

กรณีศึกษาการชักจาก ทรานซามิค เอซิด ที่ใช้ในการผ่าตัดหัวใจ

A Case Study of Seizure Induced by Tranexamic Acid Used in Cardiac Surgery

วริสสาร กอบเพชรหยก ภ.บ.
ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: warissa.kob@gmail.com

Warissa Kobpetchyok, B.Sc. in Pharm.
Pharmacy Department, Faculty of Medicine
Ramathibodi Hospital, Mahidol University
e-mail: warissa.kob@gmail.com

บทคัดย่อ

ทรานซามิค เอซิด เป็นยาที่มีข้อบ่งใช้สำหรับห้ามเลือดในการผ่าตัดใหญ่หลายชนิด ซึ่งรวมถึงการผ่าตัดหัวใจที่มีการใช้ยาในขนาดสูงกว่าการผ่าตัดชนิดอื่น ๆ พบรายงานการเกิดอาการชักชนิดเกร็งกระตุกของกล้ามเนื้อได้ ปัจจัยเสี่ยงเกิดจากการที่มีระดับ ทรานซามิค เอซิดในเลือดและน้ำหล่อเลี้ยงสมองและไขสันหลังสูง ร่วมกับมีปัจจัยอื่นที่ทำให้มีการขจัดยาออกจากร่างกายลดลงสามารถป้องกันโดยการเลือกใช้ขนาดยาต่ำที่สุดที่มีประสิทธิภาพในการห้ามเลือดจากการผ่าตัด สำหรับการรักษาอาการชักที่เกิดจาก ทรานซามิค เอซิด ในปัจจุบันเป็นแบบประคับประคอง

กรณีศึกษาเป็นผู้ป่วยชายไทย อายุ 60 ปี มีโรคประจำตัวเป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย เข้ารับการผ่าตัดลิ้นหัวใจและได้รับ ทรานซามิค เอซิด ชนิดฉีดในระหว่างการผ่าตัดรวมทั้งหมด 104 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หลังออกมาจากห้องผ่าตัด 6 ชั่วโมง ผู้ป่วยมีอาการชักเกร็งกระตุกทั้งตัว จากผลตรวจร่างกาย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง และติดตามตรวจวัดคลื่นไฟฟ้าสมอง 24 ชั่วโมง แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นอาการชักจากการได้รับ ทรานซามิค เอซิด ขนาดสูง ทำให้เกิดอาการชักในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

จากกรณีศึกษา แสดงให้เห็นว่าการใช้ ทรานซามิค เอซิด ในการผ่าตัดหัวใจโดยใช้ขนาดยาที่เหมาะสมมีความสำคัญ ดังนั้น ควรมีการปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตเพื่อป้องกันอาการชักจากยา และเภสัชกรมี

Abstract

Tranexamic acid is indicated for prevention of blood loss in a variety of major surgeries, including cardiac surgery which greater dosage of tranexamic acid is used. Cases of tonic-clonic seizure in patients undergoing cardiac surgery were reported. High drug levels in plasma and cerebrospinal fluid were possible cause along with other factors that could impair drug elimination from the body. Tranexamic acid-induced seizure can be prevented by using the lowest effective dose to control surgical bleeding. So far, there is no specific treatment and patient management has primarily been supportive.

This report shows a case study of a 60-year-old Thai male patient with an underlying disease of end-stage renal disease. He underwent heart valve surgery and received a total dosage of 104 mg/kg of tranexamic acid intravenously. Six hours after surgery, he developed a generalized tonic-clonic seizure. After physical examination, laboratory tests, brain computed tomography and electroencephalography monitoring for 24 hours, tranexamic acid induced-seizure caused by high dose used in patients with renal impairment was diagnosed.

รับบทความ: 16 กรกฎาคม 2564

แก้ไข: 4 พฤศจิกายน 2564

ตอบรับ: 6 กุมภาพันธ์ 2565

บทบาทสำคัญในการช่วยสืบค้นสาเหตุและปัจจัยด้านยา
ที่อาจทำให้เกิดอาการชักหลังผ่าตัดหัวใจ

According to the case study, proper tranexamic acid dose is important in cardiac surgery. To avoid drug-induced seizures, the dose should be appropriately adjusted based on renal function. Pharmacists should involve in determining the causes and medication variables that may lead to seizures following cardiac surgery.

คำสำคัญ: ชัก; ทรานซามิก เอซิด; ผ่าตัดหัวใจ

Keyword: cardiac surgery; seizure; tranexamic acid

การอ้างอิงบทความ:

วริสสาร กอบเพชรหยก. กรณีศึกษาการชักจาก ทรานซามิก เอซิด
ในการผ่าตัดหัวใจ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(1):
15-27.

Citation:

Kobpetchyok W. A case study of seizure induced by
tranexamic acid used in cardiac surgery. Thai J Hosp
Pharm. 2022;32(1):15-27.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

เพื่อเพิ่มความตระหนักเกี่ยวกับอาการชักจาก ทรานซามิก เอซิด (tranexamic acid) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด
สูงเมื่อเข้ารับการผ่าตัด และผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

บทนำ

ทรานซามิก เอซิด (tranexamic acid) จัดเป็น
ยาในกลุ่ม antifibrinolytic agents โดยเป็น synthetic
lysine analogue ออกฤทธิ์จับกับ lysine-binding site
แบบแข่งขัน (competitive inhibitor) บน plasmino-
gen ทำให้ยับยั้งการเปลี่ยน plasminogen เป็น plas-
min โดย plasmin มีหน้าที่ย่อย fibrin ให้เป็น fibrin
degradation product ทำให้เกิดการละลายลิ่มเลือด
ดังนั้น เมื่อยาสามารถยับยั้งการเกิด plasmin จึงส่งผล
ให้ลดการเกิดกระบวนการละลายลิ่มเลือด (fibrinolysis)
และทำให้ลิ่มเลือดคงตัว¹⁻³

สำหรับกระบวนการละลายลิ่มเลือดในการผ่าตัด
หัวใจเกิดได้จากแผลผ่าตัดและการใช้เครื่องปอดและ
หัวใจเทียม (cardiopulmonary bypass: CPB) ใน
ระหว่างการผ่าตัด กล่าวคือ การบาดเจ็บจากการผ่าตัด

(surgical trauma) และการเกิดเลือดออก ทำให้เกิด
การกระตุ้นกลไกการแข็งตัวของเลือดทั้ง extrinsic
pathway และ intrinsic pathway เพื่อสร้างลิ่มเลือด
สำหรับหยุดเลือดออกและซ่อมแซมหลอดเลือดที่ได้รับ
บาดเจ็บ ขณะเดียวกันนั้นร่างกายจะมีการกระตุ้น plas-
minogen ให้เปลี่ยนเป็น plasmin เพื่อละลายลิ่มเลือด
ที่เกิดขึ้น ในกรณีการผ่าตัดหัวใจที่ใช้ CPB เพื่อทำหน้าที่
แทนหัวใจและปอดของผู้ป่วยชั่วคราว จะมีการนำเลือด
ออกจากร่างกายและสัมผัสกับวงจรของ CPB ซึ่งไม่ใช่พื้น
ผิวของหลอดเลือด เช่น สายยาง อากาศ เป็นต้น ทำให้
กระตุ้นกลไกการแข็งตัวของเลือดและเกิดกระบวนการ
ละลายลิ่มเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งสามารถ
กระตุ้นกระบวนการอักเสบของร่างกาย ส่งผลให้กลไก
การแข็งตัวของเลือดบกพร่อง^{4,5}

