



Epilepsy Digest

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

Vol.3, September-December, 2015

Electronic file

ENTER

สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 7 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ แขวงบางกะปิ
เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

Epilepsy Society of Thailand

7th floor, Royal Golden Jubilee Building, Soi Soonvijai, New Petchburi Road,
Huaykwang, Bangkok, Thailand 10310

Tel. (662) 716-5114 Fax. (662) 716-6004

E-mail: Epilepsy09@gmail.com www.thaiepilepsysociety.com



Epilepsy Digest

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

Vol.3, September-December, 2015

CONTENTS



บรรณาธิการแถลง พ.ญ.กมลวรรณ กัตถุญวงศ์	1
Hot topic: Classification and definition of status epilepticus ศ.น.พ.คณิตพงษ์ ปราบพาล	2
Continuum in epilepsy 1: สรุปการบรรยาย Prof. Eugen Trinka พ.ญ.กมลวรรณ กัตถุญวงศ์	5
Continuum in epilepsy 2: สรุปการบรรยาย Prof Tim Wehner พ.ญ.ศศิวิมล ไชยชุมพันธ์	11
Continuum in epilepsy 3: สรุปการบรรยาย Prof. Byungin Lee พ.ญ.อาภาศรี ลุสวัสถ์	14
Highlight from International conference: ผ.ศ.น.พ.ชัยยศ คงคศิริธรรม	30
EEG Quiz: น.พ.ชาคร จันทร์สกุล	34
Adult interesting case: น.พ.ทองแดง ฝูงใหญ่	39
Pediatric interesting case: พ.ท.หญิง ภริณี สุวรรณภักดี	44
บทความงานวิจัยของ Epilepsy Fellow: น.พ.ชาคริต สุทธิเสวนต์ และทีมสถาบันประสาทวิทยา กทม	48
Interesting semiology in epilepsy: พ.ท.หญิง ภริณี สุวรรณภักดี	53
Photo Gallery: ระลึกพระคุณครู มุทิตาจิตต์ ท่านอาจารย์ น.พ.สมชาย ไทวณะบุตร	56
ประชาสัมพันธ์ท้ายเล่ม :	63

เรียนท่านสมาชิกสมาคมโรคลมชักฯ และท่านผู้สนใจทุกท่าน

ขอส่งท้ายปีเก่าและต้อนรับปีใหม่ในปีวอก พ.ศ. 2559 หรือ ค.ศ. 2016 ด้วยอาหารสมองดีๆ จากสมาคมโรคลมชัก นะคะ

Epilepsy Digest ฉบับที่ท่านกำลังอ่านอยู่นี้ นับเป็นเล่มที่ 3 หรือเล่มสุดท้ายของปี ค.ศ. 2015 แม้จุลสารจะออกต่อไปกว่ากำหนดเล็กน้อยแต่คุณภาพและเนื้อหาแน่นและมากด้วยประโยชน์เหมือนเดิมค่ะ

ในส่วนของ **Hot topic** นั้น เป็นเรื่องของการ **Update definition and classification** ของ **status epilepticus** ซึ่งท่านอาจารย์คณิตพงษ์ ปราบพาล จะสรุปมาให้เราฟังให้นำไปใช้ได้โดยง่ายค่ะ ส่วนของ **Continuum in epilepsy** นั้นเป็นการฝึกกำลังของกองบรรณาธิการ 3 ท่านเพื่อสรุปการบรรยายของวิทยากรต่างชาติที่รับเชิญมาบรรยายในงานประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมโรคลมชักเมื่อเดือนกรกฎาคมปีที่ผ่านมาซึ่งบรรยายโดย **Prof. Eugen Trinka Prof. Byung-In Lee** และ **Prof. Tim Wehner** เนื้อหาที่สรุปน่าจะเป็นประโยชน์กับผู้อ่านทุกท่านค่ะ นอกจากนั้นอย่างที่ได้เริ่มมีหัวข้อ **Highlight from International conference** ขึ้นมาใน **digest** ฉบับที่แล้วนั้น ในฉบับนี้ก็ได้รับความกรุณาจากท่านอาจารย์ชัยศ คงคติธรรมที่ท่านได้ไปประชุม **31st International Epilepsy Congress** ที่ประเทศตุรกีเมื่อกลางปี ค.ศ. 2015 ท่านจะสรุปเรื่องอะไรมาจากการประชุมครั้งนี้ ขอเชิญท่านผู้อ่านติดตามในคอลัมน์นี้ได้ค่ะ

EEG quiz นั้นในฉบับนี้ได้รับความกรุณาเช่นเดิมจากท่านอาจารย์ชาคร จันทรสกุล ส่วนในช่วงของ **Interesting cases** นั้นต้องขอขอบคุณทางทีมโรงพยาบาลพระมงกุฎ โดย น.พ. ทองแดง ผุ่งใหญ่ ซึ่งได้ช่วยสรุปกรณีศึกษาของผู้ป่วยผู้ใหญ่และท่านอาจารย์ภรดี สุวรรณภักดี ช่วยสรุปกรณีศึกษาในผู้ป่วยเด็ก มาให้ทุกท่านได้เรียนรู้ไปพร้อมๆ กันค่ะ

ในฉบับนี้เราขอปรับเปลี่ยน **Journal watch** ไปเป็น บทความงานวิจัยของแพทย์ **epilepsy fellow** ที่เพิ่งจบจากทางสถาบันประสาทวิทยา น.พ.ชาคริต สุทธิเสวนต์ มาให้พวกเราได้เรียนรู้ร่วมกันค่ะ นอกจากนั้นเรามีคอลัมน์พิเศษ **Interesting semiology in epilepsy** ขึ้นมาในจุลสารฉบับนี้นะคะ ท่านอาจารย์ภรดี สุวรรณภักดีได้ช่วยกรุณาสรุปหนึ่งใน **clinical sign** ที่สำคัญมาให้เราทราบกัน จะเป็น **sign** ไหนลองติดตามกันในท้ายเล่มนะคะ

เราจะปิดท้าย **Epilepsy Digest** ฉบับนี้ด้วยรูปถ่ายในต่างๆ วาระกัน ล้วนเกี่ยวข้องกับท่าน **อาจารย์ น.พ.สมชาย โทวณะบุตร** อดีตนายกสมาคมโรคลมชักหลายสมัยของเรานะคะ ท่านเกษียณอายุราชการไปในปลายปีที่แล้ว แต่พระคุณของท่านอาจารย์จะจารีกอยู่ในใจของลูกศิษย์ทุกคนสืบไปค่ะ

ขอบพระคุณค่ะ

พ.ญ. กมรวรรณ กตัญญูวงศ์

บรรณาธิการ

บรรณาธิการ: พ.ญ. กมรวรรณ กตัญญูวงศ์ **ผู้ช่วยบรรณาธิการ:** พ.ญ. กนกวรรณ บุญญพิสิษฐ์
กองบรรณาธิการ

พ.ญ. อาภาศรี ลุสวัสต์ | พ.ญ. กาญจนา อ้นวงศ์ | พ.ญ. พาสิริ สิทธินามสุวรรณ | น.พ. ชูศักดิ์ ลิ้มทัฬ
พ.ญ. ศศิวิมล โฆษขุนพันธ์ | น.พ. คณิตพงษ์ ปราบพาล | น.พ. ชัยศ คงคติธรรม
น.พ. สรวิศ วีรวรรณ | น.พ. กฤษณชัย ชมโท | น.พ. ชาคร จันทรสกุล



Special Report from Epilepsia 2015; 56:1515-23

A denition and classication of status epilepticus- Report of the ILAE Task Force on Classication of Status Epileptics

สรุปความโดย ศ.นพ.กนิตพงษ์ ปราบพาล

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

การจำแนกชนิดของอาการชักต่อเนื่องมีจุดประสงค์เพื่อ

1. เพื่อเป็นการสื่อสารกัน ระหว่างบุคลากรทางการแพทย์ เพื่อความเข้าใจตรงกัน
2. เพื่อพัฒนาการรักษาให้ดียิ่งขึ้น บนพื้นฐานของ อายุของ ผู้ป่วย สาเหตุ pathophysiology และการพยากรณ์โรค
3. เพื่อนำไปสู่การศึกษาทางระบาดวิทยา
4. เพื่อนำไปสู่การศึกษาทางด้าน basic research

การจำแนกชนิดของอาการชักต่อเนื่องในที่นี้เป็น บทความพื้นฐานของความรู้ด้านอาการชักต่อเนื่อง ไม่ได้เป็น บทความที่จะนำมารักษา แต่เป็นบทความที่สื่อถึงความรู้ เกี่ยวกับอาการชักต่อเนื่อง

คำนิยามของอาการชักต่อเนื่อง

ในอดีตการให้คำนิยามของอาการชักต่อเนื่องได้ยึด **เอาระยะเวลาของการเกิดอาการชัก** ในการทำให้เกิด อันตรายต่อเซลล์ประสาทอย่างถาวร แต่เนื่องจากมีข้อมูลว่า การพยากรณ์โรคจะแย่งเมื่อมีผู้ป่วยมีระยะเวลาของอาการ ชักนานขึ้น ดังนั้นจึงมีการให้คำนิยามโดยอาศัยระยะเวลา ที่ต้องเริ่มรักษาให้เร็วเพื่อหยุดอาการชักให้เร็วที่สุด

The ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus จึงริเริ่มตั้ง คำนิยามของอาการชัก ต่อเนื่องทุกชนิดโดยอาศัยความรู้ด้าน pathophysiology ในการเกิดอาการชักต่อเนื่อง เพื่อนำมาใช้ในการตัดสินใจว่า ควรให้การรักษาเมื่อไร ซึ่งสรุปใน ตารางที่ 1

การใช้ **ระยะเวลา** มากำหนดคำนิยามของ **อาการ ชักต่อเนื่อง** มีกรอบความคิด 2 อย่างได้แก่

1. ระยะเวลาของการเกิดอาการชักที่ทำให้เสียกลไกของ การระงับการชักของสมอง เรียกว่า **“t1”**
2. ระยะเวลาที่เกิดความเสียหายของเซลล์ประสาทและ เครือข่ายของระบบประสาท ซึ่งระยะเวลาดังกล่าวมีความ หลากหลายขึ้นกับชนิดของอาการชักต่อเนื่อง เรียกว่า **“t2”**

ระยะเวลา t1 เป็นระยะเวลาที่ควรเริ่มการรักษา เพื่อหยุดอาการชักให้เร็วที่สุดเพราะระยะเวลาดังกล่าว สมอง จะสูญเสียกลไกการระงับอาการชัก ส่วนระยะ t2 เป็นการ บ่งบอกว่าควรรักษาแบบ “aggressive” เนื่องจากจะทำให้ เซลล์ประสาทและเครือข่ายระบบประสาทจะถูกทำลาย อย่างถาวร

ที่มาของระยะเวลาที่ 2 ข้อมตามทีกล่าวมาข้างต้น มาจากบนพื้นฐานของการศึกษา ชนิดของอาการชักต่อเนื่อง ที่มีการศึกษามากที่สุดคือ อาการชักชนิดเกร็งกระตุกทั้งตัว แต่อย่างไรก็ตามยังคงที่ข้อมูลที่จำกัด จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า t1 และ t2 ของอาการชักต่อเนื่องชนิด เกร็งกระตุกทั้งตัว อาการชักต่อเนื่องชนิดเหม่อ และอาการ ชักต่อเนื่องที่เกิดเฉพาะที่ร่วมกับการสูญเสียความรู้สึกตัว แสดงใน ตารางที่ 1

Table 1. Operational dimensions with t_1 indicating the time that emergency treatment of SE should be started and t_2 indicating the time at which long-term consequences may be expected		
Type of SE	Operational dimension 1 Time (t_1), when a seizure is likely to be prolonged leading to continuous seizure activity	Operational dimension 2 Time (t_2), when a seizure may cause long term consequences (including neuronal injury, neuronal death, alteration of neuronal networks and functional deficits)
Tonic-clonic SE	5 min	30 min
Focal SE with impaired consciousness	10 min	>60 min
Absence status epilepticus	10–15 min ^a	Unknown

^aEvidence for the time frame is currently limited and future data may lead to modifications.

ตารางที่ 1 แสดงคํานิยามของอาการชักต่อเนื่องชนิดต่างๆ

ประเภทของอาการชักต่อเนื่อง

การจำแนกอาการชักต่อเนื่องจะแยกเป็น แขนงต่างๆ ทั้งหมด 4 แขนง ได้แก่

- แขนงที่ 1 Semiology
- แขนงที่ 2 Etiology
- แขนงที่ 3 EEG correlated
- แขนงที่ 4 Age

Semiology

Semiology เป็นการบอกอาการแสดงของอาการชักต่อเนื่อง โดยจะแบ่งออกเป็น 2 ข้อใหญ่ๆ คือ

1. การที่ผู้ป่วยมีหรือไม่มีอาการของการเคลื่อนไหวที่ชัดเจน (prominent motor symptom)
2. ความรุนแรงของการสูญเสียระดับความรู้สึก (ทั้งเชิงปริมาณและคุณภาพ)

การแบ่ง semiology ของอาการชักต่อเนื่องแสดงรายละเอียดดัง ตารางที่ 2

Table 2. Axis 1: Classification of status epilepticus (SE)
(A) With prominent motor symptoms
A.1 Convulsive SE (CSE, synonym: tonic-clonic SE)
A.1.a. Generalized convulsive
A.1.b. Focal onset evolving into bilateral convulsive SE
A.1.c. Unknown whether focal or generalized
A.2 Myoclonic SE (prominent epileptic myoclonic jerks)
A.2.a. With coma
A.2.b. Without coma
A.3 Focal motor
A.3.a. Repeated focal motor seizures (Jacksonian)
A.3.b. Epilepsia partialis continua (EPC)
A.3.c. Adversive status
A.3.d. Oculoclonic status
A.3.e. Ictal paresis (i.e., focal inhibitory SE)
A.4 Tonic status
A.5 Hyperkinetic SE
(B) Without prominent motor symptoms (i.e., nonconvulsive SE, NCSE)
B.1 NCSE with coma (including so-called "subtle" SE)
B.2 NCSE without coma
B.2.a. Generalized
B.2.a.a Typical absence status
B.2.a.b Atypical absence status
B.2.a.c Myoclonic absence status
B.2.b. Focal
B.2.b.a Without impairment of consciousness (aura continua, with autonomic, sensory, visual, olfactory, gustatory, emotional/psychic/experiential, or auditory symptoms)
B.2.b.b Aphasic status
B.2.b.c With impaired consciousness
B.2.c Unknown whether focal or generalized
B.2.c.a Autonomic SE

ตารางที่ 2 แสดงรายละเอียดของแขนงที่ 1

Etiology

สาเหตุของอาการชักต่อเนื่องได้แบ่งตาม the ILAE Commission for Classification proposal 2010

คำว่า "known" หรือ "symptomatic" เป็นคำที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในทางประสาทวิทยา ส่วนในอาการชักต่อเนื่องคำว่า "known" หมายถึงโรคที่ทำให้เกิดโครงสร้างของสมองผิดปกติ โรคทาง เมตาบอลิก การอักเสบที่เกิดขึ้นในเนื้อสมอง การติดเชื้อในสมอง และโรคที่เกิดจากสารพิษ นอกจากนั้นยังใช้ระยะเวลาของการเกิดโรค เช่น acute, remote, progressive มาร่วมในการแบ่ง

คำว่า “idiopathic” หรือ “genetic” จะไม่นำมาใช้ในการบอกว่าเป็นสาเหตุของอาการชักต่อเนื่อง ซึ่งไม่ได้เกิดจากโรคที่เป็น แต่จะเกิดจากปัจจัยอื่น เช่น อาการชักต่อเนื่องในผู้ป่วยที่เป็นโรค juvenile myoclonic epilepsy (ซึ่ง juvenile myoclonic epilepsy เกิดจาก “genetic”) เกิดจากการใช้ยากันชักไม่ถูกต้อง หรือเกิดจากการหยุดยากันชัก หรือเกิดจากความเป็นพิษของยากันชักเป็นต้น

คำว่า “unknown” หรือ “cryptogenic” เมื่อใช้ในการบอกสาเหตุของอาการชักต่อเนื่อง จะให้ใช้คำว่า “unknown cause” แทน เพื่อจะได้ชัดเจนและรัดกุม การแบ่งกลุ่มของสาเหตุของอาการชักต่อเนื่องแสดงในตารางที่ 3 ผู้สนใจสามารถอ่านเพิ่มในสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการชักต่อเนื่องในส่วนของ appendix ในบทความฉบับเต็มได้

Known (i.e., symptomatic)

Acute (e.g., stroke, intoxication, malaria, encephalitis, etc.)

Remote (e.g., posttraumatic, postencephalitic, poststroke, etc.)

Progressive (e.g., brain tumor, Lafora's disease and other PME, dementias)

SE in defined electroclinical syndromes

Unknown (i.e., cryptogenic)

ตารางที่ 3 แสดงการแบ่งกลุ่มของสาเหตุของอาการชักต่อเนื่อง

Electroencephalography

ในปัจจุบันยังไม่มีรูปแบบของ ictal EEG ที่มีความจำเพาะต่อชนิดของอาการชักต่อเนื่อง ในปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยของคลื่นไฟฟ้าสมองของอาการชักต่อเนื่อง คณะผู้ทำงานจะใช้รูปแบบดังต่อไปนี้ ในการบรรยายคลื่นไฟฟ้าสมองในผู้ป่วยที่มีอาการชักต่อเนื่อง

1. Location ได้แก่ generalized (รวมถึงลักษณะ bilateral synchronous pattern) lateralized หรือ bilateral independent หรือ multifocal
2. Name of pattern ได้แก่ periodic discharge, rhythmic delta activity, spike-and-wave/sharp-and-wave plus subtype

3. Morphology ได้แก่ sharpness, number of phases (triphasic morphology), absolute and relative amplitude, polarity
4. Time-related feature: prevalence, frequency, duration, daily pattern duration and index, onset (sudden vs. gradual), dynamic (evolving, fluctuating, or static)
5. Moderation เช่น stimuli-induced vs. spontaneous
6. Effects of intervention (ยา) ต่อคลื่นสมอง

Age

แบ่งออกเป็น

1. วัยทารกแรกคลอด ได้แก่ อายุ 0 ถึง 30 วัน
2. วัยทารก ได้แก่ อายุ 1 เดือนถึง 2 ปี
3. วัยเด็ก ได้แก่ อายุมากกว่า 2 ถึง 12 ปี
4. วัยรุ่นและวัยผู้ใหญ่ ได้แก่ อายุมากกว่า 12 ปี ถึง 59 ปี
5. วัยสูงอายุ ได้แก่ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปีขึ้นไป

ตัวอย่างของอาการชักต่อเนื่องในวัยต่างๆ แสดงตารางที่ 4

SE occurring in neonatal and infantile-onset epilepsy syndromes

Tonic status (e.g., in Ohtahara syndrome or West syndrome)

Myoclonic status in Dravet syndrome

Focal status

Febrile SE

SE occurring mainly in childhood and adolescence

Autonomic SE in early-onset benign childhood occipital epilepsy (Panayiotopoulos syndrome)

NCSE in specific childhood epilepsy syndromes and etiologies (e.g., Ring chromosome 20 and other karyotype abnormalities, Angelman syndrome, epilepsy with myoclonic-atic seizures, other childhood myoclonic encephalopathies; see Appendices 1–3)

Tonic status in Lennox-Gastaut syndrome

Myoclonic status in progressive myoclonus epilepsies

Electrical status epilepticus in slow wave sleep (ESES)

Aphasic status in Landau-Kleffner syndrome

SE occurring mainly in adolescence and adulthood

Myoclonic status in juvenile myoclonic epilepsy

Absence status in juvenile absence epilepsy

Myoclonic status in Down syndrome

SE occurring mainly in the elderly

Myoclonic status in Alzheimer's disease

Nonconvulsive status epilepticus in Creutzfeldt-Jakob disease

De novo (or relapsing) absence status of later life

These forms of SE may be encountered prevalently in some age groups, but not exclusively.

ตารางที่ 4 แสดง อาการชักต่อเนื่องในวัยต่างๆ

Perampanel: New Target-New Potential

บรรยายโดย **Prof. Eugen Trinka** จาก Christian Doppler Medical Centre, Paracelsus Medical University and Centre for Cognitive Neuroscience, Salzburg, Austria
ในงานประชุมวิชาการประจำปีสมาคมโรคสมองแห่งประเทศไทย เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2558

เรียบเรียงโดย **พ.ญ.กมลวรรณ กัตติณนวจ์**
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

วิทยาการได้กล่าวนำว่าสำหรับโรคลมชัก (Epilepsy) WHO นั้นได้จัดให้เป็นโรคที่ถือว่ามี Burden (Difficult in living with this disease and with premature death) เป็นลำดับต้นๆและ อาจเหนือไปกว่าโรค Alzheimer's disease/Dementia และ Parkinson's disease และในช่วง 20 ปีให้หลังมีการเพิ่ม burden ในโรคลมชักถึง 30% และปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่ถือเป็น truly antiepileptogenic นอกจากนั้นยังมีข้อจำกัดในบางประการเช่นการใช้ยาในเด็กที่เป็นโรคลมชักหรือในบางภาวะเช่น status epilepticus นอกจากนั้นในกลุ่ม neonatal seizure ก็ถือเป็นคนไข้กลุ่มที่มีความแตกต่างในลักษณะของการตอบสนองต่อยา สำหรับ primary GTC ก็มียาใหม่ที่มีออกฤทธิ์โดยตรงต่อ primary GTC ค่อนข้างน้อย นอกจากนั้นร้อยละ 25 ของคนไข้ใหม่ของโรคลมชักนั้น เกิดอาการชักจาก stroke, brain tumors, และ traumatic brain injury จำนวนผู้ป่วยจึงมากและสะสมขึ้นเรื่อยๆโดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษาของ Kwan และ Brodie ตีพิมพ์ใน N Engl J Med 2000 พบว่าในการรักษาโรคลมชักนั้นเกือบครึ่งหนึ่งอาจจะเป็นกลุ่มที่รักษาง่ายด้วยยากันชักตัวแรกแต่ก็จะมีผู้ป่วยอีกกลุ่มที่รักษายากและอาจต้องใช้ยากันชักหลายตัวและอาจมีถึง 1/3 ที่อาจจะมี seizure free ที่เป็นช่วงเวลาที่ยาวนานเลย

Drug resistance ตาม criteria ของ ILAE ในปี ค.ศ. 2010 พบว่าจะเป็นในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยากันชัก 2 ตัว โดยที่มีการเลือกชนิดของยากันชักอย่างเหมาะสมและใช้ยาในขนาดที่ถูกต้องไม่ว่าจะใช้ยาในรูปแบบ monotherapy หรือ polytherapy การที่จะบอกว่าผู้ป่วยนั้นไม่ตอบสนองต่อยากันชักต้องแยกจากปัญหาอื่นที่เกิดขึ้นด้วย เช่นถ้าผู้ป่วยมีปัญหาเรื่อง intolerability จากยาตัวแรกโอกาสที่จะมี seizure free จากยาตัวที่สองนั้นจะเทียบเท่ากับยาตัวแรก แต่หากเป็นปัญหา seizure relapse จากยาตัวแรกแม้เปลี่ยนเป็นยาตัวที่สองโอกาสของ seizure free จากยาตัวที่สองนั้นจะต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับปัญหาของ intolerability

นอกจากนั้นแล้วปัญหาของ seizure free period นั้นยังขึ้นอยู่กับสาเหตุของโรคลมชักด้วย ผู้ป่วยบางรายมี intermittent period of seizure remission แต่บางครั้งก็มี longer period remission ดังนั้นสมควรที่จะเป็นไปตามกฎ rule of three ก่อนที่จะบอกว่ายากันชักนั้นได้ผลหรือไม่ นั่นคือต้องรอนระยะเวลาานเท่ากับ 3 เท่าของ seizure free period (ก่อนที่จะเริ่มมี intervention หรือการรักษา) การตอบสนองต่อยากันชักนั้นเป็น dynamic process การที่ผู้ป่วยมี seizure frequency ที่เปลี่ยนแปลงไปไม่ว่าจะด้วยจากยาหรือไม่นั้นอาจจะบ่งบอกถึง underlying pathophysiology ของผู้ป่วยรายนั้น การที่เราประเมินว่าผู้ป่วยมี drug resistant ก็ไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยจะไม่มีโอกาสที่จะมี seizure free อีกเลย ผู้ป่วยยังมีโอกาสที่จะมี seizure free ได้จากยากันชักตัวอื่นหรือจากการรักษาด้วย neuro-stimulation, epilepsy surgery หรือการรักษาด้วยวิธีอื่น

