

รายงานการศึกษาระดับแอมโมเนียในเลือดในผู้ป่วย โรงพยาบาลศรีนครินทร์ที่ได้รับยา Valproic acid

จิรายุ ผือกพันธ์¹, สุภัสร สุบงกช², สมศักดิ์ เทียมเก่า³, พงศธร พหลภาคย์⁴,
รัชฎาพร สุนทรภาส⁵, เด่นพงศ์ พัฒนเศรษฐฐานนท์^{6*}

¹ เกสัชกร, โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ต.ในเมือง อ.เมืองขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002

² รองศาสตราจารย์, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ต.ในเมือง อ.เมืองขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002

³ ศาสตราจารย์, คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ต.ในเมือง อ.เมืองขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002

⁴ รองศาสตราจารย์, คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ต.ในเมือง อ.เมืองขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002

⁵ หัวหน้างานเภสัชกรรม, โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ต.ในเมือง อ.เมืองขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002

⁶ ผู้ช่วยศาสตราจารย์, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ต.ในเมือง อ.เมืองขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002

* ติดต่อผู้พิมพ์: ผศ.เด่นพงศ์ พัฒนเศรษฐฐานนท์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ต.ในเมือง อ.เมืองขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002

โทร. 099-4625987 อีเมล: Denpat@kku.ac.th

บทคัดย่อ

รายงานการศึกษาระดับแอมโมเนียในเลือดในผู้ป่วยโรงพยาบาลศรีนครินทร์ที่ได้รับยา Valproic acid

จิรายุ ผือกพันธ์¹, สุภัสร สุบงกช², สมศักดิ์ เทียมเก่า³, พงศธร พหลภาคย์⁴, รัชฎาพร สุนทรภาส⁵, เด่นพงศ์ พัฒนเศรษฐฐานนท์^{6*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2565; 18(1): 82-109

รับบทความ: 17 พฤศจิกายน 2564

แก้ไขบทความ: 2 กุมภาพันธ์ 2565

ตอบรับ: 24 กุมภาพันธ์ 2565

Valproic acid มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคลมชักและโรคทางจิตเวช แม้ว่า Valproic acid จะเป็นยาที่มีประสิทธิภาพ แต่ก็สามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบต่างๆ ของร่างกาย โดยเฉพาะระบบประสาทพบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยแต่มีความรุนแรงคือภาวะ Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy (VHE) ส่งผลให้เกิดความบกพร่องทางสติสัมปชัญญะหรืออาจรุนแรงถึงกับทำให้เกิดอาการชักได้ งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาระดับแอมโมเนียในพลาสมาในผู้ป่วยที่ใช้ Valproic acid และรวบรวมข้อมูลที่อาจบ่งชี้ถึงปัจจัยที่ส่งผลกระทบบต่อระดับแอมโมเนียในพลาสมาเพื่อเป็นแนวทางในการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ Valproic acid วิธีการดำเนินการวิจัย: การศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนาในผู้ป่วยทั้งหมดที่ใช้ Valproic acid ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ที่ได้รับการตรวจวัดระดับแอมโมเนียในพลาสมาอย่างน้อย 1 ครั้ง โดยศึกษาข้อมูลเวชระเบียน ได้แก่ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยา โรคร่วม และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิด วันที่ 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 โดยวิเคราะห์และนำเสนอข้อมูลในรูปแบบเชิงพรรณนา ผลการวิจัย: ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 13 ราย เป็นเพศหญิง 8 ราย เพศชาย 5 ราย มีอายุเฉลี่ย 40.08 ± 28.45 ปี ค่า BMI เฉลี่ย 19.50 ± 3.81 kg/m² และมีค่าเฉลี่ยของระดับแอมโมเนียในพลาสมา 81.87 ± 56.05 μ mol/L (33.6-222.3 μ mol/L) โดยมีผู้ป่วย 9 ราย (ร้อยละ 69.24) ที่มีภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง กล่าวคือ มีระดับแอมโมเนียในพลาสมามากกว่า 50 μ mol/L เป็นเพศหญิง 6 ราย (ร้อยละ 66.67) เพศชาย 3 ราย (ร้อยละ 33.33) พบข้อมูลผู้ป่วย 6 ราย (ร้อยละ 46.15) ที่มีค่าเฉลี่ยระดับยา Valproic acid แบบรวม 94.08 mg/L และระดับยา Valproic acid รูปอิสระในซีรัม 2 ราย (ร้อยละ 15.38) (15.97 และ 38.79 mg/L) พบว่าผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานของขนาดยา Valproic acid 1000 mg/day (120-2400 mg/day) หรือ 20.78 mg/kg/day (4.41-44.44 mg/kg/day) ซึ่งในผู้ป่วยที่เกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงส่วนใหญ่มีขนาดยามากกว่า 20 mg/kg/day สรุปผลการวิจัย: ในผู้ป่วยที่ใช้ Valproic acid มีข้อมูลที่อาจบ่งชี้ถึงปัจจัยที่ส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของระดับแอมโมเนียในพลาสมา คือ ขนาดยา Valproic acid การใช้ยาร่วมกับยากันชักชนิดอื่นและยาต้านอาการทางจิต ดังนั้นการเฝ้าระวังระดับแอมโมเนียในพลาสมาอาจมีประโยชน์ในการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้

คำสำคัญ: วาลโปรอิก แอซิด, ภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง, อาการไม่พึงประสงค์จากยา



Plasma Ammonia Level In Patients Receiving Valproic Acid At Srinagarind Hospital: A Case Series

Jirayu Phuekpan¹, Suphat Subongkot², Somsak Tiamkao³, Pongsatorn Paholpak⁴,
Ratchadaporn Soontornpas⁵, Denpong Patanasethanont^{6*}

¹ Pharmacist, Srinagarind hospital, Mueng Khon Kaen District, Khon Kaen, Thailand, 40002

² Associate Professor, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Mueng Khon Kaen District, Khon Kaen, Thailand, 40002

³ Professor, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Mueng Khon Kaen District, Khon Kaen, Thailand, 40002

⁴ Associate Professor, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Mueng Khon Kaen District, Khon Kaen, Thailand, 40002

⁵ Head of pharmacy, Pharmacy division, Srinagarind hospital, Mueng Khon Kaen District, Khon Kaen, Thailand, 40002

⁶ Assistant Professor, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Mueng Khon Kaen District, Khon Kaen, Thailand, 40002

***Corresponding authors:** Asst. Prof. Denpong Patanasethanont Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Mueng Khon Kaen District, Khon Kaen, Thailand, 40002 Tel. 099-4625987 E-mail: Denpat@kku.ac.th

Abstract

Plasma Ammonia Level In Patients Receiving Valproic Acid At Srinagarind Hospital: A Case Series

Jirayu Phuekpan¹, Suphat Subongkot², Somsak Tiamkao³, Pongsatorn Paholpak⁴, Ratchadaporn Soontornpas⁵, Denpong Patanasethanont^{6*}

IJPS, 2022; 18(1) : 82-109

Received: 17 November 2021

Revised: 2 February 2022

Accepted: 24 February 2022

Valproic acid, a widely used antiepileptic drug and antipsychotic drug, has a high efficacy. However, its side effects can occur in many organs, especially in the central nervous system and valproate-induced hyperammonemic encephalopathy (VHE) has been reported. This study aimed to examine plasma ammonia level and any information which might associate with factors affecting plasma ammonia level in patients with valproic acid therapy. **Methods:** A retrospective descriptive study was conducted in patients who received valproic acid therapy and had at least one plasma ammonia level in Srinagarind Hospital between 1st January and 31st December 2020. Patient demographic data, drug profile, underlying diseases, and side effects were collected. **Results:** The mean age of 13 patients (8 females, 5 males) was 40.08±28.45 years old with an average BMI 19.50±3.81 kg/m². Hyperammonemia was defined by using a cut point of plasma ammonia level higher than 50 μmol/L. The average plasma ammonia level was 81.87±56.05 μmol/L (33.6-222.3 μmol/L). Nine (69.24%) patients had hyperammonemia (6 females, 3 males). Total valproic acid level was reported in 6 (46.15%) patients with an average level of 94.08 mg/L. Free valproic acid level was reported in 2 (15.38%) patients (15.97 and 38.79 mg/L) and both were above the therapeutic range. The median valproic acid dose in patients was 1000 mg/day (120-2400 mg/day) or 20.78 mg/kg/day (4.41-44.44 mg/kg/day). The total valproic acid dose was above 20 mg/kg/day in most of the hyperammonemic patients. **Conclusion:** This study revealed that the information which might associate with factors affecting plasma ammonia level in patients were the total daily dose of valproic acid and combination treatment with antiepileptic drugs and antipsychotic drugs. Monitoring plasma ammonia level may be useful for active surveillance in valproic acid safety in the patients at risk.

Keywords: Valproic acid, Hyperammonemia, Adverse drug reaction

บทนำ

Valproic acid เป็นยาในกลุ่ม Antiepileptic drug ที่ใช้ในการรักษาโรคลมชักมาเป็นเวลามากกว่า 40 ปี (Lewis *et al.*, 2012) และใช้ในการรักษาโรคทางจิตเวช ได้แก่ โรคอารมณ์สองขั้ว, โรคจิตเภท (Chopra *et al.*, 2012; Lewis *et al.*, 2012; Wadzinski *et al.*, 2007), โรคกลัวการเข้าสังคม, อาการปวดประสาท, ป้องกันโรคไมเกรน เป็นต้น (Lewis *et al.*, 2012; Wadzinski *et al.*, 2007) การใช้ Valproic acid นั้นก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ อ่อนเพลีย (Fatigue), ระบายเคืองทางเดินอาหาร (Gastrointestinal disturbances), น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น (Weight gain), สั่น (Tremor), ผมร่วง (Hair loss), ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia), ก่อให้เกิดทารกวิรูป (Teratogenicity) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ไม่บ่อยของ Valproic acid ได้แก่ ภาวะตับอ่อนอักเสบ (Pancreatitis) พิษต่อตับ (Hepatotoxicity) และภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง (Hyperammonemia) (Tseng *et al.*, 2014)

ในภาวะปกติ กลไกการขับแอมโมเนียออกจากร่างกายทางปัสสาวะนั้น เกิดจากการทำงานของเอนไซม์ Carbamoyl phosphate synthetase (CPS) ในไมโทคอนเดรียของเซลล์ตับเป็นเอนไซม์สำคัญใน Urea cycle ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแอมโมเนียและคาร์บอนไดออกไซด์เป็น Carbamoyl phosphate (CP) และการทำงานของเอนไซม์ Carbamoyl phosphate synthetase (CPS) นั้น จะถูกกระตุ้นโดย N-acetylglutamate (NAG) ที่เป็นผลผลิตจากการทำปฏิกิริยาระหว่าง Acetyl CoA และ Glutamate โดยใช้เอนไซม์ N-acetylglutamate synthetase (NAGS) ซึ่งจะต้องอาศัย Carnitine ในการนำ Acetyl CoA เข้ามาในเซลล์ (Dealberto, 2007; Guo *et al.*, 2017; Lewis *et al.*, 2012; Mock and Schwetschenau, 2012; Woo *et al.*, 2020; Yamamoto *et al.*, 2012)

กลไกที่อาจส่งผลให้เกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงจากการใช้ Valproic acid อาจเกิดจากการที่ Valproic acid ไปยับยั้งเอนไซม์ Carbamoyl phosphate synthetase (CPS) โดยตรงและ Valproic acid ถูกสันนิษฐานว่าสามารถลดปริมาณของ Carnitine ในร่างกายได้โดยผ่านกลไก ได้แก่ การทำปฏิกิริยากับ Carnitine เปลี่ยนเป็น Valproylcarnitine ที่ละลายน้ำได้ดี ทำให้เพิ่มการขับออกของ Carnitine ทางปัสสาวะ, ลดการดูดกลับ Carnitine ทางท่อไต และลดการสร้าง Carnitine ผ่านการยับยั้งเอนไซม์ Butyrobetaine hydroxylase เป็นต้น เมื่อปริมาณของ Carnitine ในร่างกายลดลง จึงอาจส่งผลให้การ

นำ Acetyl CoA เข้าสู่ไมโทคอนเดรียเพื่อนำไปใช้สร้างเอนไซม์ N-acetylglutamate synthetase (NAGS) ลดลง (Dealberto, 2007; Guo *et al.*, 2017; Lewis *et al.*, 2012; Mock and Schwetschenau, 2012; Woo *et al.*, 2020; Yamamoto *et al.*, 2012)

ในสภาวะปกติ Valproic acid ประมาณร้อยละ 10 จะถูก Metabolize ผ่าน Omega – oxidation ในผู้ป่วยที่ได้รับ Valproic acid ในขนาดที่สูงเกินไปอย่างรวดเร็ว หรือใช้ Valproic acid ในขนาดสูงเป็นเวลานานจะส่งผลให้การ Metabolism ของ Valproic acid ที่ดับเปลี่ยนเป็น Omega – oxidation เพิ่มขึ้น จะส่งผลให้เกิด 2-propyl-4-pentenoic acid (4-en-VPA) และ Propionic acid เพิ่มขึ้น โดย 4-en-VPA จะลดปริมาณ Acetyl CoA ในขณะที่ Propionic acid จะลดการสร้าง N-acetylglutamate และยับยั้งเอนไซม์ Carbamoyl phosphate synthetase (CPS) ในกรณีนี้อาจนำไปสู่ภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงจาก Valproic acid ได้ (Dealberto, 2007; Guo *et al.*, 2017; Lewis *et al.*, 2012; Mock and Schwetschenau, 2012; Woo *et al.*, 2020; Yamamoto *et al.*, 2012)

จากการทบทวนวรรณกรรม พบรายงานถึงปัจจัยที่อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลให้เกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงจากการใช้ Valproic acid ได้แก่ การใช้ Valproic acid ในขนาดที่สูงมากกว่า 20 mg/kg/day (Yamamoto *et al.*, 2012), การได้รับยาในรูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (Guo *et al.*, 2017; Lind and Nordlund, 2019), การใช้ Valproic acid ร่วมกับยาที่เป็น Liver enzyme inducer ได้แก่ Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepine, Topiramate (Mock and Schwetschenau, 2012; Tseng *et al.*, 2014; Woo *et al.*, 2020; Yamamoto *et al.*, 2012), การใช้ยาร่วมกับยาด้านอาการทางจิต (Antipsychotic drug), การที่ผู้ป่วยมีก้อนเนื้ออกในสมอง (Brain tumor) (Guo *et al.*, 2017; Tseng *et al.*, 2014), ผู้ป่วยเพศหญิง, ผู้ที่มีค่าการทำงานของตับบกพร่อง, ผู้ที่มีภาวะขาดสาร Carnitine ในร่างกาย (Guo *et al.*, 2017; Mock and Schwetschenau, 2012) และการรับประทานอาหารที่มีโปรตีนสูง (Mock and Schwetschenau, 2012) เป็นต้น

ภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงจากการใช้ Valproic acid ส่วนใหญ่ ผู้ป่วยจะไม่แสดงอาการ ทำให้พบอัตราการเกิดภาวะนี้ที่ต่ำกว่าความเป็นจริง (Tseng *et al.*, 2014) แต่อย่างไรก็ตาม มีรายงานพบว่าผู้ป่วยบางรายเกิดอาการทางระบบประสาท



หลังจากการใช้ Valproic acid และนำไปสู่ภาวะ Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy (VHE) ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง โดยผู้ป่วยจะมีอาการง่วงซึม (Lethargy), คลื่นไส้ (Nausea), อาเจียน (Vomiting) การรับรู้ช้าลง (Cognitive slowing) ในผู้ป่วยบางรายมีอาการรุนแรงจนถึงขั้นหมดสติอย่างสิ้นเชิง (Coma) หรือเสียชีวิต โดยไม่พบหลักฐานการเกิดพิษต่อตับจากยา Valproic acid ในผู้ป่วยเหล่านี้ (Chopra *et al.*, 2012; Lewis *et al.*, 2012) อีกทั้งในผู้ป่วยจิตเวช การเกิดภาวะ Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy จะส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการง่วงซึม (Lethargy) การเคลื่อนไหวลดลง (Reduce motor activity) หรือสับสน (Confusion) และก่อให้เกิดการเข้าใจผิดว่าผู้ป่วยมีอาการของโรคจิตเวชหรือโรคทางอารมณ์แย่ลง ซึ่งอาจส่งผลให้มีการเพิ่มขนาดยา Valproic acid ที่ไม่จำเป็นในผู้ป่วยรายนั้น (Lewis *et al.*, 2012)

ยังไม่พบว่ามีการศึกษาภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงจากการใช้ Valproic acid ในประชากรไทย จึงเป็นที่มาของการศึกษาเพื่อต้องการทราบข้อมูลเบื้องต้นของระดับแอมโมเนียในพลาสมา ในผู้ป่วยที่ใช้ Valproic acid รวมทั้งรวบรวมข้อมูลที่อาจบ่งชี้ถึงปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อระดับแอมโมเนียในพลาสมาในผู้ป่วย เพื่อเป็นแนวทางการเฝ้าระวังในการใช้ Valproic acid ต่อไป

วัตถุประสงค์

- 1) เพื่อรวบรวมข้อมูลระดับแอมโมเนียในพลาสมาในผู้ป่วยที่ใช้ Valproic acid
- 2) เพื่อรวบรวมข้อมูลที่อาจบ่งชี้ถึงปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อระดับแอมโมเนียในพลาสมาในผู้ป่วยที่ใช้ Valproic acid

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการศึกษาและกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา (Retrospective descriptive study) โดยใช้กลุ่มตัวอย่าง คือผู้ป่วยในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ที่ได้รับ Valproic acid ในรูปแบบยาเม็ด (Tablets), ยาน้ำใส (Solutions) และ/หรือได้รับยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (Intravenous injections) อย่างน้อย 1 ครั้ง ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 และมีการเจาะวัดระดับแอมโมเนียในพลาสมาอย่างน้อย 1 จุด

การเก็บและวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ณ วันที่ 10 สิงหาคม 2564 เลขที่ HE641370 โดยทำการเก็บข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างในโรงพยาบาลศรีนครินทร์จากแฟ้มประวัติและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 เก็บข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ขนาดยา Valproic acid ยาในกลุ่มกันชักอื่นและยาต้านอาการทางจิตที่ใช้ร่วมด้วย ระดับแอมโมเนียในพลาสมา ค่าการทำงานของตับและไต โรคที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ โดยการวิเคราะห์ข้อมูลจะทำการวิเคราะห์ ระดับแอมโมเนียในพลาสมา จากการใช้ Valproic acid และเขียนบรรยายในรูปแบบรายงานกลุ่มผู้ป่วย (Case series) เพื่อศึกษาถึงปัจจัยที่อาจส่งผลกระทบต่อ ระดับแอมโมเนียในพลาสมา ของผู้ป่วยรายนั้น

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การทดสอบทางสถิติที่เหมาะสมขึ้นอยู่กับชนิดของตัวแปร สำหรับแต่ละสมมติฐาน โดยการวิเคราะห์ทางสถิติใช้โปรแกรม STATA version 16 (Stata/Corp LP, College Station, TX, USA)

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (Demographic data) วิเคราะห์โดยสถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistic) โดยข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ โรคร่วมที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ ยาในกลุ่มกันชักและยาต้านอาการทางจิตที่ใช้ร่วมด้วย แสดงผลในรูปแบบความถี่และร้อยละ ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ น้ำหนัก ระดับแอมโมเนียในพลาสมา ค่าการทำงานของตับและไต แสดงผลในรูปแบบค่าเฉลี่ย (Mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard Deviation; SD)

ผลการศึกษาวิจัย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของโรงพยาบาลศรีนครินทร์พบว่าในปี พ.ศ. 2563 ผู้ป่วยที่ใช้ Valproic acid ในรูปแบบยาเม็ด (Tablets), ยาน้ำใส (Solutions) และ/หรือได้รับยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (Intravenous injections) อย่างน้อย 1 ครั้ง ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 ทั้งหมด 452 ราย โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีการเจาะวัดระดับแอมโมเนียในพลาสมาทั้งหมด 13 ราย

