

ภาวะชักต่อเนื่องในหญิงตั้งครรภ์

ศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า

อนุสาขาวิชาประสาทวิทยา สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

ภาวะ status epilepticus หรือภาวะชักต่อเนื่องพบได้น้อยมากในหญิงตั้งครรภ์¹ เป็นที่ทราบกันดีว่าอาการชักในขณะตั้งครรภ์นั้น ส่วนใหญ่แล้วจะควบคุมอาการชักได้ไม่ค่อยมีการเปลี่ยนแปลง อาจพบประมาณร้อยละ 37 ที่มีการชักบ่อยขึ้น² ระหว่างการตั้งครรภ์นั้นพบว่าการกำจัดยาออกจากร่างกายหรือ volume distribution มีการเปลี่ยนแปลงทำให้ระดับยากันชักรวม (total form) ลดต่ำลง แต่ระดับยากันชักในรูปอิสระ (free form) อาจสูงขึ้น จึงเกิดความสมดุลของฤทธิ์ยากันชัก ทำให้ส่วนใหญ่แล้วไม่มีการเปลี่ยนแปลงของชัก³ จากการศึกษาขนาดใหญ่ EURAP : European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy⁴ พบผู้หญิงตั้งครรภ์ 36 รายจากจำนวนการตั้งครรภ์ 1956 ราย เกิดภาวะชักต่อเนื่อง โดย 13 รายเป็นการชักแบบ convulsive status epilepticus เกิดภาวะชักต่อเนื่องใน 3 เดือนแรก 13 ราย เดือนที่ 4-6 จำนวน 11 ราย และใน 3 เดือนสุดท้าย 12 ราย สาเหตุหลักพบที่เกิดจากแม่หยุดยากันชักเองทันทีเมื่อรู้ตัวตั้งครรภ์ เพราะพยายามหลีกเลี่ยง teratogenic effects ของยากันชัก และเกิด

จากการปรับเปลี่ยนยากันชักอย่างรวดเร็วทำให้ระดับยากันชักมีการเปลี่ยนแปลงลดต่ำลงอย่างรวดเร็ว จนก่อให้เกิดการชักต่อเนื่อง ภาวะ metabolic acidosis และ hypoxia จากภาวะชักต่อเนื่องนั้นจะส่งผลต่อการเสียชีวิตของแม่ที่ตั้งครรภ์และเพิ่มโอกาสการแท้ง⁵ แต่จากการศึกษา EURAP ซึ่งเป็นการศึกษาขนาดใหญ่พบภาวะเด็กตายคลอด 1 ราย จากการชักต่อเนื่อง 36 ราย ไม่มีภาวะแท้งหรือเสียชีวิตของแม่ตั้งครรภ์⁴

สาเหตุ

การศึกษาของ Rajiv KR และคณะ^{6,7} รายงานผู้ป่วยภาวะชักต่อเนื่องจำนวน 29 รายจาก 7 การศึกษาพบสาเหตุของภาวะชักต่อเนื่องในหญิงตั้งครรภ์บ่อยที่สุด ได้แก่ posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)/reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) spectrum จำนวน 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 38 และภาวะ cortical venous sinus thrombosis จำนวน 5 รายคิดเป็นร้อยละ 17 รายละเอียดดังตารางที่ 1 และ 2 ส่วนตารางที่ 3 แสดงค่า STESS score ซึ่งเป็นการประเมินความรุนแรงของภาวะชักต่อเนื่อง

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานและผลของการเกิดภาวะชักต่อเนื่อง

ปัจจัย	จำนวน
Mean age	23.69±3.03 years
Etiological classification of SE	
Acute symptomatic	15
Remote symptomatic	2
Type of SE	
Convulsive SE	14
Nonconvulsive SE	3
Cause of SE	
Cortical venous thrombosis	3
Eclampsia of pregnancy	4
Mesial temporal sclerosis	1
Occipital gliosis	1
Posterior reversible encephalopathy syndrome (without eclampsia)	6
Subarachnoid hemorrhage	1
NMDA encephalitis	1
Mean delay in starting AED (hours)	4.5±0.32
Mean duration of ICU stay (days)	9±2
STESS at admission	
0	0
1	1
2	1
3	3
4	3
5	5
6	4
Maternal outcomes	
Good	13
Poor	4
Fetal outcomes	
Category 1	9
Category 2	8

AED, antiepileptic drug; ICU, intensive care unit; SE, status epilepticus; STESS, Status Epilepticus Severity Score.

