

ปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยากันชักสำหรับเด็กโรคลมชัก ที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารสร้างสารคีโตน ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ธนรัตน์ สว่างฤทธิ์¹, ศิริรัช ชมโท², ทิพวรรณ ศิริเกียรติทอง¹

¹ภาควิชาอาหารและเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

²ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อรวบรวมรายการยากันชักและจัดทำคู่มือปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยากันชักสำหรับเด็กโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารสร้างสารคีโตน **วิธีการ:** การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาซึ่งทำในช่วงเดือนมิถุนายน-พฤศจิกายน ปี พ.ศ. 2560 การศึกษารวบรวมรายการยากันชักจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และจัดทำเป็นคู่มือปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยากันชักสำหรับเด็กโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารสร้างสารคีโตน จากนั้นประเมินความตรงเชิงเนื้อหาของคู่มือด้วยค่าดัชนีความสอดคล้องเชิงเนื้อหาโดยผู้ทรงคุณวุฒิ 3 ท่าน **ผลการวิจัย:** ยากันชักสำหรับเด็ก จำนวนทั้งหมด 44 รายการ ประกอบด้วย ยารูปแบบของเหลวสำหรับรับประทาน 4 รายการ ยารูปแบบของแข็ง 33 รายการ และยาฉีด 7 รายการ ยาที่ศึกษามีค่ามัธยฐานของปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยาเท่ากับ 23 (IQR: 0, 133) มิลลิกรัมต่อหน่วยปริมาตรของยา ในยาฉีดไม่พบสารกลุ่มคาร์โบไฮเดรตอยู่ในสูตรตำรับ ยารูปแบบของเหลวสำหรับรับประทานและยารูปแบบของแข็ง มีค่ามัธยฐานของปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยาเท่ากับ 536.50 (IQR: 130.75, 1,075) และ 50 (IQR: 0, 127) มิลลิกรัมต่อหน่วยปริมาตรของยา ตามลำดับ คู่มือมีค่าดัชนีความสอดคล้องเชิงเนื้อหาเท่ากับ 1 ซึ่งแสดงถึงความตรงเชิงเนื้อหา **สรุป:** การรวบรวมและจัดทำคู่มือปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยากันชักสำหรับเด็กโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารสร้างสารคีโตน มีประโยชน์ในการช่วยแพทย์ให้เลือกใช้ยากันชักรูปแบบของเหลวสำหรับรับประทานที่เหมาะสม

คำสำคัญ: คาร์โบไฮเดรต ยากันชัก เด็ก โรคลมชัก อาหารสร้างสารคีโตน

รับต้นฉบับ: 23 ส.ค. 2561, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 28 ก.ย. 2561, รั้งลงตีพิมพ์: 11 พ.ย. 2561

ผู้ประสานงานบทความ: ทิพวรรณ ศิริเกียรติทอง ภาควิชาอาหารและเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพญาไท เขตปทุมวัน

กรุงเทพมหานคร 10330 E-mail: tippawan.s@pharm.chula.ac.th

Carbohydrate Content of Anti-epileptic Drugs for Epileptic Children Treated with Ketogenic Diet at King Chulalongkorn Memorial Hospital

Thanarat Sawangrit¹, Sirinuch Chomtho², Tippawan Siritientong¹

¹Department of Food and Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

²Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

Abstract

Objective: To compile a list of anti-epileptic drugs and prepare a handbook of carbohydrate content of anti-epileptic drugs for epileptic children treated with ketogenic diet. **Methods:** The study was a descriptive research conducted during June-November 2017. The study collected the items of anti-epileptic drugs from the database of King Chulalongkorn Memorial Hospital and provided a handbook of carbohydrate content in the drugs for epileptic children treated with ketogenic diet. The handbook's content validity was evaluated by using index of item objective congruence (IOC) from the rating of 3 experts. **Results:** A list of 44 anti-epileptic drugs included 4 oral liquid dosage forms, 33 solid dosage forms, and 7 injection forms. The median of carbohydrate content of all anti-epileptic drug formulations have shown 23 (IQR: 0, 133) milligrams per dosage unit. No carbohydrate excipients were found in injectable drugs. Medians of carbohydrate content in oral liquid dosage forms and solid dosage forms were 536.50 (IQR: 130.75, 1,075) and 50 (IQR: 0, 127) milligrams per dosage unit, respectively. The IOC of handbook on carbohydrate content of anti-epileptic drugs was 1 indicating the appropriateness of content validity. **Conclusion:** The compilation and preparation of handbook on carbohydrate content of anti-epileptic drugs for epileptic children treated with ketogenic diet could be useful in assisting physicians in selecting appropriate anti-epileptic oral liquid regimens.