ตารางที่ 1 ลักษณะกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาและรายการยาและขนาดยาของกลุ่มยากันชักและกลุ่มยาต้านอาการทางจิต
ใช้ร่วมกับ Valproic acid

ข้อมูลพื้นฐาน	อายุ (ปี)	เพศ	BMI (kg/m ²)	น้ำหนัก (kg)	SCr (mg/dL)	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)	ยากลุ่มกันชักที่ใช้ร่วม	ยากลุ่มจิตเวชที่ใช้ร่วม
1	70	หญิง	19.20	43.2	0.79	15	28	99	Lamictal 25 mg/day	ไม่พบ
2	90	ชาย	25.39	65	0.49	12	27	71	Phenytoin 300 mg/day, Levetiracetam 1500 mg/day	ไม่พบ
3	60	หญิง	15.78	39.4	0.69	8	14	50	Levetiracetam 3000 mg/day, Topiramate 200 mg/day	ไม่พบ
4	37	ชาย	23.32	67.4	0.68	NA	NA	NA	Phenytoin 300 mg/day, Topiramate 400 mg/day, Levetiracetam 3000 mg/day	ไม่พบ
5	20	ชาย	23.46	67.8	0.76	27	50	78	Levetiracetam 1500 mg/day, Topiramate 300 mg/day, Thiopental 280 mg/day, Clobazam 20 mg/day, Phenobarbital 120 mg/day	ไม่พบ
6	5	หญิง	17.13	19.25	0.54	NA	NA	NA	ไม่พบ	ไม่พบ
7	21	หญิง	13.57	43	0.55	12	20	57	Levetiracetam 3000 mg/day, Topiramate 600 mg/day	Clonazepam 4 mg/day, Sertraline 50 mg/day
8	51	หญิง	24.61	63	0.53	2	11	114	Phenytoin 300 mg/day	ไม่พบ
9	46	หญิง	21.09	54	0.71	5	12	43	Levetiracetam 1500 mg/day, Topiramate 100 mg/day	ไม่พบ
10	1	ชาย	17.62	8.4	0.25	22	29	211	Levetiracetam 750 mg/day, Topiramate 25 mg/day	ไม่พบ
11	2	ชาย	16.22	12	0.47	18	43	84	Levetiracetam 260 mg/day, Topiramate 100 mg/day	ไม่พบ
12	65	หญิง	19.55	53	0.50	3	17	76	ไม่พบ	ไม่พบ
13	53	หญิง	16.17	34	4.05	300	425	101	Levetiracetam 500 mg/day, Topiramate 200 mg/day	ไม่พบ
Mean	40.08	8 ^a	19.50	43.80	0.85	38.55	62.36±	89.45	-	-
±SD	±28.45	(61.54)	±3.81	±20.66	±0.97	±87.07	120.99	±45.88		

SCr, Serum creatinine; ALT, Alanine transaminase; AST, Aspartate transaminase; ALP, Alkaline phosphatase,

*NA ไม่พบข้อมูล, a แสดงข้อมูล จำนวนเพศหญิง (ร้อยละ), ข้อมูลที่แรเงาหมายถึงผู้ป่วยที่มี ระดับแอมโมเนียในพลาสมา > 50 $\mu\text{mol/L}$

อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในการศึกษานี้เท่ากับ 40.08 ปี (1-90 ปี) เป็นเพศหญิงทั้งหมด 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 61.54 ของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดในการศึกษา มีน้ำหนักเฉลี่ยเท่ากับ 44.96 กิโลกรัม และ Body mass index (BMI) เท่ากับ 19.50 kg/m² ตามลำดับ กลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้มีการทำงานของไตและตับเป็นปกติ ยกเว้นใน 1 ราย (ลำดับที่ 13 ในตารางที่ 1) ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute kidney injury) ร่วมกับมีภาวะเซลล์ตับขาดเลือดเฉียบพลัน (Ischemic liver hepatitis) (รายละเอียดดังตารางที่ 1 และ 2)

ในการศึกษานี้พบว่ามีการตรวจวัดระดับยา Valproic acid ในซีรัมในผู้ป่วยทั้งหมด 9 ราย มีการตรวจวัดระดับยา Valproic acid แบบรวม (Total valproic acid level) ในผู้ป่วย 6 ราย (ร้อยละ 46.15) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 94.08 ±66.96 mg/L และพบว่าผู้ป่วย 3 ราย ที่มีค่าระดับยา Valproic acid ในซีรัมสูงเกินกว่าค่าปกติของการรักษา โดยเป็นระดับยารวม 1 ราย 186.2 mg/L และระดับยา Valproic acid รูปอิสระ (Free valproic acid level) ในซีรัม 2 ราย (15.97 และ 38.79 mg/L) โดยแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา Valproic acid แบบรวมและระดับ



แอมโมเนียในพลาสมาของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาดังแผนภูมิที่ 1 การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานของขนาดยา Valproic acid 1000 mg/day (120-2400 mg/day) หรือ 20.78 mg/kg/day (4.41-44.44 mg/kg/day) และมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการใช้ยา Valproic acid ก่อนตรวจวัดระดับแอมโมเนียในพลาสมาเท่ากับ 5 วัน (1-973 วัน) (รายละเอียดดังตารางที่ 3)

ในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 13 ราย มีการใช้ยากันชักและยาต้านอาการทางจิตร่วมกับ Valproic acid ในผู้ป่วยทั้งหมด 9 ราย (ร้อยละ 69.24) โดยยาในกลุ่มยากันชักที่มีการใช้ร่วมกับ Valproic acid มากที่สุด ได้แก่ Levetiracetam 9 ราย (ร้อยละ 69.24) รองลงมาคือ Topiramate 8 ราย (ร้อยละ 61.54) และ Phenytoin 2 ราย (ร้อยละ 15.38) ตามลำดับ และมีผู้ป่วยเพียง

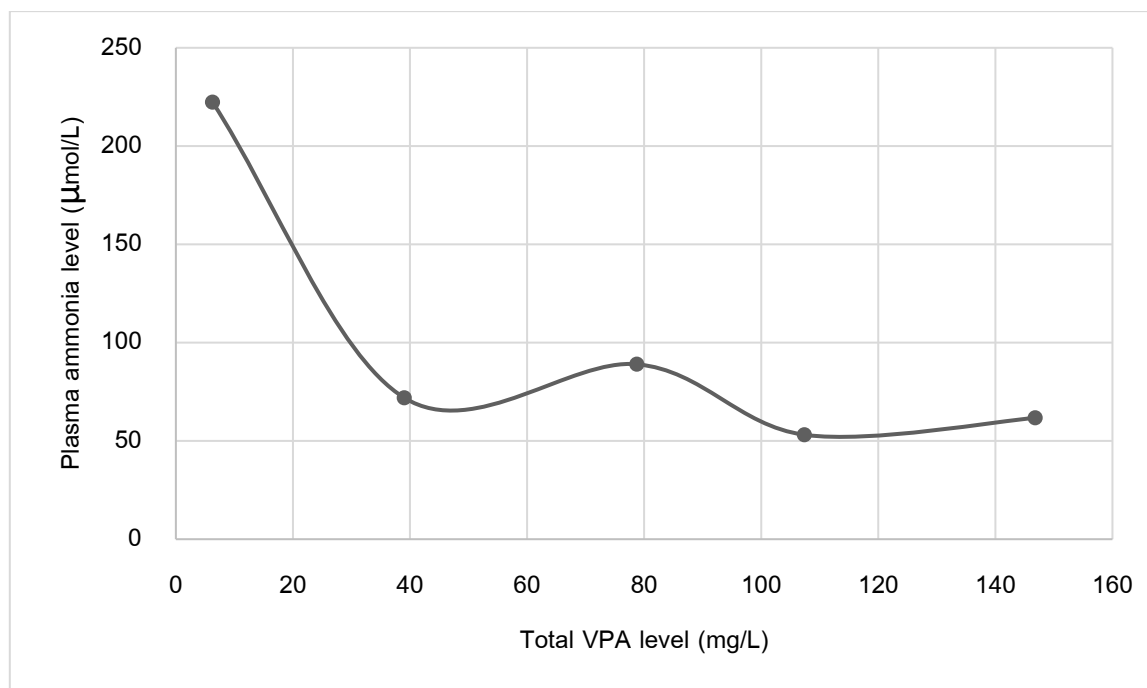
1 ราย (ร้อยละ 7.69) ที่พบรายการยาต้านอาการทางจิตที่ใช้ร่วมกันกับ Valproic acid ได้แก่ Clonazepam และ Sertraline (รายละเอียดดังตารางที่ 1)

กลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้มีค่าเฉลี่ยของ ระดับแอมโมเนียในพลาสมาเท่ากับ 81.87 $\mu\text{mol/L}$ (33.6-222.3 $\mu\text{mol/L}$) โดยพบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 9 ราย ที่มีภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง (Hyperammonemia) คือ มีระดับแอมโมเนียในพลาสมามากกว่า 50 $\mu\text{mol/L}$ ได้แก่ ลำดับที่ 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, และ 12 คิดเป็นร้อยละ 69.24 ของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด โดยเป็นเพศหญิง 6 รายและเพศชาย 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.67 และ 33.33 จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง

ตารางที่ 2 โรคร่วมในกลุ่มตัวอย่าง

ลำดับที่	ระบบไหลเวียนโลหิต	ระบบประสาท	ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของแร่ธาตุ	ความผิดปกติทางจิตและพฤติกรรม	ต่อมไร้ท่อ	ระบบหายใจ	โรคติดเชื้อ	ระบบย่อยอาหาร	ระบบทางเดินปัสสาวะและการสืบพันธุ์
1	ไม่พบ	Vascular dementia, Grand mal seizures	ไม่พบ	ไม่พบ	Hypopituitarism	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
2	Essential hypertension, Hyperlipidemia	Acute ischemic stroke, Post stroke seizure	Hyponatremia	Delirium	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
3	Subdural haemorrhage	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	Urinary tract infection	ไม่พบ	ไม่พบ
4	ไม่พบ	Seizure, Oligodendroglioma	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
5	Anemia of chronic disease	Status epilepticus	Vitamin D deficiency	ไม่พบ	Adrenal insufficiency	Acute respiratory failure	Ventilator associated pneumonia	ไม่พบ	ไม่พบ
6	ไม่พบ	Seizure disorder	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	Asthma	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
7	ไม่พบ	Status epilepticus	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
8	ไม่พบ	Epilepsy	Hypokalemia	ไม่พบ	ไม่พบ	Acute respiratory failure	Aspiration pneumonia, Viral encephalitis	ไม่พบ	ไม่พบ
9	Cerebral arteriovenous malformation	Seizure disorder, Left hemiparesis	Ammonia overload, Hypokalemia	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
10	ไม่พบ	Epilepsy	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
11	ไม่พบ	Lennox-Gastaut syndrome	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
12	Atrial fibrillation, Hypertension	Stroke, Post stroke seizure	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	Aspiration pneumonia	ไม่พบ	ไม่พบ
13	Coronary arteriosclerosis, Valvular heart disease, Intracerebral hemorrhage, Acute limb ischemia	Postoperative seizure	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	Herpes viral infection	Ischemic liver hepatitis, Colitis	Acute kidney injury

ข้อมูลที่แรเงาหมายถึงผู้ป่วยที่มี ระดับแอมโมเนียในพลาสมา > 50 $\mu\text{mol/L}$



แผนภูมิที่ 1 ระดับยา Valproic acid แบบรวมและระดับแอมโมเนียในพลาสมาของกลุ่มตัวอย่าง

ตารางที่ 3 ระดับยา Valproic acid ในเลือดและระดับแอมโมเนียในพลาสมาของกลุ่มตัวอย่าง

ลำดับ ที่	ระดับแอมโมเนียใน พลาสมา (μmol/L) (n=13)	Total VPA level (mg/L) (n= 6)	Free VPA level (mg/L) (n=2)	VPA dose (mg/day) (n=13)	VPA dose per weight (mg/kg/day) (n=13)	Duration of VPA therapy (day) (n=13)
1	33.6	NA	NA	800	18.52	28
2	71.9	39.04	NA	1500	23.08	973
3	222.3	6.28	NA	800	20.30	4
4	36.4	NA	NA	1200	17.80	5
5	57.1	NA	15.97	1600	23.60	28
6	133	186.2	38.79	400	20.78	5
7	89	78.76	NA	1000	23.26	287
8	156.6	NA	NA	1200	19.05	5
9	61.7	146.82	NA	2400	44.44	2
10	42.2	NA	NA	200	23.81	8
11	64.2	NA	NA	120	10.00	4
12	53.1	107.4	NA	1400	26.42	8
13	43.2	NA	NA	150	4.41	1
Mean ± SD	81.87 ±56.05	94.08 ±66.96	27.38 ±66.96	1000 ^a NA	20.78 ^a NA	5 ^a NA
Max	222.3	186.2	38.79	2400	44.44	973
Min	33.6	6.28	15.97	120	4.41	1

VPA, Valproic acid, *NA ไม่พบข้อมูล, ข้อมูลที่แรเงาหมายถึงผู้ป่วยที่มี ระดับแอมโมเนียในพลาสมา > 50 μmol/L, ^a ค่ามัธยฐาน (median)

ผู้ป่วยที่มีภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง (Hyperammonemia)

จากข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด 9 รายที่มีภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง โดยมีระดับแอมโมเนียในพลาสมา มากกว่า $50 \mu\text{mol/L}$ พบว่ามีบางรายเป็นผู้ป่วยที่มีการใช้ยามาเป็นเวลานาน (28, 287, และ 973 วัน) อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยที่เกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงหลังจากใช้ Valproic acid เพียง 1-8 วัน นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีระดับยา Valproic acid แบบรวมอยู่ในช่วงการรักษานั้นก็สามารถพบระดับแอมโมเนียในพลาสมาที่สูงเกินกว่าค่าปกติได้ (รายละเอียดดังตารางที่ 3)

จากข้อมูลข้างต้นพบผู้ป่วยที่มีภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงได้ ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการใช้ยา Valproic acid เพียงชนิดเดียว (ผู้ป่วยลำดับที่ 6 และ 12) และส่วนใหญ่พบภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาในกลุ่มยากันชักอื่นและผู้ป่วยเพียง 1 ราย มีการใช้ยากันชักอื่นกับในกลุ่มยาต้านอาการทางจิตร่วมกันกับ Valproic acid ซึ่งยาในกลุ่มยาต้านอาการทางจิตที่พบในการศึกษานี้ มีเพียง Clonazepam และ Sertraline เท่านั้น (รายละเอียดดังตารางที่ 1)

ในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 9 รายที่มีภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง มีกลุ่มตัวอย่าง 5 รายที่มีการสั่งใช้ยา Lactulose โดยแพทย์เพื่อรักษาภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง กลุ่มตัวอย่างที่มีการปรับลดขนาดยาหรือหยุดการใช้ยา Valproic acid หลังจากพบระดับแอมโมเนียในพลาสมา สูงกว่าค่าปกติเท่ากับ 4 ราย มีในกลุ่มตัวอย่าง 1 รายที่แพทย์สั่งหยุดใช้ Topiramate ที่ใช้ร่วม มีกลุ่มตัวอย่าง 1 รายมีการปรับลดขนาดยา Topiramate ที่ใช้ร่วมด้วย มีกลุ่มตัวอย่าง 1 รายเปลี่ยนจาก Valproic acid เป็น Topiramate และกลุ่มตัวอย่าง 1 รายได้รับ L-carnitine supplementation โดยหลังจากได้รับการรักษาภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง ผู้ป่วยทุกรายมีอาการดีขึ้นและในบางรายไม่ได้รับการติดตามระดับแอมโมเนียในพลาสมาต่อ เนื่องจากไม่มีการของภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงหลังจากได้รับการรักษา ดังแสดงในรายงานกลุ่มผู้ป่วย (Case series)

จากการศึกษากลุ่มตัวอย่างที่มีภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง ดังรายละเอียดในตารางที่ 3 สามารถแสดงเป็นรายงานกลุ่มผู้ป่วย (Case series) ที่เกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงได้ดังนี้

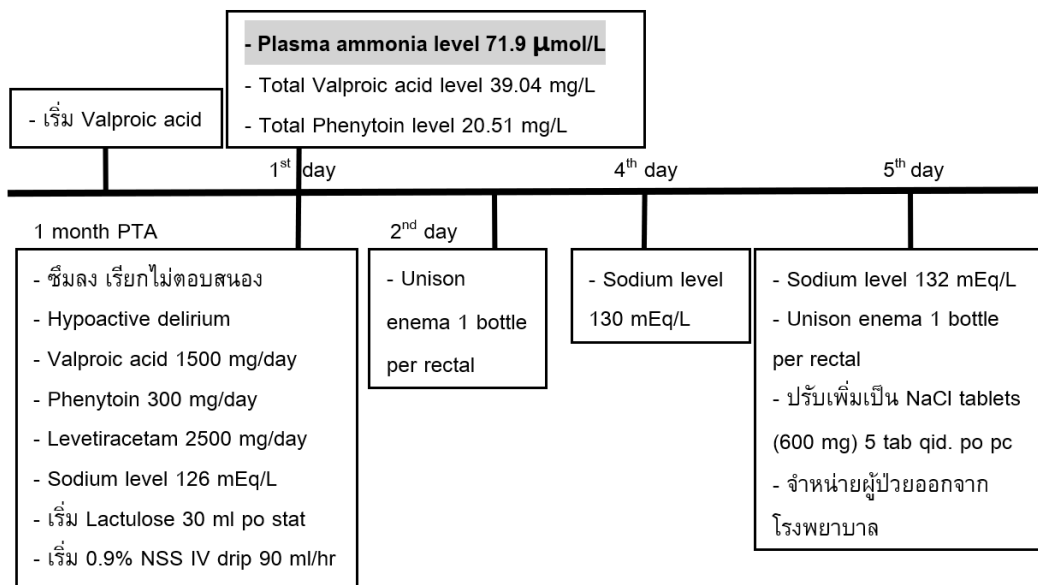
รายงานกลุ่มผู้ป่วย (Case series)

รายงานผู้ป่วยลำดับที่ 2

C เป็นผู้ป่วยเพศชาย อายุ 89 ปี น้ำหนัก 65 กิโลกรัม มาด้วยอาการซึมลง 1 วันก่อนมาโรงพยาบาล เรียกไม่ตอบสนอง ไม่หันหน้าตามคำสั่ง ระดับ Sodium ในเลือดเท่ากับ 126 mEq/L แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นภาวะสับสนเฉียบพลันชนิดง่วงซึม (Hypoactive delirium) เดิมผู้ป่วยสถานะติดเตียง มีโรคประจำตัว คือ โรคความผิดปกติทางระบบประสาทที่ยังหลงเหลืออยู่หลังจากเกิด Acute cerebrovascular accident (Old cerebrovascular accident) และมีภาวะชักหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (Post stroke seizure) ได้รับ Valproic acid เพื่อคุมอาการชักเป็นระยะเวลา 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ปัจจุบันใช้ Valproic acid solution (200 mg/ml) $3.75 \text{ ml bid po pc}$ ร่วมกับ Phenytoin (10 mg/ml) 10 mg tid. po pc และ Levetiracetam (100 mg/ml) $12.5 \text{ ml bid. po pc}$

