cardioembolic stroke นั้น ถ้าผู้ป่วยมีภาวะ PSS ร่วมด้วยก็ต้องระมัดระวังการเกิด drug – drug interaction ได้ง่าย อาจส่งผลให้เกิดการควบคุมค่า PT ไม่ได้ระดับที่ต้องการ และเกิดภาวะ warfarin overactivity ได้บ่อย ดังนั้นผู้ป่วย cardioembolic stroke ที่เกิดจาก non-valvular AF บางส่วนต้องใช้ยาละลายลิ่มเลือดกลุ่ม DOAC ซึ่งมีความปลอดภัยมากกว่ายา warfarin อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้การใช้ยา DOAC และมีภาวะ PSS ร่วมด้วยก็ต้องเลือกยากันชักที่มีรายงานว่าไม่มี drug – drug interaction

กับยา DOAC และการเลือกใช้ยา DOAC ชนิดไหนนั้นก็ขึ้นกับข้อควรระวังของการใช้ยา DOAC ซึ่งจากการศึกษาถึงความคุ้มค่าของการใช้ยา DOAC เทียบกับยา warfarin พบว่ายากกลุ่ม DOAC ชื่อ apixaban มีความคุ้มค่าสุด

เอกสารอ้างอิง

1. Alvarez-Sabin J, Montaner J, Padró L, Molina CA, Rovira R, Codina A, et al. Gabapentin in late-onset post-stroke seizures. *Neurology* 2002;59:1991-3.
2. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000;57:16-22.
3. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:1769-75.
4. Candeloro M, Carlin S, Shapiro MJ, et al. Drug-drug interactions between direct oral anticoagulants and anticonvulsants and clinical outcomes: A systematic review. *Res Pract Thromb Haemost* 2023;7:e100137.
5. de Jong LA, Groeneveld J, Stevanovic J, et al. Cost-effectiveness of apixaban compared to other anticoagulants in patients with atrial fibrillation in the real-world and trial settings. *PLoS ONE* 2019;14: e0222658.
6. Fang J, Tuo M, Ouyang K, et al. Statin on post-stroke epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience* 2021; 83: 83-7.
7. Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, Rubino FA. Postinfarction seizures. A clinical study. *Stroke* 1988;19:1477-81.
8. Hallinen T, Soini E, Asseburg C, et al. Cost-effectiveness of apixaban versus other direct oral anticoagulants and warfarin in the prevention of thromboembolic complications among Finnish patients with non-valvular atrial fibrillation. *Clinico Economics and Outcomes Research* 2021;13 745–55.
9. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 2001;57:200-6.
10. Lamy C, Domigo V, Semah F, Arquizan C, Trystram D, Coste J, et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2003;60:400-4.
11. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, et al. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002;

- 43:365–85.
12. Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002;59:195-202.
 13. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996;46:350-5.
 14. Sterne JAC, Boudalia PN, Bryden PA, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment* 2017;21:1-438.
 15. Tanaka T, Fukuma K, Abe S, et al. Antiseizure medications for post-stroke epilepsy: A real-world prospective cohort study. *Brain Behav* 2021;11:e2330.
 16. Wang CL, Wu VCC, Chang KH, et al. Assessing major bleeding risk in atrial fibrillation patients concurrently taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Cardiovascular Pharmacotherapy* 2020; 6: 147–54.
 17. Winter Y, Uphaus T, Sandner K, et al. Efficacy and safety of antiseizure medication in post-stroke epilepsy. *Seizure* 2022; 100:109-14.