Keywords: carbohydrate, anti-epileptic drug, pediatric, epilepsy, ketogenic diet

บทนำ

โรคลมชักเป็นภาวะผิดปกติทางระบบประสาทที่พบในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 16 ปี ประมาณร้อยละ 0.5-1.0 (1) การรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยโรคลมชัก คือ การใช้ยากันชัก ผู้ป่วยร้อยละ 47 ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการใช้ยากันชักที่ได้รับตั้งแต่ชนิดแรก (2) ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถคุมอาการชักได้ด้วยยากันชักชนิดแรก แพทย์อาจพิจารณาเปลี่ยนยากันชัก หรือพิจารณาเพิ่มยากันชักชนิดอื่นร่วมด้วย อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายยังไม่สามารถควบคุมอาการชักได้แม้จะได้รับการรักษาด้วยยากันชักหลายชนิด นอกจากนี้ การรักษาด้วยยากันชักหลายชนิดร่วมกันยังมีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่ การเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น เกิดพิษยาพิษยาบกพร่อง (cognitive impairment) และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากันชักที่ใช้ร่วมกัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาเสริมในรูปแบบอื่น เพื่อควบคุมการชักนอกเหนือจากการใช้ยากันชัก หนึ่งในการรักษาเสริมคือการรักษาเสริมด้วยอาหารสร้างสารคีโตน (ketogenic diet: KD) (3) KD มีข้อบ่งชี้โดยเป็นทางเลือกในการรักษาเสริมสำหรับผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยากันชักตั้งแต่ 3 ชนิดขึ้นไป แต่เกิดความล้มเหลวหลังการรักษาและไม่สามารถรักษาได้ด้วยการผ่าตัด (4, 5)

KD เป็นอาหารที่มีปริมาณไขมันสูง คาร์โบไฮเดรตต่ำ โดยมีปริมาณโปรตีน และพลังงานเพียงพอสำหรับการเจริญเติบโตตามวัยของผู้ป่วย สัดส่วนของสารอาหารใน KD อาจมีสัดส่วนเป็นกรัมของไขมันต่ออาหารที่ไม่ใช่ไขมัน ได้แก่ โปรตีนและคาร์โบไฮเดรต (fat: non-fat) สูงถึง 3:1-4:1 (6-9) ทั้งนี้เพื่อให้ร่างกายของผู้ป่วยเกิดภาวะคีโตซิส (ketosis) เพื่อผลในการควบคุมการชัก (10) ในบางการศึกษา ปริมาณคาร์โบไฮเดรต (carbohydrate content: CC) ที่กำหนดให้ผู้ผู้ป่วยได้รับมีน้อยมาก คือ ไม่เกินร้อยละ 10 (11) เมื่อเปรียบเทียบกับ CC ที่คนสุขภาพดีได้รับประมาณร้อยละ 50-55 ของพลังงานทั้งหมด (12) หากผู้ป่วยรับประทานคาร์โบไฮเดรตเพิ่มขึ้นเพียงปริมาณเล็กน้อยก็อาจจะส่งผลต่อสัดส่วนของ KD ที่กำหนดไว้

สำหรับกลไกการควบคุมการชักของ KD ในผู้ป่วยโรคลมชักนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีสมมติฐานว่า อาจเกิดจากกลไกต่าง ๆ หลายอย่างร่วมกัน ได้แก่ สารคีโตนช่วยเพิ่มการหลั่งสารสื่อประสาทแกมมาอะมิโนบิวทิเรต (13, 14) ยับยั้งการปลดปล่อยสารสื่อประสาทกลูตาเมต (15, 16)

ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงระดับสารสื่อประสาทในกลุ่มโมโนเอมีน ได้แก่ ลดระดับโดพามีนและเซโรโทนิน เพิ่มระดับนอร์อีพิเนพรีนและอะดีโนซีน จึงยับยั้งการส่งกระแสประสาท (17-21) นอกจากนี้สารคีโตนอาจออกฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ โดยเพิ่มการทำงานของสารกลูตาไธโอน ทำให้อนุมูลอิสระลดลง (22-25) ทั้งนี้ประสิทธิภาพในการควบคุมการชักของ KD ขึ้นกับสัดส่วนของสูตรอาหารที่ผู้ป่วยได้รับ

การศึกษาแบบไปข้างหน้าครั้งแรกในเด็กโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วย KD แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 มีความถี่ในการชักลดลงมากกว่าร้อยละ 50 หลังจากรับการรักษาเป็นระยะเวลา 6 เดือน (26) หลายการศึกษาได้สนับสนุนข้อมูลประสิทธิภาพโดยรวมของ KD โดยยืนยันว่า สามารถใช้เป็นทางเลือกในการรักษาเสริมสำหรับผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยากันชักในการรักษาพร้อมกันหลายชนิดแต่เกิดความล้มเหลว ผู้ป่วยร้อยละ 10-30 หลังการรักษา พบว่าโร้อาการชักและผู้ป่วยร้อยละ 50-60 มีความถี่ในการชักลดลงมากกว่าร้อยละ 50 (27, 28)