Tranexamic acid มีข้อบ่งใช้ในการห้ามเลือดและ

มีการใช้อย่างกว้างขวางในการผ่าตัดหลายชนิด เนื่องจากเป็นยาที่ปลอดภัย ราคาไม่แพง และมีประสิทธิภาพดี สำหรับการผ่าตัดหัวใจในปัจจุบันมีแนวทางจากสมาคม EACTS/EACTA/EBCP ปี ค.ศ. 2019 ซึ่งเป็นสมาคม การผ่าตัดหัวใจและทรวงอกของยุโรป แนะนำให้ใช้ tranexamic acid เพื่อช่วยลดการเกิดเลือดออก ลดการ ให้เลือด และลดความเสี่ยงในการผ่าตัดซ้ำจากการเกิด เลือดออกหลังผ่าตัด (class I level A) อย่างไรก็ตาม ขนาดยาที่เหมาะสมในระหว่างการผ่าตัดหัวใจยังมีข้อมูล ไม่ชัดเจน^{6,7} โดยมีรายงานขนาดยารวมตั้งแต่เริ่มต้นจน กระทั่งสิ้นสุดการผ่าตัดประมาณ 10-259 mg/kg จาก งานวิจัยมีการจัดจำแนกขนาดยาเป็นระดับต่ำและสูง ซึ่ง ขนาดยา 10-50 mg/kg จัดเป็นขนาดยาระดับต่ำ และ ขนาดยาที่มากกว่า 80 mg/kg จัดเป็นขนาดยาระดับ สูง โดยพบว่าประสิทธิภาพในการห้ามเลือดรวมทั้งอุบัติ การณ์การเกิดอาการข้างเคียงมีความสัมพันธ์กับขนาด ยา⁸⁻¹¹

ตัวอย่างขนาดยา tranexamic acid ในการผ่าตัด หัวใจซึ่งจัดเป็นขนาดยาระดับสูง คือ ให้ขนาดยา 30 mg/kg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบ IV bolus ตามด้วย 16 mg/kg/hr จนกระทั่งสิ้นสุดการผ่าตัดหัวใจ จะทำให้ได้ ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงประมาณ 100 mcg/mL และสามารถยับยั้งกระบวนการสลายลิ่มเลือดได้ร้อยละ 98-100 อย่างไรก็ตาม พบว่า การให้ขนาดยาระดับต่ำ คือ 10 mg/kg IV bolus ตามด้วย 1 mg/kg/hr จนกระทั่ง สิ้นสุดการผ่าตัดหัวใจ จะทำให้ได้ความเข้มข้นของยาใน เลือดประมาณ 10-20 mcg/mL ซึ่งจะสามารถยับยั้ง กระบวนการสลายลิ่มเลือดได้ประมาณร้อยละ 80 ซึ่ง ถือว่าเพียงพอในการยับยั้งกระบวนการสลายลิ่มเลือด และทำให้ลิ่มเลือดคงตัวในทั้งผู้ใหญ่และเด็กที่เข้ารับการ ผ่าตัดหัวใจ^{6,12,13,14}

Tranexamic acid มีชีวปริมาณการออกฤทธิ์ (bioavailability) ร้อยละ 30-50 สามารถจับกับโปรตีน เพียงร้อยละ 3 โดยส่วนใหญ่จับกับ plasminogen ยามี ปริมาตรการกระจาย (volume of distribution: Vd) สูง มีค่า 9-12 L/kg สามารถกระจายไปทั้ง intracellu-

lar และ extracellular compartment ผ่านเข้าน้ำใน ข้อ (joint fluid) รก และตัวกั้นระหว่างหลอดเลือดและ เซลล์ระบบประสาท (blood-brain barrier: BBB) ได้ ดี พบว่า ระดับยาในน้ำหล่อเลี้ยงสมองและไขสันหลัง (cerebrospinal fluid: CSF) จะสูงขึ้นหลังจากได้รับยา ไปแล้ว 5-6 ชั่วโมง และมีความเข้มข้นร้อยละ 10 เมื่อ เทียบกับในเลือด ยามีค่าครึ่งชีวิตนานประมาณ 2 ชั่วโมง ถูกขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 95 ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง โดยกระบวนการ glomerular filtration ที่ไต ดังนั้น จึง มีคำแนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของ ไตบกพร่อง^{2,9,13}

อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงพบน้อยกว่าร้อยละ 0.2 ซึ่งมักสัมพันธ์กับการได้ยาในขนาดสูง ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ท้องเสีย ง่วงซึม นอกจากนี้ ยังพบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงซึ่งพบได้น้อย ได้แก่ อาการชักในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ และผู้ป่วยที่มี การทำงานของไตบกพร่อง⁵ จากงานวิจัยมีรายงานอุบัติ การณ์ชักในผู้ป่วยผ่าตัดหัวใจที่ได้รับ tranexamic acid ร้อยละ 0.9-2.5 และพบอุบัติการณ์ชักมากขึ้นหากได้รับ ยาในขนาดสูง^{10,15}

กลไกการเกิดอาการชักจาก tranexamic acid^{9,15-16}

ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิดอาการชักจาก tranexamic acid ที่แน่ชัด แต่คาดว่า tranexamic acid มีโครงสร้างโมเลกุลที่คล้ายคลึงกับ γ -amino-butyric acid type A ($GABA_A$) และ glycine จึงออกฤทธิ์โดยการยับยั้งที่ $GABA_A$ และ glycine receptor ใน ระบบประสาทส่วนกลาง โดย tranexamic acid มีความสามารถในการจับ (affinity) glycine receptor มากกว่า glycine ประมาณ 10 เท่า ซึ่ง GABA และ glycine เป็น สารสื่อประสาทชนิดยับยั้ง (inhibitory neurotransmitter) ของระบบประสาทส่วนกลางในสมองและไขสันหลัง เมื่อ tranexamic acid ยับยั้ง receptor ของ neu-rotransmitter ทั้งสองชนิดจึงมีผลทำให้ไม่เกิดการยับยั้ง การส่งสัญญาณระหว่างเซลล์ ส่งผลให้เซลล์ประสาทถูก กระตุ้นมากกว่าปกติ เพิ่ม neuronal excitation และ

แสดงเป็นอาการชัก

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการชักจาก tranexamic acid

1. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งมีค่าอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate: eGFR) ต่ำกว่า 30 mL/min/1.73 m² มีความเสี่ยงในการเกิดอาการชักจาก tranexamic acid มากกว่าผู้ป่วยที่มี eGFR มากกว่า 60 mL/min/1.73 m² เนื่องจากยาถูกกำจัดออกจากร่างกายทางไต หากอัตราการกำจัดยาลดลงจะทำให้ระดับ tranexamic acid ในเลือดและใน CSF คงอยู่นานขึ้น ดังนั้น จึงมีคำแนะนำให้มีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง¹⁷⁻¹⁸

