

การใช้ยากันชักในผู้สูงอายุ

วีรศักดิ์ เมืองไพศาล¹

Abstract:

Use of antiepileptic drugs in the elderly

Muangpaisan W.

Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital,

Mahidol University, Bangkok, 10700

Songkla Med J 2005;23(4):267-281

Epilepsy occurs in a bimodal pattern with peak incidences during the first year of life and in the ageing population. People aged over 70 have the highest incidence of epilepsy. Physicians, however, are often not aware this prevalence in the elderly. Diagnosis and treatment of epilepsy in the ageing are usually more complicated than in the younger population as there are age-related physiologic changes, multiple pathologies and medical problems as well as polypharmacy. Moreover, older patients are usually vulnerable to adverse drug reactions. This article reviews differences in various aspects of epilepsy between older and younger patients, physiological ageing changes affecting the use of antiepileptic drugs in the elderly and choice of drug treatment in this population.

Key words: epilepsy, elderly, antiepileptic drugs, pharmacokinetics, pharmacodynamics

¹พ.บ., ว.ว. (อายุรศาสตร์), ว.ว. (ประสาทยุติกรรม), อาจารย์, ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700
รับต้นฉบับวันที่ 12 พฤศจิกายน 2547 รับลงตีพิมพ์วันที่ 19 สิงหาคม 2548

บทคัดย่อ:

ผู้สูงอายุเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่พบว่าเป็นโรคลมชักบ่อยใกล้เคียงกับวัยทารก ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 70 ปี ถือว่าเป็นกลุ่มที่พบโรคลมชักเป็นอันดับหนึ่ง การวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคลมชักมีความซับซ้อนกว่าผู้ป่วยหนุ่มสาว เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของร่างกาย โรคประจำตัวหลายอย่างและได้รับยาหลายชนิดที่มีผลต่อการใช้ยากันชัก ตลอดจนผู้ป่วยสูงอายุมักเกิดผลข้างเคียงจากยาได้ง่าย ในบทความนี้จะกล่าวถึงความแตกต่างระหว่างโรคลมชักในผู้สูงอายุและคนหนุ่มสาว การเปลี่ยนแปลงของร่างกายในผู้สูงอายุที่มีผลต่อการใช้ยากันชักและยากันชักชนิดต่าง ๆ ที่ใช้ในผู้สูงอายุ

คำสำคัญ: โรคลมชัก, ผู้สูงอายุ, ยากันชัก, เกสัชจลนศาสตร์, เกสัชพลศาสตร์

บทนำ

โรคลมชักมีอุบัติการณ์เกิดสูงในประชากร 2 กลุ่มคือ ทารกและผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 60 ปี ผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 70 ปี เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่พบอุบัติการณ์โรคลมชักบ่อยเป็นอันดับหนึ่งโดยพบอุบัติการณ์ 12 รายต่อประชากร 1,000 ราย และความชุก 147 รายต่อประชากร 1,000 ราย¹⁻³ โรคลมชักในคนหนุ่มสาวมีความแตกต่างจากผู้สูงอายุในหลายด้าน ดังแสดงในตารางที่ 1 ในบทความนี้จะกล่าวถึงการเปลี่ยนแปลงของร่างกายตามอายุที่มีผลต่อการใช้ยากันชักในผู้สูงอายุ ยากันชักกลุ่มเก่าและยากันชักกลุ่มใหม่ที่สามารถใช้ได้กับผู้สูงอายุ การใช้ยากันชักในกรณีที่ผู้สูงอายุมีปัญหาการทำงานของตับและไต ตลอดจนการให้ยากันชักในผู้ป่วยโรคลมชักที่มีโรคสมองเสื่อมร่วมด้วย

เภสัชวิทยาของยากันชักในผู้สูงอายุ

การเปลี่ยนแปลงตามอายุที่เกิดขึ้นในผู้สูงอายุ ตลอดจนโรคต่าง ๆ ที่มักพบในผู้สูงอายุมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ของยากันชักและปฏิกิริยาระหว่างยาดังต่อไปนี้

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic changes)

ผู้สูงอายุมีการเปลี่ยนแปลงของร่างกายในการที่จะจัดการกับยาทั้งในด้านการดูดซึมยา (absorption), การกระจายตัวของยา (distribution), เมตะบอลิซึม (metabolism) และการขับถ่ายยา (elimination) โดยอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงตามอายุเพียงอย่างเดียว หรือเกิดจากการเปลี่ยนแปลงตามอายุร่วมกับโรคต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นรวมถึงปัจจัยแวดล้อมอื่น ๆ ที่อาจมีผลร่วมด้วยการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ทั้ง 4 อย่างนี้ พบว่าการดูดซึมยาเป็นปัจจัยที่มีการเปลี่ยนแปลงน้อยที่สุด⁴⁻⁶

การดูดซึมยา (Absorption)

ผู้สูงอายุมีการดูดซึมยา (absorption) ลดลงเนื่องจากผู้สูงอายุจะมีพื้นที่การดูดซึมยา การไหลเวียนของเลือดไปเลี้ยงทางเดินอาหาร การหลั่งกรดและการเคลื่อนไหวของลำไส้ลดลง

แต่การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้มีผลน้อยมากต่อการดูดซึมยากันชัก ยกเว้นในกรณีที่มีการใช้ยาร่วมกันทำให้มีปฏิกิริยาระหว่างยา เช่น การใช้ antacid ร่วมกับยากันชักบางตัว โดยทั่วไปยากันชักสามารถถูกดูดซึมได้ดีและเป็นมีความสัมพันธ์ระหว่างการดูดซึมยากับขนาดยาเป็นเส้นตรง (linear absorption) ยกเว้น gabapentin และ valproic acid ขนาดสูง^{4, 5, 7-9}

การกระจายตัวของยา (Distribution)

การกระจายตัวของยามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผู้สูงอายุเป็นอย่างมาก โดยทั่วไปปัจจัยที่มีผลต่อการกระจายตัวของยามี 2 ด้านคือ

1. ปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution: Vd) ผู้สูงอายุมีส่วนประกอบไขมันในร่างกายสูงขึ้น มวลกล้ามเนื้อลดลง lean body mass ลดลง และ total body water ลดลง ผลเหล่านี้ทำให้การกระจายตัวของยาที่ละลายได้ดีในไขมัน (fat-soluble drugs) มากขึ้น มี Vd สูงขึ้นส่งผลให้การขับถ่ายยา (elimination) ช้าลงและอาจทำให้ยาออกฤทธิ์ได้นานขึ้น ตัวอย่างยากันชักในกลุ่มนี้ ได้แก่ benzodiazepine และ barbiturates ในทางตรงกันข้ามยากกลุ่มที่ละลายได้ดีในน้ำ (water-soluble drugs) จะมี Vd ลดลงซึ่งจะมีผลต่อการให้ loading dose ต้องให้น้อยลงเพราะขนาดยาที่ทำให้ระดับยาในพลาสมา (plasma) ถึงระดับที่ต้องการนั้นน้อยลง^{4, 5, 7}

2. Binding proteins ยากลุ่มที่จับกับอัลบูมินในเลือดมาก อาจมียาในรูปอิสระ (free form) สูงขึ้นถ้าร่างกายมีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำลง ผู้สูงอายุอาจมีค่าอัลบูมินในเลือดต่ำลงได้เล็กน้อยถ้าแข็งแรงดี แต่ถ้ามีความเจ็บป่วยบางอย่างอาจทำให้อัลบูมินในเลือดต่ำลงมาก ยากลุ่มที่เป็นกรด (acidic drugs) อาจมียาในรูปอิสระ (free form) มากขึ้นทำให้มีโอกาสเกิดความเป็นพิษขึ้นได้ ตัวอย่างยากันชักที่จับกับ binding protein สูง ได้แก่ phenytoin, valproic acid และ carbamazepine การวัดระดับยากันชักที่ทำโดยส่วนใหญ่เป็นการวัดระดับยารวม (total form) ซึ่งเหมาะกับในกรณีที่ยาจับกับ binding protein ไม่มากหรือสัดส่วนของยาในรูปอิสระ (free form) ก็บรูพยารวม (total form) มีสัดส่วนคงที่

ตารางที่ 1 แสดงความแตกต่างของโรคลมชักในผู้สูงอายุและคนหนุ่มสาว¹⁻³

ความแตกต่าง	คนหนุ่มสาว	ผู้สูงอายุ
อุบัติการณ์	พบน้อยกว่า	พบมากกว่า
ไม่พบสาเหตุ	ร้อยละ 65-85	ร้อยละ 25-50
ชนิดของการชัก	generalized หรือ partial seizure	เป็น partial seizure เพิ่มขึ้น
สาเหตุที่พบบ่อย	อุบัติเหตุ ติดเชื้อ เนื้องอก แอลกอฮอล์และยาเสพติด	โรคหลอดเลือดสมอง สมองเสื่อม เนื้องอก
โอกาสการชักซ้ำหลังจากชักครั้งแรก	พบน้อยกว่า	พบมากกว่า (ร้อยละ 80-90)
การรักษา	เกิดผลข้างเคียงน้อยกว่า	เกิดผลข้างเคียงสูงกว่าเนื่องจาก การเปลี่ยนแปลงของร่างกาย มีโรคร่วม ใช้จ่ายหลายชนิด