ในวันที่ 1 ที่เข้ารับการรักษา แพทย์ส่งวัดระดับแอมโมเนียในพลาสมาแรกพบได้เท่ากับ $71.9 \mu\text{mol/L}$ วัดระดับยา Valproic acid แบบรวมเท่ากับ 39.04 mg/L และวัดระดับยา Phenytoin แบบรวม (Total phenytoin level) เท่ากับ 20.51 mg/L ซึ่งอยู่ในช่วงการรักษา แพทย์จึงไม่ได้ปรับขนาดยากันชักและไม่ได้นึกถึงสาเหตุของภาวะสับสนเฉียบพลันชนิดง่วงซึม (Hypoactive delirium) จากยากันชักที่ผู้ป่วยใช้อยู่ อีกทั้งไม่ได้นึกถึงสาเหตุของภาวะสับสนเฉียบพลันชนิดง่วงซึมจากภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (Hyponatremia) เนื่องจากเดิมผู้ป่วยมีระดับ Sodium ในเลือด 129 mEq/L โดยแพทย์ให้การรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำด้วย $0.9\% \text{ Normal saline IV drip } 90 \text{ ml/hr}$ ทำให้ระดับ Sodium ในเลือดของผู้ป่วยเท่ากับ 130 mEq/L ในวันที่ 4 ที่เข้ารับการรักษาและเท่ากับ 132 mEq/L ในวันที่ 5 ที่เข้ารับการรักษา จากนั้นแพทย์ปรับขนาดยา Sodium chloride tablets (600 mg) เพิ่มขึ้นจาก 4 tab qid. po pc เป็น 5 tab qid. po pc ในยาที่ผู้ป่วยได้รับกลับบ้าน

แพทย์ให้การรักษาภาวะสับสนเฉียบพลันชนิดง่วงซึมร่วมกับภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง โดยสั่งใช้ Lactulose 30 ml po stat ในวันที่ 1 ที่เข้ารับการรักษาพร้อมกับ Unison enema 1 bottle per rectal ในวันที่ 2 ที่เข้ารับการรักษาและในวันที่ 5 ของการรักษา หลังจากได้รับการรักษาผู้ป่วยอาการดีขึ้น ไม่พบอาการของภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง แพทย์ได้จำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ในวันที่ 5 ที่เข้ารับการรักษาโดยไม่ได้อวด ระดับแอมโมเนียในพลาสมา อีกครั้ง



รูปที่ 1 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 2

รายงานผู้ป่วยลำดับที่ 3

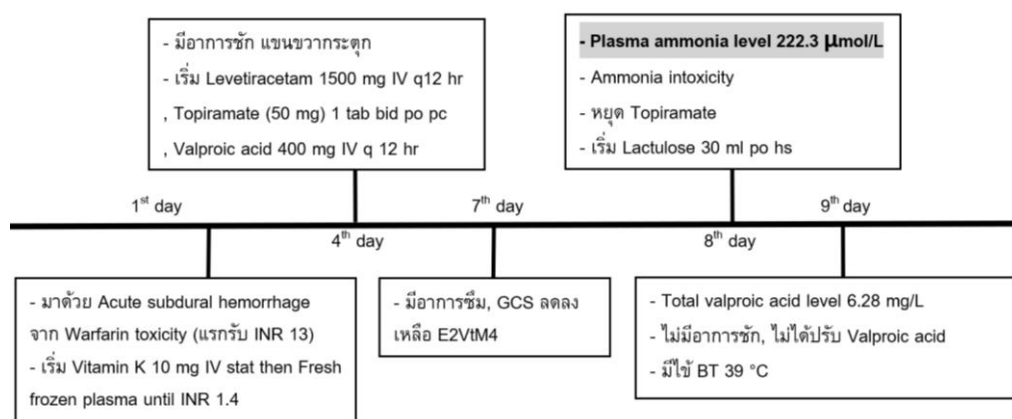
P เป็นผู้ป่วยเพศหญิงอายุ 60 ปี น้ำหนัก 39.4 กิโลกรัม ถูกส่งตัวมาจากโรงพยาบาลจังหวัด ด้วยภาวะเลือดออกเยื่อหุ้มใต้สมองระยะเฉียบพลัน (Acute subdural hemorrhage) จาก Warfarin toxicity โดยวัดค่า INR แกรับเท่ากับ 13 แพทย์ให้รักษาด้วย Vitamin K 10 mg Injection stat 1 dose และให้การรักษาต่อด้วย Fresh frozen plasma จนกระทั่ง INR ลดลงเท่ากับ 1.4

ในระหว่างที่นอนโรงพยาบาลผู้ป่วยมีอาการชัก แขนขวาระตูก แพทย์ให้การรักษาด้วย Levetiracetam 1500 mg IV q12 hr, Topiramate (50 mg) 1 tab bid po pc, และ Valproic acid 400 mg IV q 12 hr โดยเริ่ม Valproic acid ในวันที่ 4 ที่เข้ารับการรักษ

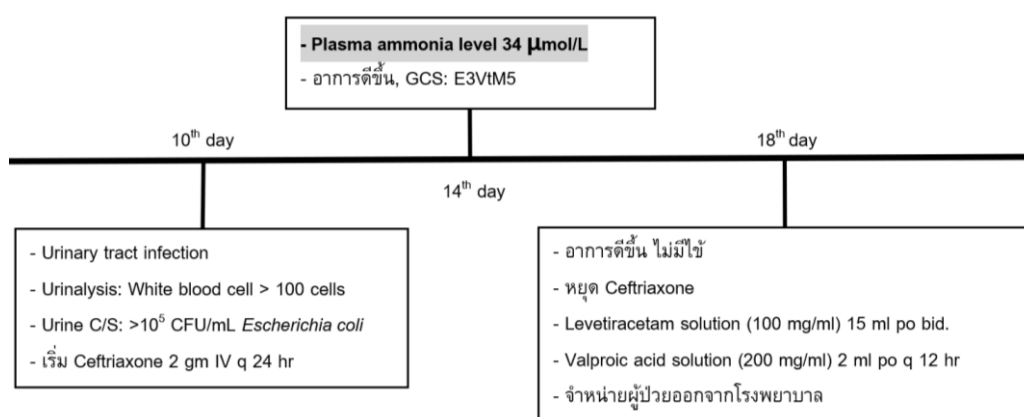
ในวันที่ 7 ที่เข้ารับการรักษ ผู้ป่วยมีอาการซึม Glasgow coma scale ลดลงเหลือ E2VtM4 เมื่อเจาะวัดระดับแอมโมเนียในพลาสมา ในวันที่ 8 ที่เข้ารับการรักษามีค่าเท่ากับ 222.3 $\mu\text{mol/L}$ ซึ่งสูงกว่าช่วงปกติ แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นภาวะ Ammonia intoxicity และพิจารณาหยุด Topiramate ร่วมกับให้ Lactulose 30 ml po hs เพื่อรักษาภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง แพทย์สั่งวัดระดับยา Valproic acid แบบรวม ในวันที่ 9 ที่เข้ารับการรักษพบว่าเท่ากับ 6.28 mg/L ซึ่งต่ำกว่าช่วงปกติของการ

รักษา แต่เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีอาการชัก แพทย์ไม่ได้ปรับขนาดยา Valproic acid

เมื่อติดตามระดับแอมโมเนียในพลาสมาของผู้ป่วย ในวันที่ 14 ที่เข้ารับการรักษาลดลงจาก 222.3 $\mu\text{mol/L}$ เท่ากับ 34 $\mu\text{mol/L}$ ซึ่งอยู่ในช่วงปกติและผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น Glasgow coma scale เท่ากับ E3VtM5 จากนั้นในวันที่ 9 ที่เข้ารับการรักษ ผู้ป่วยมีไข้ อุณหภูมิร่างกาย 39 องศาเซลเซียส ผล Urinalysis พบ White blood cell > 100 cells ร่วมกับผลเพาะเชื้อจากปัสสาวะพบ >10⁵ CFU/mL *Escherichia coli* แพทย์วินิจฉัยว่าเป็น Urinary tract infection และให้การรักษาด้วย Ceftriaxone 2 gm IV q 24 hr ตั้งแต่วันที่ 10-18 ที่เข้ารับการรักษ หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ผู้ป่วยอาการดีขึ้น ไม่มีไข้ แพทย์จำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้านในวันที่ 18 ที่เข้ารับการรักษ โดยปรับวิธีการบริหารยาจาก Levetiracetam 1500 mg IV q12 hr และ Valproic acid 400 mg IV q 12 hr เป็น Levetiracetam solution (100 mg/ml) 15 ml po bid. และ Valproic acid solution (200 mg/ml) 2 ml po q 12 hr ในยาที่ผู้ป่วยได้รับกลับบ้าน



รูปที่ 2.1 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 3



รูปที่ 2.2 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 3 (ต่อ)

รายงานผู้ป่วยลำดับที่ 5

S เป็นผู้ป่วยเพศชายอายุ 20 ปี ถูกส่งตัวมารับการรักษาที่โรงพยาบาลจากโรงพยาบาลจังหวัด มาด้วยอาการชักเกร็งกระตุก 1 เดือนก่อนเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล มีอาการชักเกร็งกระตุก ไม่ได้สติ ถูกใส่ท่อช่วยหายใจ และเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจังหวัด แพทย์ตรวจร่างกายแรกพบ Glasgow coma scale เท่ากับ E2VtM4, ไม่มีไข้, สัญญาณชีพปกติ ผลตรวจ Electroencephalography (EEG) พบเป็น Status epilepticus pattern แพทย์ที่โรงพยาบาลจังหวัด ให้การรักษาโดยให้ Levetiracetam 750 mg IV q 12 hr, Topiramate (50 mg) 3 tab po pc bid., Clobazam (5 mg) 2 tab po pc bid., Thiopental IV drip 280 mg/hr และ Valproic acid 1600 mg IV q 24 hr หลังให้การรักษาแพทย์ติดตาม Electroencephalography (EEG) จนกระทั่งพบว่าเป็น Burst suppression และได้ลดขนาดยา Thiopental จนหยุดยาได้ในวันที่ 10 ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจังหวัด จากนั้นช่วงวันที่ 11-15 ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจังหวัด ผู้ป่วยรู้สึกตัวตื่นมากขึ้น และสามารถตอบสนองตามคำสั่งได้ ต่อมาในวันที่ 16 ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจังหวัด ผู้ป่วยมีอาการ

ชักเกร็งกระตุก แพทย์ที่โรงพยาบาลจังหวัดสั่งใช้ Thiopental IV drip 280 mg/hr ร่วมกับเพิ่มขนาดยา Levetiracetam และ Topiramate จาก Levetiracetam 750 mg IV q 12 hr และ Topiramate (50 mg) 3 tab po pc bid. เป็น Levetiracetam 1500 mg IV q 8 hr และ Topiramate (50 mg) 4 tab po q 12 hr ตามลำดับ หลังจากให้การรักษาผู้ป่วยมี Electroencephalography (EEG) เป็น Burst suppression ในวันที่ 21 ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจังหวัด

แพทย์พิจารณาหยุดยา Thiopental วันที่ 24 ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจังหวัด ระหว่างวันที่ 24-26 ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจังหวัด ผู้ป่วยเริ่มรู้สึกตัว ตื่นมากขึ้นและสามารถตอบสนองต่อคำสั่งได้ พบว่ามีโรคปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (Ventilator associated pneumonia) โดยมีผลเพาะเชื้อจากเสมหะในวันที่ 25 ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจังหวัด พบ *Acinetobacter baumannii* แพทย์ให้การรักษาด้วย Ceftazidime 2 gm IV q 8 hr ร่วมกับ Colistin 150 mg IV q 12 hr ตั้งแต่วันที่ 24 ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจังหวัด

วันที่ 28 ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจังหวัด ผู้ป่วยมีอาการเกร็งกระตุกที่ซีกด้านขวาของร่างกายเป็นระยะ จากนั้นเกร็งกระตุกทั้งร่างกาย ผลตรวจ Electroencephalography (EEG) พบเป็น Status epilepticus pattern ผล Magnetic resonance imaging (MRI) สมองพบ Mild gyral hyperintense bilateral at frontal and parietal region แพทย์พิจารณาเริ่มให้ Thiopental อีกครั้ง และเพิ่ม Phenobarbital (60 mg) 1 tab po q 12 hr แพทย์วินิจฉัยว่าเป็น อาการชักต่อเนื่องแบบ Super refractory status epilepticus ส่งตัวมารับการรักษาที่โรงพยาบาล

แรกรับที่โรงพยาบาล แพทย์ตรวจร่างกายพบ Glasgow coma scale เท่ากับ E1VtM1, Pupil 3 mm does not react to light, Motor function grade 0, ผลเพาะเชื้อจากเสมหะ ไม่พบเชื้อแบคทีเรีย, ผลเอกซเรย์ทรวงอกไม่พบฝ้าที่ปอด, ผล Electroencephalography (EEG) เป็น Slow wave และ Burst suppression ประมาณ 1 วินาที แพทย์ที่โรงพยาบาลวินิจฉัยว่าเป็นอาการชักต่อเนื่องแบบ Super refractory status epilepticus

ในวันที่ 1 ที่เข้ารับการรักษา แพทย์ให้การรักษาอาการชักต่อเนื่องแบบ Super refractory status epilepticus ด้วย Levetiracetam 1500 mg IV q 12 hr, Topiramate (50) 4 tab po q 12 hr, Valproic acid 1600 mg IV q 24 hr, Thiopental IV drip 300 mg/hr ปริมาณและวิธีการบริหารยา Phenobarbital (60 mg) 1 tab po q 12 hr เป็น Phenobarbital 300 mg IV q 12 hr ร่วมกับสั่งหยุดใช้ Topiramate และ Clobazam เนื่องจากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาทั้งสองรายการ จากนั้นส่งวัดระดับยา Valproic acid รูปอิสระในซีรัมและระดับแอมโมเนียในพลาสมาได้เท่ากับ 15.97 mg/L และ 57.1 $\mu\text{mol/L}$ ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่าช่วงปกติทั้งสองค่า สำหรับโรคปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ แพทย์ให้การรักษาด้วย Colistin 150 mg IV q 12 hr ต่อเนื่องจากโรงพยาบาลจังหวัดและพิจารณาหยุดใช้ยา Ceftazidime

ในวันที่ 3 ที่เข้ารับการรักษา ผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำลง แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นภาวะช็อกจากการติดเชื้อ (Septic shock) ร่วมกับภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง (Adrenal insufficiency) ซึ่งมีสาเหตุที่สงสัยจากโรคปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ และการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ (Urinary tract infection) แพทย์ให้การรักษาด้วย Norepinephrine, Ringer's lactate solution และ Hydrocortisone ร่วมกับให้ยาปฏิชีวนะ โดยผลเพาะเชื้อจาก Tracheal suction ในวันที่ 2 ที่เข้ารับการรักษามพบ

Acinetobacter baumannii, *Pseudomonas aeruginosa* จากนั้นแพทย์สั่งใช้ Vancomycin 2 gm IV stat then 1 gm IV q 12 hr และ Metronidazole (200 mg) 2 tab po pc tid. เป็นระยะเวลา 10 วัน เนื่องจากผลเพาะเชื้อจากปัสสาวะในวันที่ 3 ที่เข้ารับการรักษา พบ *Enterococcus faecium* ร่วมกับสงสัยภาวะท้องเสียจากการได้รับยาปฏิชีวนะ (Antibiotic associated diarrhea) เพราะผู้ป่วยมีถ่ายอุจจาระเหลวมากขึ้น

ในวันที่ 3 ที่เข้ารับการรักษา แพทย์ได้พิจารณาเพิ่ม Ketamine IV drip 50 mg/hr เพื่อรักษาอาการชักต่อเนื่องแบบ Super refractory status epilepticus เนื่องจากผล Electroencephalography (EEG) ยังไม่สามารถคงภาวะ Burst suppression ไว้ได้นานตามเป้าหมาย จากนั้นปรับขนาดยา Ketamine เพิ่มขึ้นเป็น Ketamine IV drip 75 mg/hr

ในวันที่ 4 ที่เข้ารับการรักษา ผล Electroencephalography (EEG) พบภาวะ Burst suppression ประมาณ 2 วินาที แพทย์ปรับลดขนาดยา Thiopental จาก Thiopental IV drip 300 mg/hr เป็น Thiopental IV drip 270 mg/hr จากนั้นในวันที่ 5 ที่เข้ารับการรักษา ผล Electroencephalography (EEG) พบ Generalized epileptiform และ Burst suppression บางช่วง แพทย์ปรับลดขนาดยา Thiopental จาก Thiopental IV drip 270 mg/hr เป็น Thiopental IV 180 mg/hr และเพิ่ม Topiramate (100 mg) 1 tab po q 6 hr จากนั้นในวันที่ 6 ที่เข้ารับการรักษา แพทย์สั่งหยุดใช้ Thiopental ณ เวลา 16.00 น. ผล Electroencephalography (EEG) เป็น Generalized slow wave form และ Epileptiform discharge มากขึ้น แพทย์ปรับลดขนาดยา Ketamine ลงทีละน้อย จนกระทั่งสั่งหยุดใช้ Ketamine หลังจากปรับยากันชัก ผล Electroencephalography (EEG) ในวันที่ 9 ที่เข้ารับการรักษา พบเป็น Slow wave form ผู้ป่วยรู้สึกตัวมากขึ้น สามารถหายใจเองได้มากขึ้น จากนั้นเวลา 02.00 น. ของวันที่ 9 ที่เข้ารับการรักษา ผู้ป่วยมีไข้ แพทย์พิจารณาสั่งใช้ Meropenem 1 gm IV q 8 hr หลังจากเริ่ม Meropenem แพทย์วัดระดับยา Valproic acid รูปอิสระในซีรัม ในวันที่ 10 ที่เข้ารับการรักษา พบว่าลดลงจากแรกรับที่มีค่าเท่ากับ 15.97 mg/L เป็น 13.25 mg/L แพทย์ไม่ได้ปรับเพิ่มขนาดยา Valproic acid

วันที่ 13 ที่เข้ารับการรักษา มีอาการชัก ตาขาวกระตุก 1 ครั้ง เวลาประมาณ 01.00 น. ต่อมาเวลา 05.00 น. มีอาการชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัว (Generalized tonic clonic seizure) ผล Electroencephalography (EEG) พบเป็น Electrographic seizure แพทย์ให้การรักษาด้วย Diazepam 10 mg IV, Phenobarbital 1000 mg IV และ Valproic acid 1200 mg IV ซึ่ง



อาการชักที่เกิดขึ้นนั้น แพทย์นึกถึงจากอันตรกิริยาระหว่าง Valproic acid และ Meropenem ที่ส่งผลให้ระดับยา Valproic acid ในซีรัมลดลง แพทย์สั่งวัดระดับยา Valproic acid แบบรวม ได้ค่าต่ำถึงระดับที่ตรวจไม่พบของเครื่องมือ (Undetected) และระดับยา Valproic acid รูปอิสระในซีรัมเท่ากับ 6.15 mg/L ซึ่งลดลงจากวันที่ 10 ที่เข้ารับการรักษามีค่าเท่ากับ 13.25 mg/L

แพทย์พิจารณาเปลี่ยน Meropenem เป็น Levofloxacin 750 mg IV q 24 hr ในวันที่ 13 ที่เข้ารับการรักษา เนื่องจากผลเพาะเชื้อจากเสมหะพบ *Stenotrophomonas maltophilia* ซึ่งมีความไวต่อ Levofloxacin จากนั้นสั่งหยุดใช้ Metronidazole และ Vancomycin หลังจากผู้ป่วยได้รับยาครบ 10 วัน

ในวันที่ 14 ที่เข้ารับการรักษา ผู้ป่วยยังคงมีอาการชักประมาณ 1 นาที แพทย์พิจารณาให้ Diazepam 10 mg IV, Phenobarbital 1000 mg IV และเริ่ม Propofol IV drip 2 mg/kg/hr ร่วมกับ Ketamine IV drip 2 mg/kg/hr จากนั้นปรับขนาดยา Ketamine เพิ่มขึ้นเป็น Ketamine IV drip 4 mg/kg/hr หลังจากหยุดใช้ Meropenem ในวันที่ 13 ที่เข้ารับการรักษา แพทย์สั่งวัดระดับยา Valproic acid รูปอิสระในซีรัม ในวันที่ 14 ที่เข้ารับการรักษา พบว่าเท่ากับ 2.56 mg/L ซึ่งมีค่าน้อยกว่าระดับยาของวันที่ 13 ที่เข้ารับการรักษามีค่าเท่ากับ 6.15 mg/L แพทย์ไม่ได้ปรับเพิ่มขนาดยา Valproic acid