2. การได้รับ tranexamic acid ขนาดสูงรวมมากกว่า 100 mg/kg ขึ้นไป เช่น การให้ยาขนาด 30 mg/kg IV bolus ตามด้วย 15 mg/kg/hr หรือ 60 mg/kg IV bolus ตามด้วย 5 mg/kg/hr จนกระทั่งสิ้นสุดการผ่าตัด ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการชัก 4.83 เท่าเมื่อเทียบกับการให้ยาขนาดต่ำ เช่น การให้ยาขนาด 10 mg/kg IV bolus ตามด้วย 1 mg/kg/hr จนกระทั่งสิ้นสุดการผ่าตัด ทั้งนี้ จากงานวิจัยพบว่า การได้รับ tranexamic acid ในขนาดทั้งหมดรวมประมาณ 50 mg/kg ซึ่งจัดอยู่ในขนาดยาระดับต่ำ เมื่อวัดระดับ tranexamic acid ในเลือดมีความเข้มข้น 10-15 mcg/mL มีประสิทธิภาพเพียงพอที่จะยับยั้งกระบวนการละลายลิ่มเลือดได้ โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงในการชัก^{8,12,16,19,20}

3. ชนิดและระยะเวลาในการผ่าตัด การทำหัตถการผ่าตัดเปิดหัวใจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการชัก เนื่องจากเป็นหัตถการที่เสี่ยงในการเกิดภาวะฟองอากาศในหลอดเลือด (air embolism) ทั้งหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ ซึ่งฟองอากาศในหลอดเลือดสามารถบกพรุน BBB ทำให้ tranexamic acid เข้าสู่ CSF มากขึ้นจนส่งผลให้เกิดอาการชักได้ นอกจากนี้ความเสี่ยงยังเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ต้องหยุดระบบไหลเวียนที่อุณหภูมิต่ำ (deep hypothermic circulatory arrest: DHCA)²¹ และในผู้ป่วยที่ต้องใช้ CPB เป็นระยะเวลานานกว่า 150

นาที^{15,17,19}

4. ผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุมากกว่า 70 ปี และมีคะแนน APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) มากกว่า 20 ซึ่งหากมีการประเมินผู้ป่วยด้วยคะแนน APACHE II พบว่า ยิ่งคะแนนสูงแสดงว่าผู้ป่วยมีความรุนแรงของการเจ็บป่วยมาก และเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากขึ้น^{15,17,20} นอกจากนี้ ผู้ป่วยสูงอายุจะมีการกำจัดยาออกจากร่างกายลดลงเนื่องจากการทำงานของไตลดลงเมื่ออายุมากขึ้น²⁰

อาการแสดงทางคลินิก^{15,22}

อาการชักจาก tranexamic acid ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดหัวใจ มักเกิดภายใน 5-8 ชั่วโมงแรกหลังผ่าตัดเสร็จ ลักษณะอาการชักเป็นได้หลายแบบ ส่วนใหญ่พบอาการชักชนิดเกร็งกระตุกทั้งตัวซึ่งมีอาการเพียง 2-3 นาที พบอาการชัก ในผู้ป่วยร้อยละ 20 แสดงเป็นการกระตุกสั้น ๆ ไม่เป็นจังหวะเฉพาะส่วน (myoclonic movement) และมีผู้ป่วยเพียงส่วนน้อยที่อาการชักจะดำเนินต่อเนื่องเป็นภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus) นอกจากนี้ พบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 30-60 มีชักซ้ำภายใน 24-48 ชั่วโมงหลังจากผ่าตัดหัวใจ

การวินิจฉัย^{15,16,21,22}

วินิจฉัยจากอาการทางคลินิกของผู้ป่วย การตรวจร่างกาย และติดตามตรวจวัดคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalography: EEG) ซึ่งหากมีการติดตาม EEG ในระยะแรกหลังจากผ่าตัดจะสามารถช่วยแยกแยะระหว่างภาวะหนาวสั่น (shivering) การกระตุกสั้น ๆ ไม่เป็นจังหวะเฉพาะส่วน และอาการชักได้ สำหรับลักษณะคลื่นไฟฟ้าสมองผิดปกติจาก tranexamic acid ที่ตรวจพบอาจเป็นชนิด rhythmic spikes poly-spikes และ poly-spike-wave activity ซึ่งมีลักษณะเร็วและแหลม มักพบอาการชักจาก tranexamic acid เมื่อผู้ป่วยมีระดับยาในเลือดมากกว่า 20 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งจากงานวิจัย พบว่า ระดับยาในเลือดที่ทำให้เกิดอาการชักมีความสัมพันธ์กับการได้ยา tranexamic acid ขนาด

สูงรวมมากกว่า 100 mg/kg ขึ้นไป

แนวทางการรักษา

ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำเรื่องการรักษาอาการชักจาก tranexamic acid อย่างชัดเจน แต่เป็นการรักษาแบบประคับประคองเพื่อให้ผู้ป่วยมีอาการคงที่ โดยมีคำแนะนำในการให้ยาเพื่อรักษาอาการชักจากยา ดังแสดงในตารางที่ 1 นอกจากนี้ เมื่อพิจารณากลไกการเกิดอาการชักจาก tranexamic acid มีงานวิจัยที่แนะนำให้ใช้ยากลุ่มระงับความรู้สึก (anesthetics) ซึ่งออกฤทธิ์เป็น positive allosteric modulator ต่อ glycine receptor ได้แก่ isoflurane, sevoflurane, desflurane และ propofol เพื่อแทนที่ tranexamic acid ที่จับกับ glycine receptor^{15,22}

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 60 ปี น้ำหนัก 47.5 กิโลกรัม ดัชนีมวลกาย (body mass index: BMI) 18.1 กิโลกรัม/

ตารางเมตร มาด้วยอาการเหนื่อยแน่นหน้าอกมากขึ้น 1 วันก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติความเจ็บป่วยในปัจจุบัน

2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยง่ายเมื่อออกกำลังกาย เจ็บแน่นกลางอก ไม่ร้าวไปไหน เมื่อหยุดพักแล้วอาการดีขึ้น นอนราบได้ ไม่บวม มีความรุนแรงของอาการจำแนกตาม New York Heart Association (NYHA) เพิ่มขึ้นจาก functional class I เป็น II

1 วัน ก่อนมาโรงพยาบาลผู้ป่วยมีอาการเจ็บหน้าอกขณะเดินในบ้าน คะแนนความปวด 7/10 นิ่งพักแล้วอาการดีขึ้น นอนราบได้ NYHA functional class เพิ่มขึ้นจาก II เป็น III

ประวัติความเจ็บป่วยในอดีต

1. ภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลและเอออร์ติคตีบ (moderate aortic valve stenosis and moderate mitral valve stenosis) มีค่าการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction: LVEF) 61% เมื่อ 2 ปีก่อน

ตารางที่ 1 รายการและขนาดยาสำหรับผู้ใหญ่ในการรักษาอาการชักจากยาโดยทั่วไป²³

ยา	ขนาดยาเริ่มต้น	ขนาดยาให้แบบต่อเนื่อง
First line drugs		
Diazepam	5-10 mg IV bolus นาน 2-5 นาที (ขนาดยาสูงสุด 10 mg/dose) สามารถให้ซ้ำได้ทุก 5-20 นาที	-
Midazolam	0.05-0.2 mg/kg IV bolus นาน 20-30 วินาที (ขนาดยาสูงสุด 10 mg/dose) หรือ 0.1-0.2 mg/kg IM (ขนาดยาสูงสุด 10 mg/dose)	0.05-2 mg/kg/hr ปรับยาตาม EEG
Second line drugs		
Phenobarbital	15-20 mg/kg IV ไม่เกิน 1 mg/kg/min สามารถให้ยาเพิ่ม 5-10 mg/kg/dose หลังจากได้ยา dose แรกไปแล้ว 10 นาที	-
Propofol	1-2 mg/kg IV	1.5-10 mg/kg/hr ปรับยาตาม EEG
Thiopental	2-7 mg/kg IV ไม่เกิน 1 mg/kg/min	0.5-5 mg/kg/hr ปรับยาตาม EEG