สำหรับ alpha-1 acid glycoprotein เป็น binding protein ในเลือดที่มีการตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงอย่างฉับพลันในร่างกาย ซึ่งจะมีการเปลี่ยนแปลงได้เมื่อมีการอักเสบ ไข้ไหม้หรือน้ำร้อนลวก กล้ามเนื้อหัวใจตาย หัวใจวาย เข้ารับการผ่าตัด โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคสมองขาดเลือด หรือมีโรคมะเร็ง โดยจะมีค่าเพิ่มขึ้นและมีผลทำให้ยากลุ่มที่เป็นต่าง (basic drugs) หรือเป็นกลาง (neutral) เช่น carbamazepine จับกับโปรตีนนี้มากขึ้น ทำให้มียาอิสระ (free form) มากขึ้น^{4, 5, 7-9}

เมตาบอลิซึมของยา (Metabolism)

ผู้สูงอายุมีมวลตับ (hepatic mass) และเลือดที่มาเลี้ยงตับลดลง การลดลงอันนี้มีความสำคัญทางคลินิกเนื่องจากยาบางตัวที่มี first-pass hepatic metabolism หรือ rapid hepatic metabolism มากจะมีระดับสูงขึ้นเมื่อเมตาบอลิซึมที่ตับลดลง นอกจากนั้นยังมีการลดลงของเมตาบอลิซึมชนิดออกซิเดชัน (Phase I: oxidation reaction) ซึ่งเป็นกระบวนการที่อาศัย cytochrome P 450 (CYP 450) ทำให้การขจัดยาช้าลง ยาออกฤทธิ์นานกว่าปกติ ตัวอย่างยากันชักที่มีเมตาบอลิซึมผ่านกระบวนการออกซิเดชัน ได้แก่ carbamazepine, oxcarbamazepine และ phenytoin นอกจากนั้นผู้สูงอายุอาจมีการทำงานของตับที่ผิดปกติไปจากโรคต่างๆ ที่เกิดขึ้น เช่น โรคตับจากแอลกอฮอล์และโรคตับแข็ง เป็นต้น ซึ่งจะมีผลต่อเมตาบอลิซึมของยาเช่นกัน^{4, 7-11}

นอกจากนั้นแล้วการที่มีการเหนี่ยวนำ (induction) และยับยั้ง (inhibition) ของเอนไซม์ CYP 450 ยังเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเมตาบอลิซึมอีกด้วย ผู้สูงอายุเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้จ่ายหลายชนิดจึงมีปัญหาปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction) มาก อย่างไรก็ตาม การเปลี่ยนแปลงของเมตาบอลิซึมยาที่ตับในผู้สูงอายุขึ้นกับการลดลงของมวลตับ (hepatic mass) และเลือดที่มาเลี้ยงตับ (hepatic blood flow) มากกว่าการที่การทำงานของเอนไซม์ที่ตับลดลง

การขับถ่ายยา (Elimination)

ผู้สูงอายุจะมีการลดลงของขนาดของไต มีการลดลงของโกลเมอรูลัส (glomerulus) ทำให้อัตราการกรองผ่านที่ไต (glomerular filtration rate: GFR) ลดลง เลือดที่มาเลี้ยงไตลดลง และการทำงานของหลอดเลือดลดลง การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้มีผลต่อยาที่ขับถ่ายทางไตเป็นหลัก เช่น phenobarbital และ primidone^{4, 6, 8, 9, 12}

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic changes)

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์เป็นการศึกษาถึงผลของยาต่อตำแหน่งออกฤทธิ์ ซึ่งยังมีการศึกษาในผู้สูงอายุไม่มากนักเมื่อเทียบกับการศึกษาในด้านเภสัชจลนศาสตร์ การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์ที่มีผลต่อการใช้ยากันชักที่สำคัญคือ การเปลี่ยนแปลงของความไวของ receptor (receptor sensitivity) ซึ่งอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของจำนวน receptor, affinity หรือ post-receptor response ทำให้ผู้สูงอายุไวต่อยากันชักมากขึ้นและอาจเกิดผลข้างเคียงจากยาสูงขึ้น

ปฏิกิริยาระหว่างยา (Drug interaction)**แบ่งออกได้เป็น**

1. Pharmacokinetic interaction คือ ปฏิกิริยาระหว่างยาหรือสารเคมีที่เกิดขึ้นมีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยาหรือสารเคมีอีกตัวหนึ่ง เช่น การใช้ phenytoin ทางสายให้อาหารจะลด bioavailability ของยาลง ยาบางตัวจะแย่งที่จับกับ binding protein เช่น salicylate, phenytoin และ valproic acid ทำให้ยาที่ถูกแย่งที่จับมีรูปอิสระ (free form) สูงขึ้น ยาที่มีผลในการเหนี่ยวนำ หรือยับยั้ง CYP 450 ที่ตับ แม้กระทั่งยากันชักด้วยกันเองก็มีผลในการเหนี่ยวนำและยับยั้ง CYP450 ทำให้ระดับยากันชักอีกตัวหนึ่งมีระดับเปลี่ยนไป

2. Pharmacodynamic interaction คือ การที่ยาตัวหนึ่ง มีผลทำให้การตอบสนองของร่างกายต่อยาอีกตัวหนึ่งเปลี่ยนแปลงไป ตัวอย่างเช่น ยากันชักที่ออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งเดียวกัน เช่น benzodiazepine และ phenobarbital ออกฤทธิ์ที่ γ -aminobutyric acid (GABA) binding site เหมือนกันจึงมีผลเสริมกัน⁹

3. Drug-disease interaction คือ การที่ผู้ป่วยมีความเจ็บป่วย บางอย่างที่มีผลทำให้มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากยาได้ง่ายขึ้น ตัวอย่างเช่น การใช้ยากันชักบางตัวในผู้ป่วยสมองเสื่อมแล้วผู้ป่วย มีอาการสับสนหรือซึม หรือการใช้ยากลุ่ม perphenazine, trifluoperazine, promazine, chlorpromazine, theophylline, bupropion, tricyclic antidepressants, lithium, pethidine, intravenous penicillins, intravenous cephalosporins และ imipenem ซึ่งเป็นยา ที่อาจกระตุ้นให้เกิดอาการชักได้ เป็นต้น⁹

ยากันชักในผู้สูงอายุ

ข้อมูลการใช้ยากันชักในผู้สูงอายุนั้นมีน้อยมากเนื่องจาก ผู้สูงอายุมักไม่ได้อยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ในงานวิจัย โดยทั่วไป ยากันชักแบ่งเป็นยากันชักกลุ่มเก่า (traditional (older) anti-epileptic drugs) และยากันชักกลุ่มใหม่ (newer antiepileptic drugs)

ยากันชักกลุ่มเก่า เช่น phenobarbital, phenytoin, carbamazepine และ valproic acid เป็นยาที่ได้ผลในการคุมชักได้ดี แพทย์มักมีความคุ้นเคยกับการใช้ยาเป็นอย่างดีและสามารถ บริหารยาได้หลายแบบ (เช่น รับประทาน ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เป็นต้น) แต่มีผลข้างเคียงมาก ปฏิกริยาระหว่าง ยาสูงและเภสัชจลนศาสตร์ของยาไม่เป็นแบบเส้นตรง (nonlinear kinetics) ทำให้เป็นปัญหาในการใช้ในผู้สูงอายุ¹³⁻¹⁶

ยากันชักกลุ่มใหม่ เป็นยาที่ได้ผลดีในโรคลมชักที่มีจุด กำเนิดเฉพาะที่ (partial-onset seizures) ซึ่งเป็นการชักชนิดที่พบ บ่อยที่สุดในผู้ป่วยสูงอายุ มีหลายขนาดให้เลือกใช้ มีเภสัช- จลนศาสตร์ของยาแบบเป็นเส้นตรง (linear kinetics) และ คาดการณ์ได้ มีปฏิกริยาระหว่างยาน้อยหรือไม่มีเลย นอกจากนั้น ยังสามารถใช้ในภาวะอื่นนอกจากโรคลมชักได้อีกด้วย จึงทำให้ มีการนำมาใช้ในการรักษาโรคลมชักในผู้สูงอายุมากขึ้น อย่างไรก็ตาม การศึกษาการใช้ยาเหล่านี้โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ ยังค่อนข้างน้อยและราคายาสูงจึงเป็นข้อจำกัดอย่างหนึ่ง ของการใช้ยา¹³⁻¹⁶