ในวันที่ 16 ที่เข้ารับการรักษา แพทย์พิจารณาเพิ่ม Piperacillin/Tazobactam 4.5 gm IV q 6 hr, Norepinephrine และ Ringer's lactate solution เนื่องจากผู้ป่วยมีอุณหภูมิร่างกายลดลงเหลือ 34.8 องศาเซลเซียส ความดันโลหิต 88/42 mmHg อัตราการเต้นของหัวใจ 60 ครั้งต่อนาที และอัตราการหายใจ 12 ครั้งต่อนาที ร่วมกับพบฝ้าที่ปอดด้านขวาจากผลเอกซเรย์ทรวงอก แพทย์สงสัยภาวะช็อกจากการติดเชื้อ แพทย์พิจารณาหยุด Levofloxacin ในวันที่ 17 ที่เข้ารับการรักษา หลังจากเริ่ม Piperacillin/Tazobactam ผู้ป่วยมีอุณหภูมิของร่างกายเป็นปกติ จากนั้นลดลงเหลือ 35 องศาเซลเซียส ในวันที่ 19 ที่เข้ารับการรักษาและเพิ่มขึ้นเป็น 39 องศาเซลเซียส ในวันที่ 20 ที่เข้ารับการรักษา ร่วมกับผลเพาะเชื้อจากเสมหะของวันที่ 16 ที่เข้ารับการรักษา พบ *Acinetobacter baumannii* และ *Stenotrophomonas maltophilia* แพทย์จึงพิจารณาหยุด Piperacillin/Tazobactam เปลี่ยนเป็น Colistin 150 mg IV q 12 hr ตามผลความไวของเชื้อต่อยาและเริ่ม Levofloxacin 750 mg IV q 24 hr อีกครั้ง ในวันที่ 20 ที่เข้ารับการรักษา

ในวันที่ 21 ที่เข้ารับการรักษา แพทย์ปรับขนาดยา Anesthetic agent ลดลงจนกระทั่งหยุดใช้ยา โดยผู้ป่วยไม่มีอาการชักกำเริบ ผล Electroencephalography (EEG) พบเป็น

Generalized slow wave, No epileptiform discharge ซึ่งผู้ป่วยได้รับยากันชักเพื่อคุมอาการชัก ได้แก่ Phenobarbital 400 mg/day, Valproic acid 1600 mg/day, Topiramate 800 mg/day และ Levetiracetam 3000 mg/day แพทย์สั่งตรวจระดับแอมโมเนียในพลาสมา พบว่ามีค่าสูงกว่าช่วงปกติ เท่ากับ 105.1 $\mu\text{mol/L}$ แพทย์ปรับลดขนาดยา Topiramate และ Phenobarbital จาก Topiramate (50) 4 tab po q 12 hr และ Phenobarbital 300 mg IV q 12 hr เป็น Topiramate (100 mg) 1 tab po q 6 hr และ Phenobarbital 300 mg IV q 24 hr ตามลำดับ จากนั้นส่งวัดระดับยา Valproic acid รูปอิสระในซีรัมได้ค่าเท่ากับ 4.16 mg/L ซึ่งต่ำกว่าช่วงปกติ แพทย์พิจารณาให้ยา Valproic acid 1600 mg IV drip in 15 minutes เพื่อให้ระดับ Valproic acid ในเลือดสูงขึ้น

ในวันที่ 24 ที่เข้ารับการรักษา หลังจากปรับลดขนาดยา Topiramate ระดับแอมโมเนียในพลาสมาของผู้ป่วยลดลงเท่ากับ 92.4 $\mu\text{mol/L}$ และไม่มีอาการชักกำเริบ โดยผล Electroencephalography (EEG) พบเป็น Generalized slow wave ต่อมาในวันที่ 26 ที่เข้ารับการรักษา ผู้ป่วยรู้สึกตัวตื่นดี กระปรี้ปรำ แต่ไม่ตอบสนองต่อคำสั่ง ผล Electroencephalography (EEG) พบเป็น Generalized slow wave, No epileptiform discharge

ในวันที่ 30 ที่เข้ารับการรักษา ผู้ป่วยรู้สึกตัวตื่นดี สามารถตอบสนองต่อคำสั่งได้ ไม่มีอาการชัก อาการของภาวะติดเชื้อดีขึ้น ผลระดับแอมโมเนียในพลาสมาเพิ่มขึ้นเป็น 115.5 $\mu\text{mol/L}$ และพบภาวะตับอักเสบ (Hepatitis) โดยมีค่าเอนไซม์ตับที่เพิ่มสูงขึ้น ได้แก่ ALT 471 U/L, AST 176 U/L, และ ALP 226 U/L เมื่อเปรียบเทียบกับวันที่ 21 ที่เข้ารับการรักษามีค่าเท่ากับ ALT 39 U/L และ AST 42 U/L โดยแพทย์นึกถึงการบาดเจ็บที่ตับเนื่องจากยา (Drug induced liver injury) โดยมีสาเหตุจาก Valproic acid และ Topiramate จึงปรับขนาดยา Valproic acid ลดลงจาก Valproic acid 1600 mg IV drip in 24 hr เป็น Valproic acid 1200 mg IV drip in 24 hr

ในวันที่ 31 ที่เข้ารับการรักษา แพทย์สั่งหยุดใช้ Valproic acid และเปลี่ยนมาใช้ Gabapentin (300 mg) 1 tab po pc tid. ร่วมกับปรับวิธีการบริหารและขนาดยา Phenobarbital ลดลงจาก Phenobarbital 300 mg IV q 24 hr เป็น Phenobarbital (50 mg) 5 tab po at 22.00 น.

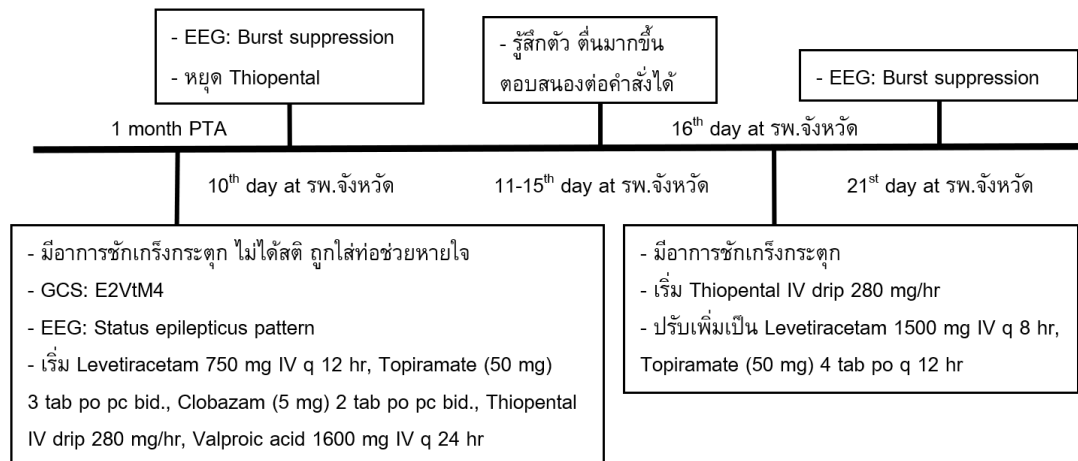
ในวันที่ 33 ที่เข้ารับการรักษา ผู้ป่วยรู้สึกตัวตื่นดี สามารถตอบสนองต่อคำสั่งได้ ไม่มีอาการชัก ผลระดับแอมโมเนียในพลาสมาลดลง โดยมีค่าเท่ากับ 84.6 $\mu\text{mol/L}$ ค่าเอนไซม์ตับลดลง โดยมีค่า ALT 301 U/L, AST 136 U/L, และ

ALP 207 U/L แพทย์ปรับเพิ่มขนาดยา Gabapentin จาก Gabapentin (300 mg) 1 tab po pc tid. เป็น Gabapentin (300 mg) 2 tab po pc tid. และปรับวิธีการบริหารยา Levetiracetam จาก Levetiracetam 1500 mg IV q 12 hr เป็น Levetiracetam solution (100 mg/ml) 15 ml po bid.

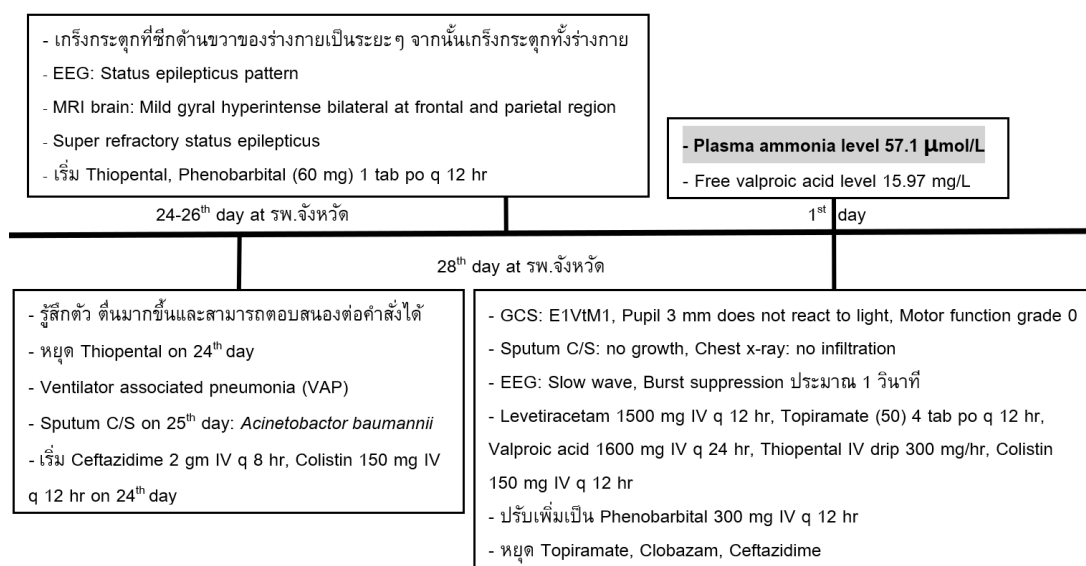
ในวันที่ 37 ที่เข้ารับการรักษา ผู้ป่วยรู้สึกตัวตื่นดี สามารถสื่อสารพูดคุยได้เข้าใจ ผลระดับแอมโมเนียในพลาสมาลดลง โดยมีค่าเท่ากับ 74.4 $\mu\text{mol/L}$ เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีอาการของภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง แพทย์จึงไม่ได้ติดตาม ระดับแอมโมเนียในพลาสมาของผู้ป่วยต่อเนื่อง ค่าเอนไซม์ตับมีค่าลดลง ได้แก่ ALT 197 U/L, AST 88 U/L, และ ALP 178 U/L ค่า

เอนไซม์ตับของผู้ป่วยลดลงอยู่ในช่วงปกติในวันที่ 42 ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล โดยมีค่า ALT, AST และ ALP เท่ากับ 98, 41, และ 137 ตามลำดับ จากนั้นผู้ป่วยไม่มีอาการชักและสามารถจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลได้ในวันที่ 46 ที่เข้ารับการรักษา

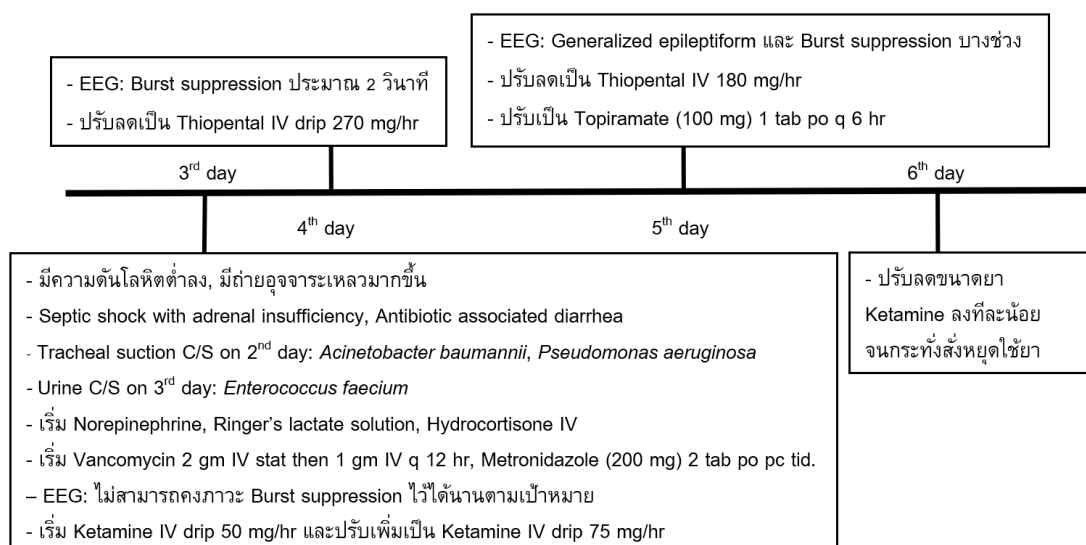
เมื่อติดตามค่าระดับแอมโมเนียในพลาสมาและค่าเอนไซม์ตับที่คลินิกลมชัก แผนกผู้ป่วยนอก 18 วันหลังจากออกจากโรงพยาบาล พบว่าอยู่ในช่วงปกติ โดยระดับแอมโมเนียในพลาสมาเท่ากับ 45.8 $\mu\text{mol/L}$ ค่า ALT 92 U/L, AST 41 U/L และ ALP 123 U/L



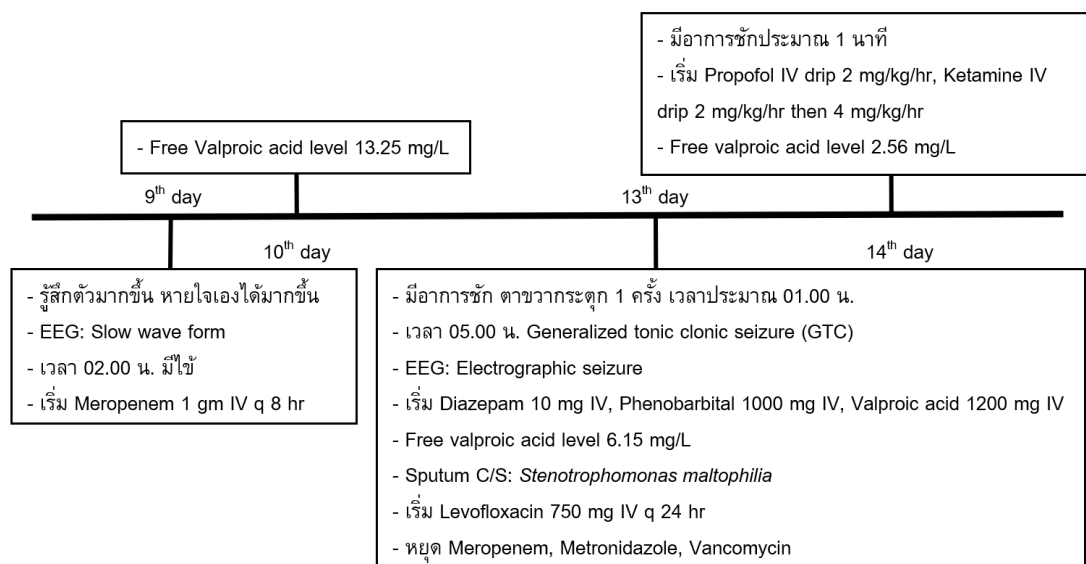
รูปที่ 3.1 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 5



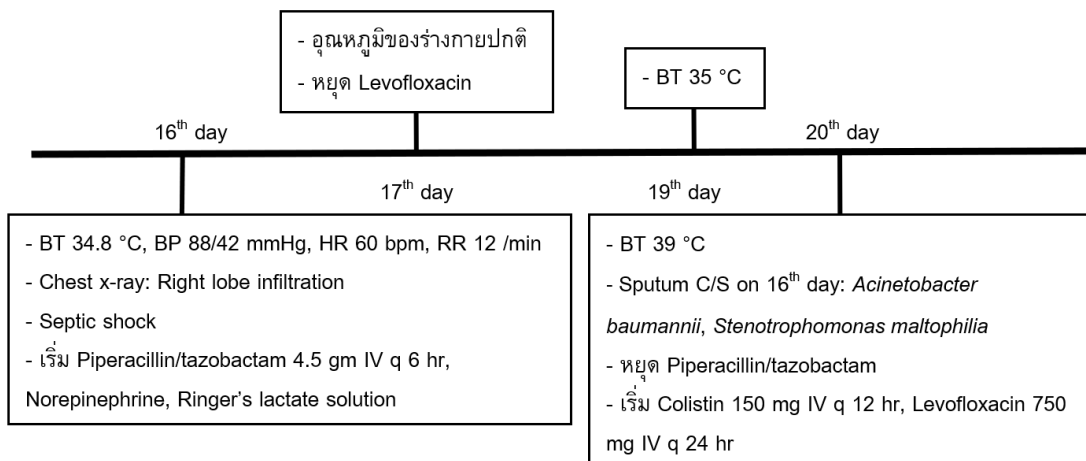
รูปที่ 3.2 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 5 (ต่อ)



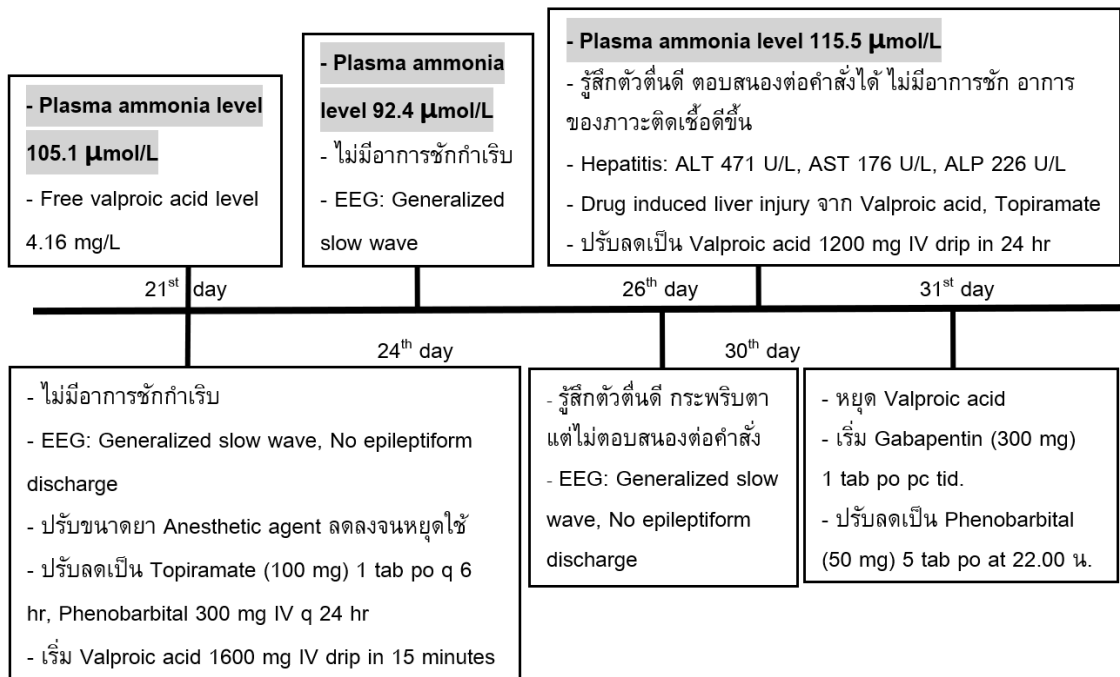
รูปที่ 3.3 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 5 (ต่อ)