ในการรักษาโรคลมชักในเด็ก ผู้ป่วยยังคงได้รับการรักษาด้วยยาเป็นหลักในข้อบ่งชี้และขนาดยาที่เหมาะสมร่วมกับได้รับ KD ยากันชักที่ใช้ในเด็กโรคลมชัก ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ นั้น มีทั้งในรูปแบบยาน้ำ ยาในรูปแบบของเหลวสำหรับรับประทาน (ยาน้ำใสและยาน้ำเชื่อม) และยาในรูปแบบของแข็ง (ยาเม็ดหรือยาแคปซูล) ยาในรูปแบบเหล่านี้มักมีสารปรุงแต่งหรือสารเติมเนื้อยา (excipients) ในกลุ่มคาร์โบไฮเดรตอยู่ในสูตรตำรับ ได้แก่ น้ำตาลกลูโคส แป้ง สารที่คล้ายคลึงกับน้ำตาลกลูโคส เช่น น้ำตาลฟรุคโทส (fructose) น้ำตาลกาแล็กโทส และยักรวมถึงสารที่สามารถเปลี่ยนให้เป็นน้ำตาลกลูโคสได้ (glucogenic substances) เช่น แมนนิทอล ซอร์บิทอล และกลีเซอริน เป็นต้น สารเหล่านี้ทำหน้าที่เป็นสารให้ความหวาน สารปรุงแต่งกลิ่นรส สารกลบรส สารเพิ่มปริมาณ สารยึดเกาะ (binder) สารช่วยในการแตกตัว และสารเพิ่มความหนืด เป็นต้น (29-32) สารปรุงแต่งหรือสารเติมเนื้อยาที่กล่าวมาข้างต้น จะไม่ได้ถูกระบุปริมาณไว้บนฉลากผลิตภัณฑ์ยา ทำให้ไม่สามารถทราบ CC ในยากันชักทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับจากยาได้ จึงอาจส่งผลต่อสัดส่วนของ KD ที่ผู้ป่วยได้รับ

จากปัญหาข้างต้นทำให้จำเป็นต้องมีฐานข้อมูลเกี่ยวกับ CC ในยากันชักสำหรับเด็กโรคลมชักที่ได้รับการ

เชิงเนื้อหาเหมาะสม หากค่า IOC ของคู่มือมีค่าต่ำกว่า 0.50 แสดงว่าคู่มือนั้นต้องได้รับการปรับปรุงแก้ไข (35)

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้ SPSS เวอร์ชัน 22 โดยแสดงข้อมูลสำหรับตัวแปรต่อเนื่องด้วยค่ามัธยฐาน (median) และค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range) เนื่องจากข้อมูลที่ได้มีการกระจายตัวไม่เป็นแบบปกติ และใช้สถิติ Mann-Whitney U test เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง CC ในยากันชักรูปแบบของเหลวสำหรับรับประทานกับยากันชักรูปแบบของแข็ง โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.05$

ผลการวิจัย

ปริมาณคาร์โบไฮเดรต

จากการรวบรวมรายการยากันชักทั้งหมดที่ใช้ในเด็ก ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่า มีรายการยากันชักสำหรับเด็ก จำนวนทั้งหมด 44 รายการ มีค่ามัธยฐานของ

CC ในยาเท่ากับ 23 (0, 133) มิลลิกรัมต่อหน่วยปริมาตรของยา ประกอบด้วย ยากันชักรูปแบบของเหลวสำหรับรับประทาน ได้แก่ ยาน้ำเชื่อม 2 รายการ และยาน้ำใส 2 รายการ ในรูปแบบของแข็ง ได้แก่ ยาเม็ด 32 รายการ และยาแคปซูล 1 รายการ และยานัด 7 รายการ ในยานัดไม่มีสารกลุ่มคาร์โบไฮเดรตอยู่ในสูตรตำรับยา มีเพียงยาในรูปแบบของเหลวสำหรับรับประทานและยาในรูปแบบของแข็งเท่านั้นที่มีสารกลุ่มคาร์โบไฮเดรตที่ทำหน้าที่เป็นสารปรุงแต่งหรือสารเติมเนื้อยาอยู่ในสูตรตำรับ (ตารางที่ 1)

เมื่อพิจารณาในรูปแบบของเหลวสำหรับรับประทานและยาในรูปแบบของแข็ง พบว่า มีค่ามัธยฐานของ CC เท่ากับ 536.50 (130.75, 1,075) และ 50 (0, 127) มิลลิกรัมต่อหน่วยปริมาตรของยา ตามลำดับ (ตารางที่ 2) การวิจัยครั้งนี้ได้เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง CC ในยาในรูปแบบของเหลวสำหรับรับประทานกับยาในรูปแบบของแข็ง ซึ่งไม่พบความแตกต่างของ CC ในยาเตรียมทั้ง 2 รูปแบบ ($P=0.058$)