EEG = electroencephalography

2. ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal disease: ESRD) ฟอกไต 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และเป็นผู้ป่วยรอปปลูกถ่ายไต

3. ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบตติยภูมิ (tertiary hyperparathyroidism)

รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล

1. Alfacalcidol (0.5 mcg)	2x1 po pc
2. Calcium carbonate (600 mg)	1x3 po pc
3. Enalapril (20 mg)	1x1 po pc
4. Amlodipine (5 mg)	1x1 po pc
5. Isosorbide mononitrate (20 mg)	1x2 po ac
6. Sodium bicarbonate (300 mg)	1x1 po pc
7. Aspirin (81 mg)	1x1 po pc
8. Atorvastatin (40 mg)	1x1 po pc
9. Erythropoietin alpha	3,000 IU SC weekly

ประวัติทางสังคม ปฏิเสธประวัติการดื่มสุราและสูบบุหรี่

ประวัติการแพทย์ ปฏิเสธการแพ้ยาและอาหาร

หลังจากแพทย์ได้ตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiogram: ECHO) วินิจฉัยเป็นภาวะโรคลิ้นหัวใจไมตรัลและเอออร์ติคตีบ และลิ้นหัวใจไตรคัสปิดรั่ว (severe mitral valve stenosis, moderate aortic valve stenosis, moderate tricuspid valve regurgitation) มี LVEF 50% ซึ่งลดลงจากเดิม แพทย์จึงวางแผนเปลี่ยนลิ้นหัวใจไมตรัลและเอออร์ติค รวมทั้งซ่อมแซมลิ้นหัวใจไตรคัสปิด

ก่อนผ่าตัด ผู้ป่วยได้รับการตรวจการไหลเวียนของหลอดเลือดในสมองและหลอดเลือดแดงใหญ่ที่คอ (carotid duplex ultrasonography and transcranial doppler ultrasonography: CDUS and TCD) เนื่องจากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันหลังผ่าตัด ซึ่งไม่พบความผิดปกติใด ๆ

ระหว่างเข้าห้องผ่าตัดผู้ป่วยได้รับการทำ CPB เป็นระยะเวลา 4 ชั่วโมง 11 นาที ใช้ระยะเวลาผ่าตัดรวมทั้งหมด 8 ชั่วโมง 30 นาที ได้รับ tranexamic acid 30

mg/kg IV bolus ตามด้วย 5 mg/kg/hr ขนาดยารวมทั้งหมด 104 mg/kg ตั้งแต่วินิจฉัยจนกระทั่งสิ้นสุดการผ่าตัด และได้รับยา 16 mg/kg/hr ในหอผู้ป่วยวิกฤตต่ออีก 20 นาที

ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อบริเวณแผลผ่าตัดเป็น cefuroxime 750 mg IV จำนวน 2 ครั้ง โดยได้รับยาก่อนเริ่มผ่าตัด 1 ชั่วโมง เป็นครั้งที่ 1 เวลา 9.10 น. และครั้งที่ 2 เวลา 13.10 น. ซึ่งห่างกัน 4 ชั่วโมงในห้องผ่าตัด สำหรับยาในกลุ่มอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับขณะผ่าตัด ได้แก่

1. ยานำสลบ (general anesthetic) คือ sevoflurane ซึ่งเป็นยาสลบสูดดมชนิดไอระเหย (inhalational anesthetic) และ etomidate ซึ่งเป็นยาระงับความรู้สึกชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยได้รับในช่วงต้นของการนำสลบ จากนั้นผู้ป่วยได้รับ propofol IV ต่อเนื่องจนกระทั่งสิ้นสุดการผ่าตัด เพื่อรักษาระดับการระงับความรู้สึก (maintenance of anesthesia)

2. ยาหย่อนกล้ามเนื้อ (neuromuscular blocking drug) คือ rocuronium

3. ยาเสริม (adjunct) ร่วมกับการให้ยาระงับความรู้สึก เพื่อคงระดับการสลบ คือ fentanyl และ midazolam

4. ยากระตุ้นหัวใจและหดกล้ามเนื้อหลอดเลือด (inotrope and vasopressor) เพื่อเพิ่มความดันโลหิตและรักษาสัญญาณชีพของผู้ป่วยให้คงที่ระหว่างผ่าตัด คือ adrenaline, noradrenaline และ milrinone

หลังจากออกจากห้องผ่าตัด 6 ชั่วโมงขณะอยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต ผู้ป่วยมีอาการชักเกร็งกระตุก มีศีรษะกระตุกหันไปทางขวา แขนและขาทั้ง 2 ข้างเกร็งกระตุก นานประมาณ 45 วินาที จากนั้นหยุดเอง การรักษาให้ diazepam 10 mg IV หลังจากนั้นผู้ป่วยมีแขนและขาทั้ง 2 ข้างกระตุกเช่นเดิมอีกทุก 1 ชั่วโมง จำนวนทั้งหมด 4 ครั้ง อาการชักหยุดเอง แพทย์ให้ยา levetiracetam 1,000 mg IV ตามด้วย 500 mg IV once daily และให้ยาเพิ่ม 500 mg IV post HD นอกจากนี้ มีการตรวจติดตาม EEG ภายหลังจากการชักครั้งสุดท้ายประมาณ 6 ชั่วโมง

ผลการตรวจร่างกาย

Vital signs: T 37.8° C, BP 94/44 mmHg, P 82/min, RR 20/min

General appearance: comatose, on endotracheal tube (ETT)

HEENT: not pale conjunctiva

Lung: clear

Abdomen: soft, not tender

Extremities: no edema

Lymph node: not palpable all cervical, axilla, groin

Neurological sign: stupor, not follow command, pupil 2 mm reactive to light both eyes, Doll's eye intact, Gag reflex positive, motor power grade 2+ all

ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

Computerized tomography (CT) บริเวณสมอง: ไม่พบเลือดออกและไม่พบลิ่มเลือดอุดตันในสมอง

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

Electrolyte: Na 143 mEq/L, K 3.93 mEq/L, Cl 103 mEq/L, HCO₃ 20.9 mEq/L, Mg 2.97 mg/dL, Ca 9 mg/dL

Complete blood count: RBC 4.06×10³/cumm, Hb 11 g/dL, Hct 35.3%, Platelet 113×10³/mm³, WBC 11.20×10³/mm³ (Neutrophil 88%, Lymphocyte 9%)

Arterial blood gas during ETT: pH 7.322, PCO₂ 41.5 mmHg, PO₂ 100.7 mmHg, HCO₃ 21.7 mEq/L