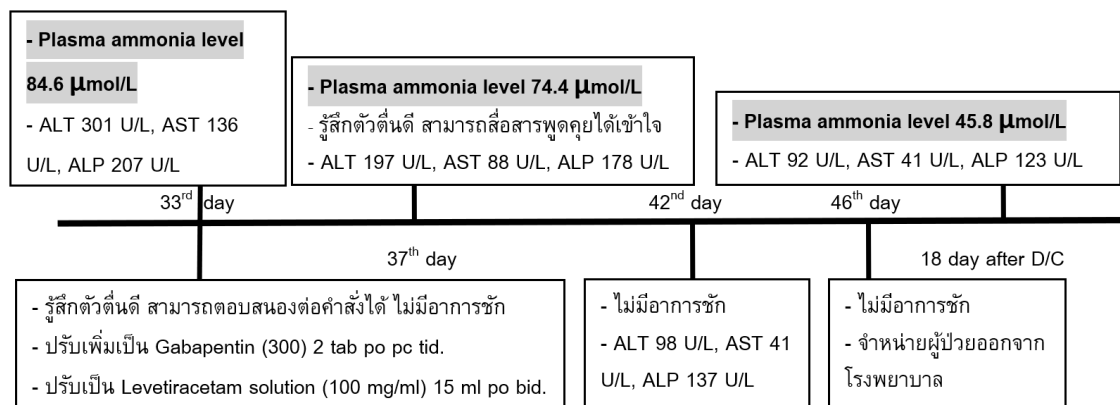
รูปที่ 3.4 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 5 (ต่อ)



รูปที่ 3.5 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 5 (ต่อ)



รูปที่ 3.6 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 5 (ต่อ)



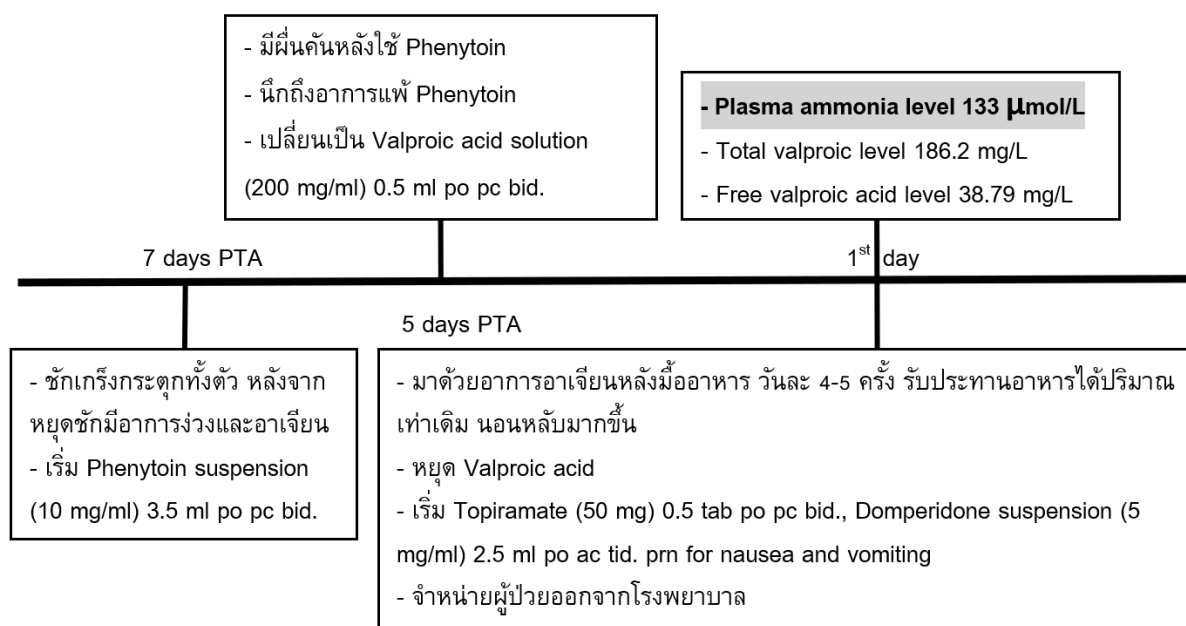
รูปที่ 3.7 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 5 (ต่อ)

รายงานผู้ป่วยลำดับที่ 6

S เป็นผู้ป่วยเพศหญิงอายุ 4 ปี น้ำหนัก 19.25 กิโลกรัม มารับการรักษาที่แผนกฉุกเฉินของโรงพยาบาล ด้วยอาการอาเจียนหลังมื้ออาหาร วันละ 4-5 ครั้ง รับประทานอาหารได้ปริมาณเท่าเดิม นอนหลับมากขึ้น 2 วันก่อนมาโรงพยาบาล

7 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการชักเกร็งกระตุกทั้งตัว หลังจากหยุดชักมีอาการง่วงและอาเจียน แพทย์ให้การรักษาด้วย Phenytoin suspension (10 mg/ml) 3.5 ml po pc bid. หลังจากใช้ Phenytoin 2 วัน ผู้ป่วยมีอาการผื่นคัน แพทย์นึกถึงอาการแพ้ยา Phenytoin จึงเปลี่ยนเป็น Valproic acid solution (200 mg/ml) 0.5 ml po pc bid.

ในวันที่ 1 ที่เข้ารับการรักษา แพทย์สั่งวัดระดับแอมโมเนียในพลาสมาพบว่าเท่ากับ 133 $\mu\text{mol/L}$ ซึ่งสูงกว่าค่าปกติ วัดระดับยา Valproic acid แบบรวมเท่ากับ 186.2 mg/L และระดับยา Valproic acid รูปอิสระในซีรัมเท่ากับ 38.79 mg/L ซึ่งสูงกว่าช่วงการรักษา แพทย์สั่งหยุดใช้ Valproic acid และเปลี่ยนเป็น Topiramate (50 mg) 0.5 tab po pc bid. เพื่อคุมอาการชักร่วมกับให้ Domperidone suspension (5 mg/ml) 2.5 ml po ac tid. เพื่อบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนและจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล

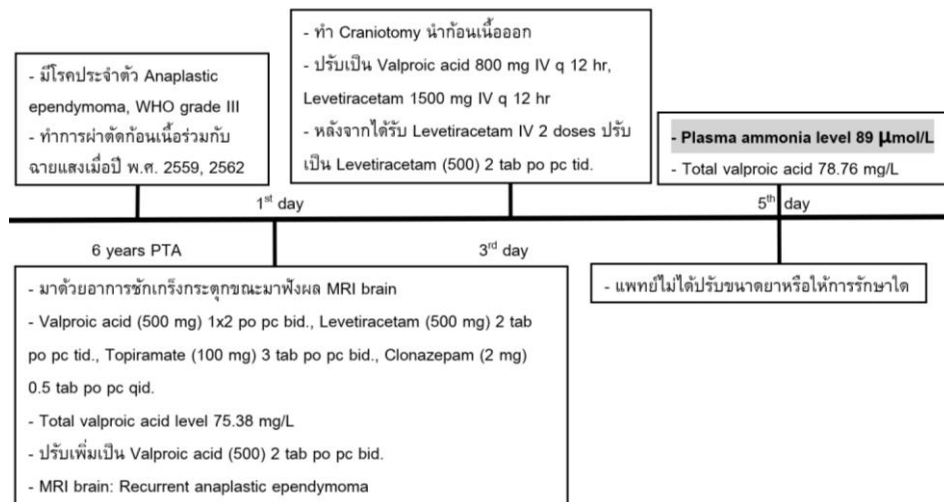


รูปที่ 4 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 6

รายงานผู้ป่วยลำดับที่ 7

A เป็นผู้ป่วยเป็นหญิง อายุ 17 ปี น้ำหนัก 43 กิโลกรัม มาด้วยอาการชักเกร็งกระตุกขณะมาฟังผล Magnetic resonance imaging (MRI) สมอที่โรงพยาบาล อาการชักเกิดขึ้นที่แขนซ้าย จากนั้นไปที่ตาซ้าย ขาซ้ายและร่างกายด้านขวา ผู้ป่วยไม่หมดสติ สามารถจำเหตุการณ์ได้ ไม่มีอูจาะหรือปัสสาวะรด ก่อนมีอาการชักเห็นภาพซ้อน หลังจากมีอาการชักมีอาการอ่อนเพลีย ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวคือ Anaplastic ependymoma, WHO grade III ทำการผ่าตัดก้อนเนื้อออกพร้อมกับฉายแสงเมื่อปี พ.ศ. 2559 และ 2562 เดิมผู้ป่วยมีอาการชัก 4-5 ครั้งต่อสัปดาห์ รับประทาน Valproic acid (500 mg) 1x2 po pc bid., Levetiracetam (500 mg) 2 tab po pc tid., Topiramate (100 mg) 3 tab po pc bid. และ Clonazepam (2 mg) 0.5 tab po pc qid. เพื่อคุมอาการชัก ในวันที่ 1 ที่เข้ารับการรักษา แพทย์ส่งวัดระดับยา Valproic acid แบบรวม มีค่าเท่ากับ 75.38 mg/L แพทย์พิจารณาปรับขนาดยา Valproic acid เพิ่มขึ้นจาก Valproic acid (500 mg) 1x2 po pc bid. เป็น Valproic acid (500) 2 tab po pc bid.

ในวันที่ 3 ที่เข้ารับการรักษา แพทย์ทำผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะ (Craniotomy) นำก้อนเนื้อออกเนื่องจากผล Magnetic resonance imaging (MRI) สมอพบ Recurrent anaplastic ependymoma หลังทำผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะ แพทย์ปรับขนาดและวิธีการบริหารยา Valproic acid และ Levetiracetam จาก Valproic acid (500) 2 tab po pc bid. และ Levetiracetam (500 mg) 2 tab po pc tid. เป็น Valproic acid 800 mg IV q 12 hr และ Levetiracetam 1500 mg IV q 12 hr ตามลำดับ หลังจากได้รับ Levetiracetam intravenous injection 2 doses แพทย์ปรับวิธีการบริหารยา Levetiracetam เป็น Levetiracetam (500) 2 tab po pc tid. จากนั้นในวันที่ 5 ที่เข้ารับการรักษา แพทย์ส่งวัดระดับแอมโมเนียในพลาสมาพบค่าเท่ากับ 89 μmol/L ซึ่งสูงกว่าค่าปกติ แต่เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีอาการของภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง รู้สึกตัวดี แพทย์ไม่ได้ปรับขนาดยาหรือให้การรักษาใด แพทย์ส่งวัดระดับยา Valproic acid แบบรวมได้เท่ากับ 78.76 mg/L ซึ่งอยู่ในช่วงปกติ



รูปที่ 5 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 7

รายงานผู้ป่วยลำดับที่ 8

P เป็นผู้ป่วยเพศหญิง อายุ 51 ปี น้ำหนัก 63 กิโลกรัม ถูกส่งตัวมารับการรักษาที่โรงพยาบาลด้วยอาการ ชีมีลง 5 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล โดย 1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยเป็นลมหมดสติในห้องน้ำ หลังได้สติมีอาการปวดศีรษะและมีรอยบวมบนที่ศีรษะ ญาตินำส่งโรงพยาบาลชุมชน สังเกตอาการ 1 วัน ไม่มีอาการชัก ไม่ซีมีลง แพทย์จึงได้จำหน่ายออกจากโรงพยาบาล จากนั้น 5 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการตัวเกร็ง ต่อมาอ่อนแรงทั้งตัว ญาติจึงนำส่งโรงพยาบาลชุมชน มีอาการซีมีลง ปลุกตื่นยาก ขณะอยู่ที่โรงพยาบาล ผู้ป่วยรู้สึกตัวตื่นมากขึ้น ต่อมามีอาการชัก แพทย์ให้การรักษาดูด้วย Diazepam และ Phenytoin ไม่ทราบรายละเอียดขนาดยารักษา จากนั้นซีมีลงมากขึ้น ไม่พูด มีแขนขาอ่อนแรง แพทย์ตรวจร่างกายพบ Glasgow coma scale เท่ากับ E3V1M5, pupil 3 mm RTLBE และถูกใส่ท่อช่วยหายใจ แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นอาการชักต่อเนื่องแบบ Status epilepticus with Todd's paralysis ส่งตัวไปรักษาที่โรงพยาบาลจังหวัด แพทย์ตรวจร่างกายพบ Glasgow coma scale เท่ากับ E3VtM5, pupil 3 mm RTLBE, มีไข้ ไม่มีอาการชัก ผล Computerized tomography (CT) scan สมอง ไม่พบความผิดปกติ ผลตรวจน้ำไขสันหลังพบว่ามี White blood cell 2 cells, Red blood cell 42 cells, Protein 15.6 mg/dL, Sugar 82.8 mg/dL แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นโรคไขสมองอักเสบจากการติดเชื้อไวรัส (Viral encephalitis) และให้การรักษาคือ Ceftriaxone 2 gm IV q 24 hr, Acyclovir 500 mg IV q 8 h, Phenytoin 100 mg IV q 8 hr และ Valproic acid (200 mg) 1 tab po pc bid. จากนั้นอาการไม่ดีขึ้นจึงส่งตัวมารักษาต่อที่โรงพยาบาล

แพทย์ตรวจร่างกายพบ E3VtM6, Slow response, Pupil 3 mm RTLBE, ไม่พบอาการกระตุกของลูกตา (Nystagmus), Motor function grade III all, Sensory function ไม่สามารถประเมินได้, ไม่พบอาการคอแข็ง (Stiff neck) ผล

ตรวจน้ำไขสันหลังพบ White blood cell 2 cells, Red blood cell 120 cells, Protein 19 mg/dL, Sugar 73 mg/dL

ผลระดับแอมโมเนียในพลาสมา ในวันที่ 2 ที่เข้ารับการรักษที่โรงพยาบาลเท่ากับ 156.6 µmol/L, ระดับยา Valproic acid แบบรวมได้ค่าต่ำถึงระดับที่ตรวจไม่พบของเครื่องมือ และระดับยา Phenytoin แบบรวมเท่ากับ >5 mg/L ซึ่งระดับแอมโมเนียในพลาสมาและระดับยา Phenytoin แบบรวมสูงกว่าช่วงปกติ สำหรับระดับยา Valproic acid แบบรวมนั้นต่ำกว่าช่วงปกติ แพทย์พิจารณาให้การรักษากว้างแอมโมเนียในเลือดสูงด้วย Lactulose 30 ml po q 4 hr โดยให้ผู้ป่วยถ่ายอุจจาระวันละ 1-3 ครั้ง แพทย์พิจารณาหยุดใช้ Phenytoin และปรับวิธีการบริหารและขนาดยา Valproic acid เพิ่มขึ้นจาก Valproic acid (200 mg) 1 tab po pc bid. เป็น Valproic acid 400 mg IV q 12 hr และปรับเพิ่มขึ้นเป็น Valproic acid 600 mg IV q 8 hr แพทย์ทำการรักษาโรคไขสมองอักเสบจากการติดเชื้อไวรัสต่อเนื่องจากโรงพยาบาลจังหวัดด้วย Acyclovir 500 mg IV q 8 hr โดยให้การรักษาในวันที่ 1 ที่เข้ารับการรักษ

ผู้ป่วยอาการดีขึ้นหลังจากให้การรักษากว้างแอมโมเนียในเลือดสูงด้วย Lactulose แพทย์วัดระดับยา Phenytoin แบบรวมอีกครั้งในวันที่ 3 ที่เข้ารับการรักษ ผลระดับยา Phenytoin แบบรวมเท่ากับ 24.58 mg/L ซึ่งสูงกว่าช่วงปกติ ต่อมาในวันที่ 4 ที่เข้ารับการรักษ ผู้ป่วยรู้สึกตัวตื่นดี ตอบสนองต่อคำสั่งได้ หลังได้รับ Lactulose ไม่มีถ่ายเหลวมากขึ้น

ในวันที่ 5 ที่เข้ารับการรักษ ผู้ป่วยอาการดีขึ้น ตรวจร่างกายพบ Glasgow coma scale เท่ากับ E4VtM6 ไม่ซีมี ไม่สับสน ตอบสนองตามคำสั่งได้ เมื่อวัดระดับแอมโมเนียในพลาสมา ในวันที่ 6 ที่เข้ารับการรักษามีค่าเท่ากับ 97.4 µmol/L ซึ่งยังคงสูงกว่าค่าปกติ



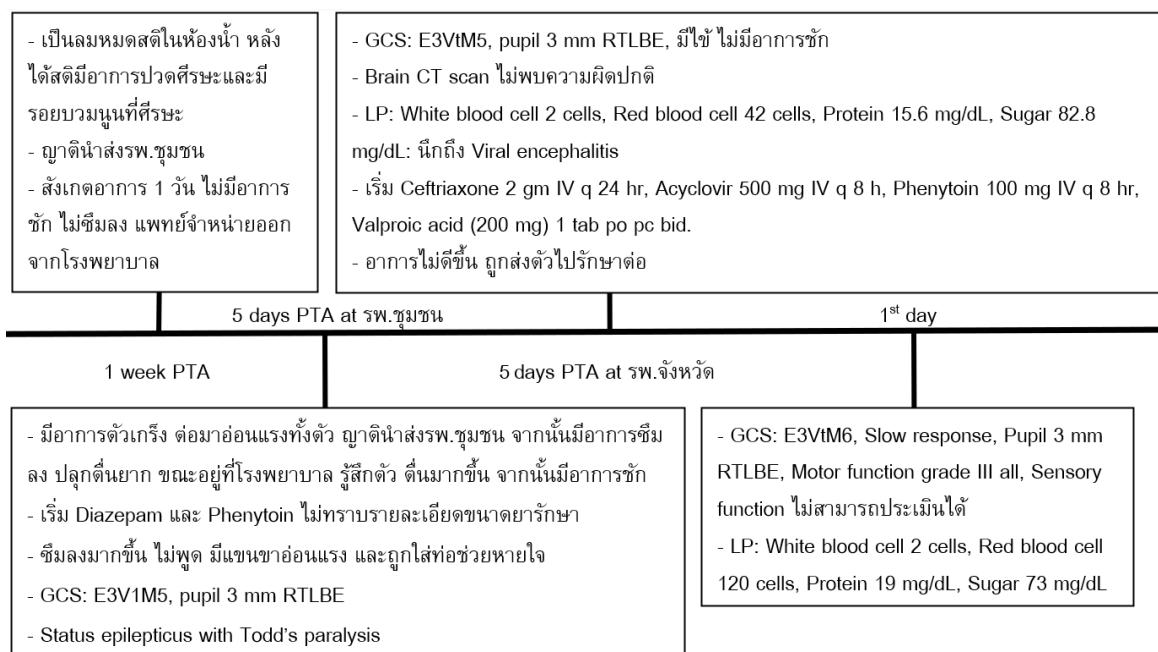
วันที่ 6 ที่เข้ารับการรักษา ขณะนำท่อช่วยหายใจออก ผู้ป่วยมีอาการชักอาการชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัวและมีสำลัก ขณะชัก แพทย์สั่งใช้ Levetiracetam 1000 mg IV drip in 30 min then 500 mg IV q 12 hr และ Diazepam 10 mg IV stat จากนั้นในวันที่ 7 ที่เข้ารับการรักษา หลังจากมีอาการสำลักขณะชัก ผู้ป่วยมีไข้ อุณหภูมิร่างกาย 38.2 องศาเซลเซียส ซึมลง สับสน ตอบสนองช้าลง แพทย์ตรวจร่างกายพบ Glasgow coma scale เท่ากับ E4VtM6 แพทย์สงสัยว่าผู้ป่วยเป็นภาวะปอดอักเสบจากการสำลัก (Aspiration pneumonia) จึงให้ Piperacillin/Tazobactam เป็น Empirical therapy แพทย์พิจารณาหยุด Lactulose วันที่ 8 ที่เข้ารับการรักษา

ในวันที่ 10 ที่เข้ารับการรักษา อาการของภาวะปอดอักเสบจากการสำลักดีขึ้น ร่วมกับผลเพาะเชื้อจากเสมหะของวันที่ 6 ที่เข้ารับการรักษาพบ *Acinetobacter baumannii* แพทย์ปรับยาปฏิชีวนะลดลงจาก Piperacillin/Tazobactam เป็น Ceftazidime และ Clindamycin intravenous และปรับวิธีการบริหารยากันชักเป็นรูปแบบรับประทาน จาก Valproic acid 600 mg IV q 8 hr และ Levetiracetam 500 mg IV q 12 hr เป็น Valproic solution (200 mg/ml) 3 ml po q 8 hr และ Levetiracetam (500 mg) 1 tab po bid.