ตารางที่ 1. ปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยากันชัก ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ลำดับที่	ชื่อสามัญทางยา	ชื่อทางการค้า	ปริมาณตัวยาสำคัญต่อหน่วยปริมาตรของยา	ปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยา (มิลลิกรัมต่อหน่วยปริมาตรของยา)	วัน/เดือน/ปี ที่สืบค้นข้อมูล
1	carbamazepine syrup	tegreto [®] 250 ml	100 mg/5 ml	1,250	01/12/2560
2	carbamazepine prolonged-release tablet	tegreto [®] cr	200 mg	0	01/12/2560
3	carbamazepine prolonged-release tablet	tegreto [®] cr	400 mg	0	01/12/2560
4	carbamazepine tablet	tegreto [®]	200 mg	0	01/12/2560
5	clobazam tablet	frisium [®]	5 mg	105	10/01/2561
6	clonazepam tablet	prenarpil [®]	0.5 mg	112	24/08/2560
7	clonazepam tablet	prenarpil [®]	2 mg	146	24/08/2560
8	diazepam injection	ropam [®]	10 mg/2 ml	0	10/01/2561
9	diazepam injection	diazepam gpo [®]	10 mg/2 ml	0	22/09/2560
10	diazepam tablet	diazepam gpo [®]	2 mg	169	22/09/2560
11	diazepam tablet	diazepam gpo [®]	5 mg	166	22/09/2560
12	lacosamide injection	vimpat [®]	10 mg/10 ml	0	28/09/2560
13	lacosamide tablet	vimpat [®]	50 mg	0	28/09/2560
14	lacosamide tablet	vimpat [®]	100 mg	0	28/09/2560
15	lacosamide tablet	vimpat [®]	150 mg	0	28/09/2560

ตารางที่ 1. ปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยาทั้งหมด ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (ต่อ)

ลำดับ ที่	ชื่อสามัญทางยา	ชื่อทางการค้า	ปริมาณตัวยา สำคัญต่อหน่วย บริโภคของยา	ปริมาณคาร์โบไฮเดรต ในยา (มิลลิกรัมต่อ หน่วยบริโภคของยา)	วัน/เดือน/ปี ที่ สืบค้นข้อมูล
16	lacosamide tablet	vimpat®	200 mg	0	28/09/2560
17	lamotrigine tablet	lamictal®	25 mg	25	15/11/2560
18	lamotrigine tablet	lamictal®	50 mg	50	15/11/2560
19	lamotrigine tablet	lamictal®	100 mg	100	15/11/2560
20	levetiracetam injection	keppra®	500 mg/5 ml	0	28/08/2560
21	levetiracetam solution	keppra® 300 ml	100 mg/ml	550	28/08/2560
22	levetiracetam tablet	keppra®	250 mg	0	28/08/2560
23	levetiracetam tablet	keppra®	500 mg	0	28/08/2560
24	oxcarbazepine tablet	trileptal®	300 mg	0	01/12/2560
25	oxcarbazepine tablet	trileptal®	600 mg	0	01/12/2560
26	perampanel tablet	fycompa®	2 mg	79	22/09/2560
27	perampanel tablet	fycompa®	4 mg	157	22/09/2560
28	perampanel tablet	fycompa®	8 mg	149	22/09/2560
29	phenobarbital injection	phenobarbitone	200 mg/ml	0	22/09/2560
30	phenobarbital syrup (20 ml)	ผลิตโดย โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์	6.5 mg/ml	523	29/01/2561
31	phenobarbital tablet	phenobarbitone gpo®	32.5 mg	38	22/09/2560
32	phenobarbital tablet	phenobarbitone gpo®	60 mg	55	22/09/2560
33	phenytoin extended-release capsule	dilantin®	100 mg	115	18/09/2560
34	phenytoin infatab	dilantin®	50 mg	475	18/09/2560
35	phenytoin injection	dilantin	250 mg/5 ml	0	18/09/2560
36	sodium valproate controlled- release tablet	depakine chrono®	500 mg	0	03/10/2560
37	sodium valproate enteric- coated tablet	depakine®	200 mg	28	03/10/2560
38	sodium valproate injection	depakine®	400 mg/4 ml	0	03/10/2560
39	sodium valproate solution	depakine®	200 mg/ml	0	03/10/2560
40	topiramate tablet	topamax®	25 mg	35	14/09/2560
41	topiramate tablet	topamax®	50 mg	70	14/09/2560
42	topiramate tablet	topamax®	100 mg	139	14/09/2560
43	vigabatrin tablet	sabril®	500 mg	11	10/01/2561
44	zonisamide tablet	zonegran®	100 mg	18	22/09/2560

ตารางที่ 2. ปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยากันชักในรูปแบบยารับประทานแต่ละประเภท