ที่มา : Rajiv KR, Radhakrishnan A. Status epilepticus in pregnancy: Etiology, management, and clinical outcomes. *Epilepsy & Behavior* 2017;76: 114-9.

ตารางที่ 2 แสดงสาเหตุของภาวะชักต่อเนื่องและยาที่ใช้ในการรักษาผู้หญิงตั้งครรภ์

จำนวนผู้ป่วย	17
Cause of SE	
Cortical venous thrombosis	3
NMDA-R encephalitis	1
Eclampsia of pregnancy	4
AED withdrawal	2
Posterior reversible encephalopathy	6
Syndrome (without eclampsia)	
Subarachnoid hemorrhage	1
Treatment of RSE	
Midazolam	4
Thiopentone	0
Propofol	3
Midazolam+thiopentone	2
Midazolam+propofol	1
Outcomes	
Maternal	
Cesarean section	4
Deaths	Nil
Recovery to baseline	86% (13/15)
Fetal	
Abortions	Nil
Pre-term delivery	35% (6/17)
Normal term delivery	65% (11/17)

NMDA-R, Nicotinamide methyl dimethyl aspartate-receptor.

ที่มา : Rajiv KR, Radhakrishnan A. Status epilepticus in pregnancy – Can we frame a uniform treatment protocol? *Epilepsy & Behavior* 2019; 101:106376.

ตารางที่ 3 แสดงค่า Status Epilepticus Severity Score (STESS)

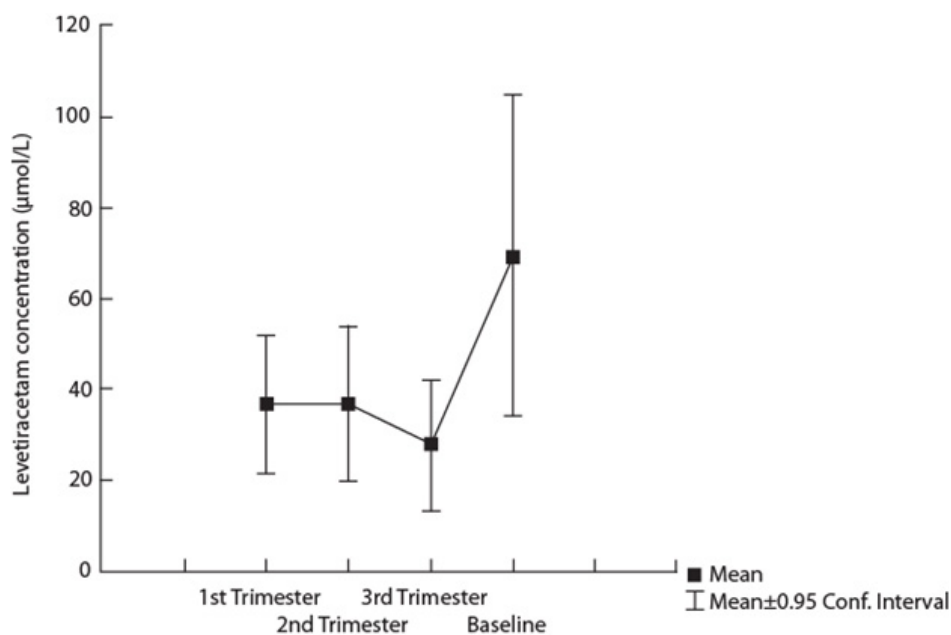
Variable	Feature	Score
Level of consciousness	Alert or somnolent or confused	0
	Stuporous or comatosed	1
Type of SE	Simple partial, complex partial,	0
	Myoclonic, absence	
	Generalized convulsive	1
	Nonconvulsive SE in coma	2
Age in years	<65 years	0
	≥65 years	2
Past history of seizure	Yes	0
	No	1
Total score	0-6	