ในที่นี้จะขอกล่าวถึงยากันชักทั้งสองกลุ่มและการ เปลี่ยนแปลงของยาเหล่านี้ ตลอดจนผลข้างเคียงที่อาจพบใน ผู้สูงอายุ ตารางที่ 2 ได้แสดงเภสัชจลนศาสตร์ และข้อควรระวัง ของยากันชักที่ใช้ในผู้สูงอายุ

ตารางที่ 2 แสดงรายละเอียดและเภสัชจลนศาสตร์ของยากันชักที่ใช้ในผู้สูงอายุ^{9,13}

ยา	การจับกับโปรตีน (ร้อยละ)	ค่าครึ่งชีวิต (Half-life)	เมตะบอลิสม/ การกำจัดยา	ข้อควรระวังในผู้สูงอายุ
Older AEDs				
Phenytoin	80-93	ขึ้นกับความเข้มข้น (เฉลี่ย 30 ชม.)	ตับ	เริ่มขนาดต่ำๆ และเพิ่มยาทีละน้อย เช่น เริ่มขนาด 3-4 มก./กก. และเพิ่มครั้งละไม่เกินร้อยละ 10 ของขนาดยาเดิม ควรให้วิตามินดีและวิตามินเคเป็นประจำเป็นระยะ ระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคตับหรือระดับอัลบูมินต่ำ ระวังปฏิกริยาระหว่างยา
Phenobarbital	50	อาจถึง 120 ชม.	ตับและไต	ไม่ควรใช้เป็นยาตัวแรกในผู้สูงอายุเนื่องจากมีผลต่อ cognitive function ควรเริ่มขนาดต่ำๆ เช่น 50 มก./วันและเพิ่มช้าๆ (50 มก./วัน)
Carbamazepine	75-85	6-12 ชม.	ตับ	เป็นยาที่ใช้ได้เป็นตัวแรกในการรักษาในผู้สูงอายุ เริ่มขนาดต่ำ เช่น 100 มก./วัน เพิ่มยาช้าๆ (100 มก./สัปดาห์) ควรตรวจระดับโซเดียมในเลือดถ้ามีอาการสงสัย ควรเลี่ยงในผู้ป่วยที่มีโรคตับหรือระดับอัลบูมินต่ำ

ตารางที่ 2 (ต่อ)

ยา	การจับกับโปรตีน (ร้อยละ)	ค่าครึ่งชีวิต (Half-life)	เมตะบอลิสม/การกำจัดยา	ข้อควรระวังในผู้สูงอายุ
Valproic acid	87-95	11-17 ชม.	ตับ	เป็นยาตัวแรกในการรักษาได้ ให้พร้อมอาหารเพื่อเลี่ยง peak concentration หรือใช้ยาชนิดออกฤทธิ์ช้า (slow release) เพิ่มยาช้า ๆ ขนาดยารวมต่ำกว่าคนหนุ่มสาว (300 มก./ครั้ง) ควรเลี่ยงในผู้ป่วยที่มีโรคตับหรือระดับอัลบูมินต่ำ
Newer AEDs				
Felbamate	<10	ไม่มีข้อมูล	ตับ	ไม่ควรใช้ในผู้สูงอายุ ยกเว้นไม่มียาตัวอื่นที่เหมาะสม
Gabapentin	<10	ไม่มีข้อมูล	ไต	การขับถ่ายยาขึ้นกับการทำงานของไต อาจต้องลดขนาดยาลงร้อยละ 30-50
Lamotrigine	55	31 ชม.	ตับ (glucuronide conjugation)	การปรับยาในผู้สูงอายุไม่ค่อยจำเป็นเนื่องจากการ glucuronide conjugation ลดลงไม่มากในผู้สูงอายุ แต่ต้องค่อยปรับขนาดยา โดยเฉพาะถ้าให้ร่วมกับ valproic acid, สามารถใช้เป็นยาตัวแรกได้
Levetiracetam	<10	2-15 ชม.	ไต	ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตไม่ดี
Topiramate	9-17	ไม่มีข้อมูล	ตับและไต	ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตไม่ดี อาจมีผลข้างเคียงต่อ cognitive function ได้
Oxcarbazepine	ต่ำ	ไม่มีข้อมูล	ตับ	ควรระวังระดับโซเดียมในเลือดต่ำ
Zonisamide	ต่ำ	ไม่มีข้อมูล	ตับและไต	ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตไม่ดี
Tiagabine	96	ไม่มีข้อมูล	ตับ	หลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับไม่ดี
Vigabatrin	ต่ำ	ไม่มีข้อมูล	ไต	ไม่ควรใช้ในผู้สูงอายุ ยกเว้นไม่มียาตัวอื่นที่เหมาะสม

Phenytoin

Phenytoin เป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยอาศัยกลไกการยับยั้งการเข้าเซลล์ของโซเดียมและแคลเซียม ได้ผลดีทั้งในโรคลมชักเฉพาะที่และโรคลมชักทั้งตัว (partial และ generalized epilepsies) มีการศึกษาว่าได้ผลพอ ๆ กับ carbamazepine, phenobarbitone และ primidone แต่มีผลเสียต่อ cognitive functions มากกว่า carbamazepine และ valproic acid¹⁷⁻²¹ และเมื่อเปรียบเทียบกับ lamotrigine แล้วพบว่าควบคุมโรคลมชักเฉพาะที่และโรคลมชักทั้งตัวได้พอ ๆ กันแต่ lamotrigine มีผลข้างเคียงต่อ cognitive function น้อยกว่าและผู้ป่วยทนยาได้ดีกว่า²²

Phenytoin ถูกดูดซึมได้ดีและถูกเมตะบอลิสมโดยระบบ cytochrome มีฤทธิ์เป็นตัวเหนี่ยวนำเอนไซม์ที่ตับจึงทำให้มีปฏิกิริยาระหว่างยาก่อนข้างมาก ยานี้จับกับโปรตีนสูงถึงร้อยละ

90 และมีเภสัชจลนศาสตร์ที่ซับซ้อน ผู้สูงอายุมีอัลบูมินในเลือดลดลงและการเมตะบอลิสม phenytoin ได้ลดลง ทำให้ต้องการ maintenance dose ที่ต่ำกว่าคนหนุ่มสาว^{9, 13}

สำหรับข้อดีข้อเสียและขนาดยาได้แสดงไว้ในตารางที่ 3

Phenobarbital

เป็นยาที่ได้ผลในการควบคุมโรคลมชักเฉพาะที่และโรคลมชักทั้งตัว ออกฤทธิ์ที่ GABA receptor ทำให้ chloride channel เปิดนานขึ้น มีผลเพิ่มการยับยั้งการทำงานของเซลล์ประสาท นอกจากนั้นยังยับยั้งการตอบสนองต่อ glutamate ผ่านทาง α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) receptor อีกด้วย²³

Phenobarbital เป็นยาที่ถูกดูดซึมได้ดี จับกับโปรตีนร้อยละ 50 มีค่าครึ่งชีวิตยาวประมาณ 80 ชั่วโมง แต่ในผู้สูงอายุจะยาวขึ้น

เป็น 120 ชั่วโมงเนื่องจากการทำงานของตับและไตลดลง²⁴ ยาถูกเมตะบอลิซึมที่ตับและเหนี่ยวนำเอนไซม์ที่ตับ ทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาได้สูง การกำจัดยาเกิดที่ตับร้อยละ 70 และที่ไตร้อยละ 30

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในผู้สูงอายุ เนื่องจากมีผลข้างเคียงต่อ cognitive function ได้มาก นอกจากนั้นอาจทำให้กระดูกบางได้^{9, 13, 25}

Primidone

มีโครงสร้างเหมือนกับ phenobarbital และเชื่อว่ากลไกการออกฤทธิ์เหมือนกัน มี active metabolites 2 ตัว คือ phenobarbital และ phenylethylmalonamide (PEMA) ยานี้ถูกเมตะบอลิซึมที่ตับและเหนี่ยวนำเอนไซม์ที่ตับ มีปฏิกิริยาระหว่างยาสูง ถูกกำจัดทางไตร้อยละ 90 โดยไม่เปลี่ยนรูป จัดเป็นยากันชักที่ไม่ควรใช้ในผู้สูงอายุเช่นกันเนื่องจากมีผลข้างเคียงสูง ได้แก่ กระบวนการประสาทส่วนกลางทำให้ง่วงซึม มึนศีรษะ คลื่นไส้และอาเจียน^{9, 13}