รูปแบบยากันชัก	ปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยากันชัก (มิลลิกรัมต่อหน่วยบริโภคของยา) ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)
ยารูปแบบของเหลวสำหรับรับประทาน (N=4)	536.50 (130.75, 1,075)
ยาน้ำใส (N=2)	275
ยาน้ำเชื่อม (N=2)	886.50
ยารูปแบบของแข็ง (N=33)	50 (0, 127)
ยาเม็ด (N=32)	44 (0, 133)
ยาแคปซูลจำนวน 1 รายการ มีปริมาณคาร์โบไฮเดรตในสูตรตำรับ 115 มิลลิกรัมต่อแคปซูล	

การประเมินความตรงเชิงเนื้อหา

การประเมินความตรงเชิงเนื้อหาของคู่มือ CC ในยากันชักสำหรับเด็กโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วย KD โดยผู้ทรงคุณวุฒิทั้ง 3 ท่าน พบว่า ได้ค่า IOC ของคู่มือเท่ากับ 1 แสดงว่า ผู้ประเมินเห็นว่า คู่มือมีค่าความตรงเชิงเนื้อหาที่เหมาะสม และสามารถใช้เป็นฐานข้อมูลอ้างอิง CC ในยากันชักสำหรับเด็กได้

การอภิปรายผล

KD เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพสำหรับเด็กโรคลมชัก การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในเด็กโรคลมชักที่ไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย KD มีผู้ป่วยถึง 28 ราย ที่มีความถี่ในการชักลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีเพียง 6 ราย และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย KD จำนวน 5 ราย มีความถี่ในการชักลดลงมากกว่าร้อยละ 90 แต่ไม่พบลักษณะดังกล่าวในกลุ่มควบคุม (36) นอกจากนี้ KD ยังถูกเสนอให้เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยเด็กที่อยู่ในภาวะที่มีอาการชักต่อเนื่อง (37)

ผลข้างเคียงของการรักษาด้วย KD ได้ถูกอธิบายไว้ในหลายการศึกษา ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารพบได้บ่อยที่สุด (ร้อยละ 12-50) ผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย และท้องผูก (38) รองลงมาคือความผิดปกติเกี่ยวกับระบบการเผาผลาญ (38-42) ในเด็กที่อายุน้อยจะมีความเสี่ยงค่อนข้างมากที่จะพบภาวะการเจริญเติบโตล่าช้าได้ (43, 44)

เด็กโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วย KD ส่วนหนึ่งจะเป็นกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่มีอายุน้อย และผู้ป่วยหลายรายจำเป็นต้องใส่สายให้อาหาร (tube feedings) จึงทำให้ยาที่มี

การสั่งจ่ายให้แก่ผู้ป่วยนั้นมักเป็นยารูปแบบของเหลวสำหรับรับประทาน เพื่อให้ง่ายต่อการบริหารยาแก่ผู้ป่วย (29) แต่เด็กโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วย KD จะถูกจำกัด CC ให้ไม่เกินจากปริมาณที่แพทย์กำหนด เพื่อให้ร่างกายเกิดภาวะคีโตซิส จึงสามารถควบคุมการชักได้ การศึกษาในครั้งนี้ พบว่า ยากันชักในรูปแบบของเหลวสำหรับรับประทานและยากันชักในรูปแบบของแข็งเท่านั้นที่มีสารปรุงแต่งหรือสารเติมเนื้อยากลุ่มคาร์โบไฮเดรตอยู่ในสูตรตำรับ ในการศึกษาครั้งนี้ ข้อมูลสารปรุงแต่งหรือสารเติมเนื้อยากลุ่มคาร์โบไฮเดรตที่สอบถามผู้ผลิตจะเป็นเฉพาะสารกลุ่มคาร์โบไฮเดรตที่ระบบร่างกายสามารถย่อยและดูดซึมได้ ที่อาจมีผลต่อประสิทธิภาพของ KD ในการควบคุมอาการชัก โดยไม่รวมถึงเซลล์ลูโลสที่ไม่สามารถย่อยได้ โดยระบบของร่างกาย รวมทั้งวัตถุดิบปรุงแต่งกลิ่นรส สารกลุ่มไกลคอล และสารให้ความหวานที่ไม่มีคุณค่าทางโภชนาการ เนื่องจากมีอยู่ในสูตรตำรับยาในปริมาณที่น้อยมากและไม่มีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับ CC ในยาที่มีทั้งหมด (29) จึงอาจทำให้รายการยาที่มีชื่อทางการค้าเดียวกันมีข้อมูล CC แตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้านี้ (11)