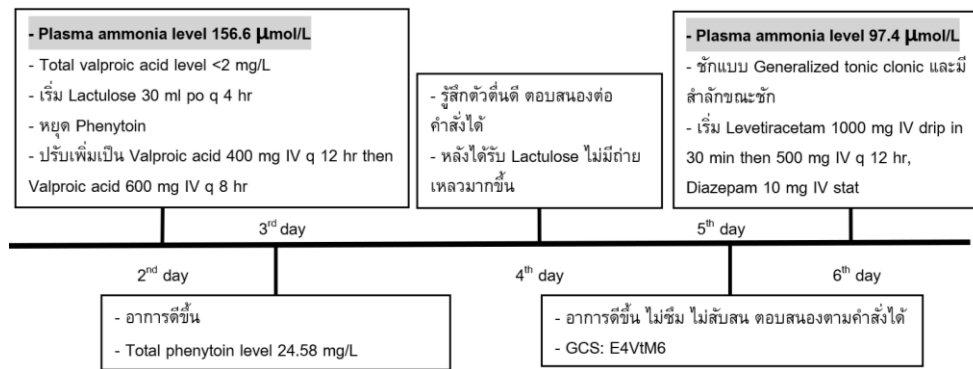
ในวันที่ 12 ที่เข้ารับการรักษาเวลา 9.30 น. แพทย์ปรับยาปฏิชีวนะเป็นรูปแบบรับประทานโดยให้ Ciprofloxacin (500

mg) 1 tab po pc bid. ติดต่อกัน 7 วัน หลังได้รับการรักษาผู้ป่วย อาการของภาวะปอดอักเสบจากการสำลักดีขึ้น ผลเอกซเรย์ปอดดีขึ้น ไม่มีไข้ แพทย์ตรวจร่างกายพบ Glasgow coma scale เท่ากับ E4VtM6, Motor function grade 4 all

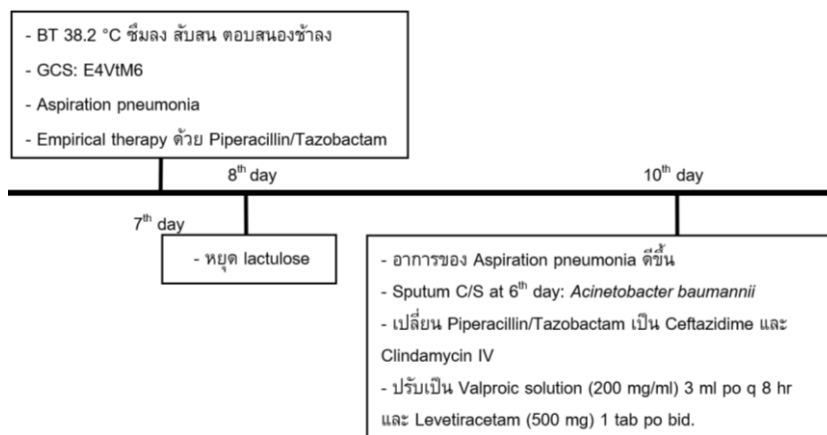
ณ เวลา 18.00 น. ของวันที่ 12 ที่เข้ารับการรักษา ผู้ป่วยมีอาการชัก แพทย์พิจารณาให้ Diazepam 10 mg IV ร่วมกับปรับวิธีการบริหารยา Levetiracetam และ Valproic acid จาก Valproic solution (200 mg/ml) 3 ml po q 8 hr และ Levetiracetam (500 mg) 1 tab po bid. เป็น Valproic acid 600 mg IV q 8 hr และ Levetiracetam 1000 mg IV q 12 hr หลังจากปรับขนาดและวิธีการบริหารยา ผู้ป่วยไม่มีอาการชัก จากนั้นในวันที่ 14 ที่เข้ารับการรักษา ก่อนจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล แพทย์ปรับวิธีการบริหารยากันชักเป็นรูปแบบรับประทานจาก Valproic acid 600 mg IV q 8 hr และ Levetiracetam 1000 mg IV q 12 hr เป็น Valproic acid (200 mg) 3 tab po q 8 hr และ Levetiracetam (500 mg) 2 tab po pc bid. ซึ่งผู้ป่วยไม่มีอาการของภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง แพทย์จึงไม่ได้ติดตามค่าระดับแอมโมเนียในพลาสมา ก่อนจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล ในวันที่ 14 ที่เข้ารับการรักษา



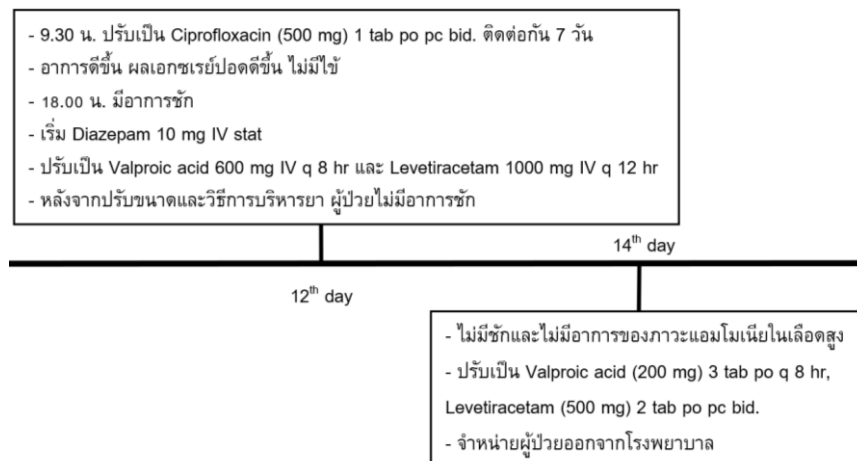
รูปที่ 6.1 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 8



รูปที่ 6.2 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 8 (ต่อ)



รูปที่ 6.3 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 8 (ต่อ)



รูปที่ 6.4 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 8 (ต่อ)

รายงานผู้ป่วยลำดับที่ 9

N เป็นผู้ป่วยหญิง อายุ 46 ปี น้ำหนัก 54 กิโลกรัม มาพบแพทย์เพื่อทำผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะรักษาโรคหลอดเลือดสมองผิดปกติ (Craniotomy with arteriovenous malformation excision at right frontal arteriovenous malformation) โดยเริ่ม

ผ่าตัดในวันที่ 2 ที่เข้ารับการรักษา ขณะผ่าตัดได้รับ Levetiracetam 1000 mg IV เวลา 17.00 น. จากนั้นเวลา 22.00 น. มีอาการชักเกร็งกระตุกที่แขนซ้าย ใบหน้า แขนขวา เป็นเวลาประมาณ 30 วินาที แพทย์ให้การรักษาด้วย Levetiracetam



1000 mg IV stat หลังจากนั้นอาการดีขึ้น รู้สึกตัวดี ต่อมาเวลา 02.00 น. วันที่ 3 ที่เข้ารับการรักษามีอาการชักลักษณะคล้ายเดิมประมาณ 30 วินาที จึงได้รับ Levetiracetam 1000 mg IV stat จากนั้นเวลา 08.00 น. มีอาการชักลักษณะเดิมอีกประมาณ 30 วินาที จึงได้รับ Levetiracetam 1000 mg IV stat อีกครั้ง ณ เวลา 10.00 น. แพทย์ได้ปรับยากันชักเป็น Levetiracetam 750 mg IV q 12 hr หลังจากได้รับยา Levetiracetam 750 mg IV 30 นาที มีอาการชักลักษณะคล้ายเดิมอีกครั้ง แพทย์ได้ให้การรักษาด้วย Valproic acid 1200 mg IV stat then Valproic acid 2400 mg IV continuous drip 24 hr

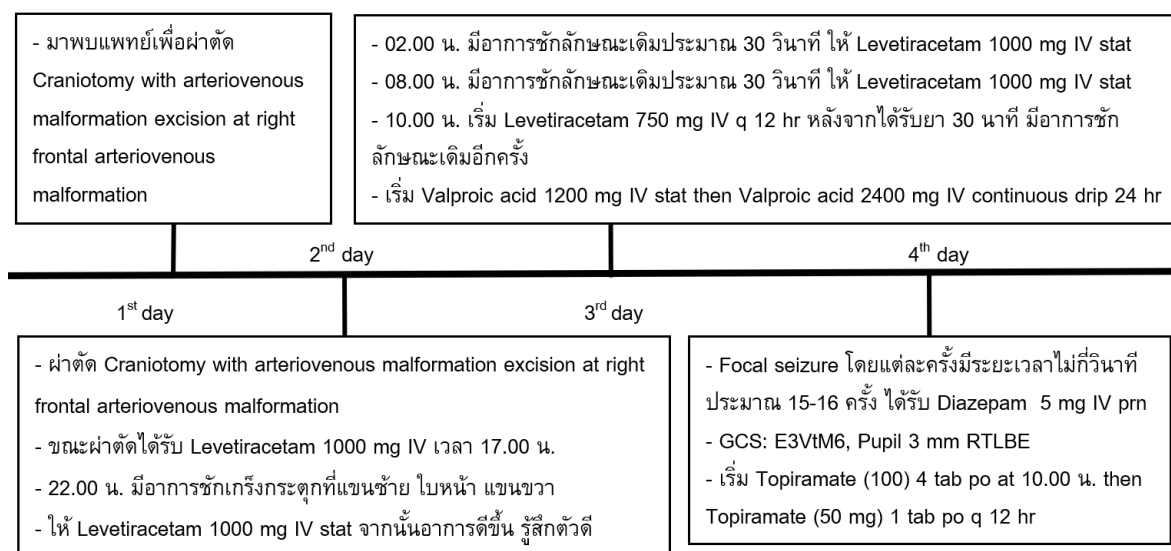
วันที่ 4 ที่เข้ารับการรักษามีผู้ป่วยยังมีอาการชักเฉพาะที่ (Focal seizure) โดยแต่ละครั้งมีระยะเวลาไม่กี่วินาที ประมาณ 15-16 ครั้ง ได้รับ Diazepam 5 mg IV prn ในการชักแต่ละครั้ง หลังจากมีอาการชักแพทย์ตรวจร่างกายพบ Glasgow coma scale เท่ากับ E3VtM6, Pupil 3 mm RTLBE แพทย์ได้พิจารณาให้ Topiramate (100) 4 tab po เวลา 10.00 น. และ Topiramate (50 mg) 1 tab po q 12 hr ในรอบต่อไปของการให้ยา หลังจากได้รับ Topiramate ผู้ป่วยมีอาการชักเฉพาะที่ 1 ครั้งและตอบสนองต่อคำสั่งได้ลดลง

วันที่ 5 ที่เข้ารับการรักษามีไข้สูง ไม่ตอบสนองต่อคำสั่ง พบภาวะเลือดเป็นกรดเมตาบอลิก (Metabolic acidosis) ตรวจวัดระดับแอมโมเนียในพลาสมาเท่ากับ 61.7 $\mu\text{mol/L}$, ระดับยา Valproic acid แบบรวมเท่ากับ 146.82 mg/L และไม่พบการทำงานของตับและไตบกพร่อง แพทย์นึกถึงภาวะเลือด

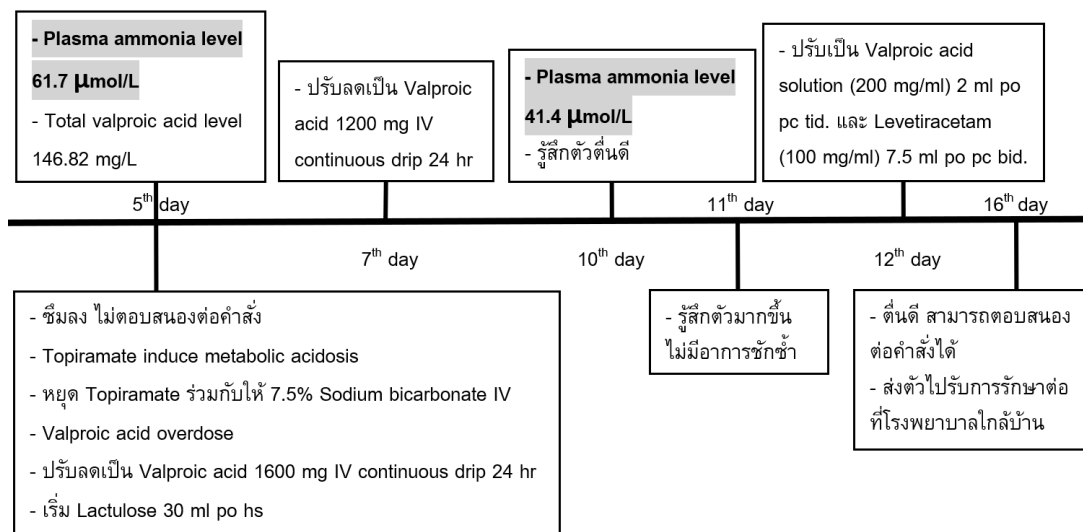
เป็นกรดเมตาบอลิกจาก Topiramate (Topiramate induce metabolic acidosis) จึงสั่งหยุดใช้ Topiramate ร่วมกับให้ 7.5% Sodium bicarbonate IV และนึกถึงการให้ Valproic acid เกินขนาด (Valproic acid overdose) จึงปรับขนาดยา Valproic acid ลดลงจาก Valproic acid 2400 mg IV continuous drip 24 hr เป็น Valproic acid 1600 mg IV continuous drip 24 hr และเริ่มให้การรักษาด้วย Lactulose 30 ml po hs จากนั้นแพทย์ได้มีการปรับลดขนาดยา Valproic acid จาก Valproic acid 1600 mg IV continuous drip 24 hr เป็น Valproic acid 1200 mg IV continuous drip 24 hr ในวันที่ 7 ที่เข้ารับการรักษามี

ในวันที่ 10 ที่เข้ารับการรักษามีหลังจากได้รับการรักษาภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี ระดับแอมโมเนียในพลาสมาของผู้ป่วยลดลงอยู่ในค่าปกติ ซึ่งเท่ากับ 41.4 $\mu\text{mol/L}$

วันที่ 11 ที่เข้ารับการรักษามีผู้ป่วยรู้สึกตัวมากขึ้น ไม่มีอาการชักซ้ำ แพทย์ปรับเปลี่ยนวิธีการบริหารยา Valproic acid และ Levetiracetam ในวันที่ 12 ที่เข้ารับการรักษามีจาก Valproic acid 1200 mg IV continuous drip 24 hr และ Levetiracetam 750 mg IV q 12 hr เป็น Valproic acid solution (200 mg/ml) 2 ml po pc tid. และ Levetiracetam (100 mg/ml) 7.5 ml po pc bid. จากนั้นในวันที่ 16 ที่เข้ารับการรักษามีผู้ป่วยตื่นดี สามารถตอบสนองต่อคำสั่งได้ แพทย์ส่งตัวไปรับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน



รูปที่ 7.1 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 9



รูปที่ 7.2 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 9 (ต่อ)

รายงานผู้ป่วยลำดับที่ 11

R เป็นผู้ป่วยเพศชาย อายุ 2 ปี น้ำหนัก 12 กิโลกรัม ถูกส่งตัวมารับการรักษาที่โรงพยาบาลจากโรงพยาบาลจังหวัด เพื่อวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรม โดย 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการเดินเซ (Ataxia) ลักษณะ Truncal ataxia ไปรับการรักษาที่โรงพยาบาลจังหวัด ถูกวินิจฉัยว่าเป็น Acute cerebellar ataxia โดยมีผล Computed tomography (CT) สมอง พบว่าปกติ ตรวจน้ำไขสันหลังพบ White blood cell 3 cells, Lymphocytes 100%, Red blood cell 200 cells, Sugar 62 mg/dL แพทย์ให้การรักษาด้วย Dexamethasone 0.5 mg/kg/day ติดต่อกัน 3 วัน จากนั้นให้ Prednisolone 1 mg/kg/day และจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล หลังจากออกจากโรงพยาบาลจังหวัด 5 วัน ผู้ป่วยมีอาการชักแบบเกร็ง กระตุกทั้งตัวร่วมกับมีอาการเดินเซ ลักษณะ Truncal ataxia ผลการทำ Magnetic resonance imaging (MRI) สมองพบ Hyper-intensity T2/FLAIR at bilateral periventricular area แพทย์วินิจฉัยว่าเป็น Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) with seizure ให้การรักษาด้วย Loading dose Phenobarbital 20 mg/kg/dose จากนั้นให้ Phenobarbital 30 mg/kg/day และจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล

2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมารับการรักษาที่โรงพยาบาลจังหวัดอีกครั้งด้วยอาการผื่นตามร่างกาย แพทย์นึกถึงสาเหตุจากการแพ้ยา Phenobarbital โดยมารดาให้หยุดยาเองก่อนมารับการรักษาที่โรงพยาบาล ขณะอยู่ที่บ้าน ญาติสังเกตพบว่ามีอาการกระตุกใบหน้า แขนขาเกร็งเป็นช่วงๆ บางครั้งมีอาการเหม่อลอย แพทย์พิจารณาเปลี่ยนยาจาก Phenobarbital เป็น Levetiracetam (500 mg) 0.25 tab po

at 08.00, 20.00 น. จากนั้น 1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการซึมลง อ่อนแรง ไปรับการรักษาที่โรงพยาบาลจังหวัด ผล Magnetic resonance imaging (MRI) สมองพบ Hyperintensity at left frontal and bilateral lentiform nucleus ผล Electroencephalography (EEG) พบ Burst suppression pattern จึงถูกส่งตัวมาที่โรงพยาบาลเพื่อวินิจฉัยหาสาเหตุ อาการของผู้ป่วยจากโรคทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้อง

แรกเริ่มที่โรงพยาบาล ผู้ป่วยตอบสนองดี ไม่มีอาการชัก ไม่มีไข้ แพทย์ปรับขนาดยา Levetiracetam เพิ่มขึ้นจาก Levetiracetam (500 mg) 0.25 tab po at 08.00, 20.00 น. เป็น Levetiracetam solution (100 mg/ml) 1.3 ml po bid. และสั่งหยุดใช้ Prednisolone เนื่องจากไม่นึกถึง Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) โดยผล Electroencephalography (EEG) วันที่ 2 ที่เข้ารับการรักษามพบ Slow spike wave on FP2 (Right frontoparietal) with hypsarrhythmia and burst suppression pattern จากผล Electroencephalography (EEG) แพทย์นึกถึงกลุ่มอาการเลนnox-แกสโตท์ (Lennox Gastaut syndrome) ตรวจวัดระดับแอมโมเนียในพลาสมาแรกเริ่มได้เท่ากับ 44.2 $\mu\text{mol/L}$ ซึ่งอยู่ในช่วงปกติ

จากนั้นในวันที่ 3 ที่เข้ารับการรักษ ผู้ป่วยมีอาการชักเหม่อแบบไม่รู้ตัว (Atypical absence seizure) เหลือบตาไปด้านซ้ายขณะชัก เหม่อลอย แพทย์พิจารณาให้ Topiramate (50 mg) 0.25 tab po pc bid. (2 mg/kg/day) เพื่อคุมอาการชัก ร่วมกับ Levetiracetam หลังจากให้ Topiramate ผู้ป่วยยังคงมีอาการเกร็ง แพทย์วางแผนปรับขนาดยา Topiramate เพิ่มขึ้นทุก 3 วัน