วิทยาการได้ยกตัวอย่างของการศึกษาของทีมตัวเอง ในปี ค.ศ. 2001 ตีพิมพ์ใน Acta Neurol Scand 2001: 103:219-225 ที่ศึกษาในคนไข้ที่เป็นกลุ่ม drug resistant epilepsy ที่ไม่ตอบสนองต่อยาตัวแรก แต่ก็สามารถตอบสนองต่อการ adding AED ได้ โดยมีคนไข้กลุ่มหนึ่งที่กว่าจะมี seizure remission นั้นก็หลังจากมี active epilepsy ยาวนานถึง 15.7 +/-12.3 ปี และในกลุ่มนี้ ร้อยละ 33 ก็ยังมี seizure free ต่อเนื่องไปมากกว่า 6.1-5.3 ปี นอกจากนี้ยังมีการศึกษาจากที่อื่นๆ ก็ให้ผลไปในทางเดียวกันเช่นการศึกษาของ Shorvon ในปี ค.ศ. 2007 ตีพิมพ์ใน Ann Neurol 2007;62:375-381. ศึกษาในคนไข้ 155 คนที่มีการปรับ AED ถึง 265 ครั้ง (125 ครั้งเป็นการเพิ่มยา และ 140 ครั้งเป็นการเปลี่ยนยา) พบว่า ในระยะเวลาของการ follow up ที่ 1 ปี มีถึงร้อยละ 16 ที่สามารถเข้าสู่ ภาวะ remission ได้

อีกหนึ่งปัญหาที่น่าสนใจสำหรับโรคลมชักคือเรื่อง tolerability ซึ่ง F Gilliam ได้รายงานในแง่ของ quality of life (QOL) โดยพบว่า seizure frequency นั้นไม่สัมพันธ์กับ QOL ต่างจากปัญหาเรื่อง adverse event และเรื่อง depression ที่จะมีความสัมพันธ์กับ QOL

ในอดีตเมื่อย้อนกลับไปตั้งแต่ศตวรรษที่ 16 มีแพทย์ผู้รักษาในขณะนั้นก็พบว่าการรักษาด้วยยากันชักก็ต้องเป็นยาที่ขนาดถูกต้อง แต่ความรู้ในสมัยนั้นอาจจะไม่ดีในแง่ของ idiosyncratic reaction ซึ่งจะเกิดในช่วงแรกของการรักษา หรือช่วงหลังของการได้รับยาก็ได้เช่นกัน ซึ่งยากันชักตัวใหม่ในปัจจุบันที่กำลังประสบปัญหานี้คือ retigabine ซึ่งร้อยละ 6.3 ของผู้ได้รับยานี้ อาจมีสีของผิวหนังที่เปลี่ยนแปลงเมื่อเฝ้าติดตามไปนานถึงกว่า 4 ปี โดยในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับยา retigabine ที่ยาวนานต่อเนื่องกว่า 2 ปี โดยสีของผิวหนังจะเปลี่ยนไปเป็นสี blue รวมทั้งอาจมี retinal pigmentary ที่ผิดปกติได้ ปัจจุบันก็ไม่มีการใช้ยากันชักนี้แล้วในทางแถบยุโรป ดังนั้นยากันชักที่มี mechanism ใหม่ ๆ ที่ดีแต่ยังจำเป็นต้องเฝ้าระวัง adverse effect ต่อเนื่อง

Mechanism of action of AED

Mechanism of action อาจจะเป็นหนึ่งปัจจัยที่เป็นตัวแบ่งความแตกต่างของ AED กลุ่มเก่าหรือใหม่

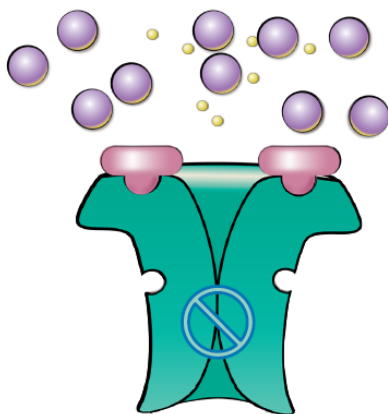
Mechanism of action of AED แบ่งใหญ่ๆได้เป็น

1. Pre-synaptic excitability and neurotransmitter release ซึ่งในกลุ่มนี้ยังแบ่งได้อีกเป็น
 - 1.1 Voltage-gated Na^+ channel ซึ่งยากันชักจะ ยับยั้ง Na^+ influx ได้แก่ carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine, lacosamide, eslicarbazepine เป็นต้น
 - 1.2 Voltage-gated K^+ channel ได้แก่ retigabine ซึ่งยานี้จะทำให้ channel activity ทำงานมากขึ้น มี K^+ efflux ทำให้ ลด excitability
 - 1.3 Voltage-gated Ca^{2+} channel ซึ่งยากันชักที่ inhibit ไม่ให้ Ca^{2+} influx เข้าเซลล์นั้น ได้แก่ pregabalin และ gabapentin
 - 1.4 SV2A ยากันชักที่ยับยั้งการ release neurotransmitter ในจุดนี้คือ levetiracetam
2. GABA system action
 - 2.1 GABA_A receptor ยาที่จะไปเพิ่ม receptor activity ได้แก่ benzodiazepine, barbiturates, felbamate, topiramate
 - 2.2 GABA transporter ยา tiagabine จะออกฤทธิ์โดยลดการนำ GABA ออกจาก บริเวณ synapse
 - 2.3 GABA transaminase ยา vigabatrin จะลดการทำลาย GABA ลง
3. Post-synaptic excitability ยากันชักที่ออกฤทธิ์ที่ post-synaptic excitability นั้นได้แก่ยากันชักตัวใหม่ ซึ่งใช้ในรูปแบบรับประทานคือ Perampone (PER) ส่วนยา ketamine ก็เป็นอีกยากันชักที่ออกฤทธิ์ที่จุดนี้ แต่ส่วนใหญ่เป็น emergency situation มากกว่า นอกจากนั้นยังมี felbamate ซึ่งมี weak affinity กับ NMDA receptors และ topiramate ที่ออกฤทธิ์ที่ AMPA และ kainate receptor (ยาทั้งสองมี primary mechanism ที่ voltage-gated Na^+ มากกว่า)

AMPA receptor นั้นเป็นหนึ่งในสามของ glutamate receptor ที่สำคัญ หากอยู่ในภาวะ active state เมื่อมี glutamate มาจับที่ AMPA receptor นี้ที่บริเวณ ligand-binding site ที่ outer membrane จะเกิด การเปิดของ receptor และทำให้ Na^+ และบางส่วนของ Ca^{2+} นั้น influx เข้าเซลล์ หากใช้ยากันชักที่เป็นกลุ่ม competitive antagonists แม้จะสามารถยับยั้งการจับของ glutamate ที่ ligand-binding site ได้แต่หาก glutamate เกิดมีปริมาณมาก ตัว glutamate เองจะสามารถมาแทนที่หรือ replace ที่ ligand-binding site นี้และทำให้ channel เปิดส่งผลให้เกิด Na^+ influx ได้อีกเช่นเดิม แต่ถ้าหากเลือกยากันชักที่เป็น non-competitive antagonists นั้น ตัวยาจะไปจับกับ non-competitive binding site และจะไม่สามารถแทนที่หรือ replace ได้แม้จะมี glutamate ในปริมาณมาก จะส่งผลทำให้ Na^+ ไม่สามารถ influx เข้าเซลล์ได้เลย (รูปที่ 1 และ 2)

Competitive antagonists may be displaced by high levels of glutamate

In the presence of a competitive antagonist



1. Glutamate cannot bind so cannot activate the receptor

BUT when glutamate levels are high...

2. Glutamate displaces the antagonist...

3. ...binds to the receptor and activates it, opening the channel and allowing Na^+ influx

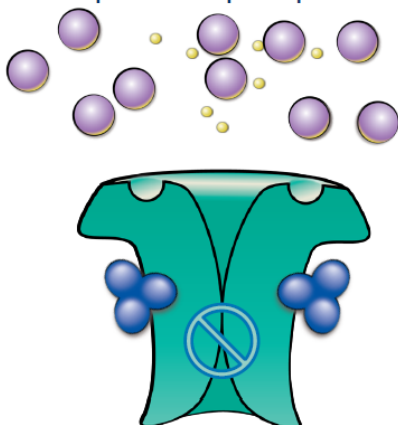


• Rang HP et al. In: Pharmacology. 1995.

รูปที่ 1 แสดง competitive antagonist drug ที่จับที่ glutamate receptor หาก glutamate มีมากพอ ก็ยังคงไปจับที่ receptor ได้อยู่ และ Na จะเข้าเซลล์ได้เช่นเดิม

Non-competitive antagonists should maintain activity even when glutamate levels are high

In the presence of perampanel¹



1. Glutamate binds but cannot activate the receptor¹

AND when glutamate levels are high...

2. ...non-competitive antagonist is not displaced by glutamate²

3. Receptor antagonism is maintained and the channel remains closed



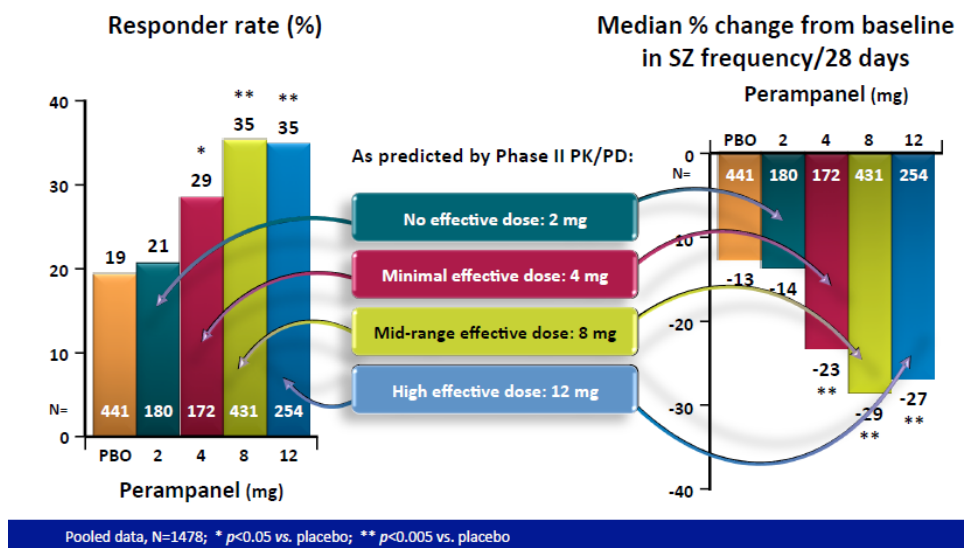
• ¹Hanada T et al. *Epilepsia* 2011;52:1331–1340; ²Kenakin T. *Molecular Interventions* 2004;4:222–229.

รูปที่ 2 แสดง perampanel จะจับที่ receptor ที่แม้ glutamate จะมีปริมาณมาก แต่ glutamate จะไม่สามารถไล่ที่ perampanel ได้ และ perampanel จะยังทำให้ channel นั้นปิดอย่างต่อเนื่อง

Summary of clinical trials of Perampanel

วิทยาการได้พูดถึง study design ของยาตัวนี้ ซึ่งเป็นการศึกษาจากผู้ป่วยในหลายภูมิภาคทั่วโลก (study 304, 305, 306) ซึ่งการศึกษาโดยรวมนั้นก็จะมีทั้งช่วง baseline titration และ maintenance period และมีการประเมิน efficacy endpoints (responder rate, median change in seizure frequency) และ safety endpoints ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ใหญ่ที่มี mean age ที่ 34-36 ปี และมีการวินิจฉัยเป็นโรคลมชักมาแล้วในระหว่าง 19-24 ปี โดยร้อยละ 85-89 ของคนไข้กลุ่มนี้ได้รับและกำลังใช้ยากันชักร่วมด้วยอยู่ถึง 2-3 ตัว (baseline AEDs นั้นมีทั้ง carbamazepine, lamotrigine, valproic acid, levetiracetam, topiramate, oxcarbazepine ซึ่งสัดส่วนของ baseline AEDs นั้นใกล้เคียงกัน) และมีความถี่ของการชักอยู่แล้วถึง 9-14 ครั้งในระยะเวลา 28 วัน จากการศึกษา โดยดูที่ responder rate และ reduction rate พบว่า การตอบสนองนั้นดีกับ dose ที่สูงคือ 8 และ 12 mg มากกว่า dose 2 และ 4 mg (รูปที่ 3)

Responder rate and reduction in seizure frequency



รูปที่ 3 แสดงขนาดของยา perampanel ที่มีผลต่อการลดความถี่ของอาการชัก

นอกจากนั้นถ้าพิจารณาตาม seizure type แล้วนั้นจะพบว่า secondary generalized tonic-clonic seizure ซึ่งเป็น seizure type ที่มีความสำคัญที่ตอบสนองต่อยาในสัดส่วนที่สูง (ที่ขนาด 8 mg และ 12 mg มี responder rate ถึงกว่าร้อยละ 50) ในแง่ของ reduction ของ seizure frequency รวมถึงมีสัดส่วนของ seizure free ที่สูงเช่นกัน เมื่อพิจารณาถึง responder rate กับยากันชักที่ใช้ concomitant ร่วมอยู่นั้นพบว่าหากมีการใช้ carbamazepine นั้นตัว responder rate นั้นอาจจะต่ำกว่าการใช้ร่วมกับยากันชักตัวอื่น สาเหตุอาจเป็นเพราะว่า carbamazepine นั้นเป็น enzyme inducer นั้นเอง

ในแง่ของ adverse side effect ของ perampanel นั้นได้แก่ dizziness, somnolence, fatigue, irritability และ ataxia ซึ่ง dizziness นั้นอาจเพิ่มขึ้น ถ้าใช้ในขนาดสูง 12 mg นอกจากนั้นหากพิจารณาถึง adverse effect ในแง่ของ cognition และ psychiatric effect นั้นพบว่าผู้ป่วยอาจมีปัญหา anxiety, aggression และ depression ได้และแปรผันตามขนาดของยา อย่างไรก็ตามต้องมีการศึกษาในเรื่องนี้ต่อไปเพราะพบว่าโดยทั่วไปแล้วหากผู้ป่วยมีปัญหา anxiety อยู่ก่อน แนวโน้มที่หากได้รับยาก็จะมีการตอบสนองที่มี aggression ได้ง่าย

ในการศึกษาแบบ extension study (307) พบว่า patient retention rate นั้นก็ค่อนข้างสูง กว่าร้อยละ 58 และจากการศึกษาแบบ extension นี้ พบมี dizziness เป็น adverse effect ที่พบได้บ่อยเช่นเดิม แต่เป็น mild symptom มากกว่า severe symptom โดยเฉพาะอย่างยิ่งในขนาดที่สูง การศึกษายังพบว่า dizziness, somnolence และ headache นั้น แม้จะพบได้บ่อยแต่อาการข้างเคียงต่างๆเหล่านี้จะค่อยๆลดลงเมื่อเวลาผ่านไป ผู้ป่วยบางรายรายงานว่าอาการ dizziness หายไปที่ประมาณ 2 เดือน วิทยากรแนะนำว่าส่วนใหญ่ประมาณ 50 วัน จะเป็น median time ที่อาการข้างเคียงต่างๆควรจะหายไป

นอกจากนั้นหากพิจารณาในแง่ของ body weight พบว่าอาจมีได้ทั้งน้ำหนักที่เพิ่มหรือลดไปจาก baseline ได้ ส่วน laboratory findings อื่นๆนั้นไม่พบค่าความผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนั้นมีการศึกษาที่เกี่ยวกับ cognition ที่เน้นเรื่อง power of attention หรือ quality of working memory หรือ speed of memory ยา perampanel ไม่มีความแตกต่างใน domain ต่างๆเหล่านี้เมื่อเทียบกับ placebo

Clinical experience in Salzburg

วิทยากรได้กล่าวถึงประสบการณ์การศึกษาเกี่ยวกับ perampanel ในสถาบันของตัวเองที่ประเทศออสเตรีย การศึกษาแรก นั้นดูผลของ add-on perampanel เป็นเวลา 1 ปี ในผู้ป่วย refractory partial seizure พบว่า responder rate ประมาณร้อยละ 53 ซึ่งใกล้เคียงการศึกษาแบบ clinical trial ที่กล่าวถึงช่วงแรก และ dizziness ก็พบได้บ่อยเช่นเดียวกัน จากนั้นคณะผู้วิจัยในทีมของวิทยากรก็ได้ศึกษาผู้ป่วย add-on perampanel ใน focal-onset epilepsy ที่นานขึ้นเป็น 2 year experience ซึ่งผลของการวิจัยนั้นยังไม่ได้ตีพิมพ์อย่างเป็นทางการแต่ข้อมูลพบว่า retention rate เท่ากับร้อยละ 59 มีทั้งกลุ่มที่มี seizure free และ seizure control (50% responder rate เท่ากับ 35% และ seizure free มากกว่า 3 เดือน เท่ากับ 27%) นอกจากนั้นก็มีกลุ่ม increased seizure frequency เช่นกันแต่มีจำนวนผู้ป่วยเป็นจำนวนน้อย ในแง่ของ adverse effect นั้นพบได้ถึงร้อยละ 46 และ dizziness ยังพบได้ถึงร้อยละ 32 (median dose ที่ 8 mg) แต่การศึกษาของทีมวิทยากรไม่พบความแตกต่างในแง่ adverse effect ระหว่างผู้ป่วยที่มีหรือไม่ยาในกลุ่ม enzyme inducer ที่ใช้ร่วมกัน

ในการศึกษาผลข้างเคียงของ perampanel นั้นหากเป็น dizziness นั้นค่อนข้างที่จะเข้าใจตรงกันได้โดยง่าย แต่เริ่มมีการรายงานผลข้างเคียงในแง่ของ fatigue ซึ่งในความเห็นส่วนตัวของวิทยากรนั้นกล่าวว่า fatigue ถ้ารายงานในโรคอื่นเช่น multiple sclerosis นั้นพบเป็น frequent symptom แต่ใน epilepsy นั้นแม้มีรายงานอยู่บ้างแต่การศึกษาที่อธิบายเรื่อง fatigue โดยตรงยังไม่ชัดเจน มีการศึกษาของ Leite Neves และคณะตีพิมพ์ใน Arq Neuropsychiatr 2013 พบว่า fatigue อาจมีความสัมพันธ์กับ underlying depression ดังนั้นในความเห็นของวิทยากรหากผู้ป่วยรายงานเรื่องมีอาการของ fatigue นั้นให้เฝ้าติดตามดูอาการว่าจะค่อยๆหายไป 2 เดือนหรือไม่ อย่างไรก็ตาม fatigue ที่จะเป็นสาเหตุให้ต้อง withdrawal perampanel ออกจากการรักษา นั้นจะค่อนข้างน้อย และขณะนี้ยังไม่ทราบถึง mechanisms หรือตัว predictor ของ fatigue ข้อปฏิบัติของทีมผู้ทำการศึกษากลุ่มผู้ป่วยรายงานเรื่องผลข้างเคียง จะมีการแนะนำให้ลด dose ของ perampanel ที่ละ 2 mg พบว่าผลข้างเคียงจะลดลง และจะแนะนำให้รับประทานยา perampanel ก่อนนอนจริงๆดีกว่ารับประทานเมื่อจะถึงเวลาเข้านอน เพราะในผู้ป่วยบางคนอาจจะยังมีกิจกรรมต่างๆตามมาได้อยู่แม้จะเป็นช่วงเวลาเข้านอนแล้วก็ตาม

การศึกษาของทีมวิทยากรในการติดตามเป็นระยะเวลา 2 ปี พบว่าร้อยละ 41 ของผู้ป่วยนั้นจะหยุดรับประทาน perampanel โดยสาเหตุอาจมาจากผลข้างเคียงของยาเอง หรือจากการไม่ตอบสนองต่อยา หรือสาเหตุอื่นๆ

มีข้อมูลสำคัญที่เพิ่มเติมขึ้นมาระหว่างการศึกษานี้จากการศึกษาของทีมนักวิจัยที่พบว่า perampanel นั้นสามารถใช้ได้ดีในผู้ป่วยสูงอายุสามารถพบ seizure free ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปีเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปี นอกจากนั้นแล้ว dizziness หรือ vertigo นั้นพบมีรายงานที่น้อยกว่าในผู้ป่วยสูงอายุอย่างชัดเจน ดังนั้นจึงสามารถใช้ได้ดี (รูปที่ 4)

Perampanel in the elderly

Adverse event, n (%)	Elderly (>60 years) (n=20)	Adult (<60 years) (n=65)
All	7 (35.0)	36 (55.4)
Vertigo	3 (15.0)	26 (40.0)
Nausea	0 (0.0)	5 (7.7)
Fatigue	4 (20.0)	3 (4.6)
Cognitive effects	1 (5.0)	3 (4.6)
Psychiatric effects	1 (5.0)	6 (9.2)
Speech effects	0 (0.0)	5 (7.7)
Gait effects	1 (5.0)	1 (1.5)

Granbichler C, Rohrer A, Trinka E et al. American Epilepsy Society Poster 2014

รูปที่ 4 แสดงผลข้างเคียงของ perampanel ในผู้ป่วยสูงอายุ

โดยสรุปจากการศึกษาของนักวิจัย และข้อมูลที่สำคัญของยา perampanel คือ

- Perampanel นั้นสามารถช่วยเรื่องการควบคุมอาการชักมี responder rate ที่ประมาณร้อยละ 35
- Treatment response นั้นเริ่มที่ low doses (median 6 mg) การให้ยาในขนาดที่สูงจะพิจารณาในกรณีในยาอื่นที่เป็น enzyme inducer ร่วมด้วย
- Adverse effect ที่พบบ่อยคือ dizziness ที่ร้อยละ 32 และเป็น mild symptom มากกว่า
- การลด dose ของยา จะลด adverse effect ได้ถึงร้อยละ 94
- เพื่อช่วยให้มี adverse effect ที่น้อยควรจะได้รับประทานยาขณะที่กำลังจะนอนจริงๆ และเป็นยาที่ใช้ในแบบ one daily dose ได้
- Seizure control จะดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญหากไม่ได้รับยากันชักในกลุ่ม enzyme inducer ร่วมกัน
- ในแง่ adverse effect นั้น ไม่มีความแตกต่างอย่างมี นัยสำคัญระหว่างการได้รับหรือไม่ได้รับยากกลุ่ม enzyme inducer ร่วมด้วย
- ข้อมูลในขณะนี้ Perampanel จะไม่ aggravate seizure type อื่นๆ

Tailoring therapy to optimize care for Epilepsy

บรรยายโดย Prof. Tim Wehner

จาก National Hospital for Neurology and Neurosurgery London, UK

ในงานประชุมวิชาการประจำปีสมาคมโรคสมองแห่งประเทศไทย เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2558

เรียบเรียงโดย พ.ญ.ศศิวิมล โมะขุนทด

สถาบันประสาท เชียงใหม่

วิทยากรได้กล่าวโดยทั่วไปเกี่ยวกับโรคลมชักได้ อันได้แก่อัตราการตายและโรคที่พบร่วมในผู้ป่วยโรคลมชัก การศึกษาของ Seena Fazel¹ พบว่าผู้ป่วยโรคลมชักมีอัตราการเสียชีวิตมากกว่า 10 เท่าของประชากรทั่วไปซึ่งเกิดจากสาเหตุโดยตรงจากโรคลมชักและสาเหตุภายนอกอื่นร่วม ผู้ป่วยโรคลมชักยังมีโอกาสเกิดโรคจิตประสาทเช่นโรคซึมเศร้า การติดเหล้า การใช้สารเสพติดมากขึ้น 3-5 เท่า และโรคจิตประสาทที่เกิดในผู้ป่วยโรคลมชักมักเป็นสาเหตุภายนอกที่เพิ่มอัตราการเสียชีวิต ผู้ป่วยโรคลมชักมีโรคเบาหวานชนิดที่ 1 (DM type I) ร่วมด้วยเพิ่มขึ้น 10 เท่าและผู้ป่วยโรคลมชักที่ตั้งครรภ์มีโอกาสเสียชีวิตสูงขึ้น 10 เท่า ซึ่งเกิดจากภาวะแทรกซ้อนในระหว่างตั้งครรภ์เช่นภาวะครรภ์เป็นพิษ และปัจจัยเสี่ยงระหว่างคลอดเช่นการผ่าตัด

ดังนั้นการพิจารณาการรักษาโรคลมชักนั้นต้องดูองค์ประกอบโดยรวมหลายอย่างเพื่อประกอบการตัดสินใจในการรักษาได้แก่การพิจารณาถึงผลกระทบโดยรวมต่อผู้ป่วยซึ่งประเมินโดยใช้เครื่องมืออย่างง่ายจากการศึกษาของ Fisher² ที่เรียกว่า PIES (Personal Impact of Epilepsy Scale) เป็นวิธีการศึกษาถึงผลกระทบของโรคลมชักต่อผู้ป่วยโดยพิจารณาจากปัจจัย 4 อย่างได้แก่ โรคลมชัก ผลจากยากันชัก ผลจากโรคร่วมและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโดยให้ผู้ป่วยตอบแบบสอบถามจำนวน 152 ข้อที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยทั้ง 4 ด้าน นอกจากนี้ปัจจัยที่สำคัญที่ต้องพิจารณาเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยากันชักคือการดื้อต่อยากันชัก (Pharmacoresistance) ซึ่งสามารถคาดคะเนจาก 2 ปัจจัยคือปัจจัยที่

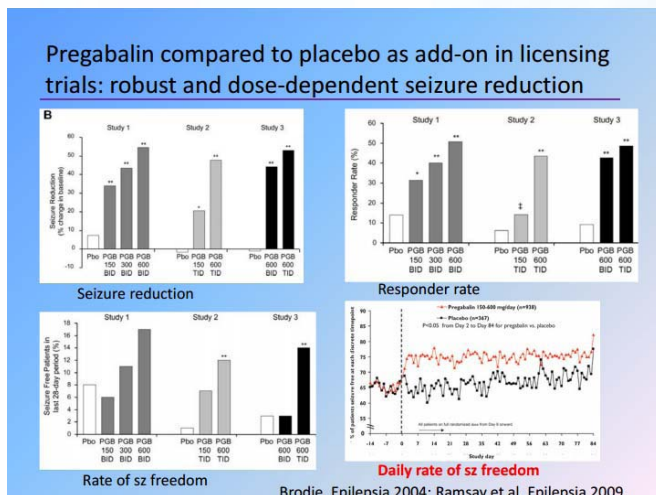
แก้ไขไม่ได้เช่น ชนิดของอาการชัก สาเหตุของโรคลมชัก ประวัติครอบครัว จำนวนครั้งของการชักก่อนการรักษา ลักษณะคลื่นไฟฟ้าสมองที่ผิดปกติ การไม่ตอบสนองต่อยากันชักตั้งแต่เริ่มรักษา การเกิดภาวะชักต่อเนื่องและปัจจัยที่แก้ไขได้เช่น ขนาดของยากันชัก การรักษาอย่างสม่ำเสมอ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมของผู้ป่วย

Personal Impact of Epilepsy Scale		
Category "Seizures"	Category "Side effects"	Category "Comorbidities"
1 Seizure recency	10 Nr of medications	17 Depression
2 Severe seizure recency	11 Anger / aggression	18 Anxiety
3 Seizure severity	12 confusion / memory	19 Thinking / memory
4 Seizures with lost awareness	13 Physical problems	20 Work / school problems
5 Seizures bothersome	14 Tiredness	21 Social limits
6 Seizure warning	15 Sleep	22 Transportation limits
7 postictal symptoms	16 Headache	23 Fear
8 Seizure related injuries		24 Cost
9 Seizure clusters		
25 Overall quality of life		
• tool to quantify the impact of epilepsy longitudinally		
• may help direct treatment decisions, especially in clinical settings with little time		
• "the stroke scale for epilepsy"?		