Carbamazepine

เป็นยาที่ได้ผลในการควบคุมโรคลมชักเฉพาะที่และโรคลมชักทั้งตัว ออกฤทธิ์โดย stabilize neural membrane ผ่านทาง Na channel

Carbamazepine ถูกดูดซึมได้ดี ถูกเมตะบอลิซึมโดยตับ แต่เนื่องจากมีเหนี่ยวนำตนเอง (autoinduction) จึงทำให้การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบไม่เป็นเส้นตรง (non-linear pharmacokinetics) โดยระดับยาจะลดลงในช่วง 3-4 สัปดาห์แรกของการรักษา²⁶ Carbamazepine มีปฏิกิริยาระหว่างยาสูงเนื่องจากเมตะบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP 450 ยานี้จับกับโปรตีนร้อยละ 65-85 การเปลี่ยนแปลงของระดับอัลบูมินและ 1-acid glycoprotein อาจทำให้มียาในรูปอิสระสูงขึ้น ส่วนใหญ่ถูกกำจัดทางตับร้อยละ 99 แต่ในผู้สูงอายุอาจลดลงเหลือร้อยละ 40²⁷ ในผู้สูงอายุสามารถให้ยานี้วันละ 2 ครั้งได้^{9, 13}

สำหรับข้อดีข้อเสียและขนาดของยาได้แสดงไว้ในตารางที่ 3

Valproic acid

เป็นยาที่ได้ผลในการควบคุมโรคลมชักเฉพาะที่และโรคลมชักทั้งตัว กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่แน่ชัดแต่มีผลต่อหลายกระบวนการ เช่น เสริมการยับยั้งของ GABA โดยเพิ่มระดับ และการตอบสนองของ GABA นอกจากนั้นยังยับยั้ง voltage-activated sodium currents และ T-type calcium channel currents²³

Valproic acid ถูกดูดซึมได้ดี แต่อาหารอาจชะลอการดูดซึมยา ยาจับกับโปรตีนร้อยละ 90 แต่ในผู้สูงอายุมียาในรูปอิสระสูงกว่าคนหนุ่มสาว ร้อยละ 20 ของยาถูกกำจัดโดยกระบวนการ

คอนจูเกชัน (conjugation) ส่วนที่เหลือถูกกำจัดโดยกระบวนการออกซิเดชัน ค่าครึ่งชีวิตยา 7.2 ชั่วโมงในคนหนุ่มสาว แต่ในผู้สูงอายุเพิ่มเป็น 14.9 ชั่วโมง ซึ่งเกิดจากการที่มีปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution: Vd) มากขึ้นในผู้สูงอายุ²⁹ valproic acid มีปฏิกิริยาระหว่างยากับยาหลายตัวโดยยับยั้งกระบวนการออกซิเดชันของ carbamazepine, phenobarbital และ phenytoin ที่ตับ และยังไล่ที่ phenytoin ที่จับกับโปรตีนในเลือดอีกด้วย ทำให้ความเข้มข้นของ phenytoin สูงขึ้นมาก ยกกันชักที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ที่ตับจะลดระดับความเข้มข้นของ valproic acid ยกกันชักที่อาจมีการเสริมฤทธิ์ (synergistic effect) กับ valproic acid คือ lamotrigine ดังนั้นการให้ยาสองตัวนี้ร่วมกันจึงต้องระมัดระวังมาก^{9, 13, 30}

สำหรับผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ อาการสั่น (tremor) และอาการง่วงซึมซึ่งขึ้นกับขนาดยา นอกจากนั้นยังอาจมีการระคายเคืองต่อทางเดินอาหารทำให้ปวดท้องคลื่นไส้ ท้องเสีย และท้องผูกได้³¹ นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงการเสียชีวิตจากตับอ่อนอักเสบ (fatal pancreatitis) ได้³² สำหรับผลข้างเคียงอื่นที่พบได้ ได้แก่ เกิดเลือดต่า การทำหน้าที่เกิดเลือดผิดปกติ และการเกิดพิษต่อตับ แต่ที่ถึงกับอันตรายถึงชีวิตนั้นส่วนใหญ่เกิดในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี³¹ นอกจากนั้นยาจะเพิ่มความอยากอาหาร ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นปัญหาของผู้สูงอายุ อย่างไรก็ตามผู้สูงอายุบางรายอาจมีการลดลงของความอยากอาหารจากยาดังนี้ได้ สำหรับผลข้างเคียงอื่นๆ เช่น ผื่นผื่น ฝันผื่นพบได้ร้อยละ 5-10³³

Benzodiazepines

จัดเป็นยาที่ใช้เสริม (adjunctive therapy) ยกกันชักตัวอื่น โดยเป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อ GABA-A receptors โดยเพิ่มความถี่ของการเปิด chloride channel ยาที่ใช้ในการควบคุมขณะชัก ได้แก่ diazepam, midazolam และ lorazepam ส่วนยาที่ใช้ควบคุมการชักในระยะยาว คือ clobazam และ clonazepam

ยากลุ่มนี้จัดว่ามี bioavailability ดี จับกับโปรตีนร้อยละ 95 ยา diazepam และ clobazam ถูกเมตะบอลิซึมโดยการออกซิเดชัน ส่วน lorazepam ผ่านกระบวนการกลูคูโรนิเดชัน (glucuronidation) ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงน้อยในผู้สูงอายุ³⁴ ยากลุ่ม benzodiazepine ไม่เหนี่ยวนำเอนไซม์ที่ตับ การกำจัดยานี้ร้อยละ 98 เกิดที่ตับซึ่งในผู้สูงอายุการกำจัด diazepam, midazolam และ clobazam ลดลงมาก ทำให้ค่าครึ่งชีวิตอาจเป็น 100 ชั่วโมงได้³⁵ นอกจากนั้นการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์ในผู้สูงอายุมีผลมากเช่นกันโดยสมองของผู้สูงอายุมีความไวต่อยากลุ่มนี้เพิ่มขึ้น จึงเกิดผลข้างเคียงได้ง่าย⁹

การใช้ยากลุ่มนี้ในผู้สูงอายุอาจทำให้มีอาการง่วงซึม เดี๋ยว อ่อนเพลีย สับสน หูแว่วหรือเห็นภาพหลอน ความจำไม่ดี (reversible dementia) ได้³⁶ และยังทำให้เพิ่มโอกาสการหกล้มในผู้สูงอายุอีกด้วย³⁷ นอกจากนี้การหยุดยาเหล่านี้ทันทีในผู้ป่วยที่ได้รับยามานานอาจทำให้เกิดอาการสับสนวุ่นวายหรือบางรายอาจชักได้

Lamotrigine

เป็นยาที่ได้ผลในการควบคุมโรคลมชักเฉพาะที่และโรคลมชักทั้งตัว สามารถใช้เป็นยากันชักตัวเดียวได้ (monotherapy)³⁸ กลไกการออกฤทธิ์ยับยั้ง Sodium-dependent channels และยับยั้งการหลั่ง glutamate

Lamotrigine ถูกดูดซึมได้ดีและมี linear dose response

จับกับโปรตีนร้อยละ 55 ยานี้ถูกเมตะบอลิส์โดยกระบวนการกลูคูโรนิเดชัน ซึ่งไม่ค่อยเปลี่ยนแปลงในผู้สูงอายุและไม่เหนียวน้ำเอนไซม์ที่ตับ³⁹ การกำจัดยาส่วนใหญ่ผ่านทางไต มีค่าครึ่งชีวิตยาประมาณ 24 ชั่วโมง แต่ถ้าให้ร่วมกับ valproic acid จะมีค่าครึ่งชีวิตเพิ่ม 2 เท่า ถ้าให้ร่วมกับยากันชักที่เหนียวน้ำเอนไซม์ที่ตับ จะทำให้ค่าครึ่งชีวิตของ lamotrigine ลดลงครึ่งหนึ่ง^{40, 41}

Lamotrigine ได้ผลในการควบคุมอาการชักพอ ๆ กับ phenytoin, carbamazepine แต่ lamotrigine มีผลข้างเคียงน้อยกว่า ยกเว้นเกิดผื่นผิวหนังบ่อยกว่า phenytoin⁴²⁻⁴⁴ การศึกษาเปรียบเทียบ lamotrigine และ carbamazepine ในผู้สูงอายุพบว่าได้ผลพอ ๆ กัน แต่ผู้ป่วยทนยา lamotrigine ได้มากกว่าและผู้ป่วยเกิดผื่นผิวหนังใน lamotrigine น้อยกว่า carbamazepine⁴⁵