ภาวะชักต่อเนื่องในหญิงตั้งครรภ์เป็นภาวะที่พบได้น้อยมาก การศึกษาของ Lu YT และคณะ⁸ ศึกษาเป็นระยะเวลานาน 8.5 ปี พบผู้ป่วยภาวะชักต่อเนื่อง 366 ครั้ง แต่พบการชักต่อเนื่องที่เกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์เพียง 7 รายเท่านั้น สาเหตุที่ต้องคิดถึงไว้ด้วยเสมอในหญิงตั้งครรภ์ คือ ภาวะความผิดปกติทางภูมิคุ้มกัน (autoimmune disorder) รวมทั้งสาเหตุการปรับเปลี่ยนยา sodium valproate เนื่องจากแพทย์และผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์ทราบว่ายา sodium valproate มีผลต่อการเกิดความพิการแต่กำเนิดของทารกในครรภ์ จึงต้องการหยุดยา sodium valproate ภายหลังการหยุดยาก็เกิดภาวะชักต่อเนื่อง

การศึกษาของ Wu M และคณะศึกษา⁹ ในผู้ป่วยหญิงโรคลมชักตั้งครรภ์ 281 ราย ต้องปรับเปลี่ยนขนาด

ยาและหยุดยากันชัก sodium valproate พบจำนวน 6 รายเกิดภาวะชักต่อเนื่อง ดังนั้นการวางแผนครอบครัวที่ดี จะลดโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนภาวะชักต่อเนื่องได้ เพราะจะไม่มี การหยุดยา sodium valproate อย่างกะทันหัน ต้องมีการวางแผนร่วมกันอย่างดีในการปรับเปลี่ยนขนาดยา หรือชนิดของยากันชัก

ยากันชัก levetiracetam มีการใช้บ่อยในหญิงตั้งครรภ์ และยังใช้รักษาภาวะชักต่อเนื่องได้ พบว่าในแต่ละไตรมาสมีการเปลี่ยนแปลงของระดับยากันชัก โดยเฉพาะใน 3 เดือนหลังของการตั้งครรภ์ พบการลดต่ำของระดับยากันชัก levetiracetam ได้ ซึ่งอาจก่อให้เกิดภาวะชักต่อเนื่องได้ และระดับจะสูงขึ้นภายในสัปดาห์หลังคลอด¹⁰ ดังภาพที่ 1



รูปที่ 1 แสดงระดับยา levetiracetam ในเลือดที่ระยะเวลาต่างๆ ของการตั้งครรภ์และช่วงเวลา 1 เดือนหลังคลอดเป็นระดับตั้งต้น (baseline)

ที่มา : Tomson T, Palm R, Källén K, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 2007; 48:1111–6.

แนวทางการรักษาที่สำคัญ คือ ต้องรีบควบคุมอาการชักให้ได้เร็วที่สุดเหมือนกับแนวทางการรักษาทั่วไป¹¹ อาจแตกต่างกันที่ขนาดยากันชักที่ใช้ โดยเฉพาะยากันชักที่มีการจับกับโปรตีนสูง เช่น phenytoin นั้นการให้ยาจะลดขนาดลงเล็กน้อย เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะยาเกินขนาด เช่น phenytoin ลดลงมาเป็น 10-15

มก.ต่อกิโลกรัม (ปกติ 15-20 มก.กิโลกรัม) เนื่องจากในภาวะตั้งครรภ์ระดับโปรตีนในเลือดของแม่มีระดับลดลง จึงเกิดอัตราส่วนของยารูปแบบอิสระเพิ่มสูงขึ้น¹² ร่วมกับการประเมินความปลอดภัยของทารกในครรภ์ด้วย รายละเอียดดังภาพที่ 2



รูปที่ 2 แสดงแนวทางการรักษาภาวะชักต่อเนื่องในแม่และทารกในครรภ์

หมายเหตุ: AED – antiepileptic drug, BDZ – benzodiazepine, DZP – diazepam, IgG – immunoglobulin G, LEV – levetiracetam, LOR – lorazepam, MID – midazolam, MTP – medical termination of pregnancy, NCSE – nonconvulsive status epilepticus, PB – phenobarbitone, PHT – phenytoin, PPF – propofol, RSE – refractory status epilepticus, SRSE – super refractory status

ที่มา : Varelas PN, Mirski MA. Seizures in the adult intensive care unit. J Neurosurg Anesthesiol 2001; 13:163–75.