เนื่องจากผู้ป่วยโรคลมชักนั้นมีโรคทางจิตประสาทร่วมได้มากกว่าคนทั่วไปโดยเฉพาะโรคซึมเศร้าซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 8-48 โรควิตกกังวลร้อยละ 3- 50 โรคจิตชนิดอื่นๆ เช่น โรคประสาทสองขั้ว โรคไม่หยุดนิ่งประมาณร้อยละ 8 ตามลำดับ³ ซึ่งจากการศึกษาของ Gilliam⁴ พบว่าโรคซึมเศร้าเป็นปัจจัยหลักที่สำคัญมากกว่าจำนวนการชักในการบ่งบอกโอกาสการดื้อต่อยากันชัก ดังนั้นในการพิจารณายากันชักจึงควรให้ความสนใจเรื่องชนิดของยากันชักที่มีผลต่อภาวะจิตและอารมณ์ของผู้ป่วย

การพิจารณาการใช้ยากันชัก Pregabalin (PGB)

ยา PGB มีโครงสร้างคล้ายกับ GABA แต่ออกฤทธิ์ที่ voltage gated calcium channels โดยยับยั้งการหลั่งสาร glutamate อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของยาที่ตับ ยาถูกขับออกทางไตมากกว่า 98 % ในรูปแบบเดิม ไม่มีการจับตัวกับโปรตีนในเลือดและไม่มีปฏิกิริยากับยาตัวอื่น รวมทั้งยากุมกำเนิด และไม่ปฏิกิริยากับยากันชักตัวอื่นๆ เช่น carbamazepine, lamotrigine, phenytoin, topiramate และ sodium valproate จากการศึกษาของ Brodie และ Ramsay พบว่า PGB เมื่อเทียบกับยาหลอก ตัว PGB สามารถลดจำนวนครั้งของการชัก เพิ่มการตอบสนองต่อการใช้ยากันชัก เพิ่มอัตราการหยุดชัก และ อัตราการหยุดชักเฉลี่ยในแต่ละวันลดลง



ผลข้างเคียงของยาได้แก่ dizziness, somnolence, ataxia, asthenia weight gain, accidental injury, headache, amblyopia, diplopia, tremor และ thinking abnormal

Side effects in licensing trials

Adverse event	Frequency (%)		Withdrawals due to event (%)	
	Pregabalin (n = 758)	Placebo (n = 294)	Pregabalin (n = 758)	Placebo (n = 294)
Dizziness	28.9*	10.5	5.3	0.3
Somnolence	20.8*	10.9	3.3	0.0
Ataxia	13.2*	4.1	3.0	0.3
Asthenia	11.2	8.2	1.8	0.3
Weight gain	10.4*	1.4	0.4	0.0
Accidental injury	9.9*	5.4	0.9	0.0
Headache	9.1	11.6	1.2	0.0
Amblyopia	9.0*	4.4	1.6	0.0
Diplopia (blurred vision)	8.4*	3.7	1.6	0.7
Tremor	7.5*	3.7	1.5	0.0
Thinking abnormal (difficulty concentrating)	7.0*	2.0	1.3	0.0

Some patients reported >1 adverse event.

*Significantly different from placebo.

French et al, Neurology 2003
Arroyo et al, 2004
Beydoun et al, 2005
Elger et al, 2003

ประสิทธิภาพของการใช้ยา PGB ในคนเอเชียพบว่า จากการศึกษาของ Lee⁵ ประเทศเกาหลี ผู้ป่วยโรคลมชัก เฉพาะส่วน (focal epilepsy) ที่ได้รับยากันชักสามชนิด รวมทั้ง PGB นั้น ร้อยละ 46 ตอบสนองต่อยาได้ดี ผู้ป่วย จำนวน 7 ใน 173 คนที่ขอหยุดยาและ 19 คนขอลดขนาด ยาเนื่องจากไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ แม้ผลข้างเคียงที่พบจะเป็นชนิดที่ไม่รุนแรงเช่น วิงเวียนศีรษะ ง่วงนอนและน้ำหนักเพิ่ม

การศึกษาการใช้ยา PGB ในประเทศอื่นๆ เช่นการศึกษาของ Carreno ประเทศสเปน⁶ พบว่าภายหลังการใช้ยาครบหนึ่งปีผู้ป่วยร้อยละ 40 ตอบสนองต่อยา ร้อยละ 6 ผู้ป่วยหยุดชักและร้อยละ 4 จำนวนชักลดลง ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือน้ำหนักเพิ่มร้อยละ 10 วิงเวียน ร้อยละ 20 และชาบวมร้อยละ 10 แต่ไม่พบผลข้างเคียงในด้านพุทธรูปัญญา (cognitive) อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยร้อยละ 40 ที่ขอหยุดยาเนื่องจาก ที่ใช้ยาแล้วไม่ได้ประสิทธิผล ร้อยละ 16 ทนผลข้างเคียงของยาไม่ได้ ร้อยละ 15 และร้อยละ 9 อาการชักแย่ลง

การศึกษาในประเทศอังกฤษ^{7,8} พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 30 ตอบสนองต่อยา ร้อยละ 10 ความวิตกกังวลลดลง ร้อยละ 4 จำนวนครั้งของการชักลดลง ผลข้างเคียงได้แก่น้ำหนักเพิ่มพบร้อยละ 10 วิงเวียน ร้อยละ 15 และง่วงซึม ร้อยละ 17 ผู้ป่วยร้อยละ 45 ที่ขอหยุดยาเนื่องจากยา ไม่ได้ประสิทธิผลและทนต่อผลข้างเคียงของยาไม่ได้ร้อยละ 30 และร้อยละ 15 ตามลำดับ จากการศึกษาของ Wehner⁹ ในประเทศอังกฤษพบว่าผู้ป่วยเพศหญิงจะสามารถใช้ยานานกว่าเพศชาย อาจเป็นเพราะขนาดยาที่ใช้น้อยกว่าสาเหตุที่ทำให้หยุดยาเป็นจากผลต่อระบบประสาทและ น้ำหนักที่เพิ่มขึ้น

การใช้ยา PGB เปรียบเทียบกับยากันชักตัวอื่นในการรักษาผู้ป่วยที่ดื้อต่อยากันชัก จากการศึกษาของ Baulac¹⁰ พบว่า PGB มีประสิทธิภาพในการลดจำนวนครั้งของการชักได้มากกว่าเมื่อเทียบกับ lamotrigine การศึกษาของ Zaccara¹¹ เมื่อเปรียบเทียบ PGB กับ levetiracetam ในการรักษาผู้ป่วยที่ดื้อต่อยากันชักพบว่า การตอบสนองต่อยาไม่แตกต่างกัน แต่ผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ levetiracetam จะมีโอกาสหยุดชักได้มากกว่า

การศึกษาของ Kwan¹² เปรียบเทียบ PGB ในการรักษาการชักเฉพาะส่วนครั้งแรก (first onset focal epilepsy) นั้นพบว่า PGB ประสิทธิภาพด้อยกว่า lamotrigine แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ French¹³ พบว่าในผู้ป่วยที่ไม่สามารถคุมชักได้ด้วยยาหนึ่งหรือสองตัวนั้นหากได้รับ PGB ขนาด 600 mg เสริม จะสามารถควบคุมอาการชักได้ดีขึ้นอย่างมากเทียบกับยา PGB ขนาด 150 mg

ยา PGB สามารถใช้ในเด็กอายุตั้งแต่ 1 เดือนถึง 6 ปี ขนาดที่ให้คือ 15mg/kg/day ในเด็กที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กิโลกรัม ซึ่งจะเท่ากับขนาด 600 mg ในผู้ใหญ่ ส่วนหญิงตั้งครรภ์นั้นมีรายงาน 1 รายในจำนวน 30 รายที่เกิด fetal malformation จากการใช้ pregabalin monotherapy

ยา PGB มีผลต่อฤทธิ์ปัญญาน้อยกว่าร้อยละ 5 นอกจากนี้ยังช่วยในเรื่องการหลับอีกด้วย

สรุป ปัจจัยที่มีผลต่อการดื้อต่อยาชักที่สามารถแก้ไขได้มีเพียงไม่กี่อย่าง รวมถึงการเข้มงวดเรื่องการใช้ยา และการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมของผู้ป่วย ยา PGB เป็นที่มีประสิทธิภาพเมื่อเปรียบเทียบกับยา lamotrigine และ levetiracetam ในการใช้เป็นยาเสริมกรณีผู้ป่วยชักเฉพาะส่วนเกิดการดื้อต่อยาชัก ยา PGB มีคุณสมบัติที่ดี ใช้ง่าย เพียงแต่มีผลข้างเคียงที่ ง่วง วิงเวียน และน้ำหนักเพิ่ม ซึ่งพบบ่อยในผู้หญิงอย่างไรก็ตามยาตัวนี้สามารถความวิตกกังวลในผู้ป่วยโรคลมชักได้ ส่วนการใช้ยาเป็น monotherapy และ การใช้ยาในเด็กยังต้องรอข้อมูลการศึกษาต่อไป

Reference

1. Seenaa Fazel et al. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet* 2013;382: 1646-54
2. Fisher et al. The personal Impact of epilepsy Scale. *Epilepsy Behav.* 2015 Jan;42:140-6.
3. Bazil CW. Comprehensive care of the epilepsy patient--control, comorbidity, and cost. *Epilepsia.* 2004;45 Suppl 6:3-12
4. Gilliam et al. Optimizing epilepsy management: seizure control, reduction, tolerability, and co-morbidities. Introduction. *Neurology.* 2002 Apr 23;58(8 Suppl 5):S1
5. Lee et al. Pregabalin add-on therapy using a flexible, optimized dose schedule in refractory partial epilepsies: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Epilepsia* 2009; Mar;50(3):464-74. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01954.x. Epub 2009 Feb 13
6. Carreno et al, S. Pregabalin as add-on therapy for refractory partial seizures in every day clinical practice. *Seizure* 2007 Dec; 16(8):709-12. Epub 2007 Jun 28.
7. Valentin et al. Pregabalin as adjunctive therapy for partial epilepsy: an audit study in 96 patients from the South East of England . *Seizure.*2009 Jul;18(6):450-2
8. Brandt et al. Retention rate of pregabalin in drug-resistant epilepsy: 1-year follow-up, single-centre observation in 105 consecutive, adult patients. *Seizure* 2009 Nov;18(9):634-8
9. Wehner et al, Long term retention of retigabine in a cohort of people with drug resistant epilepsy. *Seizure* 2014 ,Nov; 23 (10):878-81
10. Baulac M et al. A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Res.* 2010 Sep;91(1):10-9
11. Zaccara et al. Efficacy and safety of pregabalin versus levetiracetam as adjunctive therapy in patients with partial seizures: a randomized, double-blind, noninferiority trial. *Epilepsis* 2014 Jul; 55(7):1048-57
12. Kwan et al. Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial. *Lancet Neurology* 2011 Oct;10(10):881-90
13. French et al. Pregabalin monotherapy in patients with partial-onset seizures: a historical-controlled trial. *Neurology* 2014 Feb 18;82(7):590-7

AEDs Polytherapy Rationale and Evidence of Long-term Retention

บรรยายโดย Prof. Byung-In Lee จาก Yonsei University, Seoul, KOREA

ในงานประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมโรคสมองชักแห่งประเทศไทย เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2558

เรียบเรียงโดย พญ.อากาศรี ลุสวัสดิ์

สถาบันประสาทวิทยา กทม.

Prof. Byung-In Lee ได้ให้ความรู้เกี่ยวกับแนวคิดการใช้ยาแบบ monotherapy และ polytherapy โดยมีหลักฐานทางวิชาการมากมายที่สนับสนุนในอดีตและปัจจุบันในหัวข้อดังนี้

Rational Polytherapy

1. Mode of AEDs Therapy
2. Comparative Trials of “Monotherapy” vs “Polytherapy”
3. Rational Approach for Polytherapy
4. When is the ideal “Timing of Polytherapy”?

Evidence of Long-term Retention

1. Monotherapy
2. Add-on Therapy

1. Mode of AEDs Therapy

เหตุผลของการเลือกวิธีการใช้ยากันชัก 2 แบบที่ต่างกัน

- ในกรณี Monotherapy คือ การให้ยาตัวใดตัวหนึ่งในขนาดเต็มที่สามารถคุมชักได้ดีขึ้นและมีผลข้างเคียงน้อยกว่า
- ในกรณี Polytherapy คือ การให้ยากันชักมากกว่าหนึ่งตัว โดยให้ยาแต่ละตัวในขนาดที่น้อยลงเพื่อให้คุมชักได้ดีขึ้นและมีผลข้างเคียงน้อยกว่า

พัฒนาการของการวิธีการใช้ยาแบบ monotherapy

ในการศึกษาของ Schmidt D ในปี ค.ศ. 1982 และ 1983 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา 2 ตัวร่วมกัน เทียบกับผู้ป่วยที่ได้เปลี่ยนยากลับไปเป็นใช้ยาตัวเดียว ผลการรักษาของอาการชักไม่แตกต่างกัน (37 vs 36%) ในกลุ่มที่สองหลังจากเปลี่ยนยาเป็นตัวเดียวจำนวนผลข้างเคียงลดลงจำนวนผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงไม่เปลี่ยนแปลง และในการศึกษาของ Schmidt และ Richer ในปี ค.ศ. 1986 พบว่าผู้ป่วยโรคสมองชักรักษาจำนวน 59 รายที่ได้รับยากันชักเปลี่ยนเป็นแบบ monotherapy มีอาการชักลดลง (>75%) จำนวน 19 คน (31%) และมีจำนวนผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงลดลง 16 ราย (27%)

การให้ยากันชักแบบ monotherapy

ในขนาดยาที่เหมาะสมมีประโยชน์คือ

- โอกาสที่จะมีผลข้างเคียงน้อยกว่า
- สามารถหลีกเลี่ยงผลปฏิกิริยาต่อกันของยา ซึ่งมีโอกาสทำให้เกิดผลข้างเคียงหรือทำให้อาการชักเลวลงได้
- ทำให้สามารถประเมินผลการตอบสนองต่อยาแต่ละชนิดได้ชัดเจน การกินยาง่าย โอกาสขาดยาน้อยกว่าและราคาถูกกว่า
- การให้ยาตัวใหม่แบบ monotherapy (alternative monotherapy) ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา monotherapy ยังมีประสิทธิภาพดี และผู้ป่วยยังชอบมากกว่าการให้ยาหลายชนิดร่วมกัน (polytherapy)

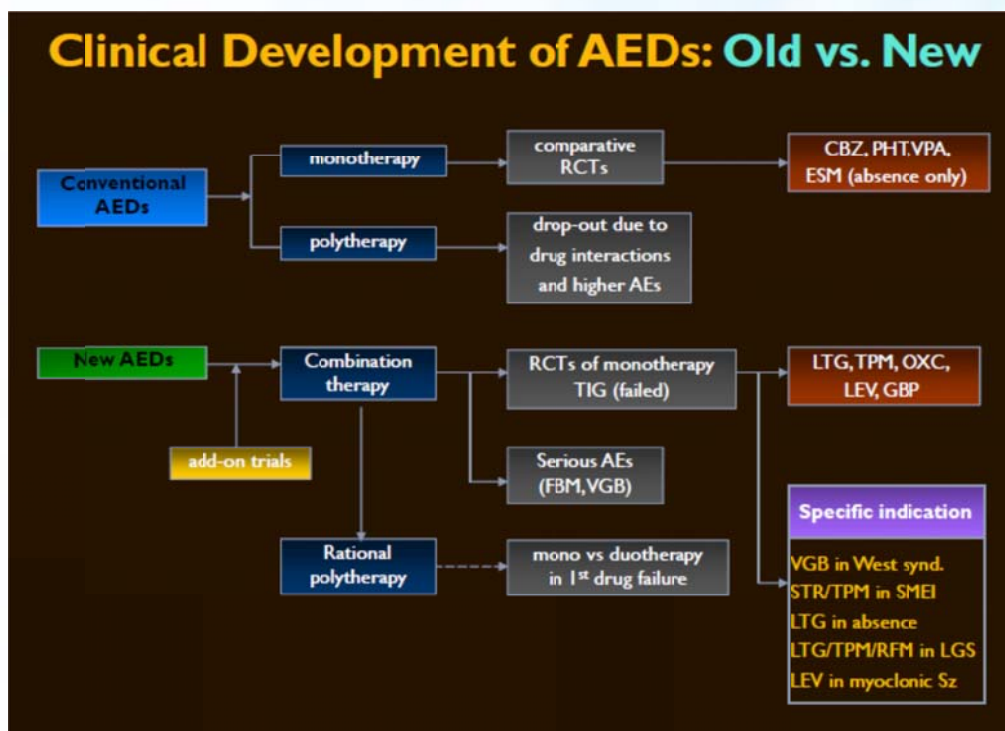
- การให้ยา monotherapy ในขนาดของยาที่ทนได้ ควรจะใช้มากกว่า polytherapy แม้แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา
- ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่จำเป็นต้องใช้ polytherapy

การเกิดขึ้นของการใช้ยาแบบ polytherapy

เนื่องจากการพัฒนาของยากันชักชนิดใหม่ในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมาทำให้เกิดการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบการรักษาด้วยยากลุ่มใหม่เทียบกับกลุ่มเก่ามากขึ้น แสดงดังภาพ

ในสมัยที่มีแต่ conventional AEDs การทำการศึกษาด้วยวิธี (randomized controlled trial : RCT) พบว่าในกลุ่ม monotherapy ได้ผลการรักษาดี ในขณะที่ polytherapy ได้ผลการรักษาไม่แตกต่าง แต่มีผลข้างเคียงและผลปฏิกิริยาต่อกันของยาสูงกว่ามาก

หลังจากมียาใหม่พบว่าการนำเข้ามาศึกษาเริ่มต้นจากการให้ยาแบบ combine เพื่อดูผลการรักษาของยาและปรับใช้แบบ monotherapy พบว่าผลการรักษา monotherapy ได้ผลในบางชนิด (Levetiracetam : LEV, Topiramate: TPM, Lamotrigine: LTG เป็นต้น) แต่ในบางชนิดไม่ได้ผลใน monotherapy (Tiagabine) บางชนิดมีผลข้างเคียงรุนแรง (Felbamate: FBM, Vigabatrin: VGB) และ มียาบางชนิดได้ผลเฉพาะกับโรคลมชักบางชนิด เช่น VGB กับ West syndrome เป็นต้น ด้วยเหตุนี้จึงทำให้เกิดแนวคิดของการให้ยาร่วมกัน (combined therapy -> polytherapy)



แนวคิดของ Total drug load

ในการศึกษาของ Lammers และ คณะ ในปี ค.ศ.1995 ได้กล่าวถึง Total drug load (TDL) คือ อัตราส่วนของ ขนาดยากันชักที่แพทย์สั่งให้ต่อวัน (prescribed daily dose : PDD) เทียบกับ ปริมาณยากันชักที่ถูกกำหนดไว้ต่อวันตามแนวทางของ องค์การอนามัยโลก (defined daily dose :DDD) และติดตามผลข้างเคียงของยาต่อระบบประสาท (neurotoxicity index) และต่อระบบต่างๆ (systemic toxicity index) โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามปริมาณ TDL พบว่า

- กลุ่มที่ได้รับ TDL < 2 g/day เป็น monotherapy 169 ราย และ polytherapy 120 ราย ไม่พบผลข้างเคียง (AE index) ที่แตกต่างกัน
- TDL > 2 g/day เป็น polytherapy 134 ราย พบผลข้างเคียง 70-100%
- ขณะที่ในกลุ่มที่ได้รับ TDL > 4g/day ทุกรายพบผลข้างเคียง

สรุป

อุบัติการณ์ของผลข้างเคียงในผู้ป่วยที่ได้รับ polytherapy สูงสัมพันธ์กับการได้รับ TDL สูง

ผู้ป่วยที่ได้รับ polytherapy อาจจะทนต่อ TDL ได้สูงกว่า monotherapy (เพราะ ผู้ป่วยที่ได้รับ monotherapy ไม่สามารถทนได้เมื่อ TDL > 2g/d)

ในการศึกษาของ Kwan P และ คณะในปีค.ศ. 2001 เพื่อดูผลการรักษาโรคลมชักด้วยยากันชักตัวแรกในผู้ป่วยชักใหม่ 470 รายที่รักษาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1984 โดยดูที่ผลการหยุดชัก และผลข้างเคียงที่ผู้ป่วยทนได้ พบว่า 47% ของผู้ป่วยสามารถหยุดชักอย่างน้อย 1 ปีได้ด้วยยาชนิดแรก และ ส่วนใหญ่ > 90% ของผู้ป่วยใช้ขนาดยาระดับปานกลาง (CBZ 800 mg, VPA 1500 mg, LTG 300 mg ส่วนผู้ป่วยที่ทนผลข้างเคียงของยาไม่ได้ (tolerability dose) มักจะเป็นขนาดยาที่ต่ำกว่าขนาดที่ใช้ในผู้ป่วยที่สามารถคุมชักได้ ทำให้ต้องเปลี่ยนยา โดย CBZ มีอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงจนต้องเปลี่ยนยาสูงกว่ายา VPA และ LTG (27% vs 13% vs 10% ตามลำดับ) ทำให้พบว่าเมื่ออัตราการหยุดชั้น้อยกว่า ดังนั้นการใช้ยากันชักเพื่อคุมชักได้มีประสิทธิภาพ จึงพิจารณาจาก tolerability เป็นสำคัญ