ตารางที่ 3 แสดงข้อดี ข้อเสียและขนาดยาของยากันชักกลุ่มเก่า^{14, 16, 28}

ยา	Phenytoin	Valproic acid	Carbamazepine	Benzodiazepine	Phenobarbital	Primidone
ข้อดี	คุมอาการชักได้ผลดีให้วันละครั้ง มียาหลายรูปแบบ (รับประทานและฉีด)	คุมอาการชักได้ผลดีให้วันละ 2 ครั้ง มียาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	คุมอาการชักได้ผลดีให้วันละ 2 ครั้ง	มีรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เหน็บ ทวาร สามารถใช้ระงับชัก มีปฏิกิริยาทางเภสัช-จลนศาสตร์กับยากันชักอื่นน้อย	คุมอาการชักได้ผลดีให้วันละครั้ง	คุมอาการชักได้ผลดี
ข้อเสีย	เภสัชจลนศาสตร์ไม่เป็นเส้นตรง มีปฏิกิริยาระหว่างยามาก เดี๋ยว หกล้ม ผลต่อ cognition กระทบกบังยับยั้ง cardiac conduction	เภสัชจลนศาสตร์ไม่เป็นเส้นตรง มีปฏิกิริยาระหว่างยามาก สั่น (Tremor) คลื่นไส้ อาเจียน	มีการเหนียวน้ำตนเอง มีปฏิกิริยาระหว่างยามาก ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ ผลต่อ cognition เดี๋ยว หกล้ม การมองเห็นผิดปกติ Sinus node dysfunction, AV block เม็ดเลือดขาวต่ำ	มีการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์มากในผู้สูงอายุ ง่วงซึม เดี๋ยว ความจำไม่ดี สับสน พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง กตการหายใจ	มีปฏิกิริยาระหว่างยามาก ผลต่อ cognition มาก กระทบกบัง	มีปฏิกิริยาระหว่างยามาก ผลต่อ cognition มาก
ขนาดยา				แล้วแต่ชนิดของยา	ไม่ควรใช้ ในผู้สูงอายุ	ไม่ควรใช้ ในผู้สูงอายุ
เริ่ม	2-3 มก./กก./วัน	5-7 มก./กก./วัน	2-4 มก./กก./วัน			
การปรับขนาดยา	เพิ่ม 50 มก./วัน ทุก 5-7 วัน	เพิ่ม 250 มก./วัน ทุก 5-7 วัน	เพิ่ม 100 มก./วัน ทุก 5-7 วัน			
Maintenance ความถี่	3-5 มก./กก./วัน วันละ 1-3 ครั้ง	25-75 มก./กก./วัน วันละ 2-3 ครั้ง	10-30 มก./กก./วัน วันละ 2-3 ครั้ง			

Gabapentin

กลไกการออกฤทธิ์ไม่ชัดเจนแต่อาจเพิ่ม GABA ในสมอง⁵⁴ ใช้เป็นยาเสริม (adjunctive therapy) สำหรับรักษาโรคลมชักเฉพาะที่ที่อาจมีหรือไม่มีอาการชักลามไปทั้งตัวก็ได้ (partial seizure with and without secondary generalized seizure) การดูดซึมยา Gabapentin ในระดับยาต่างกันนั้นไม่เท่ากัน เช่น ขนาดยาน้อยกว่า 1,800 มิลลิกรัม/วัน มีการดูดซึมร้อยละ 70 ในขณะที่ขนาดยาเกิน 3,600 มิลลิกรัม/วัน ดูดซึมได้ร้อยละ 35 นอกจากนี้การดูดซึมยายังลดลงร้อยละ 20 ถ้าได้ร่วมกับ antacid ยา gabapentin ไม่จับกับโปรตีนและไม่ถูกเมตาบอลิซึม จะถูกขับออกทางไตร้อยละ 100 โดยไม่เปลี่ยนรูป ยาไม่มีปฏิกริยาระหว่างยากับยาอื่น การบริหารยาควรให้วันละ 3 ครั้ง เนื่องจากค่าครึ่งชีวิตยาสั้น^{8, 9, 49}

ผลข้างเคียงยาคือ ง่วงซึม (ร้อยละ 13) มึนงง (ร้อยละ 20) เดินเซ (ร้อยละ 10) อ่อนเพลีย⁵⁵ ซึ่งมักเป็นในช่วง 2 สัปดาห์แรก นอกจากนั้นผู้ป่วยอาจมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นได้ อย่างไรก็ตาม ยานี้มีผลป้องกันชักไม่สูงนักจึงไม่ควรใช้เป็นยาชักเพียงตัวเดียว⁴⁹

Oxcarbazepine

เป็นยากันชักที่ใช้ได้ผลในโรคลมชักเฉพาะที่และโรคลมชักทั้งตัว สามารถใช้เป็นยาเสริม (adjunctive therapy) หรือยากันชักตัวเดียวได้ (monotherapy) ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง sodium channel และยังมีผลต่อ potassium channel อีกด้วย ยาถูกเมตาบอลิซึมไปเป็น 10-hydroxycarbazepine (MHD) ซึ่งเป็นตัวออกฤทธิ์ และจะถูกเปลี่ยนโดยกระบวนการกลูคูโรนิเดชั่น ไม่มี epoxide formation หรือการเหนี่ยวนำตนเอง⁵⁶ การกำจัด oxcarbazepine ร้อยละ 99 กำจัดโดยตับ ส่วน MHD ถูกกำจัดออกทางไต Oxcarbazepine และ MHD มีเภสัชจลนศาสตร์เป็นเส้นตรง จับกับโปรตีนร้อยละ 30 และ 67 ตามลำดับ ค่าครึ่งชีวิตของ oxcarbazepine 1-6 ชั่วโมง ส่วนของ MHD 8-10 ชั่วโมง ยานี้มีปฏิกริยาระหว่างยาน้อยแต่ก็เหนี่ยวนำ cytochrome 3A4 (CYP 3A4) และ cytochrome 2C19 (CYP 2C19) ซึ่งอาจทำให้ยาที่ใช้เอนไซม์เหล่านี้ในกระบวนการเมตาบอลิซึมมีระดับยาลดลง เช่น nifedipine, felodipine และ estrogen เป็นต้น^{8, 9}

ยานี้ไม่ค่อยทำให้เกิด cognitive impairment แต่อาจมีอาการง่วง (ร้อยละ 16) มึนงง (ร้อยละ 18) อ่อนเพลียบ้างในบางราย⁵⁷ หรือคลื่นไส้ ซึ่งมักเป็นตอนเริ่มบริหารยาใหม่ๆ ผลข้างเคียงต้องระวังในผู้สูงอายุคือ ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ ซึ่งส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการแต่ถ้าใช้ในผู้ที่ได้รับยาขับปัสสาวะ, desmopressin, nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDS) หรือผู้ที่มีปัญหาเรื่องไตอาจทำให้ระดับโซเดียมในเลือดต่ำมากได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่แพ้ carbamazepine อาจมีปฏิกริยาแพ้ข้ามกลุ่ม (cross reaction) กับยานี้ได้^{9, 49}

Tiagabine

ยานี้ออกฤทธิ์ลด cellular uptake ของ GABA ทำให้ GABA ออกฤทธิ์มากขึ้น ใช้เป็นยาเสริม (adjunctive therapy) ในการรักษาโรคลมชักเฉพาะที่ ยานี้มี bioavailability ร้อยละ 90 และจับกับโปรตีนร้อยละ 96 มีเภสัชจลนศาสตร์เป็นเส้นตรง ยาถูกเมตาบอลิซึมที่ตับเป็นส่วนใหญ่โดย CYP 3A4 ดังนั้น การให้ยากับยาที่เหนี่ยวนำเอนไซม์ที่ตับ จึงอาจทำให้ยามีค่าครึ่งชีวิตสั้นลง⁶² การเปลี่ยนแปลงทางไตไม่ค่อยมีผลกับการกำจัดยานี้^{63, 64} จะเห็นได้ว่าการเปลี่ยนแปลงตามธรรมชาติของวัยไม่ค่อยมีผลกระทบต่อการใช้ยานี้โดยตรง ยกเว้นว่าไตยาอื่นร่วมหรือมีโรคตับร่วมด้วย^{8, 9}

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยเป็นผลข้างเคียงทางระบบประสาท เช่น มึนงง (ร้อยละ 21-30) ง่วง (ร้อยละ 28) เดินเซสั้น เป็นต้น⁶⁵

Levetiracetam

กลไกการออกฤทธิ์ของยาดังนี้ยังไม่ทราบชัดเจน ใช้ได้ในโรคลมชักเฉพาะที่และมีรายงานการใช้ได้ผลในผู้ป่วยโรคลมชักทั้งตัวด้วยโดยใช้เป็นยาเสริม (adjunctive therapy) ยานี้มี bioavailability ดีเกือบร้อยละ 100 จับกับโปรตีนน้อยมาก และถูกขับออกร้อยละ 66 โดยไม่เปลี่ยนรูป ค่าครึ่งชีวิตของยาปกติ 6-8 ชั่วโมง แต่เพิ่มขึ้นเป็น 10-11 ชั่วโมงในผู้สูงอายุ⁶⁶ สามารถให้เป็นวันละ 2 ครั้งได้⁶⁷ ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแต่ผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องไตอาจลดการกำจัดยาได้ ยานี้ไม่ค่อยมีปฏิกริยาระหว่างยากับยากันชักตัวอื่น, digoxin และ warfarin^{8, 9, 49}