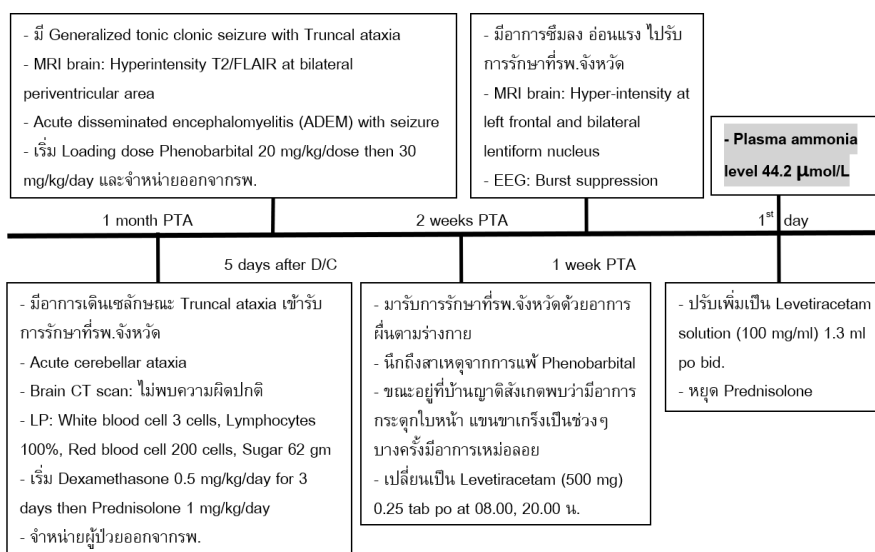
ในวันที่ 6 ที่เข้ารับการรักษาทดสอบปรับขนาดยา Topiramate เพิ่มขึ้นเป็น Topiramate (50 mg) 0.5 tab po pc bid. (4 mg/kg/day) จากนั้นปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นเป็น Topiramate (50 mg) 1 tab po morning and 0.5 tab po evening (6 mg/kg/day) ในวันที่ 9 ที่เข้ารับการรักษาทดสอบ Topiramate (50 mg) 1 tab po pc bid. (8 mg/kg/day) ในวันที่ 13 ที่เข้ารับการรักษาทดสอบ หลังจากปรับขนาดยาเป็น 8 mg/kg/day ผู้ป่วยมีอาการชักเกร็งลดลง ชักเกร็งกระตุก 2-3 ครั้งต่อวัน

ในวันที่ 13 ที่เข้ารับการรักษาทดสอบแพทย์พิจารณาให้ Vitamin B6 350 mg/day (30 mg/kg/day) เนื่องจากสงสัยว่าผู้ป่วยอาจเป็น Early infantile epileptic encephalopathy (EIEE) หรือ Early myoclonic encephalopathy (EME) และในวันที่ 15 ที่เข้ารับการรักษาทดสอบ Comprehensive metabolic test พบระดับ C5-OH เท่ากับ 0.63 $\mu\text{mol/L}$ ซึ่งสูงกว่าช่วงปกติ (0.09-0.39 $\mu\text{mol/L}$) แพทย์นึกถึงโรคที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ Multiple carboxylase deficiency, Beta-ketothiolase deficiency, Biotinidase deficiency, Methylglutaconic deficiency และ 3-MCC deficiency จากนั้นระหว่างรอผล Biotinidase enzyme ในผู้ป่วยรายนี้แพทย์พิจารณาให้ Biotin (1 mg) 5 tab po bid pc และ L-carnitine 1200 mg/day

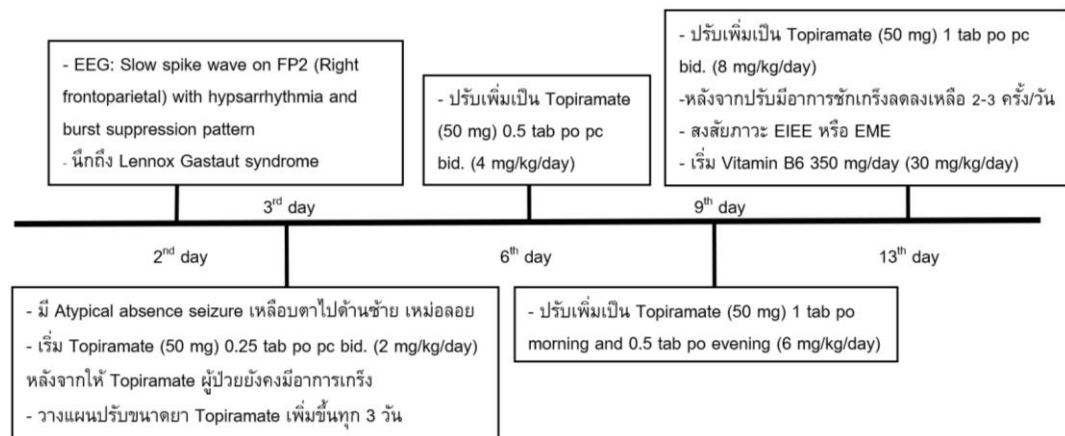
ผู้ป่วยยังมีอาการชักแบบชักเกร็ง (Tonic seizure) 1 ครั้งต่อวันและชักเหมอบแบบไม่รู้สึกตัว 2-3 ครั้งต่อวัน หลังได้รับยา Topiramate (50 mg) 1 tab po pc bid. ร่วมกับ Levetiracetam solution (100 mg/ml) 1.3 ml po bid. แพทย์จึงพิจารณาเพิ่ม Valproic acid solution (200 mg/ml) 0.3 ml po bid. ในวันที่ 24 ที่เข้ารับการรักษาทดสอบ หลังจากเริ่มยา Valproic acid solution ผู้ป่วยมีอาการชักและอาการเกร็งลดลง ต่อมาแพทย์ติดตามระดับแอมโมเนียในพลาสมา ในวันที่ 28 ที่เข้ารับการรักษาทดสอบ

51.5 $\mu\text{mol/L}$ ซึ่งสูงกว่าช่วงปกติเล็กน้อย พบค่าเอนไซม์ของตับอยู่ในระดับปกติ ได้แก่ ALT 18 U/L, AST 43 U/L, และ ALP 84 U/L จากนั้นจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลในวันที่ 28 ที่เข้ารับการรักษาทดสอบและนัดฟังผล Biotinidase enzyme ร่วมกับติดตามระดับแอมโมเนียในพลาสมาและค่าเอนไซม์ตับ 15 วันหลังจากออกจากโรงพยาบาลที่แผนกผู้ป่วยนอก โดยไม่ได้ปรับขนาดยากันชักในรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับกลับบ้าน

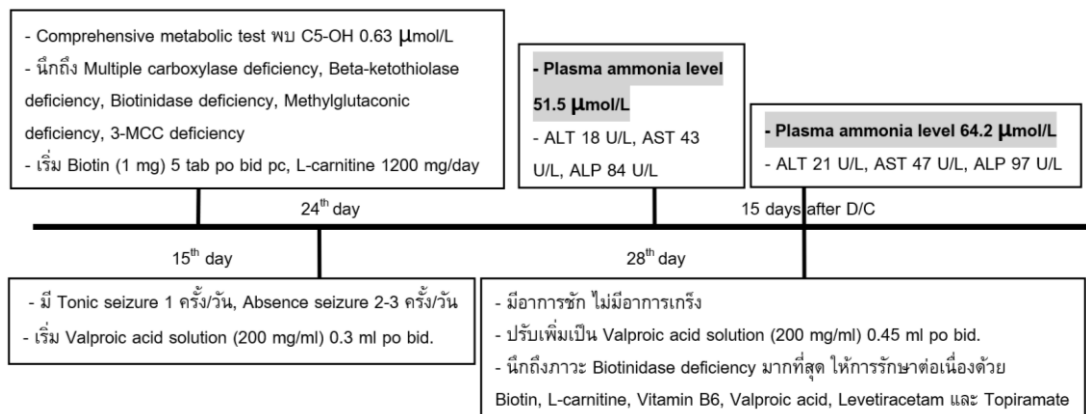
ผู้ป่วยมาติดตามการรักษา 15 วันหลังจากออกจากโรงพยาบาล พบว่าหลังให้การรักษาด้วย Biotin, L-carnitine, Vitamin B6, Valproic acid, Levetiracetam, และ Topiramate ผู้ป่วยยังมีอาการชัก ไม่มีอาการเกร็ง แพทย์ปรับขนาดยา Valproic acid เพิ่มขึ้นจาก Valproic acid solution (200 mg/ml) 0.3 ml po bid. เป็น Valproic acid solution (200 mg/ml) 0.45 ml po bid. วัดระดับแอมโมเนียในพลาสมาพบว่าเท่ากับ 64.2 $\mu\text{mol/L}$ ซึ่งสูงกว่าค่าปกติ พบค่าเอนไซม์ของตับอยู่ในช่วงปกติ ได้แก่ ALT 21 U/L, AST 47 U/L, และ ALP 97 U/L แพทย์นึกถึงภาวะ Biotinidase deficiency มากที่สุด โดยให้การรักษาต่อเนื่องด้วย Biotin, L-carnitine, Vitamin B6, Valproic acid, Levetiracetam และ Topiramate แต่ไม่ได้ติดตามระดับแอมโมเนียในพลาสมา เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีอาการของภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้อาจมีสาเหตุของการเพิ่มขึ้นของระดับแอมโมเนียในพลาสมาจากภาวะ Biotinidase deficiency ที่นอกเหนือจาก Valproic acid แต่อย่างไรก็ตามหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา Valproic acid พบว่ามีระดับแอมโมเนียในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้นจากวันที่ 1 ที่เข้ารับการรักษาทดสอบที่มีค่าเท่ากับ 44.2 $\mu\text{mol/L}$ ซึ่งเพิ่มขึ้นเป็น 64.2 $\mu\text{mol/L}$ หลังจากออกจากโรงพยาบาล 15 วัน โดยคิดเป็นระยะเวลา 43 วันหลังจากเริ่มใช้ Valproic acid



รูปที่ 8.1 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 11



รูปที่ 8.2 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 11 (ต่อ)



รูปที่ 8.3 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 11 (ต่อ)

รายงานผู้ป่วยลำดับที่ 12

M เป็นผู้ป่วยเพศหญิง อายุ 64 ปี น้ำหนัก 53 กิโลกรัม ถูกส่งตัวมารับการรักษาที่โรงพยาบาล มาด้วยอาการชักเกร็งที่แขนขวา 10 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล โดยมีอาการชักนาน 3-4 นาที ขณะนอนหลับ แขนขวาเกร็ง ตาซ้ายเหลื่อม เรียกไม่รู้สีกตัว หลังชักซึมลง ไปรับการรักษาที่โรงพยาบาลชุมชน แพทย์ตรวจร่างกายพบ Glasgow coma scale เท่ากับ E4V1M5, Right motor function grade 4, Left motor function grade 0, Eye deviated to left side แพทย์ที่โรงพยาบาลชุมชน Activate stroke fast track และส่งตัวมารับการรักษาที่โรงพยาบาล ซึ่งเดิมผู้ป่วยมีโรคประจำตัวคือ โรคความผิดปกติทางระบบประสาทที่ยังหลงเหลืออยู่หลังจากเกิด Acute cerebrovascular accident อัมพฤกษ์ซีกด้านซ้าย (Left hemiparesis) ตั้งแต่ปี 2560 มีสถานะติดเตียง มีอาการชักหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ประมาณ 1-2 ครั้งต่อปี ใช้ Valproic acid solution (200 mg/ml) 2 ml po q 8 hr เพื่อคุมอาการชัก มีโรคประจำตัวอื่นคือ ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (Atrial fibrillation), ความดันโลหิตสูง (Hypertension) และไขมันในเลือดสูง (Dyslipidemia)

แรกรับที่โรงพยาบาล แพทย์ตรวจร่างกายพบ Glasgow coma scale เท่ากับ E1V1M1 ไม่มีอาการชักซ้ำ ถูกใส่ท่อช่วยหายใจและถูกวินิจฉัยว่าเป็นอาการชักหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โดยนึกถึงสาเหตุจากระดับยา Valproic acid ในซีรัมต่ำกว่าช่วงปกติ โดยวัดระดับยา Valproic acid แบบรวม แรกรับได้เท่ากับ 31.2 mg/L แพทย์ได้ให้การรักษาโดยให้ Valproic acid 1000 mg IV stat เวลา 9.40 น. ของวันที่ 1 ที่เข้ารับการรักษาและปรับขนาดและวิธีการบริหารยา Valproic acid จาก Valproic acid solution (200 mg/ml) 2 ml po q 8 hr เป็น Valproic acid 1600 mg IV continuous drip in 24 hr

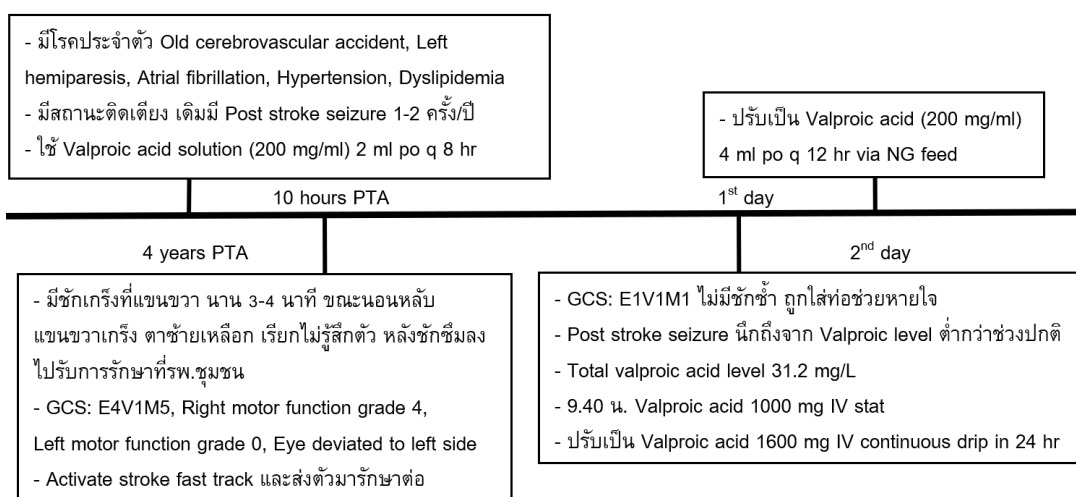
ในวันที่ 2 ที่เข้ารับการรักษา แพทย์ปรับเปลี่ยนวิธีการบริหารยาเป็น Valproic acid (200 mg/ml) 4 ml po q 12 hr via NG feed หลังจากปรับขนาดยา Valproic acid เพิ่มขึ้นจาก 1200 mg/day เป็น 1600 mg/day แพทย์ส่งวัดระดับยา Valproic acid แบบรวม ในวันที่ 4 ที่เข้ารับการรักษา พบว่าเท่ากับ 145.40 mg/L ซึ่งสูงกว่าช่วงปกติ แพทย์ปรับลดขนาดยา Valproic acid จาก Valproic acid (200 mg/ml) 4 ml po q 12 hr



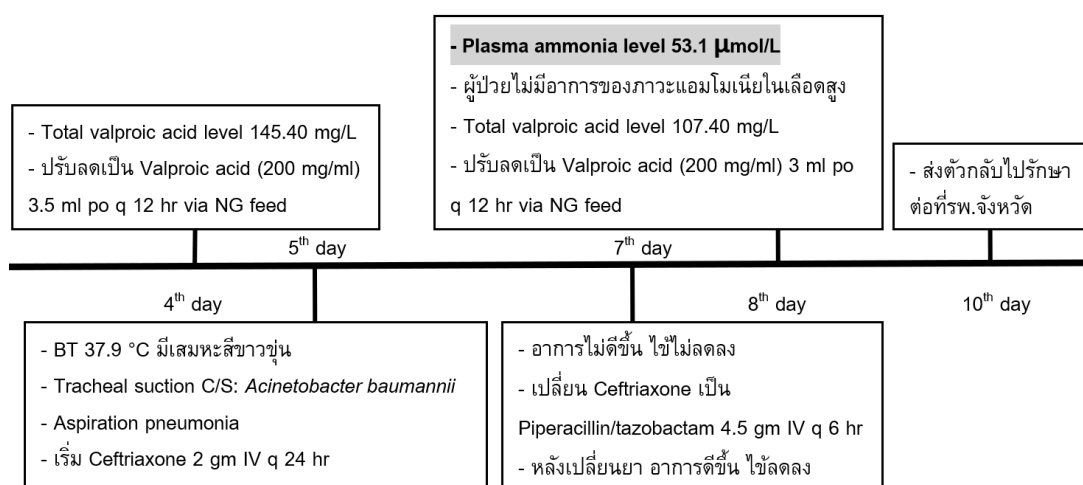
via NG feed เป็น Valproic acid (200 mg/ml) 3.5 ml po q 12 hr via NG feed

หลังจากปรับลดขนาดยา Valproic acid ผู้ป่วยยังคงมีระดับยา Valproic acid แบบรวม ในวันที่ 8 ที่เข้ารับการรักษาส่งกว่าช่วงปกติในการรักษาโรคลมชัก (Epilepsy) ซึ่งเท่ากับ 107.40 mg/L แพทย์พิจารณาปรับลดขนาดยา Valproic acid ลง ในวันที่ 9 ที่เข้ารับการรักษากจาก Valproic acid (200 mg/ml) 3.5 ml po q 12 hr via NG feed เป็น Valproic acid (200 mg/ml) 3 ml po q 12 hr via NG feed และในวันที่ 8 ที่เข้ารับการรักษได้ตรวจวัดระดับแอมโมเนียในพลาสมาเท่ากับ 53.1 $\mu\text{mol/L}$ ซึ่งสูงกว่าช่วงปกติเล็กน้อย แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยไม่มีอาการของภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง แพทย์จึงไม่ได้ให้การรักษภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงเพิ่มเติมนอกเหนือจากการลดขนาดยา Valproic acid

ขณะนอนโรงพยาบาลแพทย์สงสัยว่าเป็นภาวะปอดอักเสบจากการสำลัก โดยวันที่ 5 ที่เข้ารับการรักษ ผู้ป่วยมีไข้ อุณหภูมิร่างกาย 37.9 องศาเซลเซียส มีเสมหะสีขาวขุ่น ผลเพาะเชื้อ จาก Tracheal suction พบ *Acinetobacter baumannii* แพทย์ได้ให้การรักษาโดยเริ่มยา Ceftriaxone 2 gm IV q 24 hr ในวันที่ 5 ที่เข้ารับการรักษ จากนั้นในวันที่ 7 ที่เข้ารับการรักษ ผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้น ไข้ไม่ลดลง แพทย์จึงเปลี่ยนยาปฏิชีวนะ เป็น Piperacillin/Tazobactam 4.5 gm IV q 6 hr หลังปรับเปลี่ยนยาปฏิชีวนะในการรักษาภาวะปอดอักเสบจากการสำลัก ผู้ป่วยอาการดีขึ้น ไข้ลดลง แพทย์ส่งตัวกลับไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลจังหวัด ในวันที่ 10 ที่เข้ารับการรักษ โดยให้ยาปฏิชีวนะต่อเนื่องจนครบและถอดท่อช่วยหายใจเมื่อสามารถหายใจด้วยตนเองได้ เนื่องจากยังไม่สามารถถอดท่อช่วยหายใจออกที่โรงพยาบาลได้



รูปที่ 9.1 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 12



รูปที่ 9.2 แสดงลำดับเหตุการณ์ในรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 12 (ต่อ)

อภิปรายผลและสรุป

จากการศึกษาระดับแอมโมเนียในพลาสมาในกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ยา Valproic acid ทั้งหมด 13 รายพบผู้ป่วยที่มีระดับแอมโมเนียในพลาสมาสูงเกินค่าปกติ ทั้งหมด 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 69.24 ของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มีค่าเฉลี่ยของระดับแอมโมเนียในพลาสมาเท่ากับ $80.89 \mu\text{mol/L}$ จากการศึกษาค้นคว้าข้อมูลที่เกี่ยวข้องซึ่งถึงปัจจัยร่วมที่ส่งผลให้ระดับแอมโมเนียในพลาสมาในกลุ่มตัวอย่างสูงกว่าค่าปกติ ได้แก่ เพศหญิง ขนาดยา Valproic acid การใช้ยาในกลุ่มยากันชักอื่นร่วมด้วย เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตามในกลุ่มตัวอย่างบางรายมีปัจจัยอื่นที่อาจส่งผลต่อระดับแอมโมเนียในพลาสมา ได้แก่ ภาวะ Biotinidase deficiency ในผู้ป่วยลำดับที่ 11 และภาวะติดเชื้อ (Infection) ในผู้ป่วยลำดับที่ 3, 5, 8, 12 (รายละเอียดดังตารางที่ 2 และรายงานกลุ่มผู้ป่วย)