Seizure Free Rate in Newly Diagnosed Epilepsy by Titration to Maximum Tolerated Dose (Modified from Deckers et al., Epilepsy Res, 2003)									
Author	AEDs	Low (mg/day)	SFR (%)	Average (mg/day)	SFR (%)	High (mg/day)	SFR (%)	max. tolerated (mg/day)	SFR (%)
*	CBZ	200-300	4.3	400-600	30.8	700-800	3.8	900-1600	2.8
*	VPA	200-500	7.9	600-1000	36.5	1100-1500	7.8	1600-2500	4.9
*	LTG	50-100	12.9	125-200	38.6	225-300	6.4	325-600	3.8
**	LTG	100	3.9	15	50.9	200	14.7	300	6.9
**	GBP	1200	3.5	1800	56.3	2400	13.2	3600	2.8
***	TPM	50	39.0	50-100	10	100-200	0	200-500	10
All AEDs		Low	11.9	Average	37.2	High	7.7	maximum	5.2

* Kwan and Brodie (2001), ** Brodie et al (2002), *** Chadwick et al (1999)

* most patients (80%) benefit from low to average dose
- SFR by max. dose exposure is < 10%
- all patients exposed to max. dose had dose-related AEs

จากตารางเป็นการรวบรวมการศึกษาของการใช้ยาในผู้ป่วยโรคลมชักใหม่โดยพิจารณาอัตราการหยุดชักในการปรับขนาดยาจนถึงระดับ tolerated dose (ดัดแปลงจาก Deckers และ คณะ Epilepsy Res, 2003) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักและหยุดชักได้ส่วนใหญ่รับยาในขนาดปานกลาง และมีบางชนิดสามารถเพิ่มขนาดยาได้สูงจน max tolerated dose แต่อัตราการหยุดชักเพิ่มขึ้นได้อีกไม่มาก และ ในการศึกษาอื่นๆ พบว่า มีเพียง 1 ใน 4 ของผู้ป่วยโรคลมชักใหม่ และ 1 ใน 10 ของผู้ป่วยโรคลมชักรักษายากเท่านั้นที่จะมีโอกาสลดอาการชักได้มากกว่า 50% ถ้าใช้ยาใน max tolerated dose. ดังนั้นควรรู้ข้อจำกัดของการใช้ maximum dose titration แล้วตามด้วยการลดยาไม่ได้มีประโยชน์เพิ่มเติมชัดเจน และ ควรจะหลีกเลี่ยงการให้ยาเกินขนาดและอาจมีความเสี่ยงมากกว่าด้วย

สรุป ยากันชักตัวใหม่สามารถรักษาโรคลมชักที่รักษายากได้มีประสิทธิภาพโดยอาจให้เพียงชนิดเดียวหรือให้ร่วมกับชนิดอื่นอีก โดยมีอัตราการหยุดชักเพิ่มอีกประมาณ 6% (LEV และ TPM มากกว่ายากันชักชนิดอื่นๆ) และ อัตราการลดชักมากกว่า 50% เพิ่มขึ้นอีกประมาณ 20% ส่วน Tolerability ของการให้ยากันชักสัมพันธ์กับ Total drug load (TDL) มากกว่าจำนวนชนิดของยากันชัก และ ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลายชนิดร่วมกันอาจทนยาได้ใน TDL ที่สูงกว่า การลองให้ยาในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้อาจจะมีโอกาสน้อยที่จะทำให้หยุดชัก (ประมาณ 5%) ซึ่งต้องเสี่ยงกับผลข้างเคียงที่เป็นพิษต่อระบบประสาท

2. เปรียบเทียบการศึกษาของ monotherapy และ polytherapy

(1) ในผู้ป่วยโรคลมชักใหม่

ในการศึกษาของ Deckers และ คณะ ปีค.ศ.2001 แบบ double blinded randomized controlled trial (DBRCT) ในผู้ป่วยโรคลมชักใหม่ ระหว่าง CBZ 400mg และ CBZ 200mg + VPA 300mg จำนวน 125 ราย พบว่าไม่มีความแตกต่างใน ประสิทธิภาพ ผลข้างเคียง และ คุณภาพชีวิต โดยอัตราการเข้าร่วมในการศึกษาครบในกลุ่ม Mono : Poly , 61%: 70% (p=0.16) ตามลำดับ อัตราการถอนตัวเนื่องจากผลข้างเคียงของยา ในกลุ่ม Mono : Poly , 22%:14% (p=0.15)

สรุป ไม่มีความแตกต่างของการให้ยา ระหว่าง CBZ และ CBZ+VPA ที่ระดับ equivalent TDL (PDD/DDD) แต่ผู้วิจัยให้ข้อสังเกตว่า มี tolerability ของ CBZ +VPA มากกว่าหรือไม่

(2) ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ใช้ยาแล้วยังคุมไม่ได้

ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยากันชักตัวแรก ในการศึกษาของ Beghi และคณะในปี ค.ศ.2003 (Epilepsy Res 2003; 57:1-13) แบบ open randomized trial โดยแบ่งเป็นกลุ่ม alternative monotherapy 76 ราย และ polytherapy 81 ราย พบว่า

- ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผลการรักษา อัตราการหยุดชักอย่างน้อย 1 ปี (SFR) อัตราการคงอยู่ในการศึกษา (retention rate) และผลข้างเคียง (AE: incidence)
- ผู้วิจัยให้ข้อเสนอแนะว่าควรมีการศึกษาต่อไปว่าการใช้ยาสองชนิดร่วมกันจะมีฤทธิ์เสริมกันหรือไม่ (synergistic effect) หรือ ฤทธิ์เฉพาะเจาะจงหรือไม่ (specific effect)

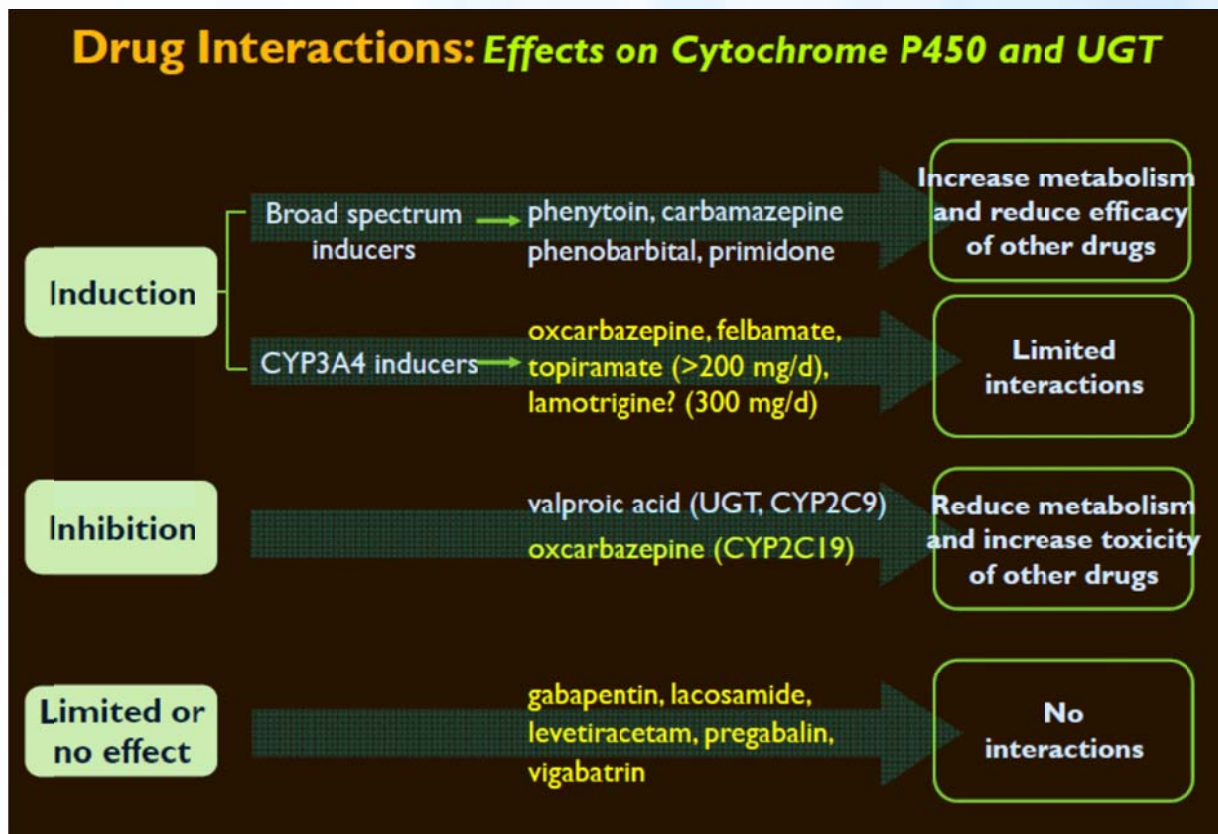
ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบ RCT ในการเปรียบเทียบการรักษาแบบ monotherapy และ polytherapy การเปรียบเทียบที่เหมาะสมควรจะประกอบด้วย การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ลักษณะใกล้เคียงกัน มีการปรับขนาดยาที่เหมาะสมรวมทั้ง ค่า TDL ที่เท่ากัน (equivalent total drug load) และการเลือกยาที่มีฤทธิ์เสริมกันเมื่อใช้ร่วมกัน ยังไม่มีหลักฐานที่แสดงว่า การรักษาแบบใดมีประสิทธิภาพ หรือ ผลข้างเคียงดีกว่ากันชัดเจน

3. การเลือกยากันชักที่ใช้ร่วมกัน : ลักษณะที่ดีของยากันชักที่ใช้ร่วมกันคือ

- ไม่มีปฏิกิริยาต่อกันทาง pharmacokinetics
- มีฤทธิ์เสริมกันทาง pharmacodynamic เช่น supra additive efficacy และ infra additive toxicity
- ซึ่งจะนำไปสู่การเพิ่ม therapeutic index

ปฏิกิริยาทาง pharmacokinetic

ตามปกติ การเกิดภาวะ enzyme induction หรือ enzyme inhibition มักจะคาดการณ์ได้ ปฏิกิริยาของการจับกับโปรตีนในพลาสมาอาจจะสัมพันธ์กับยากันชักที่มีการจับกับโปรตีนได้สูง เช่น phenytoin หรือ valproate แต่ไม่ค่อยมีผลชัดเจนทางคลินิก การปรับขนาดยาสามารถทำได้ด้วยการสังเกตจากอาการทางคลินิกและการวัดระดับยาในเลือด



ปฏิกิริยาทาง Pharmacodynamic

- ซึ่งสัมพันธ์กับกลไกการออกฤทธิ์ของยา
- แบ่งเป็น additive, supra-additive และ infra-additive ทั้งในด้านผลการรักษาและผลข้างเคียงของยา
- ประเมินผลค่อนข้างยาก
- การทดลองในสัตว์ทดลองใช้เวลามากและการนำไปอ้างอิงในทางคลินิกอาจไม่ชัดเจน เช่น isobolographic analysis , protective index ใน specific seizure model
- ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่ดีพอที่จะนำไปอ้างอิงได้

A การทดลองในสัตว์ทดลอง

A. Animal Experiments

(a) Comparison of TI of individual AEDs between monotherapy and combination therapy in various animal models

Table 1. Effects of anticonvulsants administered alone and in combination with LEV in the mouse audiogenic seizure model

Name of the compound	Pretreatment time* (min)	ED _{50A} (mg/kg) ^b VEH plus Compound	ED _{50B} (mg/kg) ^c LEV plus Compound	Change in potency ED _{50A} /ED _{50B}
Valproate	30	121 (110–144)	43 (1.8–9.7)	28 ^d
Clonazepam	30	0.036 (0.033–0.039)	0.0015 (0.0007–0.0031)	23 ^d
Diazepam	30	0.33 (0.31–0.35)	0.017 (0.0004–0.8)	19 ^d
NBQX	15	27.9 (18.6–41.7)	1.5 (0.68–3.31)	19 ^d
MK-801	30	0.17 (0.15–0.2)	0.01 (0.0004–0.28)	17 ^d
Phenobarbital	30	9.6 (6.8–12.1)	0.5 (0.2–1.3)	16 ^d
Chlordiazepoxide	30	2.9 (2.2–3.8)	0.18 (0.11–0.31)	16 ^d
Bretazenil	30	0.19 (0.17–0.21)	0.017 (0.008–0.012)	11 ^d
NO-711	30	2.5 (2.1–3.1)	0.5 (0.22–1.22)	5 ^d
Lamotrigine	30	16.8 (14.3–19.7)	41 (2.0–8.7)	4.1 ^d
Allopregnanolone	10	6.3 (5.8–6.9)	1.7 (0.9–5.5)	3.7 ^d
Carbamazepine	30	21.2 (13.3–28.4)	5.9 (3.9–8.1)	3.6 ^d
Vigabatrin	240	1367 (1331–1404)	499 (409–587)	2.8 ^d
Phenytoin	30	25.7 (19.6–32.8)	132 (9.3–16.5)	1.9 ^d
Propranolol	30	19.9 (18.5–21.5)	11.5 (9.8–13.6)	1.7 ^d
Flunarizine	60	132 (118–147)	77.5 (48.1–124.7)	1.7 ^d

Audiogenic seizures were induced in genetically sound susceptible mice (Animal Husbandry Unit, UCB Belgium) with 90-dB, 10- to 20-kHz acoustic stimulus applied for 30 s. Each experimental group consisted of 10 mice that responded positively in the preselection testing performed 24 h before the experiment.

*All compounds were administered i.p.

^bED_{50A}, dose of an anticonvulsant that was required to protect 50% animals against clonic seizures induced by audiogenic stimulation; 95% confidence intervals in parenthesis.

^cED_{50B}, dose of an anticonvulsant in combination with levetiracetam that was required to protect 50% animals against clonic seizures induced by audiogenic stimulation; 95% confidence intervals in parenthesis.

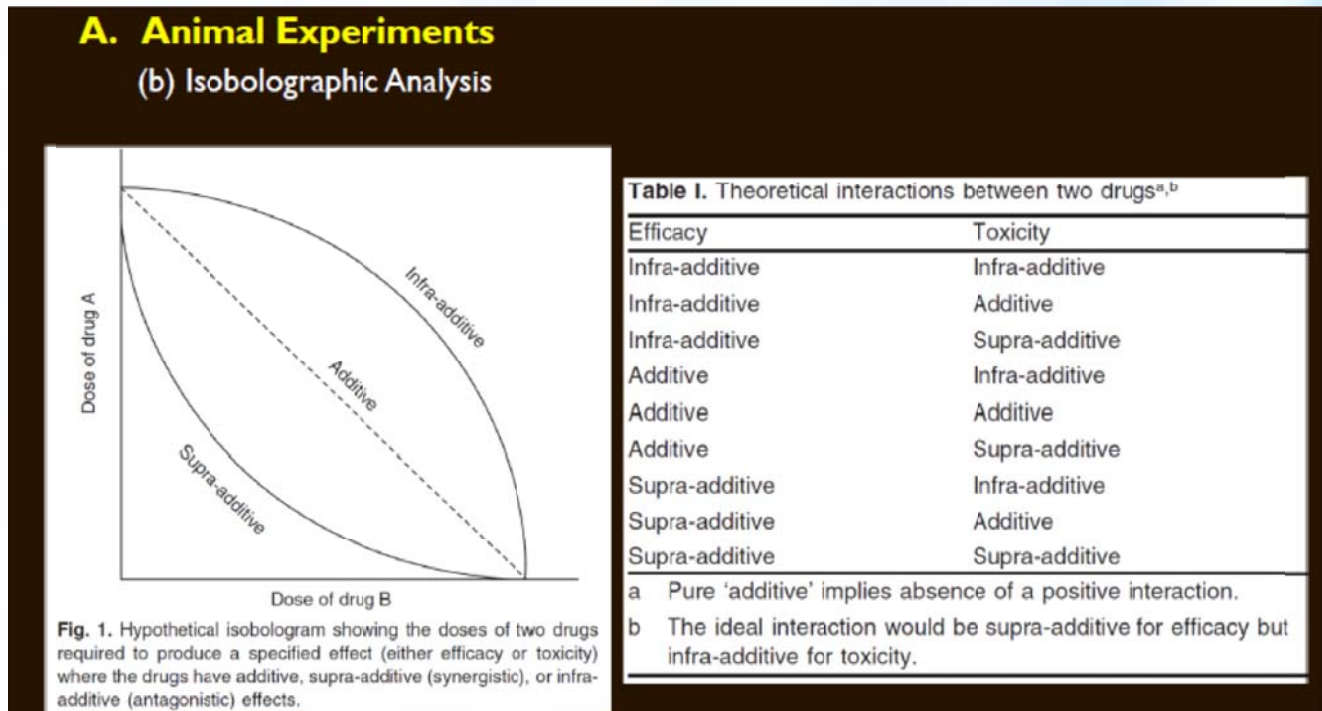
^dLevetiracetam (LEV) was administered at the dose of 5.5 mg/kg i.p. 60 min prior to testing.

^eReported only in the abstract form [Matagne et al., 2001].

^fPreviously unpublished.

Kaminski et al., Epilepsia 2009;50:387-397

จากตารางเป็นการศึกษาของ Kaminski และคณะในปีค.ศ.2009 แสดงถึงการให้ยากันชักแบบ monotherapy เทียบกับการให้ยากันชักร่วมกับ LEV ในหนูที่มีการกระตุ้นชักด้วยเสียง พบว่า dose ยาที่ให้แบบ monotherapy (ED50A) จะสูงกว่า dose ยาที่ให้ร่วมกับ LEV (ED50B) เพื่อให้หนูหยุดชักอย่างน้อย 50% สรุปว่าการให้ยา LEV มีกลไกการออกฤทธิ์แบบใหม่ที่แตกต่างกันจากยาชนิดอื่นเมื่อใช้ร่วมกับยากันชักชนิดอื่นทำให้สามารถคุมชักได้ดีขึ้นโดยการลดขนาดยาอื่นลง ซึ่งพบว่ายาที่เสริมฤทธิ์ได้มากที่สุด ได้แก่ valproate ซึ่งมีฤทธิ์ enhancing GABA inhibition



กราฟแสดงถึงผลของยาสองชนิดที่มีต่อกันในทางทฤษฎี ทั้งด้านผลการรักษาและผลข้างเคียง ซึ่งอาจเป็นแบบเสริมกันหรือเพิ่มฤทธิ์ หรือ ลดฤทธิ์ของยาตาม dose ยาของแต่ละชนิด ซึ่งโดยทั่วไปต้องการให้ฤทธิ์เสริมกันในด้านประสิทธิผลการรักษา และ ด้านฤทธิ์ในด้านผลข้างเคียง

B การศึกษาทางคลินิกในมนุษย์

- ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยากันชักตัวหนึ่ง ในทางทฤษฎีน่าจะลองยาตัวต่อไปที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่าง ซึ่งเป็นการใช้ยารักษาในโรคอื่นๆ เช่น ยาลดความดัน ยามะเร็ง ยาเบาหวาน เป็นต้น
- จากหลักฐานในการทดลองพบว่า การให้ยาที่มีกลไกออกฤทธิ์ต่างกันอาจมีผลเสริมฤทธิ์กันได้
- การให้ยาที่มีกลไกออกฤทธิ์เหมือนกันอาจมีผลข้างเคียงต่อระบบประสาทมากขึ้น
- กลไกการออกฤทธิ์จึงเป็นปัจจัยสำคัญที่ใช้ในการพิจารณาเลือกยาตัวต่อไป

(a) Adverse Interactions in combinations of Na-channel blockers

ผลของการให้ยากลุ่ม Na-channel blockers ร่วมกัน 2 ชนิดในการศึกษาต่างๆ (Sake et al., CNS Drugs 2010;24:1055-1068, Brodie, Epilepsy Res 1997;26:423-32; Besag, Epilepsia 1998;39:183-7; Barcs, Epilepsia 2000;41:1597-607) พบว่าเกิดผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น เช่น OXC + CBZ, LTG + CBZ, OXC + LTG, LTG+ PHT เป็นต้น ในการศึกษาของ Barcs และ คณะ ในปี ค.ศ.2000 พบว่าการให้ยา OXC ร่วมกับ CBZ มีอัตราการเกิดผลข้างเคียงและทำให้หยุดยา สูงกว่าร่วมกับยากันชักชนิดอื่น

การวิเคราะห์ในการศึกษาของ Sake และคณะ ในปีค.ศ.2010 ถึงผลของการให้ยา lacosamide (LCM) ร่วมกับยากันชักอื่นๆ เมื่อพิจารณาการให้ยากันชักร่วมกับยากลุ่ม Sodium channel blockers จะได้ผลการรักษาต่ำกว่าร่วมกับยากันชักที่ไม่ใช่ sodium channel blocker

ในการศึกษาของ Brodie ในปี ค.ศ.2009 เรื่องการให้ยา rufinamide (RUF) ร่วมกับ CBZ เทียบกับ placebo พบว่าการให้ RUF ร่วมกับ CBZ ได้ผลการรักษาไม่ดีเท่ากับการให้ร่วมกับ placebo

(b) ผลเสริมฤทธิ์กันของการให้ยากันชักร่วมกันที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกัน

รายงานโดย Kwan และ Brodie ในปีค.ศ.2006 พบว่า VPA + LTG ได้ผลดีอย่างชัดเจนในการศึกษา แบบ controlled trial ส่วนการใช้ยากันชักร่วมกันอื่นๆมีหลักฐานอยู่บ้างแต่ยังไม่ชัดเจน เช่น VPA + ETX , PB+ PHT etc.