ผลข้างเคียงของยานี้ส่วนใหญ่เกี่ยวกับอาการทางระบบประสาท เช่น ง่วงนอน (ร้อยละ 20) มึนงง (ร้อยละ 17-20) อ่อนเพลียและปวดศีรษะ เป็นต้น⁶⁸ ผลข้างเคียงที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งคือ พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง มีอาการรุนแรงและวิตกกังวลได้⁴⁹

Zonisamide

เป็นยากลุ่มซัลโฟนาไมด์ เชื่อว่าออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง voltage sensitive sodium และ T-type calcium channels⁶⁹ ยานี้ถูกดูดซึมได้ดี จับกับโปรตีนร้อยละ 50 ถูกขับออกจากร่างกายทางไต ไม่มีผลต่อเอนไซม์ที่ตับและไม่มีการเหนี่ยวนำตนเอง เป็นยาที่มีเภสัชจลนศาสตร์เป็นเส้นตรง ค่าครึ่งชีวิตยาประมาณ 50-60 ชั่วโมง แต่อาจลดลงครึ่งหนึ่งหากให้ร่วมกับ phenytoin และ carbamazepine

ผลข้างเคียงยา ได้แก่ อาการอ่อนเพลีย ง่วงซึม (ร้อยละ 15) มึนงงศีรษะ (ร้อยละ 13) และเดินเซ (ร้อยละ 10)⁶¹ นอกจากนี้ยังอาจทำให้เกิดนิ่วในไตได้อีกด้วย แต่อย่างไรก็ตาม ในการศึกษา

บางการศึกษาไม่พบว่าทำให้เกิดนิวโรโตเพิ่มขึ้น⁷⁰ ยานี้อาจเพิ่ม serum creatinine ขึ้นร้อยละ 8 จากผลต่ออัตราการกรองผ่านที่ไต (glomerular filtration rate) ซึ่งควรระมัดระวังในผู้สูงอายุ^{8, 9, 49}

Felbamate

ยากันชักตัวนี้จัดเป็นสารประกอบ dicarbamate ออกฤทธิ์ต่อตำแหน่ง strychnine-insensitive ที่ N-methyl-D-aspartate (NMDA) และ AMPA receptors ทำให้ลด neuronal excitability นอกจากนี้ยังมีผลยับยั้ง sodium และ calcium channels ด้วย⁷¹⁻⁷⁴ สามารถใช้เป็นยาตัวเดียว (monotherapy) หรือเป็นยาเสริม (adjunctive therapy) ก็ได้ในโรคลมชักเฉพาะที่ในผู้ใหญ่และโรคลมชักทั้งตัวที่เกิดใน Lennox-Gastaut syndrome ในเด็ก ยานี้เป็นยาที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้สูงอายุ เนื่องจากมีปฏิกิริยาระหว่างยามากและมีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ aplastic anemia พบ 1 ใน 8,000 ราย และตับวาย 1 ใน 10,000 ราย^{75, 76} ดังนั้นจึงไม่ใช่เป็นยากันชักตัวแรก จะใช้ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อยาอื่นหรือเป็น Lennox-Gastaut syndrome ในเด็ก และต้องติดตามระดับเม็ดเลือด และการทำงานของตับเป็นระยะ^{8, 9, 49}

Vigabatrin

ออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ GABA transaminase ซึ่งทำหน้าที่ทำลาย GABA⁷⁷ ยานี้เป็นยาที่มี bioavailability สูง จับกับโปรตีนน้อย ไม่ถูกเมตาบอลิซึมโดยตับและถูกขับออกทางไตโดยไม่เปลี่ยนรูป ค่าครึ่งชีวิตของยา 5-8 ชั่วโมง แต่เนื่องจากยายับยั้ง GABA transaminase แบบ irreversible จึงทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยายาว สามารถให้ยารวันละ 1-2 ครั้งได้ ในผู้สูงอายุค่าครึ่งชีวิตของยาจะยาวกว่านี้เนื่องจากการทำงานของไตลดลง ซึ่งจะเกิดปัญหานี้เมื่อ creatinine clearance ลดลงน้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาที ผลข้างเคียงที่สำคัญของยานี้คือ ทำให้เกิดความผิดปกติของลานสายตา (visual field defect) ได้ถึงร้อยละ 40 โดยอาจเป็นรุนแรงและมักไม่ reversible⁷⁸⁻⁸¹

สำหรับข้อดี ข้อเสียของยากันชักกลุ่มใหม่ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 4 ส่วนขนาดยาที่ใช้ในผู้สูงอายุ และข้อบ่งชี้การใช้ยาในโรคลมชักชนิดต่างๆ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 5

การใช้ยากันชักกลุ่มใหม่ในผู้ป่วยที่มีโรคตับและไต

ยากันชักกลุ่มใหม่ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยามากนักในผู้ป่วยที่มีปัญหาการทำงานของตับและไตบกพร่อง ซึ่งมักเป็นปัญหาในผู้สูงอายุได้บ่อย สำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคตับ ยา gabapentin และ levetiracetam เป็นยาที่ไม่ผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมที่ตับ ดังนั้นจึงน่าจะปลอดภัยในกรณีนี้ แต่ยาสองตัวนี้ถูกขับออกทางไต

จึงต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ซึ่งทางบริษัทยาจะมีขนาดยาบอกไว้แล้วสำหรับระดับ creatinine clearance ของผู้ป่วย สำหรับยา topiramate, oxcarbazepine และ zonisamide ควรปรับลดขนาดยาในกรณีที่มีปัญหาการทำงานของไตระดับปานกลางถึงรุนแรงแต่ยังไม่มีความชัดเจนสำหรับการลดขนาดยา ส่วนยา felbamate, lamotrigine และ tiagabine นั้นยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องไตเพียงพอ⁴⁹

การใช้ยากันชักในผู้ป่วยที่มีโรคสมองเสื่อมร่วมด้วย

ผู้ป่วยที่มีโรคสมองเสื่อมเพิ่มโอกาสการเกิดโรคลมชัก 5-10 เท่า^{82, 83} ผู้ป่วยที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ร้อยละ 10-22 มีโอกาสเกิดการชักโดยไม่มีสิ่งกระตุ้นอย่างน้อยหนึ่งครั้ง⁸⁴⁻⁸⁷ โดยทั่วไปมักเกิดหลังการดำเนินโรคไปแล้วประมาณ 6 ปี ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่เป็นตั้งแต่อายุน้อย มี presenilin I mutation หรือมี amyloid precursor protein mutation จะเสี่ยงต่อการชักมากขึ้น สาเหตุที่ผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมมีอาการชักบ่อยกว่าผู้สูงอายุทั่วไปเกิดจากการที่มี epileptogenic lesion ซึ่งอาจเกิดจากการที่สูญเสียการยับยั้งเซลล์ประสาททำให้เกิดการชักได้ นอกจากนั้นการเปลี่ยนแปลงของสารสื่อประสาท เช่น acetylcholine, dopamine, GABA และสารสื่อประสาทอื่นๆ ตลอดจนการเปลี่ยนแปลงการทำงานของ cellular excitotoxicity, sodium และ calcium channel อาจเป็นสิ่งที่ทำให้เกิด epileptogenesis⁸⁸

การรักษาโรคลมชักในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักก่อให้เกิดปัญหาหลายประการ ได้แก่ การที่มีการบกพร่องของสติปัญญาของผู้ป่วย อาจทำให้แพทย์วินิจฉัยโรคลมชักได้ช้า เช่น จากการชักประวัติไม่ค่อยได้ บางครั้งอาจคิดว่าอาการของโรคลมชักเป็นอาการของโรคสมองเสื่อมที่เป็นมากขึ้น เป็นต้น นอกจากนั้นผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมมักมีอายุมากและมีการเปลี่ยนแปลงของร่างกายที่มีผลต่อการใช้ยากันชักหลายอย่างดังกล่าวแล้ว และยากันชักหลายตัวมีผลข้างเคียงต่อสมอง อาจทำให้ผู้ป่วยซึม สับสน หรือหลงลืมมากขึ้น โดยทั่วไปหลักในการเลือกใช้ในกรณีนี้ แพทย์ควรเลือกยาที่มีเภสัชจลนศาสตร์เป็นเส้นตรง มีปฏิกิริยาระหว่างยาน้อย เลือกใช้ยาตัวเดียวก่อนโดยให้ยาอยู่ในระดับที่น้อยที่สุดที่จะป้องกันการชักได้ รับประทานวันละ 1-2 ครั้ง ปรับขนาดยาช้าๆ หลีกเลี่ยงยาที่อาจลดระดับ seizure threshold โดยเฉพาะยารักษาอาการทางจิตประสาทที่มักเกิดในผู้ที่มีสมองเสื่อม ยากันชักที่มีผลข้างเคียงต่อระบบประสาทน้อยที่นำมาพิจารณาเป็นอันดับแรกในผู้ป่วยสมองเสื่อมที่เป็นโรคลมชัก ได้แก่ valproic acid, carbamazepine (ขนาดต่ำๆ), lamotrigine และ gabapentin^{88, 89}