Blood sugar: 100 mg/dL

การวินิจฉัย

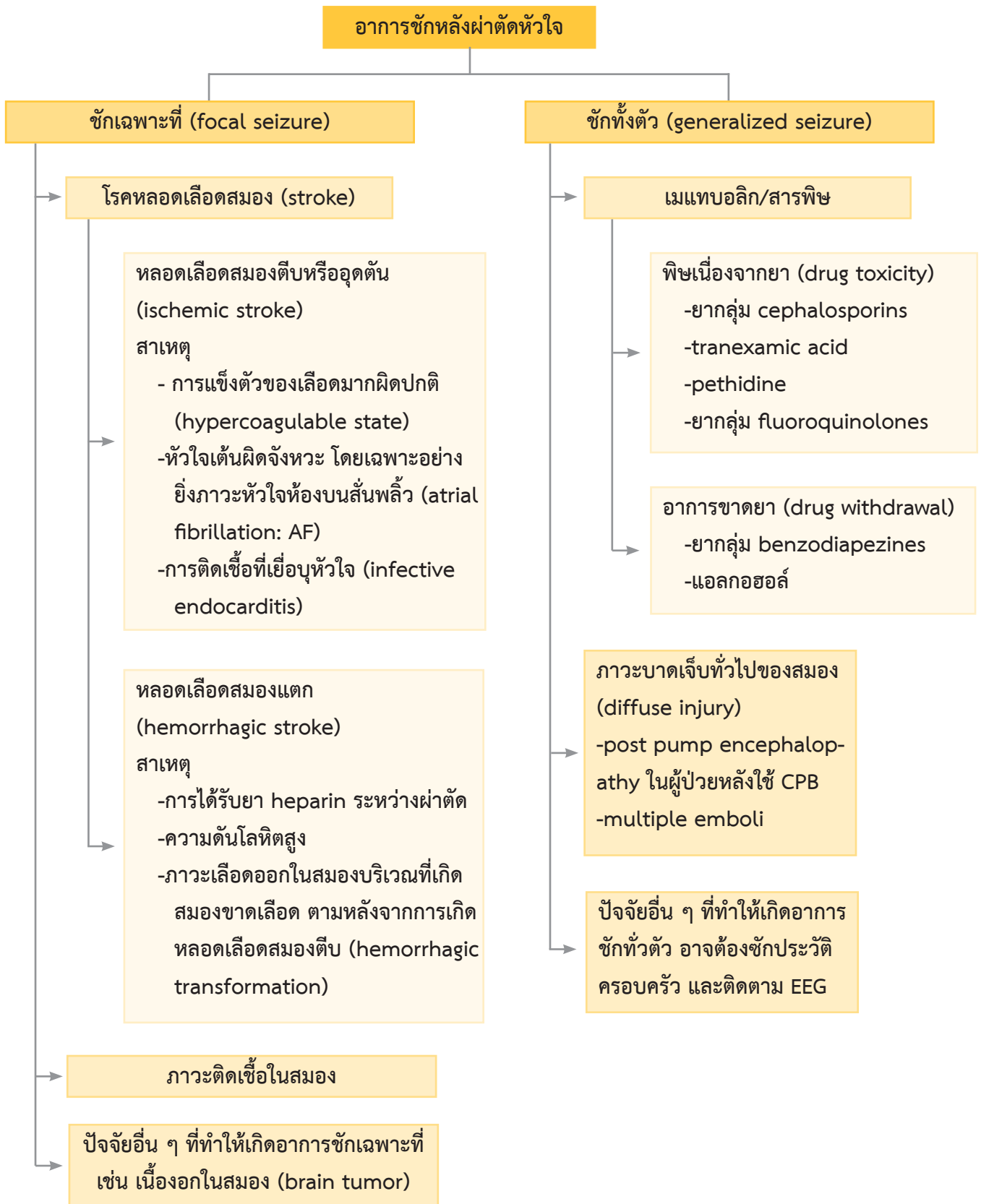
แพทย์อายุรกรรมทางระบบประสาทวินิจฉัย generalized tonic-clonic seizure จากอาการแสดงทางคลินิก ผลการตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติทางระบบประสาทอย่างชัดเจนที่อาจเป็นรอยโรคในสมอง ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณสมองไม่พบโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ผลการติดตามคลื่นไฟฟ้าสมองของ

ผู้ป่วยตลอด 24 ชั่วโมง ไม่พบคลื่นชัก (epileptiform discharges) ดังนั้น อายุรแพทย์ทางระบบประสาทจึงคิดถึงสาเหตุการชักจาก non-structural causes เช่น พิษจากยามากที่สุด เมื่อพิจารณาจากประวัติการได้รับยา onset ของอาการชัก และอาการแสดงทางคลินิก เภสัชกรและอายุรแพทย์ทางระบบประสาทคิดถึง tranexamic acid-induced seizure มากที่สุด เภสัชกรทำการประเมินตาม Naranjo's algorithm ได้ในระดับอาจจะใช่ (possible)

อภิปราย

ผู้ป่วยชายอายุ 60 ปี มีโรคประจำตัวเป็น ESRD ต้องบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เข้ารับการผ่าตัดเพื่อเปลี่ยนและซ่อมแซมลิ้นหัวใจหลังจากออกจากห้องผ่าตัด 6 ชั่วโมง ผู้ป่วยมีอาการชักชนิดเกร็งกระตุกทั่วตัวเป็นระยะเวลา 45 วินาที และมีอาการชักซ้ำอีก 4 ครั้ง ทุก 1 ชั่วโมง สำหรับการวินิจฉัยอาการชักหลังผ่าตัดหัวใจควรทำการแยกชนิดของอาการชักเป็น 2 ประเภท ดังแผนภาพที่ 1 คือ อาการชักเฉพาะที่ (focal seizure) และอาการชักทั้งตัว (generalized seizure) เนื่องจากมีความสำคัญในการแยกสาเหตุของอาการชักได้ โดยผู้ป่วยที่มีอาการชักเฉพาะที่มักมีสาเหตุจากโรคหลอดเลือดสมองชนิดเฉียบพลัน (acute stroke) และการติดเชื้อในสมอง ส่วนอาการชักทั้งตัวมักมีสาเหตุจากความผิดปกติทางเมแทบอลิกหรือพิษจากยา เช่น ยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporins, tranexamic acid และ pethidine เป็นต้น หรืออาจเกิดจากการขาดยา (drug withdrawal) เช่น แอลกอฮอล์ และยากลุ่ม benzodiazepines²² นอกจากนี้ ในผู้ป่วยหลังใช้ CPB อาจทำให้เกิดภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราวหรือเกิดการบาดเจ็บทั่วไปของเนื้อสมองจึงส่งผลให้เกิดอาการชักทั้งตัว²⁴

จากรายงานการตรวจร่างกายของแพทย์ พบว่าผู้ป่วยหลักก็ยังสามารถตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่รุนแรงและกระตุ้นซ้ำ ๆ กันหลายครั้งได้ เช่น deep pain เป็นต้น แต่เมื่อหยุดกระตุ้นผู้ป่วยจะหลับตาลงไปอีก (stupor) ไม่พบความผิดปกติของรูม่านตาซึ่งสามารถแปลผลได้