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ข้อมูลจากการศึกษาส่วนใหญ่เป็นรูปแบบรายงานผู้ป่วย (Case report) และรายงานกลุ่มผู้ป่วย (Carr and Shrewsbury, 2007; Chopra *et al.*, 2012; Dealberto, 2007; Guo *et al.*, 2017; Lind and Nordlund, 2019; Wadzinski *et al.*, 2007) มีเพียง 3 การศึกษาได้แก่ การศึกษาของ Yamamoto และคณะในปี 2012 การศึกษาของ Tseng และคณะ ในปี 2014 และการศึกษาของ Woo และคณะในปี 2020 ที่มีรูปแบบการศึกษาและจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาที่มากพอที่จะแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Valproic acid ในด้านต่างๆ อันได้แก่ เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย โรคร่วม และยาที่ใช้ร่วมกับ Valproic acid โดยการศึกษาของ Tseng และคณะ และ Woo และคณะ จะให้คำนิยามของภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงใกล้เคียงกับการศึกษานี้ คือ มีระดับแอมโมเนียในพลาสมามากกว่า 54.61 และ $47 \mu\text{mol/L}$ ตามลำดับ แต่ในการศึกษาของ Yamamoto และคณะให้คำนิยามของภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงแตกต่างกับการศึกษานี้ค่อนข้างมาก คือ มีระดับแอมโมเนียในพลาสมามากกว่า $117.44 \mu\text{mol/L}$ (Tseng *et al.*, 2014; Woo *et al.*, 2020; Yamamoto *et al.*, 2012)

ผู้ป่วยที่มีภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง ในการศึกษานี้พบว่าเป็นเพศหญิง 6 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 9 ราย ซึ่งมีอายุตั้งแต่ 2-90 ปี และมีดัชนีมวลกายอยู่ระหว่าง $13.57 - 25.39 \text{ kg/m}^2$ จากการศึกษาค้นคว้าของ Tseng และคณะพบว่าเพศชายเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า Odd ratio เท่ากับ 8.46 (95% CI $2.57-27.87$) โดยมีกลุ่มตัวอย่างเพศชายในการศึกษามากกว่าเพศหญิง (ร้อยละ 65.2) (Tseng *et al.*, 2014) ในขณะที่การศึกษาของ Yamamoto และคณะ และการศึกษาของ Woo และคณะนั้น ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยด้านเพศกับการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง (Woo *et al.*, 2020; Yamamoto *et al.*, 2012) อีกทั้งไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงจากการศึกษาของ Woo และคณะ (Woo *et al.*, 2020) นอกจากนี้ ข้อมูลจากการศึกษาของ Tseng และคณะ และการศึกษาของ Yamamoto และคณะนั้นไม่พบว่า อายุ และดัชนีมวลกาย มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง (Tseng *et al.*, 2014; Yamamoto *et al.*, 2012) ในการศึกษาครั้งนี้จึงไม่สามารถระบุข้อมูลที่อาจส่งผลถึงปัจจัยเสี่ยงด้าน เพศ อายุ และดัชนีมวลกายในผู้ป่วยได้

ในการศึกษานี้พบผู้ป่วยลำดับที่ 4 ที่มีโรคร่วมคือ Oligodendroglioma of brain และลำดับที่ 7 ที่เข้ารับการผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะเพื่อนำ Anaplastic ependymoma ออก โดยในผู้ป่วยลำดับที่ 4 ไม่พบภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง แต่กลับพบภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงในผู้ป่วยลำดับที่ 7 แต่ไม่แสดงอาการ ร่วมกับมีระดับยา Valproic acid แบบรวมอยู่ในช่วงปกติของการรักษา (รายละเอียดดังตารางที่ 2, 3 และรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 7) จากการศึกษาค้นคว้าของ Tseng และคณะพบว่าในกลุ่มตัวอย่างที่มีโรคร่วมเป็นเนื้องอกในสมองมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง โดยมีผู้ป่วยที่มีโรคร่วมเป็นเนื้องอกในสมอง (Tseng *et al.*, 2014) โดยสอดคล้องกับการศึกษาของ Guo และคณะ ที่พบรายงานผู้ป่วยที่เกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงหลังจากการผ่าตัดก้อนเนื้องอกในสมองร่วมกับได้รับ Valproic acid เพื่อป้องกันอาการชักระหว่างผ่าตัด (Perioperative seizure) โดยหลังจากได้รับการผ่าตัดเนื้องอกในสมอง 4 วัน ผู้ป่วยมีอาการหมดสติอย่างสิ้นเชิง แพทย์ตรวจร่างกายพบ GCS score ลดลงเท่ากับ 8 แพทย์จึงสั่งหยุดใช้ Valproic acid และเปลี่ยนเป็น Levetiracetam ร่วมกับการให้การรักษาด้วย Lactulose, Vitamin B, และ L-arginine ซึ่งผู้ป่วยรู้สึกตัวหลังได้รับการรักษา 2 วัน และมีระดับแอมโมเนียในพลาสมาลดลงเป็นปกติหลังจากได้รับการรักษา 4 วัน (Guo *et al.*, 2017) ในทางตรงกันข้ามกับการศึกษาของ Woo และคณะ ระบุว่าในผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่ามีโรคร่วมเป็นเนื้องอกในสมองมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงน้อย

กว่าผู้ที่ไม่มีโรคร่วมดังกล่าว โดยมีค่า Odd ratio เท่ากับ 0.50 (95% CI 0.26-0.96) (Woo *et al.*, 2020) ซึ่งจากข้อมูลในการศึกษานี้ยังไม่สามารถระบุแนวโน้มความสัมพันธ์ระหว่างภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงกับการมีโรคร่วมเป็นเนื้องอกในสมองได้ เนื่องจากในการศึกษานี้มีผู้ป่วยเพียง 2 รายที่มีโรคร่วมเป็นเนื้องอกในสมองอีกทั้งในผู้ป่วย 1 รายไม่พบภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง

ในการศึกษาครั้งนี้ ค่ามัธยฐานของขนาดยา Valproic acid ที่ใช้ในกลุ่มตัวอย่างคือ 20.78 mg/kg/day (4.41-44.44 mg/kg/day) โดยในกลุ่มตัวอย่างที่มีภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงทั้งหมด 9 ราย มีผู้ป่วย 7 รายที่มีขนาดยา Valproic acid มากกว่า 20 mg/kg จากข้อมูลข้างต้นแสดงให้เห็นถึงแนวโน้มในผู้ป่วยที่มีการใช้ Valproic ในขนาดยาที่สูง อาจส่งผลให้เกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงเพิ่มมากขึ้นเช่นเดียวกัน ซึ่งสอดคล้องกับรายงานการศึกษาของ Yamamoto และคณะระบุว่า การใช้ขนาดยา Valproic acid ที่มากกว่า 20 mg/kg เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลให้เกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง (Yamamoto *et al.*, 2012) และการศึกษาของ Tseng และคณะที่พบว่า ความสัมพันธ์ของระดับแอมโมเนียในพลาสมานั้นแปรผันตรงกับขนาดยา Valproic acid ในกลุ่มตัวอย่าง โดยการเพิ่มขึ้นของขนาดยา Valproic acid 1 มิลลิกรัมในกลุ่มตัวอย่างจะส่งผลให้ความเสี่ยงของการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงเพิ่มขึ้นร้อยละ 0.1 (Tseng *et al.*, 2014) แต่อย่างไรก็ตามพบว่าในผู้ป่วยลำดับที่ 8 และ 11 ที่มีขนาดยา Valproic น้อยกว่า 20 mg/kg และมีระดับแอมโมเนียในพลาสมาที่สูงเกินค่าปกติ ซึ่งชี้ให้เห็นว่า อาจมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลให้ระดับแอมโมเนียในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้น ได้แก่ การใช้ยา Valproic acid ร่วมกับยา Phenytoin และภาวะติดเชื้อ (ในผู้ป่วยลำดับที่ 8) ภาวะ Biotinidase deficiency และการใช้ยา Valproic acid ร่วมกับ Topiramate (ในผู้ป่วยลำดับที่ 11) ซึ่งเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (Drug interaction) ทำให้ระดับยา Valproic acid และ Topiramate ลดลง ทำให้เกิดการเพิ่มขนาดยา Valproic acid ในผู้ป่วย (รายละเอียดดังรายงานผู้ป่วยลำดับที่ 8 และ 11)

ในด้านระยะเวลาของการใช้ยา กับการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง การศึกษานี้พบการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงได้ทั้งในผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการใช้ยา Valproic acid เป็นเวลานานหรือ แม้แต่ผู้ที่เริ่มใช้ยาเพียง 1 วัน จึงสันนิษฐานได้ว่าระยะเวลาที่ใช้ยา Valproic acid อาจไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Tseng และคณะ และการศึกษาของ

Woo และคณะ ที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาของการใช้ยา Valproic acid กับการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง (Tseng *et al.*, 2014; Woo *et al.*, 2020) เช่นเดียวกันกับการศึกษารูปแบบรายงานกลุ่มผู้ป่วยของ Chopra และคณะที่พบการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงในกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ Valproic acid ตั้งแต่ระยะเวลา 1 ถึง 21 วัน (Chopra *et al.*, 2012) และการศึกษาแบบรายงานกลุ่มผู้ป่วยของ Dealberto ที่พบการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงในกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ Valproic acid ตั้งแต่ระยะเวลา 2 วันถึง 5 ปี (Dealberto, 2007)

ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงส่วนใหญ่ในการศึกษานี้มีการใช้ยาในกลุ่มยากันชักอื่นร่วมด้วย จึงเป็นไปได้ว่าเมื่อผู้ป่วยมีการใช้ยาในกลุ่มยากันชักอื่นร่วมกับการใช้ยา Valproic acid อาจส่งผลให้มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงเพิ่มมากขึ้น จากการศึกษาของ Yamamoto และคณะ พบว่าเมื่อมีการใช้ยาในกลุ่มยากันชัก ได้แก่ Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepine, และ Topiramate ร่วมกับการใช้ Valproic acid จะส่งผลให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงมากขึ้น แต่ไม่พบความสัมพันธ์ ในการใช้ Valproic acid กับ Clonazepam, Diazepam, Gabapentin, และ Lamotrigine (Yamamoto *et al.*, 2012)

จากการศึกษาของ Tseng และคณะนั้น ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา Valproic acid ร่วมกับยาในกลุ่มยากันชักอื่น ได้แก่ Phenytoin, Carbamazepine, และ Phenobarbital มีร้อยละของการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงเพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value 0.001) (Tseng *et al.*, 2014) และจากการศึกษาของ Woo และคณะพบว่า การใช้ Valproic acid ร่วมกับ Phenytoin และ Phenobarbital เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง (Woo *et al.*, 2020) ซึ่ง Phenytoin, Phenobarbital, และ Carbamazepine จะส่งผลให้ระดับแอมโมเนียในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้นได้ จากการกระตุ้นการทำงานของ Cytochrome P450 ทำให้ระดับ 4-en-VPA และ Propionate เพิ่มขึ้น ซึ่ง 4-en-VPA นั้น จะยับยั้งเอนไซม์ Carbamoyl phosphate synthetase (CPS) ที่เป็นเอนไซม์สำคัญใน Urea cycle (Chopra *et al.*, 2012; Tseng *et al.*, 2014; Woo *et al.*, 2020; Yamamoto *et al.*, 2012) อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่มีข้อมูลที่จะสามารถบ่งชี้ว่าการใช้ยาเหล่านี้ทำให้เกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงได้

ในการศึกษาของ Tseng และคณะไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงกับการให้ Valproic acid

ร่วมกับยาในกลุ่มยากันชักอื่นที่มีคุณสมบัติเป็น Weak hepatic enzyme inducer ได้แก่ Topiramate Oxcarbamazepine และกลุ่ม Non-enzyme inducer ได้แก่ Levetiracetam และ Lamotrigine (Tseng *et al.*, 2014) แต่อย่างไรก็ตามในงานวิจัยของ Chopra และคณะ ซึ่งเป็นงานวิจัยแบบรายงานกลุ่มผู้ป่วยพบการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงในผู้ป่วยที่มีการใช้ Valproic acid ร่วมกับ Topiramate (Chopra *et al.*, 2012) สอดคล้องกับการศึกษาของ Noh และคณะ ที่พบการเกิดภาวะ Valproic acid induced encephalopathy จากการใช้ยา Valproic acid เพิ่มมากขึ้นจากร้อยละ 0.13 เป็นร้อยละ 0.57 เมื่อมีการใช้ Topiramate ร่วมด้วย โดยมีค่า Odd ratio ของการเกิดภาวะ Valproic acid induced encephalopathy เมื่อเปรียบเทียบในผู้ป่วยที่มีการใช้ Topiramate ร่วมด้วยกับผู้ป่วยที่ใช้เพียง Valproic acid รายการเดียว เท่ากับ 10.16 (95% CI 3.0–34.7) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการศึกษาของ Noh และคณะนั้น เป็นการศึกษาย้อนหลังในกลุ่มตัวอย่างที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 16 ปี จำนวน 1236 ราย ที่เปรียบเทียบการใช้ Valproic acid เพียงรายการเดียว กับ การใช้ Valproic acid ร่วมกับ Topiramate (Noh *et al.*, 2013) ซึ่ง Topiramate ถูกสันนิษฐานว่าสามารถทำให้ระดับแอมโมเนียในพลาสมาเพิ่มขึ้นได้เช่นกัน จากกลไกการยับยั้ง Urea cycle และยับยั้งการทำงานของ Glutamine synthetase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยน Ammonia และ Glutamate เป็น Glutamine (Chopra *et al.*, 2012)

ในการศึกษานี้ยังไม่สามารถระบุความสัมพันธ์ระหว่างการให้ยาด้านอาการทางจิต ได้แก่ Clonazepam และ Sertraline กับภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงในกลุ่มตัวอย่างได้ เนื่องจากเป็น การศึกษาเชิงพรรณนาและมีผู้ป่วยที่ใช้ยาเหล่านี้เพียง 2 ราย อีกทั้งยังไม่พบรายงานความสัมพันธ์ระหว่างยาทั้งสองชนิดนี้กับ ภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงจากการทบทวนวรรณกรรมหรือจาก การศึกษาก่อนหน้า ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรม พบว่าใน การศึกษาของ Tseng และคณะนั้น กลุ่มตัวอย่างที่มีการใช้ยา ด้านอาการทางจิตร่วมด้วย มีโอกาสเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือด สูงมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยยาด้านอาการทางจิตใน การศึกษาของ Tseng และคณะ ได้แก่ Aripiprazole, Sulpiride, Amisulpride, Risperidone, Paliperidone, และ Quetiapine (Tseng *et al.*, 2014)

ในการศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่ เป็น การศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนาจึงไม่สามารถเก็บข้อมูลทาง ห้องปฏิบัติการได้ครบถ้วนในผู้ป่วยบางราย อาทิเช่น ระดับยา

Valproic acid แบบรวม, ระดับยา Valproic acid รูปอิสระในซีรัม ค่าการทำงานของตับและไต เป็นต้น ในการส่งตรวจวัดระดับ แอมโมเนียในพลาสมาของทีมแพทย์ผู้ทำการรักษาในผู้ป่วยบาง รายเป็นการส่งตรวจวัดระดับแอมโมเนียในพลาสมาเมื่อผู้ป่วยมี อาการของภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง จึงไม่ได้มีการส่งตรวจใน ผู้ป่วยทุกรายที่มีการใช้ Valproic acid และไม่ได้ทำการวัดระดับ แอมโมเนียในพลาสมาก่อนเริ่มใช้ Valproic acid ในการศึกษา นี้ จึงไม่สามารถทำการวิเคราะห์เชิงสถิติเพื่อเปรียบเทียบหา ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับระดับแอมโมเนียใน พลาสมาได้ แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้มีจุดเด่นคือเป็นการ รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่สงสัยภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงใน สถานพยาบาลตติยภูมิซึ่งมีความพร้อมในด้านของทรัพยากร

จากข้อมูลการใช้ Valproic acid ในรูปแบบยาเม็ด (Tablets), ยาน้ำใส (Solutions) และ/หรือได้รับยาฉีดเข้าทาง หลอดเลือดดำ (Intravenous injections) อย่างน้อย 1 ครั้ง ตั้งแต่ วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 ใน โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จากการคัดกรองข้อมูลตั้งต้นของ การศึกษานี้ ทั้งหมด 451 ราย พบว่ามีผู้ป่วยถึง 151 ราย (ร้อยละ 33.48) ที่มีการใช้ยาร่วมกับยากันชักชนิดอื่นและยาด้าน อาการทางจิต ได้แก่ Topiramate, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepine และ Risperidone โดยมีจำนวนผู้ป่วย 31, 13, 50, 14 และ 43 ราย ตามลำดับ ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มีแนวโน้มที่จะมี โอกาสเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง ซึ่งผู้ป่วยส่วน ใหญ่ยังไม่ได้ถูกตรวจวัดระดับแอมโมเนียในพลาสมา

จากการศึกษานี้ พบว่าข้อมูลที่อาจจะบ่งชี้ถึงปัจจัยที่ ส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของระดับแอมโมเนียในพลาสมาในผู้ป่วยที่ ใช้ Valproic acid คือ ขนาดยา Valproic acid การใช้ยา Valproic acid ร่วมกับยากันชักชนิดอื่น เช่น Topiramate, Phenytoin, Carbamazepine, และ Phenobarbital และยาด้านอาการทางจิต ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่อมีอาการแสดง ได้แก่ ง่วงซึม, คลื่นไส้, อาเจียน, การรับรู้ช้าลง หรือหมดสติโดยสิ้นเชิง การพิจารณา ตรวจวัดระดับแอมโมเนียในพลาสมาอาจมีประโยชน์ในการเฝ้า ระวังอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยัง ไม่มีการศึกษาที่ให้ข้อมูลในประเทศที่ชี้ให้เห็น ความชุกและ ปัจจัยเสี่ยงอาจที่ส่งผลให้เกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงที่ ชัดเจน ซึ่งควรจะมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต เพื่อที่จะเป็น แนวทางในการให้คำแนะนำถึงผู้ที่มีความเสี่ยง ระยะเวลา และ ความถี่ของการตรวจวัดระดับแอมโมเนียในพลาสมาต่อไป



References

- Carr RB, Shrewsbury K. Hyperammonemia due to valproic acid in the psychiatric setting. *Am J Psychiatry*. 2007;164(7):1020–7.
- Chopra A, Kolla BP, Mansukhani MP, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: An update on risk factors, clinical correlates and management. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012;34(3):290–8.
- Dealberto MJCC. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: Review of 14 cases in the psychiatric setting. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22(6):330–7.
- Guo X, Wei J, Gao L, et al. Hyperammonemic coma after craniotomy: Hepatic encephalopathy from upper gastrointestinal hemorrhage or valproate side effect? *Med (United States)*. 2017;96(15):1-6.
- Lewis C, Deshpande A, Tesar GE, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: A brief review. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(6):1039–42.
- Lind J, Nordlund P. Intravenous use of valproic acid in status epilepticus is associated with high risk of hyperammonemia. *Seizure*. 2019;69(October 2018):20–4.
- Mock CM, Schwetschenau KH. Levocarnitine for valproic-acid-induced hyperammonemic encephalopathy. *Am J Heal Pharm*. 2012;69(1):35–9.
- Noh Y, Kim DW, Chu K, et al. Topiramate increases the risk of valproic acid-induced encephalopathy. *Epilepsia*. 2013;54(1):e1-e4.
- Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand*. 2006;114(1):1–7.
- Tseng YL, Huang CR, Lin CH, et al. Risk factors of hyperammonemia in patients with epilepsy under valproic acid therapy. *Med (United States)*. 2014;93(11):e66.
- Wadzinski J, Franks R, Roane D, et al. Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy. *J Am Board Fam Med*. 2007;20(5):499–502.
- Woo PYM, Woo AWY, Lam SW, et al. Incidence, Presentation, and Risk Factors for Sodium Valproate–Associated Hyperammonemia in Neurosurgical Patients: A Prospective, Observational Study. *World Neurosurg*. 2020;144:e597–604.
- Yamamoto Y, Takahashi Y, Suzuki E, et al. Risk factors for hyperammonemia associated with valproic acid therapy in adult epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 2012;101(3):202–9.