ตารางที่ 5 แสดงข้อบ่งชี้ที่ได้รับการรับรองในการใช้ยากันชักกลุ่มใหม่ในกรณีต่างๆ และขนาดยากันชัก^{16, 28, 49, 58-61}

	Lamotrigine	Topiramate	Gabapentin	Zonisamide	Levetiracetam	Oxcarbazepine	Felbamate	Vigabatrin	Tiagabine
ข้อบ่งชี้									
- ยาเสริม	มี	มี	มี	± มี	มี	มี	± มี	มี	มี
- ยาเดี่ยว	มี	มี*	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	มี	± มี	ไม่มี	ไม่มี
ในรายที่ชักเฉพาะที่									
- Primary generalized	± มี	มี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
- Symptomatic generalized	มี	มี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	± มี	± มี	ไม่มี
วินิจฉัยรายใหม่	มี*	มี*	± มี*	ไม่มี	ไม่มี	มี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ชักเฉพาะที่									
ขนาดยา									
- เริ่ม	25 มก. วันละครั้ง	25 มก. วันละครั้ง	300 มก./ วัน	100 มก./ วัน	1,000 มก./ วัน	600 มก./วัน	ไม่ควรใช้ใน ผู้สูงอายุ	500 มก./ วัน	4 มก. วันละครั้ง
- การปรับขนาด	เพิ่ม 25 มก./วัน ทุกสัปดาห์	เพิ่ม 25 มก./วัน ทุกสัปดาห์	เพิ่ม 300 มก. ทุก 3 วัน	เพิ่ม 100 มก./วัน ทุก 1-2 สัปดาห์	เพิ่ม 1,000 มก./วัน ทุก 2 สัปดาห์	เพิ่ม 300-600 มก./วัน สัปดาห์ละครั้ง		เพิ่ม 500 มก./วัน ทุก 1-2 สัปดาห์	เพิ่ม 4 มก./ วัน ทุกสัปดาห์
Maintainance	ขนาดสูงสุด 200-300 มก.	ขนาดสูงสุด 200-300 มก.	900-2,400 มก./วัน	200-400 มก./วัน	1,000-2,000 มก./วัน	600-1,200 มก./วัน		1,000- 1,500 มก./วัน	ขนาดสูงสุด 32-56 มก./ วัน
- ความถี่	วันละ 2 ครั้ง	วันละ 2 ครั้ง	วันละ 3 ครั้ง	วันละ 1-2 ครั้ง	วันละ 2 ครั้ง	วันละ 2 ครั้ง		วันละ 2 ครั้ง	วันละ 2-3 ครั้ง

* ไม่มีการรับรองจากองค์การอาหารและยา

± มีความแตกต่างระหว่างแนวทางการรักษาของ American Academy of Neurology กับ American Epilepsy Society ของประเทศสหรัฐอเมริกาและ National Institute for Clinical Excellence Committee ของประเทศสหราชอาณาจักร

สรุป

โรคลมชักในผู้สูงอายุและคนหนุ่มสาวมีความแตกต่างกันในหลายประเด็น ได้แก่ อุบัติการณ์การเกิด สาเหตุ รูปแบบของการชักและโอกาสการชักซ้ำ ผู้สูงอายุมีการเปลี่ยนแปลงของร่างกายตามอายุ มีโรคร่วมและได้รับยาหลายอย่างซึ่งมีผลต่อการพิจารณาเลือกใช้ยากันชัก อย่างไรก็ตาม การศึกษาวิจัยถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยากันชักมักไม่ได้ทำในผู้สูงอายุโดยตรงโดยเฉพาะผู้สูงอายุที่อายุมาก (very old) และไม่แข็งแรง (frail elderly) ทำให้มีข้อมูลไม่มาก

สำหรับแพทย์ในการพิจารณาเลือกใช้ยากันชักในประชากรกลุ่มนี้ ในอนาคตจึงควรมีการศึกษาวิจัยในด้านนี้มากขึ้นเพื่อทำให้แพทย์สามารถนำข้อมูลไปใช้ในการพิจารณาการรักษาโรคลมชักในผู้ป่วยสูงอายุได้เป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Stephen LJ, Brodie MJ. Epilepsy in elderly people. *Lancet* 2000;355:1441-6.

2. Eisenschenk S, Gilmore R. Adult-onset seizures: clinical solutions to a challenging patient work-up. *Geriatrics* 1999;54:18-28.
3. de la Court A, Breteler MM, Meinardi H, Hauser WA, Hofman A. Prevalence of epilepsy in the elderly: the Rotterdam Study. *Epilepsia* 1996;37:141-7.
4. Beyth RJ, Shorr RI. Principles of drug therapy in older patients: rational drug prescribing. *Clin Geriatr Med* 2002;18:577-92.
5. Guay DRP, Artz MB, Honlon JT, Schmader K. The pharmacology of aging. In: Tallis RC, Fillit HM, editors. *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2003. 155-61.
6. William CM. Using medications appropriately in older adults. *Am Fam Physician* 2002;66:1917-24.
7. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. *N Engl J Med* 1989;32:303-9.
8. Willmore LJ. Choice and use of newer anticonvulsant drugs in older patients. *Drugs Aging* 2000;17:441-52.
9. Arroyo S, Kramer G. Treating epilepsy in the elderly: safety considerations. *Drug Saf* 2001;24:991-1015.
10. Iber FL, Murphy PA, Connor ES. Age-related changes in the gastrointestinal system. Effects on drug therapy. *Drugs Aging* 1994;5:34-48.
11. Woodhouse K, Wynne HA. Age-related changes in hepatic function: implications for drug therapy. *Drugs Aging* 1992;2:243-55.
12. Lindeman RD. Changes in renal function with aging. Implications for treatment. *Drugs Aging* 1992;2:423-31.
13. Leppik IE, Birnbaum A. Epilepsy in the elderly. *Semin Neurol* 2002;22:309-20.
14. Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 2004;62(5 Suppl 2): S24-9.
15. Velez L, Selwa LM. Seizure disorders in the elderly. *Am Fam Physician* 2003;67:325-32.
16. Holland KD. Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurol Clin* 2001;19:313-45.
17. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985;313:145-51.
18. Heller AJ, Chesterman P, Elwes RD, Crawford P, Chadwick D, Johnson AL, et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:44-50.
19. Callaghan N, Kenny RA, O'Neill B, Crowley M, Goggin T. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:639-44.
20. Troupin A, Ojemann LM, Halpern L, Dodrill C, Wilkus R, Friel P, et al. Carbamazepine--a double-blind comparison with phenytoin. *Neurology* 1977;27:511-9.
21. Duncan JS, Shorvon SD, Trimble MR. Effects of removal of phenytoin, carbamazepine, and valproate on cognitive function. *Epilepsia* 1990;31:584-91.
22. Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ, Gross M, Gibberd FB, Perkin GD, et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia* 1999;40:601-7.
23. Macdonald RL, Kelly KM. Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia* 1995;36(Suppl 2):S2-12.
24. Woodhouse KW, Wynne HA. Age-related changes in liver size and hepatic blood flow. The influence on drug metabolism in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 1988;15:287-94.
25. Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav* 2004;5:S24-9.
26. Bertilsson L, Tomson T, Tybring G. Pharmacokinetics: time-dependent changes--autoinduction of carbama-