แม้ว่าการวิเคราะห์ข้อมูลจะไม่พบความแตกต่างระหว่าง CC ในยากันชักรูปแบบของเหลวสำหรับรับประทานกับยากันชักรูปแบบของแข็ง แต่เมื่อพิจารณาค่ามัธยฐานของ CC ในสูตรตำรับ พบว่า ยากันชักในรูปแบบของเหลวสำหรับรับประทานจะมี CC สูงกว่ายากันชักรูปแบบของแข็งถึง 10 เท่า เมื่อพิจารณาสัดส่วนเป็นกรัมของไขมันต่ออาหารที่ไม่ใช่ไขมันของ KD ส่วนใหญ่จะได้รับเป็น 3:1 จึงทำให้ CC ที่เด็กได้รับจะน้อยกว่า 20 กรัมต่อวัน (11, 45) ดังนั้นผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วย KD จึงควรหลีกเลี่ยงยากันชักในรูปแบบของเหลว

สำหรับรับประทาน โดยเฉพาะยาน้ำเชื่อมซึ่งในการศึกษานี้มีค่ามัธยฐานของ CC สูงถึง 886.50 มิลลิกรัมต่อหน่วยบริโภคของยา รวมทั้งยาน้ำใส ยาน้ำแขวนตะกอน และยาอิลิกเซอร์ เนื่องจากมี CC ในสูตรตำรับต่อหน่วยบริโภคของยาสูง (11, 29-31) หากมีความเป็นไปได้ในเชิงปฏิบัติ ควรแนะนำให้ใช้ยากันชักชนิดเดียวกันในรูปแบบของแข็งหรือยาฉีดทดแทน โดยพิจารณาให้ในขนาดการรักษาที่เท่ากัน และควรระมัดระวังในการบริหารยาในรูปแบบของแข็งแก่ผู้ป่วยเด็กโรคลมชัก โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ใส่สายให้อาหารอาจยุ่งยากมากขึ้น เช่น ต้องแกะเปลือกแคปซูลเอาผงยาที่บรรจุอยู่ภายในมาละลายหรือกระจายตัวในน้ำ หรือยาเม็ดที่ต้องหัก บด หรือทำให้เม็ดยาแตกก่อนการบริหารยาแก่ผู้ป่วย ซึ่งต้องระวังการหัก บด หรือทำให้เม็ดยาแตก โดยไม่ทำให้ยาเสียคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ หรือเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา เพื่อควบคุมปริมาณการได้รับคาร์โบไฮเดรตให้อยู่ในช่วงที่เหมาะสม

เด็กโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วย KD นอกจากต้องระมัดระวังและหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มี CC ในสูตรตำรับสูงแล้ว คำแนะนำสำหรับการเลือกรับประทานอาหารกลุ่มคาร์โบไฮเดรต คือ ควรเลือกรับประทานคาร์โบไฮเดรตที่มีค่าดัชนีน้ำตาลต่ำกว่า 50 เนื่องจากไม่ทำให้ระดับน้ำตาลและอินซูลินในเลือดแปรปรวน จะรบกวนภาวะคีโตซีสน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับอาหารที่มีค่าดัชนีน้ำตาลสูง ทำให้ผู้ป่วยสามารถรับประทานคาร์โบไฮเดรตได้ปริมาณมากขึ้น เพิ่มความยืดหยุ่นและได้รับความร่วมมือในการรักษาจากผู้ป่วยมากขึ้น รวมทั้งเพิ่มความสะดวกแก่ผู้ดูแลในการเตรียมอาหาร (46, 47)

สำหรับการประเมินความตรงเชิงเนื้อหาของคู่มือผู้ทรงคุณวุฒิได้ให้ข้อเสนอแนะเพิ่มเติมว่า รายการยากันชักในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และข้อมูลทางยาในอนาคตอาจมีการเปลี่ยนแปลง อาจต้องพิจารณาปรับปรุงรายการยากันชักและข้อมูล CC ในยากันชักเป็นระยะ ๆ โดยอาจกำหนดระยะเวลาในการปรับปรุงข้อมูลในคู่มือ เช่น ปรับปรุงข้อมูลทุก 5 ปี เพื่อให้ข้อมูลที่ทันสมัยอยู่เสมอ นอกจากนี้ อาจต้องพิจารณาวิธีการเข้าถึงข้อมูลเพิ่มเติม โดยพัฒนาระบบการกระจายข้อมูลให้กับหน่วยงานต่าง ๆ เช่น หน่วยโภชนาการ หน่วยเภสัชกรรม หน่วยโรคทางระบบประสาท และหอผู้ป่วยที่มีการดูแลเด็กโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วย KD เพื่อให้ผู้ใช้เข้าถึงข้อมูล CC ในยากันชักได้ง่ายและเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยอย่างบูรณาการ