Drug combination	Level of evidence*
Valproate + Lamotrigine	+++
Valproate + Ethosuximide	++
Phenobarbital + Phenytoin	+
Valproate + Carbamazepine	+
Carbamazepine + Vigabatrin	+
Tiagabine + Vigabatrin	+
Topiramate + Lamotrigine	+
* +++ Controlled trials ++ Case series studies + Anecdotal	
Kwan and Brodie, <i>Drugs</i> 2006;66:1817-29	

ในการศึกษาของ Brodie และคณะ ปี ค.ศ.1997 พบว่าอัตราตอบสนองต่อยากันชัก LTG เมื่อใช้ร่วมกับ VPA มากกว่าใช้ร่วมกับ CBZ หรือ PHT (64%: 41%: 38% ตามลำดับ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในการศึกษาของ Pisani และคณะ ในปีค.ศ.1999 พบว่าการใช้ยา VPA ร่วมกับ LTG มีอัตราการตอบสนองของการลดชักอย่างน้อย 50% และ อัตราการหยุดชักมากกว่าใช้ยากันชัก VPA หรือ LTG เพียงชนิดเดียว

การเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยากันชักแบบ polytherapy

ในการศึกษาของ Poolos และคณะ ในปีค.ศ.2012 (*Neurology* 2012;78: 62-68) ในผู้ป่วยโรคลมชัก 148 รายใน 2 โรงพยาบาล โดยมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการรักษา 140 เดือน (± 5.8 เดือน) มีอัตราการชักเฉลี่ย 3.2 ครั้งต่อเดือน และได้ชนิดของยาร่วมกัน 4 รูปแบบ จาก 32 รูปแบบของการใช้ยาร่วมกันมีเพียง LTG + VPA ที่ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด (p=0.00003) ผลการรักษาด้วยการใช้ยา 3 ชนิดร่วมกันไม่ได้ทำให้อาการชักดีกว่าการใช้ยาร่วมกัน 2 ชนิด

สรุป ยังไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่ชัดเจน (class I&II) ที่สนับสนุนการให้ยาแบบ polytherapy แต่อย่างไรก็ตามมีหลักฐานในสัตว์ทดลองของการเกิดปฏิกิริยาร่วมกันของการใช้ยากันชักและมีหลักฐานทางคลินิกของการใช้ยาแบบ polytherapy ที่ตรงกับในสัตว์ทดลอง แนวคิดการใช้ยาแบบ polytherapy จึงยังเป็นศิลปะมากกว่าวิทยาศาสตร์

4. เมื่อไรจึงควรให้ยาแบบ polytherapy

เหตุผลที่ควรให้ยา polytherapy เร็วขึ้น เพราะ การให้ยา polytherapy อาจจะมีประสิทธิผลดีกว่า (เช่นเดียวกับ monotherapy) ตัวอย่างในการศึกษาของ Stephen และ คณะในปีค.ศ.2010 พบว่า การรักษาผู้ป่วยโรคลมชักที่ควบคุมยาก 203 ราย โดยการให้ zonisamide (ZNS) พบว่า จำนวนผู้ป่วยที่หยุดชักด้วย ZNS monotherapy หรือ 1st add on มีมากกว่ากลุ่มที่ได้ ZNS เป็น add on แบบ 2nd, 3rd หรือ 4th อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.001)

- การเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่าง monotherapy และ polytherapy ที่เหมาะสมทำได้ยากในผู้ป่วยที่ได้รับยากันชัก
- ถ้ามีสูตรการให้ยา polytherapy ที่ดีที่สุด ก็อาจจะเหมาะที่จะทดลองเป็นยาสูตรแรกของการรักษาโรคลมชัก
- ในยุคของยากันชักเก่า จะให้ยาเริ่มต้นด้วยยาชนิดเดียวและปรับโดยการให้ยาชนิดที่สองหรือสามเพียงตัวเดียวเมื่อการรักษาไม่ได้ผล
- ในยุคของยากันชักชนิดใหม่ การพิจารณาเริ่มต้นยังคงเป็นแบบ monotherapy แต่เมื่อการรักษาไม่ได้ผลแล้วการให้ยาตัวที่สองอาจจะเป็นแบบ monotherapy หรือ การให้ร่วมกัน
- ตามความคิดเห็นของ French และ Faught ในปี ค.ศ.2009 [Epilepsia 2009; 50(suppl. 8):63-68] ให้คำแนะนำไว้ว่า ถ้ายากันชักตัวแรกไม่ได้ผลจากการที่คุมชักไม่ได้ (Loss of efficacy: LOE) การให้ยา polytherapy อาจจะดีกว่าหรือเท่ากับ monotherapy แต่ถ้ายากันชักตัวแรกมีปัญหาด้านผลข้างเคียงการให้ยากันชักตัวต่อไปแบบ monotherapy ดีกว่าการให้ polytherapy

ในการศึกษาของประเทศเกาหลี แบบ multicenter open randomized comparative trial เปรียบเทียบระหว่าง CBZ 600 mg และ LTG 75 mg + VPA 500 mg โดยใช้เวลาการ titration 8 สัปดาห์และ ติดตามอย่างน้อย 52 สัปดาห์ เพื่อศึกษาผลการคุมชักของการใช้ยาทั้งสองแบบ โดยมี primary outcome คือ จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจนครบ (completion rate) และ secondary outcome คือ จำนวนผู้ป่วยที่สามารถหยุดชักได้ (seizure free rate : SFR) ในผู้ป่วยโรคลมชัก 202 คน พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจนครบทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ร้อยละผู้ป่วยที่หยุดชักได้ในกลุ่ม LTG+VPA มากกว่า CBZ (p=0.034) ผลข้างเคียงที่พบใกล้เคียงกันทั้งสองกลุ่ม ยกเว้นเรื่องของ tremor ซึ่งพบในกลุ่ม LTG+VPA มากกว่า CBZ (p=0.016)

สรุป

ไม่มีความแตกต่างของ primary outcome ระหว่างสองกลุ่ม สำหรับ secondary outcome พบว่าการให้ยาในขนาดต่ำของ LTG +VPA ได้ผลดีกว่าการให้ยาขนาดปานกลางของ CBZ ข้อเสนอแนะคือ การให้ยา LTG +VPA ขนาดต่ำเป็นรูปแบบการให้ยาที่น่าจะเป็นทางเลือกแรกสำหรับการใช้ยากันชักที่ไม่มี enzyme induction และแบบให้ยารวันละครั้ง

II หลักฐานของการที่ผู้ป่วยยังคงรับยาต่อไปในระยะยาว (Long-term Retention)

แนวทางการวัดผลการรักษาในการศึกษาแบบ RCT ของยากันชัก ของ ILAE 1998

Efficacy ประสิทธิภาพ ได้แก่

- อัตราการหยุดชัก อัตราการตอบสนอง(ลดชักอย่างน้อย 50%)
- ค่าเฉลี่ย (mean , median) ของการลดลงของอาการชัก
- ระยะเวลาที่เริ่มชักใหม่ครั้งแรก (ครั้งที่ 2, ...) หลังจากการรักษา

Tolerability ได้แก่

อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยากันชัก ความรุนแรง และผลกระทบ เช่น การหยุดยาเนื่องจากทนผลข้างเคียงไม่ได้

Effectiveness ประสิทธิภาพ : การวัดทั้งประสิทธิผล และ ความทนต่อผลข้างเคียง

- ระยะเวลาที่หยุดยาเนื่องจากยากันชักไม่ได้หรือมีผลข้างเคียง (retention time) หรือ ผู้ป่วยที่ยังคงใช้ยาอยู่จนสิ้นสุดการศึกษา (retention rate)
- บรรลุ primary outcome แต่ควรมี secondary outcome ด้วย

อื่นๆ

- การวัดคุณภาพชีวิต
- การวัดทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข

Long-term Retention in AEDs Therapy

หมายถึงการที่ผู้ป่วยเต็มใจที่จะยังคงรักษาด้วยยากันชักชนิดนั้นต่อไป เป็นผลส่วนหนึ่งของประสิทธิผลของยา ความทนของผู้ป่วยต่อยาและอื่นๆ เป็นตัววัดที่สำคัญสำหรับการดูแลการรักษา ว่าผู้ป่วยจำนวนเท่าไรที่ได้รับประโยชน์จากการได้ยาระยะยาว

1. Monotherapy trial

(A) ในยากันชักกลุ่มเก่า

ในการศึกษาของ Mattson และคณะ ในปีค.ศ.1985 (N Engl J Med,1985: 313; 145-151) ได้เปรียบเทียบผลการรักษาของยา CBZ, PHT, PB และ primidone(PRM) จำนวนผู้ป่วย 622 รายที่เป็นโรคลมชักเฉพาะที่ (partial seizure) และ 2nd GTC และได้รับการติดตามอย่างน้อย 2 ปี พบว่า

- retention ของ CBZ เท่ากับ PHT และ มากกว่า PB และ PRM อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (CBZ = PHT > PB > PRM (P<0.001, P<0.02)
- อัตราการหยุดชักของ GTC ไม่แตกต่างกันในอาการชักแบบ partial seizure โดยพบว่า CBZ หยุดชักมากที่สุดตามด้วย PHT, PB, และ PRM (43%,26%,16%, และ 15% ตามลำดับ)
- ส่วนความปลอดภัยของยา CBZ, PHT และ PB มากกว่า PRM

ในการศึกษาของ Mattson และ คณะ ในปีค.ศ.1992 (N Engl J Med,1992:327;765-771) เปรียบเทียบ CBZ และ VPA ในผู้ป่วย 480 รายที่มีอาการชักแบบ ชักเฉพาะที่ (partial seizure) และ เกร็งกระตุกทั้งตัว(secondarily GTC) และได้รับการติดตามต่อเนื่องอย่างน้อย 1 ปี โดยมี primary end point คือ ประสิทธิภาพ (efficacy) ผลข้างเคียง (adverse event) อัตราการคงอยู่ (retention rate), composite score (คะแนนรวมของผลการควบคุมชักและผลข้างเคียงของยากันชัก) ผลการศึกษาพบว่า

- ในการควบคุมอาการชักชนิด GTC: CBZ ได้ผลเท่ากับ VPA (ทุก primary end points)
- สำหรับอาการชักชนิด complex partial seizure อัตราการคงอยู่ของผู้ป่วยของ CBZ เท่ากับ VPA แต่ primary end point อื่นๆ พบว่า CBZ มีผลดีกว่า VPA

(B) การศึกษาแบบ RCT ของยากันชักชนิดใหม่ ในผู้ป่วย partial และ GTC ระยะเวลา 6 เดือน ถึง 12 เดือน

1. LTG ในหลายการศึกษาที่ผ่านมา ของ Brodie (1995 and 1999), Reunanen (1996), N-Barera.(2001), Steiner (1999), Saetre.(2007) พบว่า
 - ประสิทธิภาพของ LTG เท่ากับ CBZ และ PHT ในอาการชักเฉพาะที่ (partial onset seizure)
 - ความทนต่อยา ของ LTG มากกว่า CBZ โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ แต่ LTG เท่ากับ CBZ-CR และ PHT
 - อัตราการคงอยู่ ของ LTG มากกว่า CBZ
2. OXC เทียบกับยากันชักเก่า ในการศึกษาของ Dam et al.(1989), Christie et al.(1997), Bill et al.(1977), Guerreiro et al. (1977) พบว่า
 - ประสิทธิภาพ ของ OXC เท่ากับ CBZ, VPA, PHT
 - แต่ OXC ดีกว่า PHT ในเด็ก
3. GBP ในการศึกษาของ Chadwick et al. (1988), Brodie et al.(2002) พบว่า
 - ระยะเวลาจนถึงออกจากการศึกษา (time to exit: effectiveness) ของ GBP 900 มิลลิกรัมต่อวัน และ 1800 มิลลิกรัมต่อวัน เท่ากับ CBZ 600 มิลลิกรัมต่อวัน
 - GBP เท่ากับแง่ time to exit LTG
4. TPM ในการศึกษาของ Privitera et al.(2003) พบว่า
 - time to exit ของ TPM เท่ากับ CBZ และ VPA ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่
5. LEV ในการศึกษาของ Brodie et al.(2007) พบว่า
 - ประสิทธิภาพและความทนต่อยาของ LEV เท่ากับ CBZ-CR (in non-inferiority design: class 1 study)
6. เปรียบเทียบ LTG กับ GBP และ CBZ ในผู้สูงอายุ ในการศึกษาของ Rowan et al.(2004) พบว่า
 - อัตราการคงอยู่ของ LTG และ GBP สูงกว่า CBZ ในผู้สูงอายุ (class I study)

ในการศึกษาแบบ un-blinded randomized controlled ของ Marson และ คณะใน SANAD study ในปี ค.ศ. 2007 (Lancet 2007;369;1000-26) ถึงประสิทธิภาพของยากันชัก CBZ, GBP, LTG, OXC หรือ TPM ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก พบว่า

- สำหรับ การรักษาอาการชักเฉพาะที่ partial epilepsy
 - LTG มีอัตราการคงอยู่ มากกว่า CBZ, GBP, TPM
 - LTG, CBZ, TPM มีประสิทธิภาพดีกว่า GBP
- สรุปว่า
 - LTG > CBZ > GBP, TPM
 - LTG = OXC
- สำหรับในโรคลมชักแบบ idiopathic generalized epilepsy, unclassified epilepsy พบว่า
 - VPA มี time to treatment failure นานกว่า TPM และ
 - VPA มีอัตราการหยุดชักได้นานกว่า 12 เดือนมากกว่า LTG
 - สรุปว่า VPA ดีกว่า TPM และ LTG

ในการศึกษาของ Zeng และคณะ เปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยา monotherapy ในระยะยาว ในผู้ป่วยทั้งหมด 654 ราย ที่ได้รับยา CBZ, VPA, LTG, TPM, OXC monotherapy พบว่า

- อัตราการคงอยู่ของยาแต่ละชนิดในผู้ป่วยเป็นเวลา 3 ปี คือ CBZ 36.1%, VPA 32.4%, LTG 57.6%, TPM 37.9%, OXC 41.8%

การวัดผลเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยากันชัก ที่รู้จักกันดี คือ อัตราการคงอยู่ของยามากกว่า 48 สัปดาห์หลังจากการสุ่ม (randomization) ซึ่งอยู่ในแนวทางที่แนะนำโดย ILAE ผลการศึกษาของทั้ง RCT และ SANAD สรุปว่า

- อัตราการคงอยู่ของยาเป็นเครื่องวัดประสิทธิภาพที่ดีกว่าประสิทธิผล (เช่น อัตราการหยุดชัก) ซึ่งสามารถวัดความแตกต่างทางคลินิกในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยากันชักที่ใช้แบบ monotherapy

สาเหตุของการใช้ยาไม่ได้ผล

- มักจะเกิดจากผลข้างเคียงมากกว่าประสิทธิผลของยา

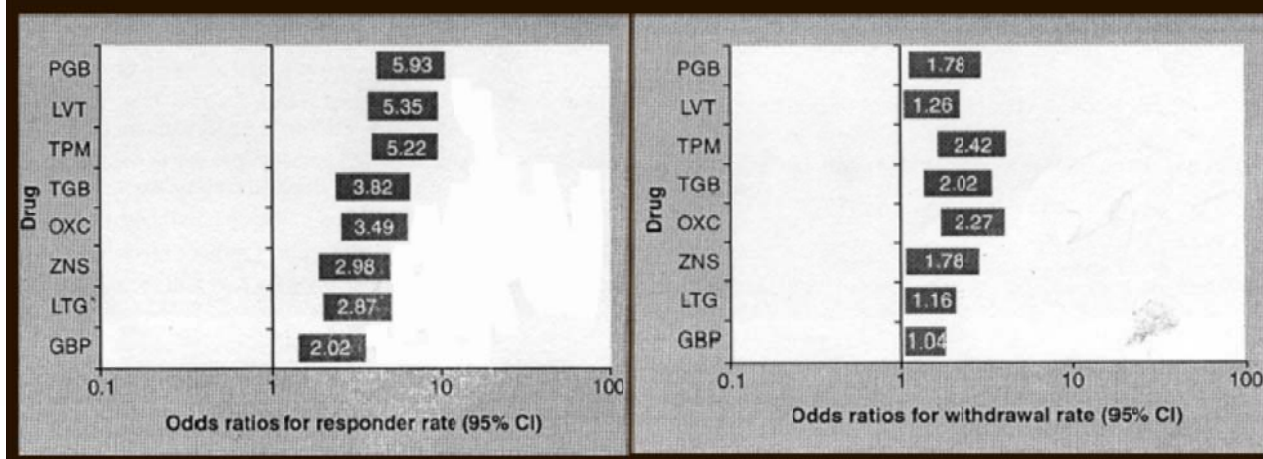
2. Add-on Trials

ในการศึกษา RCT ของการให้ยาแบบ add-on มักจะเน้นที่ผลระยะสั้น (น้อยกว่า 16 สัปดาห์) ไม่มี Class II study หรือ long term retention อัตราการคงอยู่ของการใช้ระยะยาวมักจะได้รับการศึกษาชนิด open label ไม่ใช่ randomized, observation studies มักจะได้ข้อมูลด้านคลินิกมากกว่าการศึกษาแบบ RCT ตัวแปรทางคลินิกค่อนข้างหลากหลายมาก ได้แก่ ผู้ป่วย โรค ยา หรือ สิ่งแวดล้อมด้านยา เป็นต้น

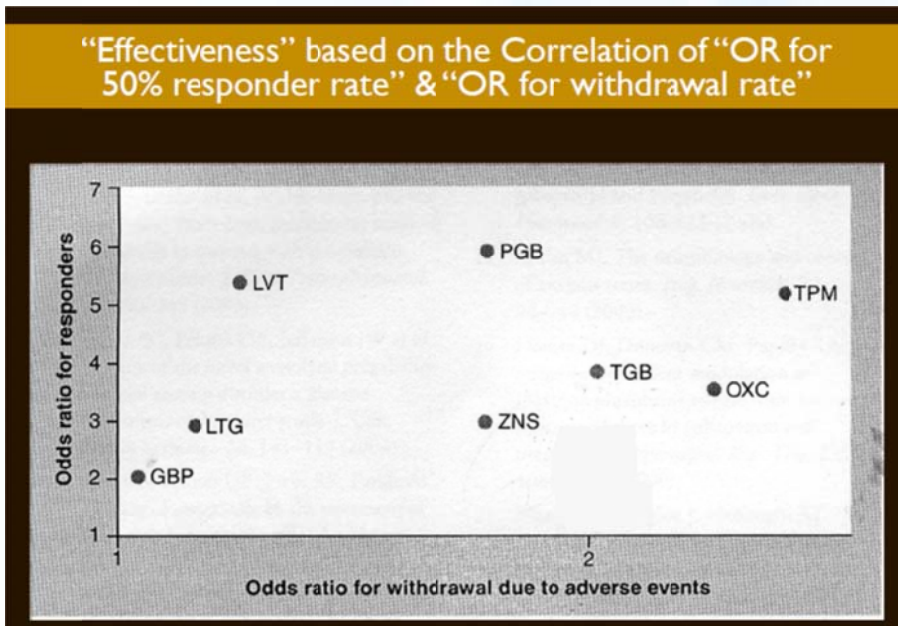
Maguire และ คณะในปี ค.ศ. 2008 (Epilepsy Res 2008) ได้รายงานไว้ว่า การทำ systemic review มีความหลากหลายมากและมี bias ซึ่งไม่สามารถอธิบายด้วยการรายงานลักษณะทางคลินิก

(I). Assessments of "Effectiveness" in RCTs (short-term)

A. Correlates Odd ratios for 50% Responder Rate and for Withdrawal Rate of active drug compared to PLC



การประเมินประสิทธิภาพของยากันชักใน RCT (ระยะสั้น)



- การใช้ Odd ratio สำหรับอัตราการตอบสนองต่อยาอย่างน้อย 50% และอัตราการถอนยาของผู้ป่วยจากการศึกษาเทียบกับ placebo ดังภาพ

- จากภาพแสดงประสิทธิภาพของยากันชักแต่ละชนิดโดยดูความสัมพันธ์ของ OR ของการตอบสนองต่อยาและการถอนยาออก พบว่า ยาที่อัตราตอบสนองดีและอัตราการถอนยาน้อยคือ LVT (levetiracetam) เป็นต้น

ประสิทธิภาพของยาระยะสั้นในการให้ยา แบบ add-on therapy

คำถาม: เหมาะสมที่จะใช้เป็นวิธีการเลือกยากันชักหรือไม่?

ข้อดีของการศึกษาแบบ RCT ของการให้ยาแบบ add-on ที่ผ่านมา

- ระยะเวลาการศึกษาสั้น 8-16 สัปดาห์
- วิธีการให้ยาไม่ยืดหยุ่น มีการกำหนดขนาดยาและตารางการปรับขนาดยาที่ตายตัว และการควบคุมการใช้ยาอื่นๆ ที่เข้มข้นมาก การกำหนดประชากรในการศึกษาที่ชัดเจน (ทำให้ชนิดของผู้ป่วยไม่หลากหลาย) เปรียบเทียบกับยาหลอกซึ่งไม่เหมือนสภาพความเป็นจริง
- เมื่อเน้นที่การทนต่อยาของผู้ป่วย (tolerability) ยากันชักที่มีปัญหาเรื่องการทนต่อยา เช่น TPM มักจะมีสัมพันธ์กับการปรับเพิ่มขนาดยาเร็วและกำหนดขนาดยาที่ตายตัว ทำให้มีอาการค่อนข้างรุนแรง

การศึกษาแบบ observational

มีความสำคัญเพื่อทดสอบว่าผลของ RCT นำไปสู่การปฏิบัติในทางคลินิกเป็นอย่างไร ซึ่งจะมีการใช้ที่ระยะยาว มีผู้ป่วยที่หลากหลาย มีความยืดหยุ่นต่อการปรับเปลี่ยนขนาดยา และการปรับเพิ่มขนาด การใช้ยากันชักร่วมกัน

การศึกษาแบบ observational

A. ในยาแต่ละชนิด

Lamotrigine (LTG) Wong et al.(2001), Knoester et al.(2004), Faught et al.(2004)

- พบอัตราการคงอยู่ เท่ากับ 60-88% ที่ 3 ปี สาเหตุของการหยุดยาเนื่องจาก ผลข้างเคียง 5-19% ใช้ยาแล้วคุมชักไม่ได้ 24-37% (ประสิทธิผลเป็นสาเหตุมากกว่าผลข้างเคียง)

Topiramate (TPM) Kellett et al.(1999), Lhatoo et al.(2004), Tatum IV et al.(2004), Bootsma et al. (2004), Krakow et al.(2007) Cho et al.(2009)

- พบว่าอัตราการคงอยู่ 50-87% ที่ 1 ปี และ 30-74% ที่ 3 ปี สาเหตุของการหยุดยาเนื่องจาก ผลข้างเคียง 5-40% ผลการรักษาไม่ดี 2-19% (ผลข้างเคียงมีผลมากกว่าผลการรักษา) อัตราการหยุดชัก 10-30%

Levetiracetam(LEV) Krakow et al.(2001), Nicolson et al.(2004), Kuba et al.(2006), Depondt et al.(2006)

- พบว่าอัตราการคงอยู่ 60-72% ที่ 1 ปี 37-58% ที่ 3 ปี สาเหตุของการหยุดยา จากผลข้างเคียง 6-18% คมชักไม่ได้ 13-29% (ผลการรักษาเป็นสาเหตุมากกว่าผลข้างเคียง) อัตราการหยุดชัก 11-16%

Oxcarbazepine(OXC): Seneviratne et al.(2008)

- พบว่าอัตราการคงอยู่ 85.3% ที่ 1 ปี 73.7% ที่ 3 ปี (15%ของผู้ป่วยใช้ยา monotherapy)

Zonisamide(ZNS): Wore et al.(2008)

- พบว่าอัตราการคงอยู่ 65.3% ที่ 1 ปี 28.8% ที่ 3 ปี สาเหตุของการหยุดยา จากผลข้างเคียง 22% คมชักไม่ได้ 17.4% (ผลข้างเคียงมีผลมากกว่าผลการรักษา) อัตราการหยุดชัก 6.8%

Pregabalin(PGB): Carreno et al.(2007), Brandt et al.(2009), Yuen et al.(2009), Uthman et al.(2010)

- อัตราการคงอยู่ 40%-61% ที่ 1 ปี 30% ที่ 3 ปี สาเหตุของการหยุดยา จากผลข้างเคียง 13%-30% คมชักไม่ได้ 16% -48% (ผลการรักษาเป็นสาเหตุมากกว่าผลข้างเคียง)

B. จากการทบทวนวรรณกรรม โดย Zaccara และ คณะในปี ค.ศ.2006 (Acta Neurol Scand 2006;114:157) ได้รายงาน ผลอัตราการหยุดชักที่ 6 เดือน และ อัตราการถอนยาเนื่องจากผลข้างเคียง และ อัตราการคงอยู่ของการใช้ยาที่ 1 ปี ของยากันชักแต่ละชนิดแสดงดังตาราง

AEDs	6 mo SFR		Withdrawal d/t AEs		Retention at 1yr
	all	prospective	all	prospective	
LTG	3.6%	4.7%	14.7%	12.9%	40-60%
GBP	1.37%	-	18.5%	3%	20-25%
TPM	8.1%	16.1%	27.7%	23.5%	40-60%
LEV	13.7%	13.2%	13.3%	14.5%	60-75%

C. ในการศึกษาการเปรียบเทียบอัตราการคงอยู่ของยากันชักแบบ add-on therapy

a) ด้วยยากันชัก 3 ชนิด

ในการศึกษาของ Wong และ คณะ ในปีค.ศ.1999

ในการศึกษาของ Lhatoo และ คณะในปีค.ศ.2000

ในการศึกษาของ Bootsma และคณะ ในปีค.ศ.2009

- LTG > GBP, VGB
- LTG,TPM > GBP , for PE: TPM > LTG (p=0.002)
- LTG > LEV > TPM, ผลข้างเคียงที่สำคัญที่เป็นสาเหตุให้หยุดยา พบว่า TPM > LTG, LEV

Comparative studies (a) comparison of 3 AEDs					
Study	Seizure	Patients	Retention		Comments
			1yr	3yr	
Wong et al. (1999)	Chronic Epilepsy	GBP (n=361) LTG (n=1010) VGB (n=713)	25.5% 70.6% 66.5%	13% 45% 35%	LTG > GBP, VGB
Lhatoo et al. (2000)	Chronic Epilepsy	LTG (n=414) GBP (n=158) TPM (n=393)	46% 23% 52%	29% 10% 30%	LTG,TPM > GBP for PE: TPM > LTG (p=0.002)
Bootsma et al. (2009)	Chronic Epilepsy	LEV (n=301) TPM (n=429) LTG (n=336)	51.7% 65.6% 75.2%	45.8% (2yr) 38.3% (2yr) 69.2% (2yr)	LTG > LEV > TPM AEs: major causes of D/F (TPM > LTG, LEV)

(b) ที่ใช้ยามากกว่า 3 ชนิด (ดังตาราง) พบว่า

ในการศึกษาของ Chung ในปี ค.ศ.2007

- LTG มากกว่ายากันชักอื่นๆ OXC และ ZNS มากกว่า TPM LEV มากกว่าหรือเท่ากับ TPM 78% ของผู้ป่วยที่หยุดยาจะเกิดในช่วง 6 เดือนแรก

ในการศึกษาของ Simister ในปี ค.ศ. 2007 พบว่า

- OXC มีอัตราการคงอยู่นานที่สุด (ส่วนใหญ่จะใช้แทน CBZ) LTG และ TPM มากกว่า GBP และ TGB สาเหตุที่หยุดยาส่วนใหญ่ คือ ผลข้างเคียงของยา TPM และ ประสิทธิภาพของยา LEV

ในการศึกษาของ Peltora และคณะ ในปี ค.ศ. 2009 พบว่า

- LTG, TPM, LEV มีอัตราการคงอยู่มากกว่า GBP, TGB และ LTG มักจะใช้แทนยากันชักตัวแรก