แผนภาพที่ 1 แนวทางการหาสาเหตุอาการชักหลังการผ่าตัดหัวใจ²²

ว่า ไม่มีความผิดปกติของสมองระหว่าง thalamus และ pons ซึ่งเป็นประสาทสมองคู่ที่ 3 (oculomotor nerve: CNIII) สำหรับการตรวจพบ Doll's eye แสดงว่าไม่มี ความผิดปกติบริเวณก้านสมอง และการตรวจพบ gag reflex แสดงว่าไม่มีความผิดปกติของก้านสมองรวมทั้ง ประสาทสมองคู่ที่ 9 (glossopharyngeal nerve: CNIX) และ 10 (vagus nerve: CNX) ซึ่งผลการตรวจร่างกายดังกล่าว สรุปได้ว่า ไม่พบความผิดปกติของระบบประสาท เฉพาะที่ (focal neurological deficit) อย่างชัดเจน

จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการผู้ป่วยมีค่า electrolyte ปกติ จึงไม่คิดถึงสาเหตุของอาการชักจากความผิดปกติของ electrolyte ได้แก่ ภาวะโซเดียมต่ำหรือสูง ภาวะแคลเซียมต่ำหรือสูง ภาวะแมกนีเซียมต่ำ ภาวะ น้ำตาลในเลือดต่ำหรือสูง^{22,23,25} จากการคำนวณ arterial blood gas และ electrolyte แปลผลได้ว่าผู้ป่วยมีภาวะ mixed wide anion gap metabolic acidosis ร่วมกับ metabolic alkalosis โดยพบรายงานของการเกิด metabolic alkalosis ที่ส่งผลให้เกิดอาการชักและ coma ได้ ซึ่งผู้ป่วยโดยทั่วไปมักไม่มีอาการใด ๆ หาก ระดับ HCO_3^- น้อยกว่า 40 mEq/L แต่พบความสัมพันธ์ ระหว่างอาการชักกับระดับ HCO_3^- ที่มากกว่า 50 mEq/L ขึ้นไป²⁶ ในผู้ป่วยรายนี้มีระดับ HCO_3^- 20.9 mEq/L (ค่า ปกติ 22-26 mEq/L) จึงคาดว่าไม่ใช่สาเหตุของอาการชัก

ผู้ป่วยรายนี้ประวัติเดิมไม่เคยมีอาการชักหรือ อาการผิดปกติทางระบบประสาทมาก่อนเกิดอาการชัก เกร็งกระตุกทั่วตัว ผลตรวจร่างกายโดยอายุรแพทย์ระบบ ประสาทไม่พบความผิดปกติของระบบประสาทอย่าง ชัดเจนเมื่อเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณสมองไม่พบเลือด ออกหรือลิ่มเลือดอุดตันในสมองจึงคิดถึง acute stroke น้อย ผลทางห้องปฏิบัติการไม่พบความผิดปกติทางเมแทบอลิก และไม่สงสัยการติดเชื้อในสมองเนื่องจากมี white cell count ปกติ แพทย์จึงคิดถึงอาการชักจาก พิษของยา และปรึกษาเภสัชกรร่วมประเมินเรื่อง drug-induced seizure

เภสัชกรสามารถใช้หลักการประเมินผู้ป่วยโดย ทั่วไปในกรณีสงสัยอาการชักจากพิษของยา โดยการตัด

สาเหตุร่วมอื่น ๆ ออก เนื่องจากสาเหตุของอาการชักอาจ มาจากหลายปัจจัย เช่น การติดเชื้อ ความผิดปกติของ electrolyte การขจัดยาลดลงจากการทำงานของตับ และไตที่ลดลง เป็นต้น และพิจารณาจากคำถาม 10 ข้อ ดังต่อไปนี้²⁷

1. ผู้ป่วยเริ่มยาเมื่อไร (ระยะเวลาการใช้ยา)
2. ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับคือเท่าไร (ขนาดยาเริ่มต้น ขนาดยาปัจจุบัน และมีการเพิ่มหรือลดขนาดยาหรือไม่)
3. มีการเปลี่ยนแปลงขนาดของยาที่ผู้ป่วยได้รับ โดยแพทย์หรือไม่ และผู้ป่วยใช้ยาในขนาดเท่าไร (ถูกต้องตามคำสั่งแพทย์หรือไม่)
4. ผู้ป่วยรับประทานยาหรือใช้ยาถูกต้องหรือไม่ (มีความเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยใช้ยาเกินขนาดที่แพทย์สั่งหรือไม่)
5. ผู้ป่วยใช้ยาร่วมชนิดอื่นใดในขณะนี้บ้างหรือไม่
6. ผู้ป่วยมีการใช้ยาใหม่ที่ไม่เคยใช้มาก่อนเมื่อเร็ว ๆ นี้หรือไม่
7. ผู้ป่วยมีเชื้อยารับประทานเองหรือไม่
8. ผู้ป่วยรับประทานสมุนไพร หรือยาทางเลือก หรือรักษาโดยศาสตร์การแพทย์ทางเลือก (homeopathic) หรือไม่
9. ผู้ป่วยรับประทานวิตามิน หรืออาหารเสริมใดหรือไม่
10. ผู้ป่วยดื่มแอลกอฮอล์ และ/หรือ ใช้สารเสพติดใดหรือไม่

จากการพิจารณาประวัติเดิมของผู้ป่วยปฏิเสธการใช้วิตามิน สมุนไพร อาหารเสริมทุกชนิด ไม่พบประวัติ ดื่มแอลกอฮอล์หรือการใช้สารเสพติด และไม่เคยรับประทานยากลุ่ม benzodiazepines มาก่อน เภสัชกร จึงไม่คิดถึงอาการขาดยาและทำให้เกิดอาการชัก แต่ ระหว่างรับการผ่าตัดเปลี่ยนและซ่อมแซมลิ้นหัวใจมีการ ใช้ CPB และได้รับยาที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการ ชัก ได้แก่ tranexamic acid ขนาดสูงรวมทั้งหมด 104 mg/kg เพื่อป้องกันกระบวนการ fibrinolysis และได้รับ cefuroxime ขนาด 750 mg จำนวน 2 ครั้ง ห่างกัน 4

ชั่วโมง ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ จึงมีความเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยอาจเกิดอาการชักจากพิษของยา

ยาในกลุ่ม cephalosporins เมื่อมีระดับยาสะสมในระบบประสาทส่วนกลางมาก สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดอาการชักจากกลไกที่ยับยั้งการทำงานของ GABA_A receptor ทำให้เกิดการกระตุ้นกระแสประสาทเพิ่มขึ้นจนกระทั่งแสดงเป็นอาการชัก ยาที่มีรายงานอุบัติการณ์ชักมาก ได้แก่ cefazolin, ceftazidime และ cefepime ลักษณะอาการเป็นชักชนิดต่อเนื่องไร้เกร็งกระตุก (non-convulsive status epilepticus: NCSE) มักมีอาการหลังจากได้รับยาต่อเนื่องประมาณ 4 วัน และอาการดีขึ้นหลังจากหยุดยาประมาณ 2 วัน ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับ cefuroxime ซึ่งจัดเป็นยาในกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 2 (second generation) ที่มีอุบัติการณ์ชักจากยาดำรง เนื่องจากเหตุผลทางโครงสร้างของยาที่เหนี่ยวนำให้เกิดอาการชักได้น้อย²⁸⁻³⁰ นอกจากนี้ ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับเป็นขนาดปกติ รวมทั้งระยะเวลาในการให้ยาซ้ำในห้องผ่าตัดมีความเหมาะสมเนื่องจากการให้ยาตามค่าครึ่งชีวิตของยา ผู้ป่วยไม่ได้รับ cefuroxime อีกหลังจากออกจากห้องผ่าตัด โดยผู้ป่วยเกิดอาการชักหลังจากได้รับ cefuroxime ครั้งสุดท้ายไป 12 ชั่วโมง และได้รับยาเพียง 2 dose (ไม่ได้รับยาต่อเนื่อง) เมื่อพิจารณาช่วงเวลาหลังจากได้รับยาจนกระทั่งมีอาการชัก (onset of seizure) รวมถึงลักษณะอาการชัก ยังไม่เข้ากับการชักจากยาในกลุ่ม cephalosporin จึงตัดสาเหตุอาการชักจาก cefuroxime ออกได้