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

จากการรวบรวม CC ในยากันชัก จัดทำเป็นคู่มือ CC ในยากันชักสำหรับเด็กโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วย KD เพื่อใช้เป็นฐานข้อมูลในการอ้างอิง CC ในยากันชักสำหรับผู้ป่วย สามารถช่วยแพทย์ เภสัชกร และนักโภชนาการ ในการเลือกใช้ยากันชักและระมัดระวังการใช้ยากันชักรูปแบบของเหลวสำหรับรับประทานที่มี CC ในสูตรตำรับสูง รวมทั้งหา CC ในยากันชักที่ผู้ป่วยได้รับทั้งหมดเพื่อใช้วางแผนสูตร KD ให้กับผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยได้รับสัดส่วนของ KD ใกล้เคียงกับที่กำหนดมากที่สุดในการควบคุมการชัก

ข้อจำกัดของการศึกษาคั้งนี้ คือ CC ในยากันชักเป็นผลรวมของ CC ทั้งหมดที่อยู่ในสูตรตำรับ ไม่มีการแยกรายละเอียดย่อยของสารกลุ่มคาร์โบไฮเดรตแต่ละชนิดที่อยู่ในสูตรตำรับว่ามีกี่ชนิดหรือปริมาณเท่าใด เนื่องจากเป็นข้อจำกัดการให้ข้อมูลของผู้ผลิตยา และการรวบรวม CC ในการศึกษาครั้งนี้ได้รวบรวมแต่เฉพาะในยากันชักที่ใช้ในผู้ป่วยเด็ก สำหรับการศึกษาต่อไปควรรวบรวม CC ในยาชนิดอื่น ๆ เช่น วิตามินและแร่ธาตุ ยาระบาย ยาลดไข้ ยาระงับปวด หรือยาปฏิชีวนะ เพื่อให้มีรายการยาที่ครอบคลุมสามารถนำมาใช้เป็นฐานข้อมูลอ้างอิงในการหา CC จากยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับ และนำไปวางแผนสัดส่วน KD ของผู้ป่วยได้อย่างถูกต้องมากที่สุด

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณกุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโภชนาการเด็ก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการประเมินคู่มือปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยากันชักสำหรับเด็กโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารสร้างสารคีโตน และผู้ผลิตยาที่ให้ความอนุเคราะห์ข้อมูลปริมาณคาร์โบไฮเดรตในยากันชัก ได้แก่ บริษัท แจนเซน-ซีแลก จำกัด บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด บริษัท โนวาร์ติส (ประเทศไทย) จำกัด บริษัท ซาโนฟี-อเวเนตีส (ประเทศไทย) จำกัด บริษัท ฟาร์มีนา จำกัด องค์การเภสัชกรรม บริษัท แอ็บบอต ลาบอแรตอรีส (ประเทศไทย) จำกัด บริษัท แกล็กโซสมิทไคลน์ (ประเทศไทย) จำกัด และบริษัท เอไซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด ตลอดจนผู้เกี่ยวข้องในการทำวิจัยที่ผู้วิจัยติดต่อขอข้อมูล ทำให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี การวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยไม่ได้รับทุนสนับสนุนงานวิจัยใด ๆ จากบริษัทผู้ผลิตยา

เอกสารอ้างอิง

1. Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J Child Neurol*. 2002;17:S4-17.
2. Kwan P, Bodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia*. 2001;42:1255-60.
3. Chomtho K, Suteerajtrakool O, Chomtho S. Effectiveness of medium chain triglyceride ketogenic diet in Thai children with intractable epilepsy. *J Med Assoc Thai*. 2016;99:159-65.
4. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2:C D001903. doi: 10.1002/14651858.CD001903.pub3.
5. Kessler SK, Neal EG, Camfield CS, Kossoff EH. Dietary therapies for epilepsy: Future research. *Epilepsy Behav*. 2011;22:17-22.
6. Hobdell EF, Tonyes L. "Diet for epilepsy," Touch briefings. *US Pediatric Review*. 2007;2:45-6.
7. Neal E, McGrath G. Ketogenic diets. In: Shaw V, Lawson M, editors. *Clinical pediatric dietetics*. 3 ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing; 2007. p. 295-308.
8. Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47:421-4.
9. Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, Pyzik PL, Vining EP. A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. *Epilepsy Behav*. 2007;10:432-6.
10. Hartman AL, Vining EP. Clinical aspects of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2007;48:31-42.
11. Runyon AM, So T-Y. The use of ketogenic diet in pediatric patients with epilepsy. *ISRN Pediatrics*. 2012; 2012: 263139.
12. Duggan C, Watkins JB, Walker WA. *Nutrition in pediatrics*. Ontario, Canada: BC Decker 2008. p. 724.
13. Tanner GR, Lutas A, Martinez-Francois JR, Yellen G. Single K ATP channel opening in response to action potential firing in mouse dentate granule neurons. *J Neurosci*. 2011;31:8689-96.
14. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Lazarow A, Nissim I. Brain amino acid metabolism and ketosis. *J Neurosci Res*. 2001;66:272-81.
15. Juge N, Gray JA, Omote H, Miyaji T, Inoue T, Hara C, et al. Metabolic control of vesicular glutamate transport and release. *Neuron*. 2010;68:99-112.
16. Omote H, Miyaji T, Juge N, Moriyama Y. Vesicular neurotransmitter transporter: bioenergetics and regulation of glutamate transport. *Biochemistry*. 2011; 50:5558-65.
17. Weinshenker D. The contribution of norepinephrine and orexigenic neuropeptides to the anticonvulsant effect of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 8:104-7.
18. Dahlin M, Mansson JE, Amark P. CSF levels of dopamine and serotonin, but not norepinephrine, metabolites are influenced by the ketogenic diet in children with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2012;99:132-8.
19. Masino SA, Kawamura M, Wasser C, Pomeroy LT, Ruskin DN. Adenosine, ketogenic diet and epilepsy: the emerging therapeutic relationship between metabolism and brain activity. *Curr Neuropharmacol*. 2009;7:257-68.
20. Fedele DE, Gouder N, Guttinger M, Gabernet L, Scheurer L, Rulicke T, et al. Astroglialosis in epilepsy leads to overexpression of adenosine kinase, resulting in seizure aggravation. *Brain*. 2005; 128: 2383-95.
21. Masino SA, Li T, Theofilas P, Sandau US, Ruskin DN, Fredholm BB, et al. A ketogenic diet suppresses seizures in mice through adenosine A₁ receptors. *J Clin Invest*. 2011;121:2679-83.
22. Jarrett SG, Milder JB, Liang LP, Patel M. The ketogenic diet increases mitochondrial glutathione levels. *J Neurochem*. 2008;106:1044-51.