Comparative studies (b) comparison of > 3 AEDs					
Drugs	Chung et al. (2007)		Simister et al. (2007)		Peltora et al. (2009)
	1yr	2yr	2yr	5yr	3yr
LTG	74.5	74.1	57	52	73.5
TPM	44.9	44.2	45	32	64.2
LEV	56.6	53.6	56	28	65.4
OXC	60.8	58.8	85	-	-
ZNS	60.9	60.2	-	-	-
TGB	-	-	24	6	28.2
GBP	-	-	15	10	41.7

สรุปว่า

ผลการศึกษาทั้งยากันชักตัวเดียวและการเปรียบเทียบหลายตัว พบว่า LTG, LEV, TPM ดีกว่า GBP, TGB ส่วน ZNS, PGB และ OXC ยังต้องการข้อมูลเพิ่มเติม อัตราการคงอยู่ของยา 40-80% ที่ 1 ปี 14-75% ที่ 3 ปี ซึ่งมีความหลากหลายมากในแต่ละการศึกษา อัตราการหยุดชักของ TPM และ LEV มากกว่า PGB และ LTG

สาเหตุที่สำคัญของการรักษาไม่ได้ผลของยาแต่ละชนิด คือ TPM & ZNS เป็นผลจาก ผลข้างเคียง มากกว่า ประสิทธิภาพของยา สำหรับยา LEV และ LTG, GBP, PGB เป็นผลจาก ประสิทธิภาพมากกว่าผลข้างเคียง

คำถาม: อัตราการคงอยู่ของยาดูเหมือนจะสูงขึ้นในการศึกษาใหม่ๆเกิดจากอะไร อาจเป็นเพราะมีวิธีการใช้ยากันชักที่ดีขึ้น หรือมีแนวโน้มในการใช้ยาหลายตัวพร้อมกัน หรือ เนื่องจากไม่มียากันชักชนิดใหม่ในช่วงนี้

การใช้อัตราการคงอยู่ของยากันชักในการประเมินผลของการใช้ยาแบบ add-on ยังคงไม่ชัดเจน เนื่องจากการศึกษาเป็นแบบ observational ที่มีความหลากหลายมาก ดังนั้นจึงต้องมีการออกแบบการศึกษาที่ดีขึ้นในการควบคุมตัวแปรต่างๆที่เหมาะสม

ผลข้างเคียงด้านสติปัญญาของยากันชัก

ในการศึกษาของ Arif ในปีค.ศ.2009 แบบย้อนหลังในผู้ป่วย 1694 ราย พบว่ามีผลข้างเคียงที่ทนไม่ได้เฉลี่ย 12.8% โดย TPM พบมากที่สุด 21.5% และ ZNS (14.9%) พบมากกว่า GBP และ LTG (CBZ: 9.9% GBP: 7.3%, LEV: 10.4%, LTG: 8.9%, OXC: 11.6%, VPA: 8.3%)

การรักษาแบบ monotherapy TPM พบมากกว่า CBZ หรือ VPA (11%vs1.5%vs0.0%) ZNS สูงกว่า VPA (9.1% vs 0%)

คำถาม: ผลข้างเคียงด้าน cognitive ของ TPM สัมพันธ์กับขนาดยาหรือไม่

จากการศึกษาของ Loring และ คณะ ในปี ค.ศ.2011 (Neurology 2011;76:131-137) ในผู้ใหญ่ 188 รายที่ได้ยาครบ 24 สัปดาห์ โดยมีขนาดยาตั้งแต่ 64 mg/d, 96 mg/d, 192 mg/d, or 384 mg/d และ ได้รับการตรวจทางจิตวิทยาที่เวลา เริ่มยา 6,12, และ 24 สัปดาห์ พบว่า ผลตรวจทางจิตวิทยาสัมพันธ์กับขนาดของยา TPM อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Class II evidence) TPM at 192 mg/day -induced cognitive impairment ($p < 0.01$) and 384 mg/day ($p < 0.0001$)

จากการติดตามผู้ป่วยระยะยาวที่ YUMC พบว่า - Yonsei Experiences (Epilepsia 2009; 50:1910-1919)

TPM มีประสิทธิภาพดีที่สุดในยากันชักที่ใช้แบบ add-on therapy รวมทั้งอัตราการหยุดชัก แต่ผลข้างเคียงของยาเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ไม่ใช้ยาต่อ ซึ่งสามารถแก้ไขได้โดย

1. การลดขนาดของยา target dose (100mg) และ maintenance dose
2. การปรับขนาดยาซ้ำๆ
3. การติดตามประเมินผลข้างเคียงของยากันชักและปรับยาเมื่อพบผลข้างเคียง

ในการศึกษานี้ จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 125 คน ติดตามมากกว่า 5 ปี ได้ 107 คน (85.6%) เกณฑ์คัดเข้า เป็นโรคลมชัก เฉพาะที่มานานกว่า 3 ปี และได้รับยากันชักมากกว่า 1 ชนิด โดยใช้ Berg's criteria ของ refractory epilepsy คือ มีอาการชัก อย่างน้อย 1 ครั้งต่อเดือนใน 18 เดือนที่ผ่านมา ใช้ยากันชักมาแล้วอย่างน้อย 2 ชนิดแล้วยังคุมชักไม่ได้ ระยะเวลาที่หยุดชักสั้น กว่า 3 เดือนในระหว่างการติดตามการรักษา

ผลการศึกษา อัตราการคงอยู่ของยา TPM ที่ 1 ปี 87% และที่ 5 ปี คือ 64%

ประสิทธิภาพของยา อัตราการลดอาการชักที่ 5 ปี คือ 64% อัตราการตอบสนองของผู้ป่วยที่ 5 ปี คือ 43.2% (ITT) และ 67.5% (completers) อัตราการหยุดชัก ที่ 5 ปี คือ 12.8% (ITT) และ 20% (completers) อัตราการหยุดชักที่มากกว่า 1 ปี เท่ากับ 38/125 (30.4%) อัตราการหยุดชักที่มากกว่า 2 ปี 14/107 (13.1%)

ความปลอดภัยของยา พบผลข้างเคียง 78 ครั้งในผู้ป่วย 49 ราย เท่ากับ 1.59 AEs/patient พบว่ามีการถอนยา TPM เนื่องจากผลข้างเคียง 18 ราย (13.1%)

สรุป การใช้ TPM แบบ add-on therapy ในขนาดยาดำและค่อยๆปรับขนาดยาซ้ำๆ ทำให้มีอัตราการคงอยู่ของยา สูงขึ้นเนื่องจากการลดผลข้างเคียงที่ทำให้ต้องหยุดยา

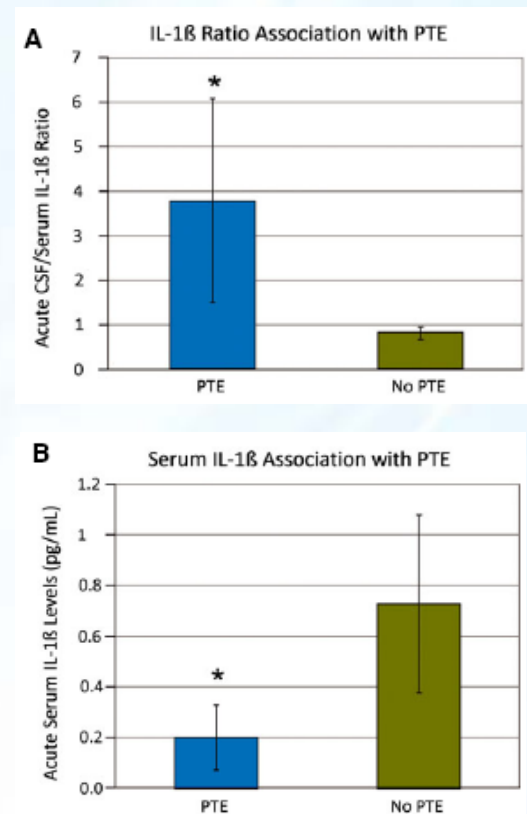
Highlight From International Conference: 31st International Epilepsy Congress 2015

พศ.อุว.ชัยยศ กองคดียรรพมา

หน่วยประสาทวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

การประชุม International Epilepsy Congress (IEC) เป็นการประชุมที่สำคัญและน่าสนใจอันหนึ่งในด้านของโรคลมชักซึ่งจัดเป็นประจำทุกๆ 2 ปีและถือเป็นการประชุมทางวิชาการอย่างเป็นทางการที่จัดโดย International League Against Epilepsy (ILAE) ในการประชุมครั้งนี้เป็นครั้งที่ 31 มี highlight หนึ่งที่ที่น่าสนใจนอกเหนือไปจากการประชุมทางวิชาการที่เข้มข้นและทันสมัยคือการมอบรางวัลต่างๆหนึ่งในนั้นคือการมอบรางวัลให้แก่ผู้ทำงานวิจัยและได้รับการตีพิมพ์ในวารสารที่สำคัญทางด้านโรคลมชักคือ Epilepsia และ Epileptic Disorders ซึ่งถือเป็น official journals ของ ILAE โดยให้รางวัลแก่ผลการวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2557 ในปีนี้ผู้ได้รับรางวัล Epilepsia Clinical Science Prize คือ Matthew Diamond¹ จากงานวิจัยเรื่อง IL-1 β associations with posttraumatic epilepsy development; a genetics and biomarker cohort study¹ และผู้ได้รับรางวัล Epileptic disorders Educational Prize คือ Alexandra Lavia² จากงานวิจัยเรื่อง Pediatric epilepsy surgery in the posterior cortex: a study of 63 cases² ซึ่งเป็นงานวิจัยที่น่าสนใจและให้แง่คิดความรู้ใหม่เกี่ยวกับ epileptogenesis ใน posttraumatic epilepsy และ epilepsy surgery จึงขอสรุปข้อมูลและความรู้ที่ได้จากการฟังบรรยายโดยผู้ได้รับรางวัลดังนี้

การศึกษา IL-1 β associations with posttraumatic epilepsy development; a genetics and biomarker cohort เป็นการศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์ของระดับ IL-1 β กับการเกิดโรคลมชักภายหลังการได้รับการบาดเจ็บของสมอง (posttraumatic epilepsy, PTE) ซึ่งหมายถึงอาการชักครั้งแรกที่เกิดขึ้นเกินกว่า 1 สัปดาห์หลังเกิดการบาดเจ็บของสมอง รวมถึงการหาปัจจัยเสี่ยงที่จะช่วยทำนายโอกาสในการเกิดโรคลมชักในผู้ป่วยแต่ละรายเช่น การตรวจทางด้านพันธุกรรม ผู้วิจัยตั้งสมมติฐานว่าการอักเสบน่าจะเป็นปัจจัยหลักของการเกิดโรคลมชักภายหลังการได้รับการบาดเจ็บของสมอง ซึ่งจากการศึกษาอื่นก่อนหน้านี้พบว่า IL-1 β น่าจะมีบทบาทดังกล่าว ผู้วิจัยจึงได้ทำการตรวจวัดระดับของ IL-1 β ในซีรัมและน้ำไขสันหลัง และตรวจหา genetic variation ของ interleukin-1 beta ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการบาดเจ็บของสมองระดับปานกลางถึงรุนแรงจำนวน 256 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 59 รายที่ได้รับการตรวจหาระดับ IL-1 β ในซีรัมและน้ำไขสันหลังภายในสัปดาห์แรกหลังเกิดการบาดเจ็บพบว่า อัตราส่วนของระดับ IL-1 β ในน้ำไขสันหลังต่อในซีรัมที่สูงหรือระดับ IL-1 β ในซีรัมที่ต่ำจะสัมพันธ์กับการเกิด PTE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (A; p=0.02, B; p=0.016) ดังแสดงในภาพที่ 1



ภาพที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนของระดับ IL-1 β ในน้ำไขสันหลังต่อในซีรัม (A) และระดับ IL-1 β ในซีรัม (B) กับการเกิด PTE ในผู้ป่วยที่รอดชีวิต

และจากการตรวจทางพันธุกรรมของ IL-1 β โดยการตรวจ single nucleotide polymorphism (SNP) ของ IL-1 β gene บนโครโมโซมแท่งที่ 2 ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิด temporal lobe epilepsy จากการศึกษาก่อนหน้านี้ และจากการตรวจวิเคราะห์ SNP ที่ rs1143634 ในการศึกษานี้พบว่า CT genotype เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด PTE, $p = 0.005$ (ภาพที่ 2) และผู้ป่วยกลุ่มที่มี CT genotype จะมีระดับ IL-1 β ในซีรัมที่ต่ำและอัตราส่วนของระดับ IL-1 β ในน้ำไขสันหลังต่อในซีรัมที่สูงกว่า

Table 2. Bivariate IL-1 β tagging SNP results

SNP*	Allele frequencies overall	Genetics population (PTE)				Level population (IL-1 β ratio)				Level population (serum IL-1 β)			
		Wt ^a	Var ^b	Hetero ^c	Geno ^d	Wt ^a	Var ^b	Hetero ^c	Geno ^d	Wt ^a	Var ^b	Hetero ^c	Geno ^d
IL-1 β gene													
rs1143634	C = 0.75 (wt) T = 0.25 (var)	0.123	0.086	0.005	0.008	0.272	0.111	0.062	0.093	0.101	0.037	0.009	0.014
rs16944	G = 0.64 (wt) A = 0.36 (var)	0.354	0.700	0.441	0.463	0.199	0.461	0.088	0.215	0.692	0.562	0.473	0.696
rs1143627	T = 0.63 (wt) C = 0.37 (var)	0.559	0.847	0.571	0.711	0.279	0.916	0.248	0.486	0.800	0.692	0.618	0.846
rs3136558	T = 0.77 (wt) C = 0.23 (var)	0.204	0.337	0.081	0.105	0.610	0.159	0.143	0.172	0.551	0.060	0.065	0.058
rs1143633	C = 0.69 (wt) T = 0.31 (var)	0.494	1.00	0.701	0.707	0.554	0.471	0.950	0.703	0.602	0.992	0.593	0.846

Shaded cells denote a significant statistic ($p < 0.05$).

^aPresence of wild-type (wt) versus homozygous variant trait.

^bPresence of variant (var) versus homozygous wild-type trait.

^cPresence of heterozygous (hetero) versus homozygous trait.

^dGenotype (three group) comparisons.

ภาพที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ของ SNP ที่ rs1143634 ชนิด CT genotype กับความเสี่ยงต่อการเกิด PTE

ซึ่งผู้วิจัยตั้งสมมติฐานว่า genetic variation ของ IL-1 β อาจจะมีผลต่อการทำงานของ blood brain barrier ต่อการผ่านของ IL-1 β ภายหลังการบาดเจ็บทางสมองซึ่งสิ่งที่พบจากการศึกษานี้ก็น่าจะนำไปสู่การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการรักษาที่มุ่งไปที่ IL-1 β เพื่อป้องกันการเกิด PTE ต่อไปในอนาคต

อีกการศึกษาหนึ่งคือ Pediatric epilepsy surgery in the posterior cortex: a study of 63 cases เนื่องจากการรวบรวมข้อมูลก่อนหน้านี้นี้พบว่าการรักษาด้วยการผ่าตัดสำหรับโรคลมแบบเฉพาะที่ของสมองส่วนท้าย (posterior cortex) ซึ่งมีความซับซ้อนและยุ่งยากในการวินิจฉัยมักให้ผลการรักษาไม่ค่อยดีและผู้ป่วยเกิดความพิการสูงภายหลังการผ่าตัด อีกทั้งข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาด้วยการผ่าตัดในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคลมชักในกลุ่มนี้ยังมีอยู่น้อยมาก การศึกษานี้จึงรวบรวมผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการผ่าตัดก่อนอายุ 16 ปีจำนวน 62 รายและได้รับการประเมินติดตามหลังการผ่าตัดเฉลี่ย 6.9 ปี (range 2-16 ปี) อายุเฉลี่ยที่ได้รับการผ่าตัดประมาณ 8 ปี ร้อยละ 63 ของผู้ป่วยมีอาการชักทุกวัน และมากกว่าร้อยละ 90 พบความผิดปกติบน MRI และต้องทำผ่าตัดร่วมกับการทำ invasive stereo-EEG monitoring ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยทั้งหมด ชนิดของการผ่าตัดมีทั้งแบบเฉพาะที่ occipital lobe หรือ parietal lobe หรือรวมกันหลายส่วนของ occipital, parietal และ temporal lobes ผลการรักษาดีมากคือร้อยละ 85 ของผู้ป่วยไม่มีอาการชักและความผิดปกติทางพยาธิที่ตรวจพบครึ่งหนึ่งเป็น focal cortical dysplasia สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาที่ดีภายหลังการผ่าตัดคือ อายุของผู้ป่วยที่มากกว่า 1 ปีเมื่อเริ่มมีอาการชัก ความผิดปกติบน MRI ที่ค่อนข้างชัดเจนและการผ่าตัด epileptogenic zone ออกได้

ทั้งหมดเป็นปัจจัยที่สำคัญต่อผลของการรักษาที่ดี (ภาพที่ 3)

Variable	Total	Class I	Non-Class I	P value	Bonferroni correction
Epilepsy duration	5.5 years 5.5 years	mean: 5.52 years, DS: 4.29	mean: 6 years, DS: 4.89	NS	
Number of patients					
Age at onset					
Over 1 year	34	33	1	0.00521	0.06773
Under 1 year	28	20	8		
Seizures frequency					
Daily	41	34	7	0.23273	
Non-daily	21	19	2		
Aura	36	34	3	0.07558	
No aura	26	20	6		
No SEEG	38	35	3	0.05597	
SEEG	24	18	6		
MRI+	58	52	6	0.00798	
MRI-	4	1	3		
Tumours/DNTs	15	15	0	0.07861	
FCD	31	25	6		
FCD	31	25	6	0.29628	
Other histology (except tumours)	15	13	2		
MRI-visible lesion					
Incomplete resection	5	4	1	0.31953	
Complete resection	53	49	4		
Epileptogenic zone					
Incomplete resection	3	0	3	0.00148	0.01924
Complete resection	59	54	5		
Resection topography					
Extended-OTP	17	12	5	0.04545	
Remaining groups	45	41	4		
Inferictal EEG					
Localising	22	21	1	0.0834	
Non-localising	40	32	8		
Ictal EEG					
Localising	21	19	3	0.30255	
Non-localising	35	30	5		

ภาพที่ 3 ตารางแสดงปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการรักษาด้วยการผ่าตัด

ดังนั้นในผู้ป่วยเด็ก intractable epilepsy ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของสมองบริเวณ posterior cortex การรักษาด้วยการผ่าตัดจึงเป็นการรักษาที่ได้ผลดีวิธีการหนึ่ง และการประเมินวิเคราะห์อย่างละเอียดถี่ถ้วนเกี่ยวกับลักษณะอาการชัก (chronology of ictal semiology) และความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองจะมีส่วนช่วยให้ผลการรักษาดีขึ้น ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยซึ่งมี visual field defect ก่อนการผ่าตัดอยู่แล้ว (ซึ่งพบไม่บ่อย) มีการมองเห็นภาพหรือแสงที่ผิดปกติเป็นอาการนำ (elementary visual hallucination) หรือตั้งแต่ช่วงแรกของอาการชักแต่ละครั้งมีลักษณะอาการตาเหลือกหรือลูกตากระตุก จะช่วยบ่งบอกถึง epileptogenic zone ว่าอยู่ที่ occipital lobe ซึ่งมักไม่จำเป็นต้องอาศัย invasive EEG monitoring ก่อนการทำ resection ต่างจาก epileptogenic zone ที่ parietal lobe มักต้องใช้เวลาทำ invasive EEG monitoring ช่วยก่อนการทำ resection เนื่องจากผู้ป่วยมักจะมีอาการชักที่หลากหลายรูปแบบและอาจทำให้เข้าใจผิดว่าเป็นอาการชักจากส่วนอื่นของสมองได้ เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีความผิดปกติที่ชัดเจนบน MRI ของสมองหลายส่วน (multilobar) การทำ invasive EEG monitoring จะมีส่วนช่วยอย่างมากในการบอกถึงขอบเขตของการผ่าตัดและการทำ functional mapping อีกด้วย

สำหรับการประชุม International Epilepsy Congress (IEC) ครั้งต่อไปในปี 2017 จะจัดที่ เมือง Barcelona ประเทศสเปน

เอกสารอ้างอิง

1. Diamond ML, Ritter AC, Failla MD, et al. IL-1 β associations with posttraumatic epilepsy development: A genetics and biomarker cohort study. *Epilepsia*. 2015; 56: 991-1001.
2. Liava A, Mai R, Tassi L, et al. Pediatric epilepsy surgery in the posterior cortex: a study of 62 cases. *Epileptic Disord*. 2014; 16: 141-64.

น.พ.ชาคร จันทรสกุล
โรงพยาบาลกรุงเทพ

A 17-year-old young gentleman of normal growth and development presented with a few generalized tonic-clonic seizure over the past 5 years. His EEG is depicted in figures 1, 2, and 3.



What is the most likely diagnosis?

- A. Primary reading epilepsy
- B. Benign Rolandic epilepsy
- C. Panayiotopoulos syndrome
- D. Landau-Kleffner syndrome
- E. Gastaut type idiopathic childhood occipital epilepsy