- zepine epoxidation. *J Clin Pharmacol* 1986;26:459-62.
27. Hockings N, Pall A, Moody J, Davidson AV, Davidson DL. The effects of age on carbamazepine pharmacokinetics and adverse effects. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22:725-8.
28. Eisenschenk S, Gilmore R. Strategies for successful management of older patients with seizures. *Geriatrics* 1999;54:31-40.
29. Bryson SM, Verma N, Scott PJ, Rubin PC. Pharmacokinetics of valproic acid in young and elderly subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:104-5.
30. Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia* 1999; 40:1141-6.
31. Driefus FE. Valproic acid toxicity. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. *Antiepileptic drugs* 4th ed. New York: Raven Press; 1995.
32. Asconape JJ, Penry JK, Dreifuss FE, Riela A, Mirza W. Valproate-associated pancreatitis. *Epilepsia* 1993;34: 177-83.
33. Bruni J. Phenytoin toxicity. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. *Antiepileptic drugs*. 4th ed. New York: Raven Press; 1995.
34. Greenblatt DJ, Allen MD, Locniskar A, Harmatz JS, Shader RI. Lorazepam kinetics in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26:103-13.
35. Bernus I, Dickinson RG, Hooper WD, Eadie MJ. Anticonvulsant therapy in aged patients. *Clinical pharmacokinetic considerations*. *Drugs Aging* 1997;10:278-89.
36. Lechin F, van der Dijs B, Benaim M. Benzodiazepines: tolerability in elderly patients. *Psychother Psychosom* 1996;65:171-82.
37. Trewin VF, Lawrence CJ, Veitch GB. An investigation of the association of benzodiazepines and other hypnotics with the incidence of falls in the elderly. *J Clin Pharm Ther* 1992;17:129-33.
38. Physician' Desk Reference. 56th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co; 2002.
39. Hussein Z, Posner J. Population pharmacokinetics of lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy: retrospective analysis of routine monitoring data. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:457-65.
40. Kanner AM, Frey M. Adding valproate to lamotrigine: a study of their pharmacokinetic interaction. *Neurology* 2000;55:588-91.
41. Cohen AF, Land GS, Breimer DD, Yuen WC, Winton C, Peck AW. Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42:535-41.
42. Turnbull DM, Howel D, Rawlins MD, Chadwick DW. Which drug for the adult epileptic patient: phenytoin or valproate? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:815-9.
43. Reunanen M, Dam M, Yuen AW. A randomised open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;23:149-55.
44. Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet* 1995;345:476-9.
45. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999;37:81-7.
46. Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G, Christie W, Pedersen B, Kane K, et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2001; 46:145-55.
47. Messenheimer J, Mullens EL, Giorgi L, Young F. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Saf* 1998;18:281-96.
48. Messenheimer JA, Guberman AH. Rash with lamotrigine: dosing guidelines. *Epilepsia* 2000;41:488.

49. LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA* 2004;291:605-14.
50. Glauser TA. Topiramate. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 5): S71-80.
51. Schwarz JR, Grigat G. Phenytoin and carbamazepine: potential- and frequency-dependent block of Na currents in mammalian myelinated nerve fibers. *Epilepsia* 1989; 30:286-94.
52. Wilson EA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *Baillieres Clin Neurol* 1996;5:723-47.
53. Wheless JW, Venkataraman V. New formulations of drugs in epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 1999;1: 49-60.
54. Petroff OA, Rothman DL, Behar KL, Lamoureux D, Mattson RH. The effect of gabapentin on brain gamma-aminobutyric acid in patients with epilepsy. *Ann Neurol* 1996;39:95-9.
55. Beydoun A, Fischer J, Labar DR, Harden C, Cantrell D, Uthman B M, et al. US Gabapentin Study Group 82/83* Gabapentin monotherapy: II. A 26-week, double-blind, dose-controlled, multicenter study of conversion from polytherapy in outpatients with refractory complex partial or secondarily generalized seizures. *Neurology* 1997; 49:746-752.
56. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Rautio A, Pelkonen O, Myllyla VV. Liver enzyme induction and serum lipid levels after replacement of carbamazepine with oxcarbazepine. *Epilepsia* 1994;35:1217-20.
57. Schachter SC, Vazquez B, Fisher RS, Laxer KD, Montouris GD, Combs-Cantrell DT, et al. Oxcarbazepine: double-blind, randomized, placebo-control, monotherapy trial for partial seizures. *Neurology* 1999;52:732-7.
58. Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol* 2004;3:618-21.
59. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004;62: 1252-60.
60. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004;62: 1261-73.
61. Fought E, Ayala R, Montouris GG, Leppik IE; Zonisamide 922 Trial Group. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2001;57:1774-9.
62. So EL, Wolff D, Graves NM, Leppik IE, Cascino GD, Pixton GC, et al. Pharmacokinetics of tiagabine as add-on therapy in patients taking enzyme-inducing antiepilepsy drugs. *Epilepsy Res* 1995;22:221-6.
63. Snel S, Jansen JA, Mengel HB, Richens A, Larsen S. The pharmacokinetics of tiagabine in healthy elderly volunteers and elderly patients with epilepsy. *J Clin Pharmacol* 1997;37:1015-20.
64. Samara EE, Gustavson LE, El-Shourbagy T, Locke C, Granneman GR, Sommerville KW. Population analysis of the pharmacokinetics of tiagabine in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:868-73.
65. Uthman BM, Rowan AJ, Ahmann PA, Leppik IE, Schachter SC, Sommerville KW, et al. Tiagabine for complex partial seizures: a randomized, add-on, dose-response trial. *Arch Neurol* 1998;55:56-62.
66. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 2000;85: 77-85.
67. Kasteleijn-Nolst Trenite DG, Marescaux C, Stodieck S, Edelbroek PM, Oosting J. Photosensitive epilepsy: a model to study the effects of antiepileptic drugs. Evaluation of the piracetam analogue, levetiracetam. *Epilepsy Res* 1996;25:225-30.
68. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000;55:236-42.

69. Kochak GM, Page JG, Buchanan RA, Peters R, Padgett CS. Steady-state pharmacokinetics of zonisamide, an antiepileptic agent for treatment of refractory complex partial seizures. *J Clin Pharmacol* 1998;38:166-71.
70. Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, Deisenhammer E, Klingler D, Despland A, et al. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. *Epilepsy Res* 1993;15:67-73.
71. White HS, Wolf HH, Swinyard EA, Skeen GA, Sofia RD. A neuropharmacological evaluation of felbamate as a novel anticonvulsant. *Epilepsia* 1992;33:564-72.
72. Stefani A, Spadoni F, Bernardi G. Voltage-activated calcium channels: targets of antiepileptic drug therapy? *Epilepsia* 1997;38:959-65.
73. McCabe RT, Wasterlain CG, Kucharczyk N, Sofia RD, Vogel JR. Evidence for anticonvulsant and neuroprotectant action of felbamate mediated by strychnine-insensitive glycine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;264:1248-52.
74. De Sarro G, Ongini E, Bertorelli R, Aguglia U, De Sarro A. Excitatory amino acid neurotransmission through both NMDA and non-NMDA receptors is involved in the anticonvulsant activity of felbamate in DBA/2 mice. *Eur J Pharmacol* 1994;262:11-9.
75. Pellock JM, Brodie MJ. Felbamate: 1997 update. *Epilepsia* 1997;38:1261-4.
76. Kaufman DW, Kelly JP, Anderson T, Harmon DC, Shapiro S. Evaluation of case reports of aplastic anemia among patients treated with felbamate. *Epilepsia* 1997;38:1265-9.
77. Ben-Menachem E. Vigabatrin. *Epilepsia* 1995;36(Suppl 2):S95-104.
78. Krauss GL, Johnson MA, Miller NR. Vigabatrin-associated retinal cone system dysfunction: electroretinogram and ophthalmologic findings. *Neurology* 1998;50:614-8.
79. Miller NR, Johnson MA, Paul SR, Girkin CA, Perry JD, Endres M, et al. Visual dysfunction in patients receiving vigabatrin: clinical and electrophysiologic findings. *Neurology* 1999;53:2082-7.
80. Kalviainen R, Nousiainen I, Mantjarvi M, Nikoskelainen E, Partanen J, Partanen K, et al. Vigabatrin, a gabaergic antiepileptic drug, causes concentric visual field defects. *Neurology* 1999;53:922-6.
81. Johnson MA, Krauss GL, Miller NR, Medura M, Paul SR. Visual function loss from vigabatrin: effect of stopping the drug. *Neurology* 2000;55:40-5.
82. Hauser WA, Morris ML, Heston LL, Anderson VE. Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1986;36:1226-30.
83. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Kokmen E, Rocca WA. Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology* 1996;46:727-30.
84. Hauser WA. Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia* 1992;33(Suppl 4):S6-14.
85. McAreavey MJ, Ballinger BR, Fenton GW. Epileptic seizures in elderly patients with dementia. *Epilepsia* 1992;33:657-60.
86. Romanelli MF, Morris JC, Ashkin K, Coben LA. Advanced Alzheimer's disease is a risk factor for late-onset seizures. *Arch Neurol* 1990;47:847-50.
87. Mendez MF, Catanzaro P, Doss RC, ARguello R, Frey WH. 2nd. Seizures in Alzheimer's disease: clinicopathologic study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7:230-3.
88. Mendez M, Lim G. Seizures in elderly patients with dementia: epidemiology and management. *Drugs Aging* 2003;20:791-803.
89. Hirsch E, Schmitz B, Carreno M. Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. *Acta Neurol Scand* 2003;108(Suppl 180):23-32.