เมื่อวิเคราะห์ถึงสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการชักหลังการได้รับ tranexamic acid พบว่า ผู้ป่วยรายนี้มีปัจจัยเสี่ยงหลายประการ ได้แก่ มีการทำงานของไตบกพร่องทำให้อัตราการกำจัดยาออกจากร่างกายทางไตลดลง ได้รับ tranexamic acid ในขนาดสูงรวมมากกว่า 100 mg/kg ระหว่างการผ่าตัด ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ได้รับยารวมทั้งหมด 104 mg/kg และได้รับการผ่าตัดเปิดหัวใจรวมทั้งมีการใช้ CPB นานกว่า 150 นาที ทั้งนี้จากการรายงานผู้ป่วย (case report) ในต่างประเทศ พบว่าอาการชักเกร็งกระตุกทั่วตัวเป็นลักษณะอาการชักที่เด่น

ชัดจากยา tranexamic acid³¹ มักเกิดภายหลังการได้รับยาไปแล้ว 5-6 ชั่วโมง เนื่องจากการเปลี่ยนแปลง BBB หลังทำ CPB จึงส่งผลให้ระดับ tranexamic acid ใน CSF สูงขึ้นได้ ซึ่งพบว่าในผู้ป่วยรายนี้มีลักษณะอาการชักและ onset of seizure เข้าได้กับยา tranexamic acid^{13,15} เมื่อเภสัชกรทำการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยาโดยใช้ Naranjo's algorithm ได้ 3 คะแนน จัดอยู่ในระดับอาจจะใช่ (possible)

แม้ว่า tranexamic acid จะมีมวลโมเลกุลประมาณ 157 Daltons จับโปรตีนต่ำ และถูกกำจัดออกจากร่างกายทางไตเป็นหลัก แต่ไม่มีข้อมูลว่ายาสามารถถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้มากนักน้อยเพียงใด อย่างไรก็ตาม หลังจากผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือดในวันถัดมาด้วยเครื่องไตเทียมเป็นช่วงแบบยี่ดะยะเวลา (sustained low efficiency hemodialysis: SLED) นาน 4.5 ชั่วโมง ผู้ป่วยตื่นดี ไม่มีชักเกร็งกระตุก ไม่มีอ่อนแรง และไม่มีอาการชักซ้ำอีก ผู้ป่วยได้รับการติดตามคลื่นไฟฟ้าสมองนาน 24 ชั่วโมง ไม่พบคลื่นไฟฟ้าสมองที่ผิดปกติใด ๆ หลังจากนั้นผู้ป่วยได้รับการปรับยา levetiracetam เป็นชนิดรับประทาน ก่อนกลับบ้าน และไม่มีอาการผิดปกติทางระบบประสาทหรืออ่อนแรง แพทย์มีแผนนัดตรวจเอ็กซเรย์สมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging: MRI) หลังจากผ่าตัดไป 3 เดือน

เมื่อพิจารณาการให้ยา diazepam 10 mg IV เพื่อรักษาอาการชัก ถือว่ามีความเหมาะสมในด้านข้อบ่งใช้เนื่องจากกลุ่มยา benzodiazepines เป็นยาที่แนะนำเป็นลำดับแรก (first-line drug) ในการรักษาอาการชักจากยาโดยทั่วไป และมีขนาดยาเหมาะสม ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกไต สำหรับกลไกของยาในกลุ่ม benzodiazepines เช่น diazepam และ midazolam สามารถเพิ่มการทำงานของ GABA_A receptor โดยเพิ่มความถี่ในการเปิดของ chloride channel ส่งผลให้เกิด hyperpolarization และยับยั้งการทำหน้าที่ของเซลล์ประสาทได้ ซึ่งหากผู้ป่วยมีอาการชักนานกว่า 5 นาทีขึ้นไป สามารถพิจารณา

ให้ยากันชักดังตารางที่ 1 ร่วมกันได้ 2 ชนิดเพื่อให้ผู้ป่วยหยุดชักโดยเร็วที่สุด เนื่องจากการชักเป็นเวลานาน อาจทำให้เกิดภาวะพร่องออกซิเจนในเลือด (hypoxia) มีการคั่งของคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือด (hypercarbia) เกิดการสูดสำลักสารจากช่องปากหรือทางเดินอาหาร (pulmonary aspiration) เกิด lactic acidosis เกิดภาวะอุณหภูมิร่างกายสูงเกินไป (hyperthermia) และเกิดภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) ได้ สำหรับยาที่แนะนำเป็นลำดับสอง (second-line drug) ได้แก่ phenobarbital²³ กรณีการให้ยากันชักภายหลังจากควบคุมอาการชักและป้องกันชักซ้ำ ในกรณีศึกษา นี้แพทย์เลือกใช้ยา levetiracetam ซึ่งมีรายงานว่าสามารถใช้ในการควบคุมอาการชักจากพิษของยาได้ทั้งกรณีผู้ป่วยมีอาการชักเกร็งกระตุกทั้งตัว และกรณีผู้ป่วยมีภาวะชักแบบต่อเนื่อง อาการไม่พึงประสงค์จากยา levetiracetam มีน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งไม่มีรายงานการเกิดพิษต่อหัวใจในขนาดยาที่ให้ผลการรักษา (therapeutic dose)^{23,32} ซึ่งถือว่าเหมาะสมในผู้ป่วยรายนี้ซึ่งเพิ่งผ่าตัดหัวใจ ทั้งในแง่ข้อบ่งใช้และขนาดยาที่ปรับตามการทำงานของไต

ในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจนสำหรับการปรับขนาดยา tranexamic acid ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้ารับการผ่าตัดหัวใจและต้องใช้ CPB อย่างไรก็ตาม มี

งานวิจัยแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และใช้ CPB ระหว่างทำการผ่าตัด ซึ่งแนะนำขนาดยา IV bolus และขนาดยา IV infusion ที่ทำให้ผู้ป่วยมีระดับ tranexamic acid ในเลือดประมาณ 100 mcg/mL เพื่อให้สามารถยับยั้งกระบวนการสลายลิ่มเลือดได้ประมาณร้อยละ 100 โดยแบ่งตามระยะของโรคไตเรื้อรังตามนิยามของ Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) ดังตารางที่ 2