QUIZ

Figure 1

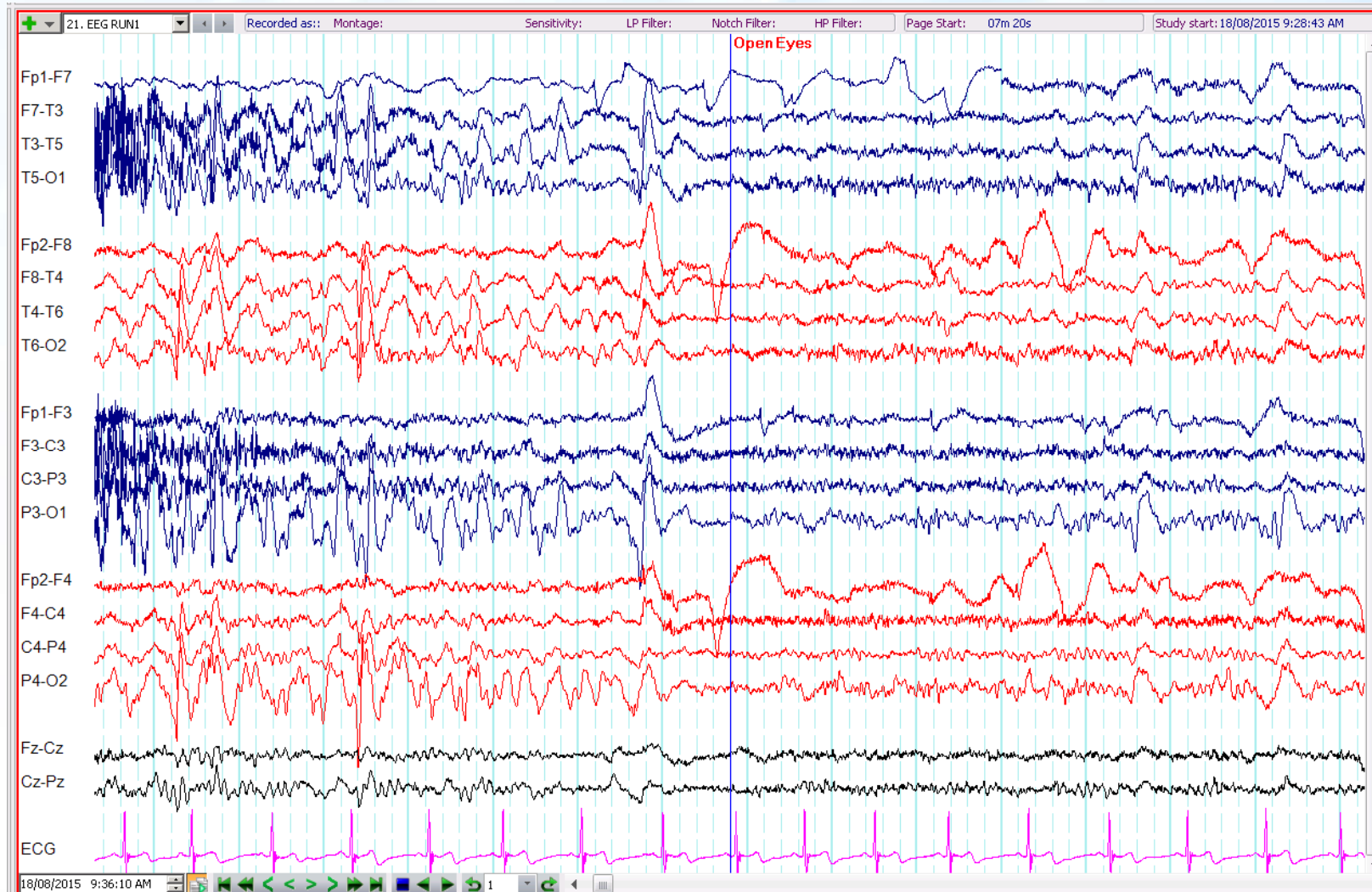


Figure 2

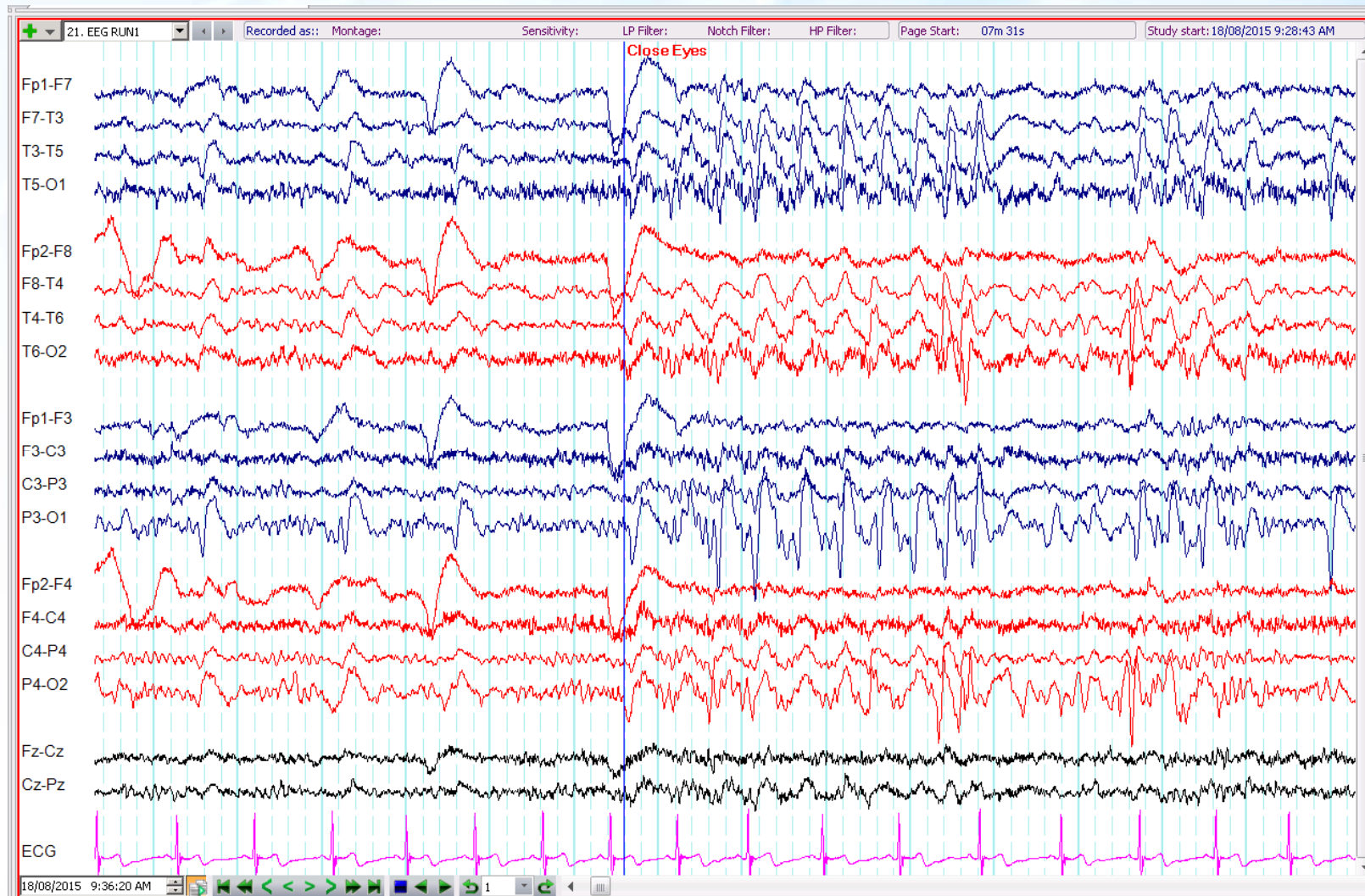
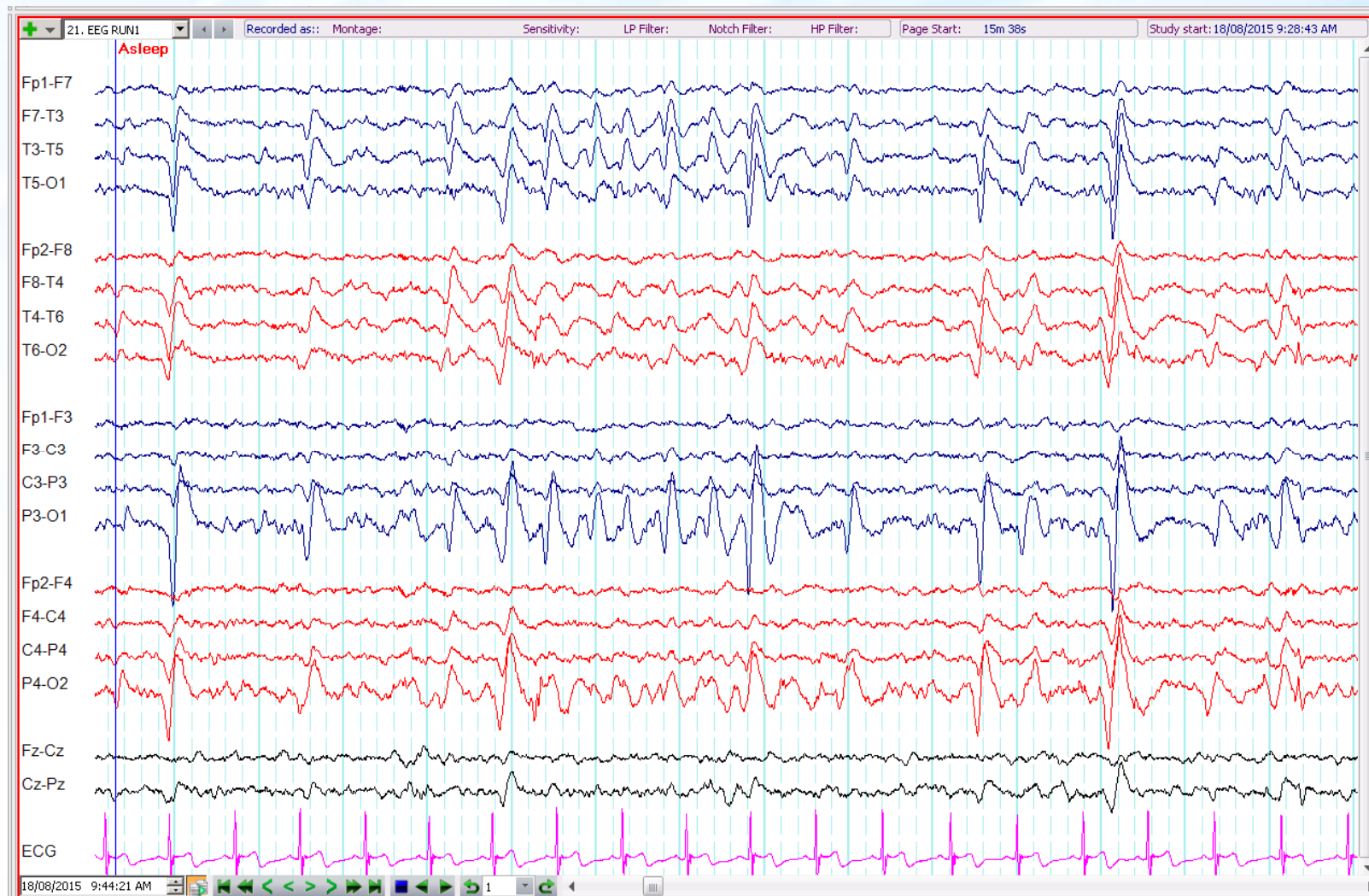


Figure 3



E. Gastaut type idiopathic childhood occipital epilepsy

Figures 1 and 2 reveal runs of repetitive, high amplitude sharp and slow wave complexes in the occipital regions which appear immediately when the eyes are closed and persist for as long as the eyes remain closed. These epileptiform activities suddenly disappear after the eyes are open. Such phenomenon is termed “**occipital paroxysms.**” Figure 3 depicts the run of occipital sharp and slow wave complexes during sleep.

These EEG findings can be seen in both Panayiotopoulos syndrome and Gastaut type idiopathic childhood occipital epilepsy (G-ICOE). **Panayiotopoulos syndrome** occurs in otherwise normal children who usually present with autonomic (mainly emetic) seizures and autonomic status epilepticus. The median age of onset of Panayiotopoulos syndrome is in early childhood. Some patients may have multifocal spikes, and up to one third of the patients may not have occipital epileptiform discharges. **Gastaut type idiopathic childhood occipital epilepsy (G-ICOE)** usually occurs in late childhood. The seizure in G-ICOE is purely of occipital onset, and the patients usually manifest with visual seizures of elementary hallucination.

Primary reading epilepsy is a form of reflex epilepsy which the seizure attacks are triggered exclusively by reading. Therefore, paroxysmal epileptiform discharges should disappear when the eyes are closed. In addition, the localization of these reflex-induced partial seizures is often temporoparietal region of the dominant hemisphere. **Benign Rolandic epilepsy** is characterized by its distinctive “centrotemporal spikes,” which can be either unilateral or bilateral, and are activated by drowsiness and sleep. The centrotemporal spikes usually possess a horizontal dipole, with maximal electronegativity in the centrotemporal area and electropositivity in the frontal region. **Landau-Kleffner syndrome** is characterized by sudden or gradual development of aphasia, thus affecting the control and comprehension of language. It often occurs in young children, and the EEG typically reveals paroxysmal epileptiform discharges or seizure activities mainly during sleep.

Adult interesting case in epilepsy surgery

อว.ทองแดง พงษ์ใหญ่, พญ.พาสี สิกิณามสุวรรณ, นพ.โยธิน ชินวลักษณ์

สว.พระมงกุฎเกล้า

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 30 ปี ถนัดขวา อาชีพช่างออกแบบภาพ สหิทธิประกันสังคมนอกเขต ส่งรักษาต่อ รพ.พระมงกุฎเกล้า

อาการสำคัญ: มีอาการมินๆแล้วตามด้วยเหม่อ นิ่ง เป็นๆ หายๆ ประมาณ 11 ปีก่อน

ประวัติปัจจุบัน: ประมาณ ปี พ.ศ. 2547 ผู้ป่วยมีความรู้สึกแปลกๆ มินๆ แล้วตามด้วย หมดสติ เกร็งกระตุก ตาเหลือก ไม่มีปัสสาวะราด ประมาณ 1-2 นาที แล้วจะเหม่อนิ่งถามไม่ตอบ แต่ตื่นลืมตา เป็นอยู่ประมาณ 3 นาที หลังจากตื่นรู้สึกตัวดีแล้วจะจำเหตุการณ์ระหว่างนั้นไม่ได้ มีอาการแบบเดียวกันเป็นๆ หายๆ ความถี่ประมาณ 3-4 ครั้งต่อสัปดาห์ ได้ไปรักษาที่ รพ.เอกชนแห่งหนึ่ง ได้รับยา phenytoin (100 mg) 1 tab oral hs, Zonisamide (100 mg) 2 tab oral hs ยังควบคุมอาการได้ไม่ค่อยดี จึงส่งมาปรึกษาเรื่องผ่าตัดที่ รพ.พระมงกุฎเกล้า

ที่ รพ.พระมงกุฎเกล้า แพทย์ได้ปรับยากันชักเป็น levetiracetam (500 mg) 0.5 tab bid pc, Zonisamide (100 mg) 1 tab oral เช้า และ 2 tab oral เย็น ผู้ป่วยไม่มีอาการชักเกร็งกระตุกอีก อาการเหม่อเริ่มดีขึ้น เหลือความถี่ 1-2 ครั้ง ต่อเดือน อย่างไรก็ตามอาการเหม่อยังรบกวนชีวิตประจำวันและการทำงาน แพทย์จึงได้ปรึกษาแผนกศัลยกรรมประสาท เพื่อพิจารณาผ่าตัดรักษาโรคลมชัก

ประวัติอดีต: เคยเป็นฝีก้อนใหญ่เท่าลูกมะนาว ที่หนังศีรษะด้านซ้ายบริเวณขมับหน้าหู เมื่ออายุ 9 ขวบหลังผ่าตัดรักษาไม่มีอาการผิดปกติใดๆ เคยมีศีรษะกระแทกของแข็งเล็กน้อย ไม่มีอาการผิดปกติตามมา ได้รับวัคซีนช่วงวัยเด็กครบ มีพัฒนาการและการศึกษาตามเกณฑ์ปกติ

ตรวจร่างกาย

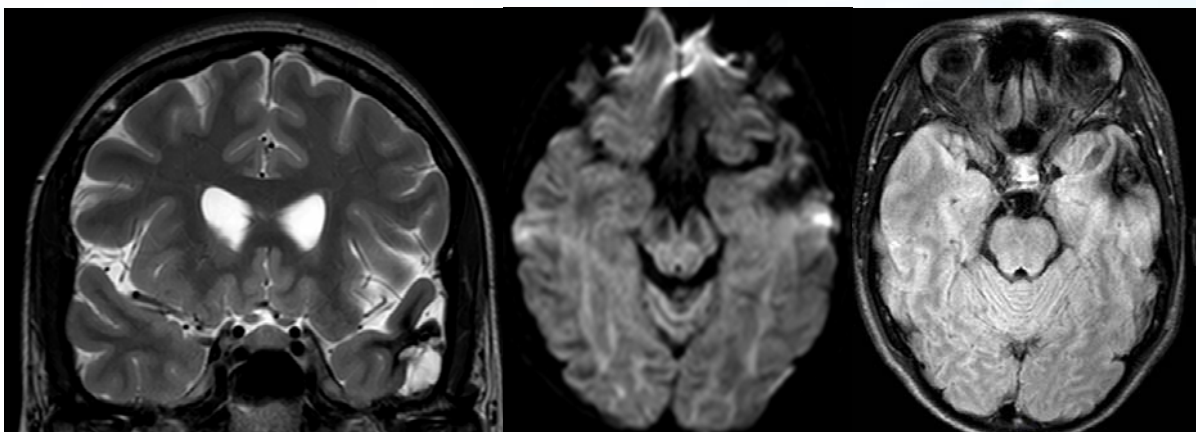
- Vital sign and general appearance: within normal limit
- Heart, lungs, abdomen: within normal limit
- Skin: no rash or birth mark
- Neurological examination: unremarkable

Investigation

1. MRI Brain

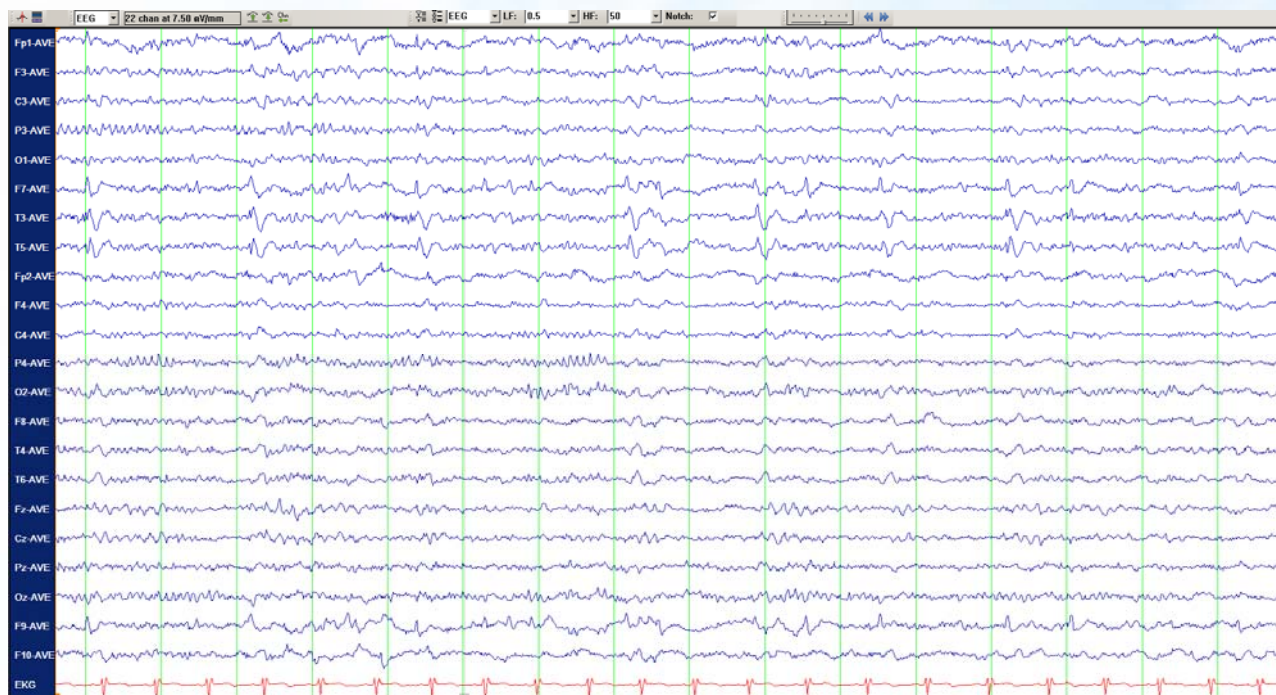
Figure 1. MRI brain T2 and FLAIR: showing brain volume loss over the left inferior anterior lateral temporal gyrus with enlargement subarachnoid space

ได้รับการวินิจฉัยเป็น **Refractory epilepsy with lesion over the left anterior inferior lateral temporal gyrus**



2. Long-term video EEG monitoring

Figure 2: Interictal EEG showing focal spike and slow waves over the F7, T3, T5 region



การรักษา ได้เข้าประชุมร่วมกันระหว่างแผนกประสาทวิทยา และศัลยแพทย์ประสาท ต้องการหาจุดกำเนิดโดยยังไม่แน่ใจว่า ตำแหน่งกำเนิดคลื่นชักอยู่ที่เดียวกับรอยโรคสมองหรือไม่ จึงได้ทำการวาง subdural grid และ monitor 64 channels video EEG (Figure 3-4) ได้คลื่นสมองช่วงที่มีอาการชักดังกล่าว (Figure 5-6) และวิเคราะห์ได้ตาม Figure 7.

Figure 3. แสดงการวาง subdural grid



Figure 4.

ภาพ x-ray การวาง
subdural grid

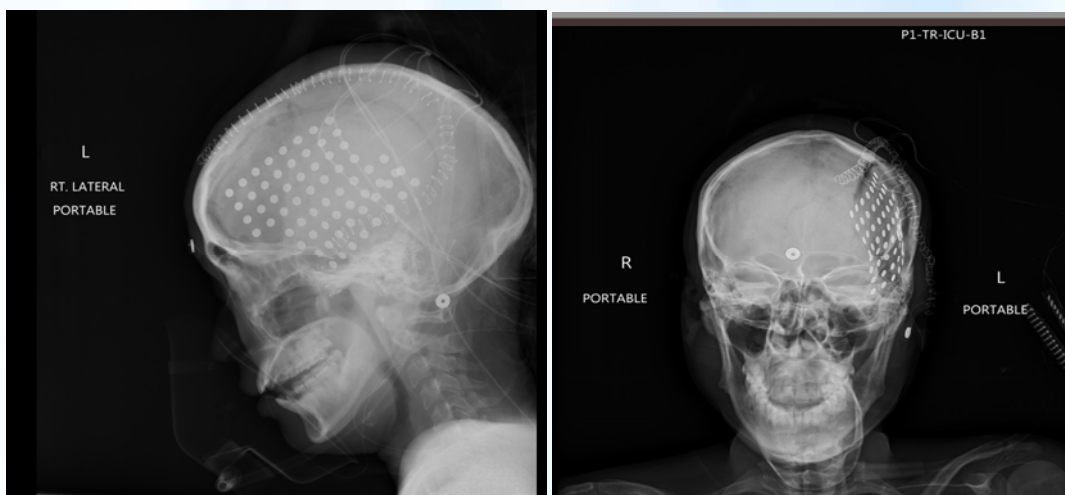


Figure 5.

Initial ictal EEG from
Subdural -Grid

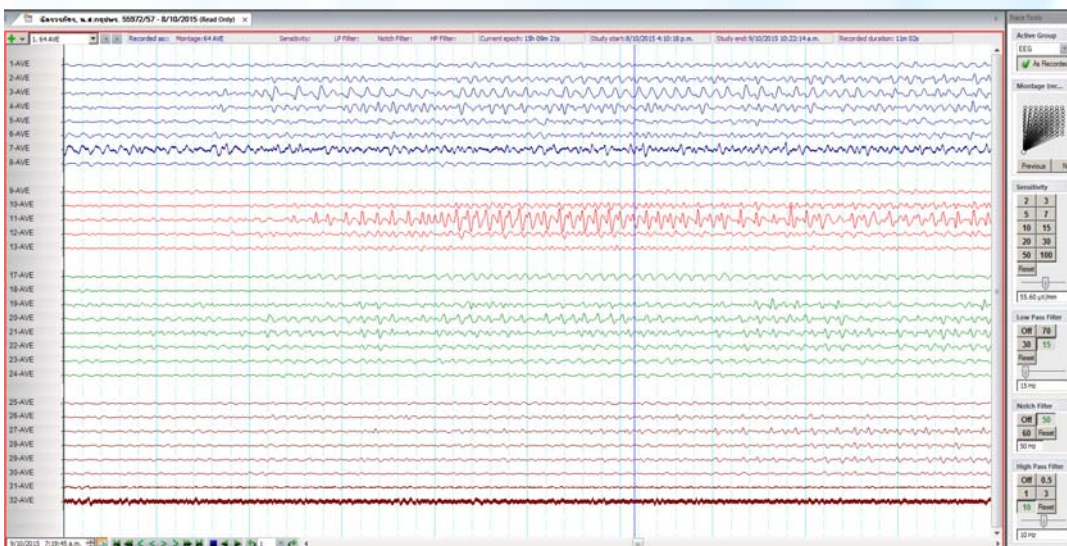


Figure 6.

Late ictal EEG from
Subdural -Grid

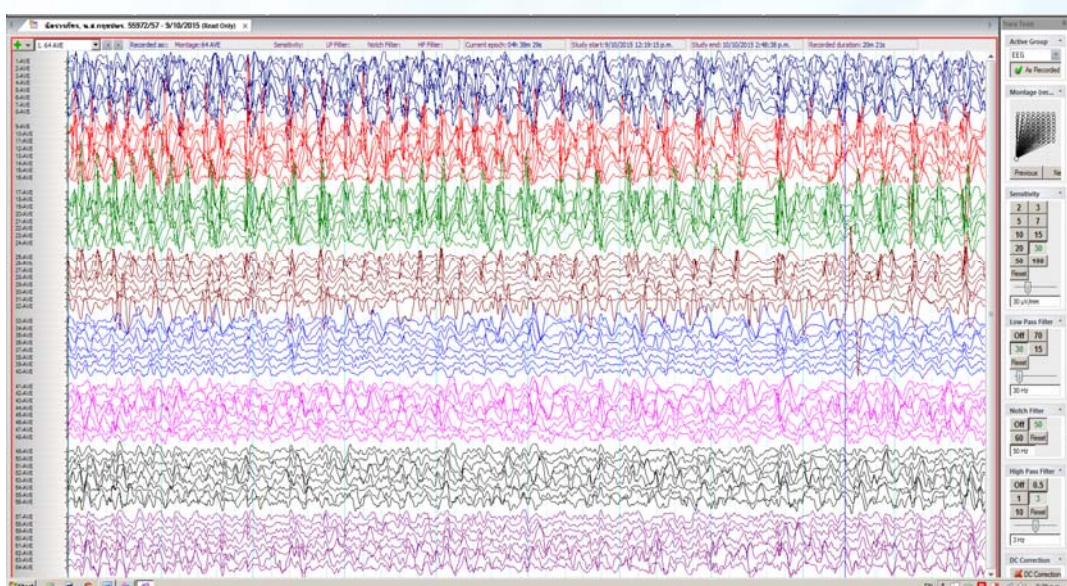
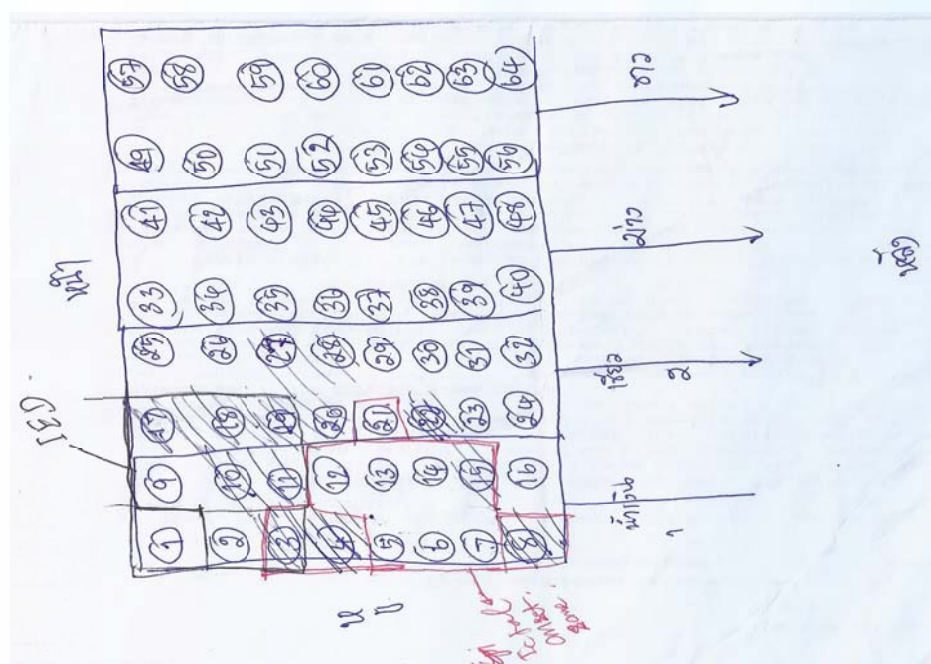


Figure 7. The background comprises rhythmic slow wave activity in theta, alpha range 7-9 Hz. The ictal EEG showed the first rhythmic sharp activity 10 Hz over the 7th grid, then immediately the rhythmic sharp activities were seen over the 4th, 5th, 6th grids area. Then, slow wave 4-5 Hz at 11th, 12th, 13th, 14th, 15th grids area, and continuously rhythmic sharp activities, predominantly on the 21st grid. Then rhythmic sharp activities were seen over the 64 grid channel. The electrographic seizure lasted for 1 minute. Post-ictally, generalized low amplitude beta activity was noted.