23. Maalouf M, Rho JM, Mattson MP. The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. *Brain Res Rev.* 2009;59:293-315.
24. Milder J, Patel M. Modulation of oxidative stress and mitochondrial function by the ketogenic diet. *Epilepsy Res.* 2012;100:295-303.
25. Yuen AW, Sander JW. Rationale for using intermittent calorie restriction as a dietary treatment for drug resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014; 33: 110-4.
26. Vining EG, Freeman JM, Ballaban-Gil K, et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol.* 1998;55:1433-7.
27. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: Meta-analysis. *J Child Neurol.* 2006;21:193-8.
28. Keene DL. A Systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 2006;35:1-5.
29. Feldstein TJ. Carbohydrate and alcohol content of 200 oral liquid medications for use in patients receiving ketogenic diets. *Pediatrics.* 1996; 97:506-11.
30. Tallian KB, Nahata MC, Tsao C-Y. Role of the ketogenic diet in children with intractable seizures. *Ann Pharmacother.* 1998;32:349-61.
31. McGhee B, Katyal N. Avoid unnecessary drug-related carbohydrates for patients consuming the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc.* 2001;101:87-101.
32. Rowe RC, Sheskey PJ, Cook WG, Fenton ME. *Handbook of pharmaceutical excipient.* 7 ed. London, UK: Pharmaceutical Press 2012.
33. Lebel D, Morin C, Achim N, Laberge M, Carmant L. The carbohydrate and caloric content of concomitant medications for children with epilepsy on the ketogenic diet. *Can J Neurol Sci.* 2001; 28: 322-40.
34. MIMS Thailand. 141 ed. Bangkok, Thailand: TIMS (Thailand); 2015.
35. Taweerat P. *Research methods in behavioral science and social science.* 6 ed. Bangkok: Chulalongkorn University Book Center; 1995.
36. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7: 500-6.
37. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, Peudennier S, Allaire C, Flurin V, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia.* 2010; 51: 2033-7.
38. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and Late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia.* 2004;45:1116-23.
39. Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A. ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol.* 1989;31:145-51.
40. Chesney D, Brouhard BH, Wyllie E, Powaski K. Biochemical abnormalities of the ketogenic diet in children. *Clin Pediatr.* 1999;38:107-9.
41. Berry-Kravis E, Booth G, Sanchez AC, Woodbury-Kolb J. Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2002;42:1445-51.
42. Kwitrovich, Jr PO, Vining EG, Pyzik P, Skolasky, Jr R, et al. Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA.* 2003;290:912-20.
43. Peterson SJ, Tangney CC, Pimentel-Zablah EM, Hjelmgren B, Booth G, Berry-Kravis E. Changes in growth and seizure reduction in children on the ketogenic diet as a treatment for intractable epilepsy. *J Am Diet Assoc.* 2005;105:718-25.
44. Williams S, Basualdo-Hammond C, Curtis R, Schuller R. Growth Retardation in children with epilepsy on the ketogenic diet: a retrospective chart review. *J Am Diet Assoc.* 2002;102:405-7.

45. George F. Cahill J. Fuel Metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:1-22.
46. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:362-6.
47. Muzykewicz DA, Lyczkowski DA, Memon N, Conant KD, Pfeifer HH, Thiele EA. Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50:1118-26.