รายงานการรักษาภาวะชักต่อเนื่องด้วย ketamine ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ พบว่ามีประสิทธิภาพและความปลอดภัย¹³ การช่วยคลอดด้วยการผ่าตัดคลอดก็อาจเป็นอีกวิธีหนึ่งในการรักษาภาวะชักต่อเนื่องที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากันชักและยาสลบ^{14,15}

การคลอดพิจารณาตามข้อบ่งชี้ของการคลอดรวมทั้งการช่วยคลอดด้วยวิธีต่างๆ ให้เป็นไปตามข้อบ่งชี้ทางสูติกรรม กรณีที่แม่ได้รับยากลุ่ม phenobarbital และลูกคลอดออกมานั้น ลูกควรอยู่เฝ้าติดตามอาการอย่างใกล้ชิดในหอผู้ป่วยวิกฤตทารก เพราะทารกจะมีภาวะซึมและหายใจไม่ปกติ จากฤทธิ์ของยากลุ่ม phenobarbital ที่แม่ได้รับและมีการส่งผ่านมาทางรกสู่เด็กทารกได้¹

เอกสารอ้างอิง

1. Cuero MR, Varelas PN. Neurologic complication in pregnancy. *Crit Care Clin* 2016;32: 43–59.
2. Schmidt D, Canger R, Avanzini G, et al. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46:751–5.
3. Yerby MS, Friel PN, McCormick K. Antiepileptic drug disposition during pregnancy. *Neurology* 1992; 42:12–6.
4. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66: 354–60.
5. Teramo K, Hiilesmaa V. Pregnancy and fetal complications in epileptic pregnancies: review of the literature. In: Janz D, editor. *Epilepsy, pregnancy and the child*. New York: Raven Press; 1982. p. 53–9.
6. Rajiv KR, Radhakrishnan A. Status epilepticus in pregnancy: Etiology, management, and clinical outcomes. *Epilepsy & Behavior* 2017;76: 114–9.
7. Rajiv KR, Radhakrishnan A. Status epilepticus in pregnancy – Can we frame a uniform treatment protocol? *Epilepsy & Behavior* 2019; 101:106376.
8. Lu YT, Hsu CW, Tsai WC, et al. Status epilepticus associated with pregnancy: A cohort study. *Epilepsy & Behavior* 2016; 59:92–7.
9. Wu M, Hao N, Yan B, et al. Status epilepticus in pregnant women with epilepsy after valproate adjustment: A case series. *Seizure* 2016;43: 39–41.
10. Tomson T, Palm R, Kallén K, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 2007; 48:1111–6.
11. Raps EC, Galetta SL, Flamm ES. Neuro-intensive care of the pregnant woman. *Neurol Clin* 1994; 12:601–11.
12. Varelas PN, Mirski MA. Seizures in the adult intensive care unit. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001; 13:163–75.
13. Talahma M, Sabharwal V, Bukovskaya Y, et al. Ketamine infusion used to successfully control refractory status epilepticus in a pregnant patient. *Case Reports in Neurological Medicine* 2018, article ID 3041279, 4 pages <https://doi.org/10.1155/2018/3041279>.
14. Jeong HS, Oh ES, Lee JH, et al. Refractory status epilepticus spontaneously resolved by parturition. *Journal of Epilepsy Research* 2011;1: 29–31.
15. Alibasa H, Demira N, Agan K, et al. Refractory status epilepticus during pregnancy resolved by cesarian section. *Seizure* 2019; 65:109–10.