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

ผู้ป่วยที่เข้ารับหัตถการผ่าตัดหัวใจและได้รับ tranexamic acid ในขนาดสูง มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการชักชนิดที่มีการเกร็งกระตุกของกล้ามเนื้อได้ แม้ในผู้ที่ไม่มีประวัติความผิดปกติของระบบประสาทมาก่อน โดยผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปิดหัวใจโดยเฉพาะอย่างยิ่งได้รับการทำ CPB เป็นเวลานานกว่า 150 นาที และการได้รับขนาดยา tranexamic acid รวมมากกว่า 50 mg/kg เป็นต้นไป การป้องกันอาการชักจากยาทำได้โดยยาในขนาดต่ำที่สุดที่มีประสิทธิภาพในการห้ามเลือด

เภสัชกรมีบทบาทในการดูแลผู้ป่วยที่มีอาการชักหลังผ่าตัดหัวใจร่วมกับแพทย์ โดยสามารถช่วยสืบค้น

ตารางที่ 2 ขนาดยา tranexamic acid ที่แนะนำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะต่าง ๆ ตามนิยามของ KDOQI³³

ระยะของโรคไตเรื้อรัง (chronic renal dysfunction stage)	ค่าอัตราการกรองของไต (GFR) (mL/min/1.73 m ²)	ขนาดยา IV bolus ที่แนะนำใน ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการ เกิดเลือดออกหลังผ่าตัดหัวใจ (mg/kg)	ขนาดยา IV infusion ที่ แนะนำสำหรับการให้ยาต่อ เนื่องระหว่างผ่าตัดหัวใจ (mg/kg/hr)
1	≥90	30	16
2	60-89	30	11-16
3	30-59	25-30	5-10
4	15-29	25-30	3-5
5	≤15 หรือต้องการการ รักษาทดแทนไต (dialysis)	25-30	3-5

สาเหตุและปัจจัยด้านยาที่อาจทำให้เกิดอาการชักหลังผ่าตัด แนะนำยากันชักและขนาดยาที่เหมาะสมในการรักษา ติดตามอาการชักในผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ทั้งนี้ หากในอนาคตมีข้อมูลเรื่องการ

ปรับขนาดยา tranexamic acid มากเพียงพอ เกสัชกรอาจแนะนำขนาดยา tranexamic acid ที่เหมาะสมแก่ศัลยแพทย์หัวใจก่อนการผ่าตัดเพื่อป้องกันอาการชักจากยา

เอกสารอ้างอิง

1. Pabinger I, Fries D, Schöchl H, Streif W, Toller W. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129(9-10):303-16.
2. Earnshaw C, Poole M. Tranexamic acid. *Basic sciences. ATOTW.* 2019;406:1-6.
3. Hunt BJ. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding. *Anaesthesia.* 2015;70 Suppl 1:50-3. doi:10.1111/anae.12910.
4. Habbab LM, Semelhago L, Lamy A. Topical use of tranexamic acid in cardiac surgery: A meta-analysis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68(3):212-8.
5. Braile MCVB, Sabino SB, Sternieri GB, Verdi LB, Mustafa EM, Ferreira VRR, et al. Systematic review of major outcomes of tranexamic acid in cardiac surgery. *Health Sci J.* 2019;13(4:669):1-5.
6. Koster A, Faraoni D, Levy JH. Antifibrinolytic therapy for cardiac surgery: An update. *Anesthesiology.* 2015;123(1):214-21.
7. Wahba A, Milojevic M, Boer C, De Somer FM, Gudbjartsson T, van den Goor J, et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;57(2):210-51.
8. Guo J, Gao X, Ma Y, Lv H, Hu W, Zhang S, et al. Different dose regimes and administration methods of tranexamic acid in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized trials. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):129.
9. Levy JH, Koster A, Quinones QJ, Milling TJ, Key NS. Antifibrinolytic therapy and perioperative considerations. *Anesthesiology.* 2018;128(3):657-70.
10. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. *N Engl J Med.* 2017;376(2):136-48.
11. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(1):79-111.
12. Picetti R, Shakur-Still H, Medcalf RL, Standing JF, Roberts I. What concentration of tranexamic acid is needed to inhibit fibrinolysis? A systematic review of pharmacodynamics studies. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2019;30(1):1-10.
13. Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: A review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs.* 2003;63(13):1417-33.
14. Sigaut S, Tremey B, Ouattara A, Couturier R, Taberlet C, Grassin-Delyle S, et al. Comparison of two doses of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2014;120(3):590-600.
15. Lecker I, Wang DS, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid-associated seizures: Causes and treatment. *Ann Neurol.* 2016;79(1):18-26.
16. Manji RA, Grocott HP, Leake J, Ariano RE, Manji JS, Menkis AH, et al. Seizures following cardiac surgery: The impact of tranexamic acid and other risk factors. *Can J Anaesth.* 2012;59(1):6-13.
17. Hulde N, Zittermann A, Deutsch MA, von Dossow V, Gummert JF, Koster A. Tranexamic acid and convulsive seizures after isolated coronary artery bypass surgery: The role of cardiopulmonary bypass and renal function. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020;30(4):538-40.

18. Jerath A, Yang QJ, Pang KS, Looby N, Reyes-Garces N, Vasiljevic T, et al. Tranexamic acid dosing for cardiac surgical patients with chronic renal dysfunction: A new dosing regimen. *Anesth Analg.* 2018;127(6):1323-32.
19. Kalavrouziotis D, Voisine P, Mohammadi S, Dionne S, Dagenais F. High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(1):148-54.
20. Lin Z, Xiaoyi Z. Tranexamic acid-associated seizures: A meta-analysis. *Seizure.* 2016;36:70-3.
21. Tschernatsch M, Juenemann M, Alhaidar F, El Shazly J, Butz M, Meyer M, et al. Epileptic seizure discharges in patients after open chamber cardiac surgery-a prospective prevalence pilot study using continuous electroencephalography. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1418-24.
22. Hunter GR, Young GB. Seizures after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25(2):299-305.
23. Chen HY, Albertson TE, Olson KR. Treatment of drug-induced seizures. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(3):412-9.
24. Gottesman RF, McKhann GM, Hogue CW. Neurological complications of cardiac surgery. *Semin Neurol.* 2008;28(5):703-15.
25. Nardone R, Brigo F, Trinka E. Acute symptomatic seizures caused by electrolyte disturbances. *J Clin Neurol.* 2016;12(1):21-33.
26. Soifer JT, Kim HT. Approach to metabolic alkalosis. *Emerg Med Clin N Am.* 2014;32(2):453-63.
27. Murphy K, Delanty N. Drug-induced seizures. *CNS drugs.* 2000;14(2):135-46.
28. Wanleenuwat P, Suntharampillai N, Iwanowski P. Antibiotic-induced epileptic seizures: Mechanisms of action and clinical considerations. *Seizure.* 2020;81:167-74.
29. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: Management considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(3):381-93.
30. Arkaravichien T. Cephalosporins induced seizures. *Srinagarind Med J.* 2009;24(2):173-6.
31. Brouwer ME, McMeniman WJ. Seizures following cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol.* 2016;48(3):137-40.
32. Lee T, Warrick BJ, Sarangarm P, Alunday RL, Bussmann S, Smolinske SC, et al. Levetiracetam in toxic seizures. *Clin Toxicol.* 2018;56(3):175-81.
33. Jerath A, Yang QJ, Pang KS, Looby N, Reyes-Garces N, Vasiljevic T, et al. Tranexamic acid dosing for cardiac surgical patients with chronic renal dysfunction: A new dosing regimen. *Anesth Analg.* 2018;127(6):1323-32.