Inter-ictal activation was seen on 3rd, 4th, 5th, 6th, 7th, 8th, 9th, 11th, 12th, 17th, 18th, 19th, 20th, 21st, 22nd, 27th and 28th grids. จึงได้ทำการร่างภาพที่ควรผ่าตัดออก



ภาพแสดงตำแหน่ง Grid ที่บอก Ictal and Interictal zone

3. ทำ cortical stimulation ก่อนผ่าตัด ตรงบริเวณที่สงสัย และ รอบข้าง ที่จะผ่าตัด ไม่พบ functional deficit area

การรักษา ได้ทำการผ่าตัดบริเวณที่สงสัยจุดกำเนิดชักออก (Figure 8.)

Figure 8. แสดงรอยผ่าตัดบริเวณที่สงสัยว่าจะเป็นจุด ictal onset zone ที่ตำแหน่ง Grid หมายเลขที่ 3,4,5,6,7,8,12, 13,14,15,21



ส่วนบริเวณรอบข้าง ที่คิดว่าเป็น interictal zone ทางศัลยแพทย์พิจารณาว่าเป็นบริเวณที่มีเส้นเลือดมากกว่าปกติ และรอยโรคที่สงสัยบริเวณ inferior lateral temporal gyrus (หน้าต่อ grid หมายเลข 1 และ 9) ตามภาพถ่าย MRI Brain นั้นไม่ได้เอาออกเพราะรอยโรค อยู่ติดขอบของรอยเปิดเยื่อหุ้มสมองเอาออกลำบาก (จาก intra operative finding) ผลตรวจพยาธิวิทยาของรอยโรคที่ผ่าตัดออกพบ เป็น Reactive gliosis

แพทย์ติดตามอาการ หลังผ่าตัดไป 1 เดือน ไม่พบอาการผิดปกติ เช่นอ่อนแรง พูดลำบาก หรือการมองเห็นผิดปกติ ได้ให้ยารับประทานเท่าเดิม พบว่า อาการเหมือน หนึ่งระหว่างวัน ช่วงเวลาทำงานไม่มีอีก สามารถทำงานได้ตลอดทั้งวัน อย่างไรก็ตามการติดตามผลยังต้องประเมินระยะยาวว่าจะมี seizure free หรือ significant seizure reduction หรือไม่

Pediatric interesting case in epilepsy surgery

พ.ก.หญิง ภิรดี สุวรรณภักดี

พ.อ.ชาครินทร์ ณ บางช้าง

หน่วยประสาทวิทยา กองกุมารเวชกรรม ร.พ.พระมงกุฎเกล้า

กรณีศึกษา เด็กผู้หญิงไทย อายุ 10 ปี ภูมิลำเนา จ.สระบุรี (ถนัดมือขวา)

อาการสำคัญ แพทย์นัดมาเพื่อ presurgical evaluation

ประวัติปัจจุบัน

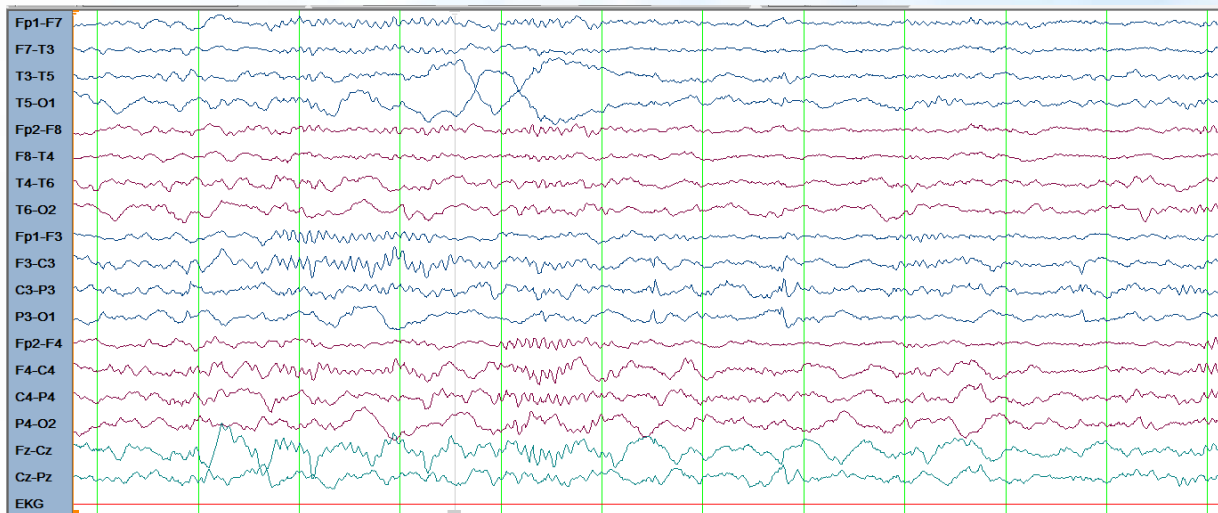
ผู้ป่วยเป็น known case intractable epilepsy มีอาการชักครั้งแรกตอนอายุ 4 ปี มารดาให้ประวัติว่า เหมือนนุบไปไม่ได้สติ หลังจากนั้นพูดไม่รู้เรื่อง เป็นเวลา 10-20 วินาที ผู้ป่วยจึงได้ไปโรงพยาบาลจังหวัด รักษาด้วยยากันชัก phenytoin ต่อมายังมีอาการชักที่ควบคุมไม่ได้ มารดาสังเกตว่าอาการชักของผู้ป่วยบางครั้งจะเริ่มจากกระพริบตาก่อน ตามมาด้วยแขนสองข้างเกร็งกระตุก ระยะเวลาสั้นๆ น้อยกว่านาทีจึงส่งตัวมาที่ ร.พ.พระมงกุฎเกล้า ได้ปรับยาเพิ่มเป็น topiramate 200 gm/day และ oxcarbazepine 1,000 gm/day ผู้ป่วยยังคงชักเฉพาะช่วงกลางคืน เฉลี่ย 3-5 ครั้งต่อวัน จึง admit for presurgical evaluation

ประวัติอดีต

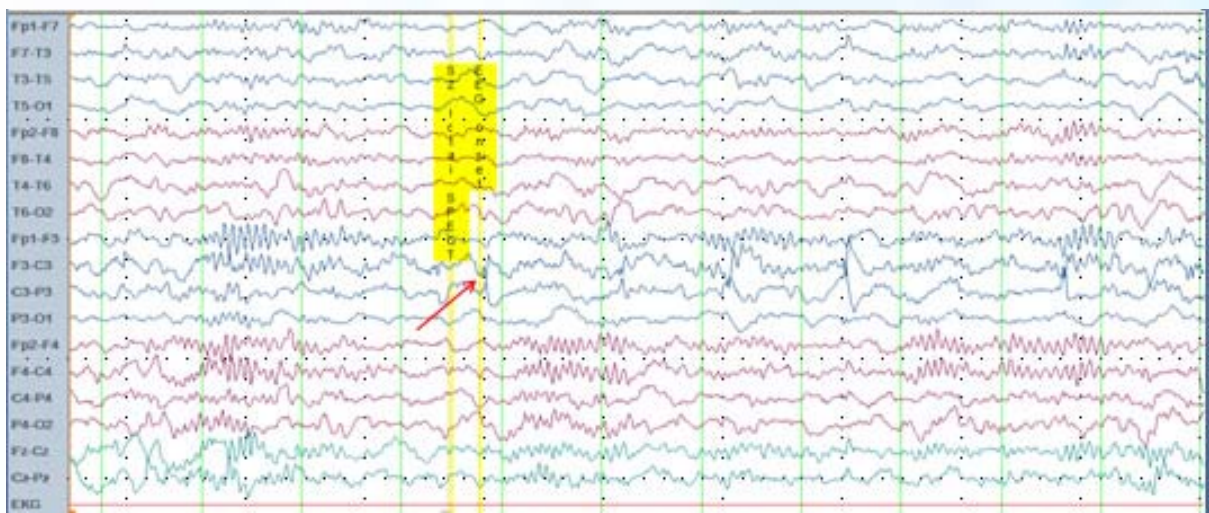
- คลอด normal labor น้ำหนักแรกคลอด 3,500 กรัม ไม่มีภาวะแทรกซ้อน
- พัฒนาการปกติ
- ปฏิเสธประวัติโรคประจำตัว, ไข้สูงชัก, การติดเชื้อในสมอง, การบาดเจ็บ, ประวัติชักในครอบครัว

ตรวจร่างกาย

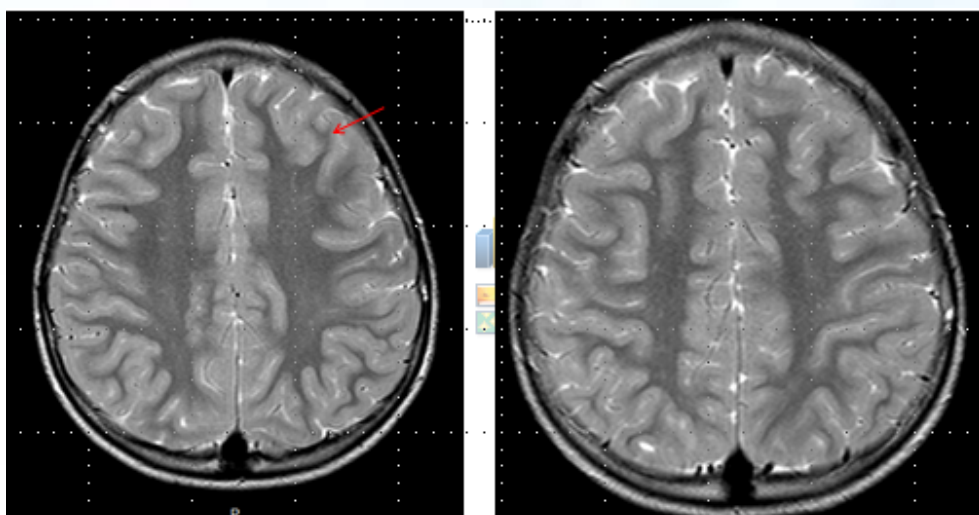
- Unremarkable
 - Interictal- sharp wave left centro-parietal region (max C3/P3) (รูปที่ 1)
 - Ictal- clinical seizure: Axial tonic->Asymmetrical tonic-> Asymmetrical clonic seizure
-EEG seizure: regional left centro-parietal region (รูปที่ 2)
- MRI brain (14/8/2012): blurring of grey-white junction and thickening of left frontal region (รูปที่ 3)
- Ictal SPECT (29/10/2015): increased perfusion at right frontal and left centro-parietal region (injection time 37 sec)



รูปที่ 1 Interictal- sharpwave left centro-parietal region



รูปที่ 2 EEG seizure - left centro-parietal region



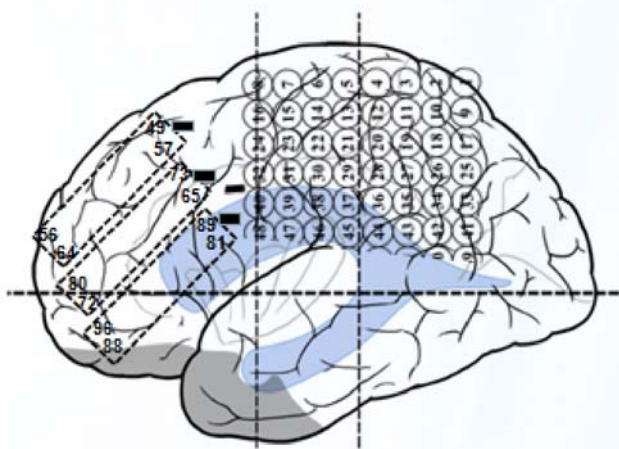
รูปที่ 3 MRI brain- Blurring of grey-white junction and thickening of left frontal region

Discussion

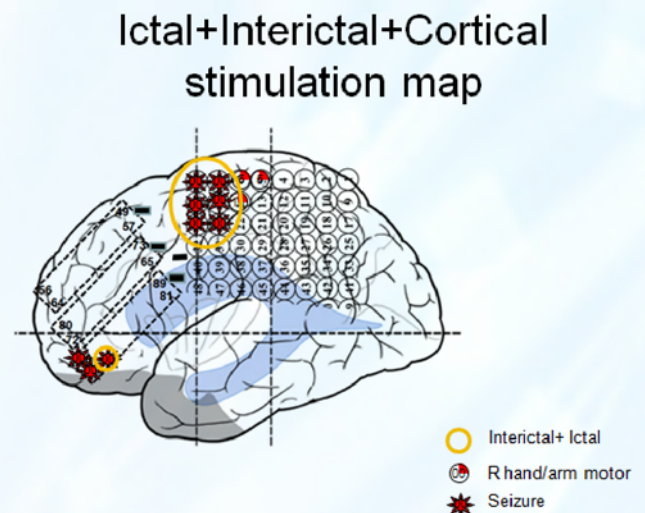
ในผู้ป่วยรายนี้พบว่าประวัติการชักเข้าได้กับ **frontal lobe seizure** เนื่องจาก ชักเฉพาะกลางคืน เป็นช่วงสั้นๆ บางครั้งชักเป็นชุดๆ และมี **lateralizing sign** ว่าจุดชักน่าจะอยู่ทางสมองด้านซ้าย นั่นคือ มีอาการ tonic posturing ของแขนขาด้านขวาตามด้วย asymmetrical clonic seizure ทางด้านขวา ส่วน **localization** นั้น สงสัยจุดชักในตำแหน่งของ premotor cortex เพราะผู้ป่วยมี axial tonic component ก่อนตามด้วย asymmetrical tonic และ clonic ซึ่งแสดงว่าคลื่นชักกระจายไป supplementary motor area (SMA) และ primary motor cortex ตามลำดับ ข้อมูล EEG บ่งชี้ว่า irritative zone และ ictal onset zone มาจากสมองส่วน left central region ส่วน MRI brain พบตำแหน่งความผิดปกติที่เห็นได้ชัดเจน อยู่ค่อนข้างไปทาง frontal lobe ด้านหน้า ส่วนตำแหน่ง central region นั้นแทบไม่เห็นความผิดปกติ จึงส่งตรวจ SPECT เพิ่มเติม แม้ว่า จะฉีดเข้า แต่ผลก็ concordant กับ EEG คือพบ increased perfusion ที่ left centro-parietal region

ดังนั้นที่ประชุมจึงสรุปว่า epileptogenic zone ในผู้ป่วยรายนี้น่าจะอยู่ที่สมองส่วน fronto-central ข้างซ้าย ซึ่งเป็น dominant hemisphere และเป็น eloquent cortex เห็นควรที่จะต้องทำ subdural grid implantation เพิ่มเติมเพื่อครอบคลุมจุดชักและทำ cortical functional mapping (รูปที่ 4)

ผล Invasive evaluation and Cortical mapping : parameter 50 Hz, pulse width 300 msec, train duration 5 sec (รูปที่ 5)

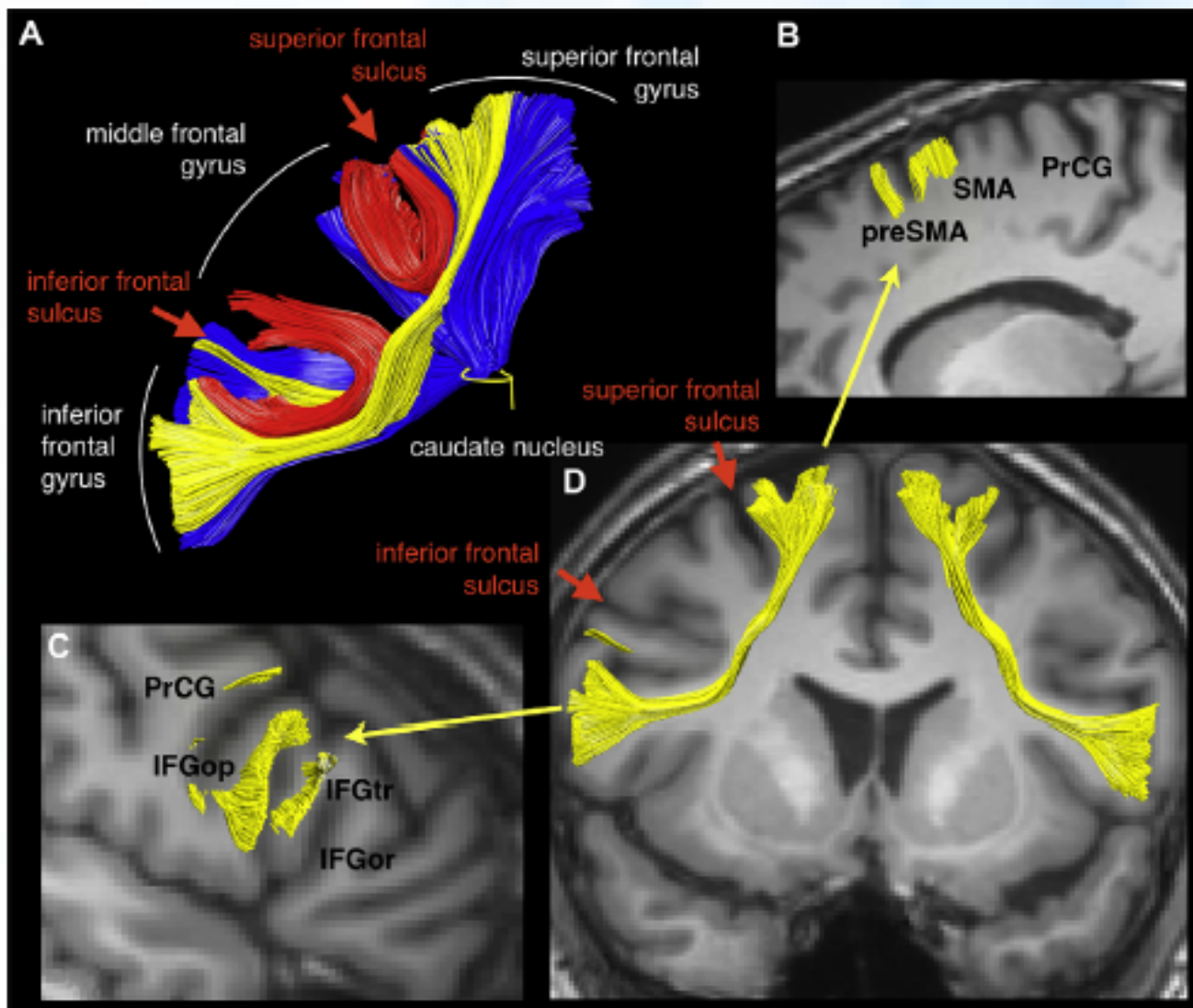


รูปที่ 4 subdural grid implantation



รูปที่ 5

ที่น่าสนใจในผู้ป่วยรายนี้คือ การที่พบจุดชัก 2 ตำแหน่งที่ห่างกันคือ ที่บริเวณ left inferior frontal gyrus (ตำแหน่งที่เห็น lesion ใน MRI) และที่บริเวณ left premotor cortex (ตำแหน่งที่พบความผิดปกติจาก EEG, Ictal SPECT) ซึ่งเมื่อทำ cortical stimulation พบว่าสามารถกระตุ้นให้ผู้ป่วยเกิดอาการชักแบบ habitual seizures ได้ทั้งสองตำแหน่ง และเกิด after discharges เฉพาะใน electrodes สองตำแหน่งนี้ เหมือนหนึ่งเป็น epileptic network ซึ่งอาจอธิบายได้จากการศึกษาของ Catani และคณะ¹ เกี่ยวกับ short frontal lobe connections พบว่า มี fiber tract ที่เชื่อมระหว่าง inferior frontal gyrus กับ premotor gyrus และ supplementary motor area (SMA) (รูปที่ 6) สอดคล้องกับ seizure semiology ของผู้ป่วยรายนี้



รูปที่ 6 แสดง connections of the premotor regions of the frontal lobe โดย the frontal aslant tract (FAT) (สีเหลือง) connect dorsal ของ superior frontal gyrus (SFG), SMA, pre-SMA กับ posterior region ของ inferior frontal gyrus (IFG) 1

ดังนั้น ที่ประชุมจึงลงความเห็นให้ผ่าตัดจุดชักทั้งสองตำแหน่ง เนื่องจากเป็น early spread pattern และเป็น epileptic network เดียวกัน ได้อธิบายให้ผู้ป่วยและญาติเข้าใจถึงความเสี่ยงที่อาจจะมีแขนข้างขวาอ่อนแรงภายหลังการผ่าตัด เพราะจุดชักอยู่ใกล้กับ primary motor cortex ส่วนที่ควบคุมแขนด้านขวา ผลขึ้นเนื้อ พบ cortical dysplasia type IIa ทั้งสองตำแหน่ง หลังการผ่าตัดผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงแขนขาเล็กน้อย และไม่มีอาการชักอีก

Reference

1. Catani M., Dell'Acqua F., Vergani F., Malik F., Hodge H., Roy P., et al. Short frontal lobe connections of the human brain. Cortex 48, 273–291.

Outcome of Epilepsy Surgery for Drug-Resistant Epilepsy in Thailand, a Single Center Experience

C. Suttisaewan MD, T. Srikitvilakul MD, K. Wangpolpattanasiri MD, T. Yadee MD, T. Somboon MD,
A. Lusawat MD, P. Sudajan MD, C. Sattaporn P. Srisrakorn, R. Kuntiranon MD, P. Lertbutsayanukul,
S. Hunsapruet K. Unnwongse MD

Epilepsy Center, Prasat Neurological Institute, Bangkok, Thailand

ABSTRACT

Objective: To study seizure outcome after epilepsy surgery and examine predictors of seizure recurrence in patients with drug-resistant epilepsy.

Methods: Patients with drug-resistant epilepsy, older than 18 years old underwent epilepsy surgery in Prasat neurological institute between November 2010 and November 2014 were enrolled. All of them have at least 6 months follow up post-operatively. Seizure outcome status was evaluated every 6 months using Engel classification. All variables related to the outcome were retrieved from patient records. Data was analyzed using survival analysis, Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards model.

Results: One hundred and three adult patients were studied with mean follow-up of 22 months (6-41). Eighty-three patients had temporal lobe epilepsy (TLE). Overall estimated mean seizure free time was 31.1 ± 1.7 months (TLE: 32.5 ± 1.8 months VS non-TLE 21.2 ± 3.3 months, $p=0.09$). Overall seizure free at 1 year and 2 years followed up in TLE were 80.5 and 74.9% respectively while in non-TLE, seizure free was 61.9% at 2 years. Having ≥ 2 ictal onsets (HR: 2.83, $p=0.03$), presence

of multiple lesions on MRI (HR: 3.35, $p=0.04$), and undergoing multilobar resection (HR: 3.46, $p=0.02$) were predictors of seizure recurrence. However after removing effects of other factors, patients who have 2 or more ictal onsets, are 7.2 times ($p=0.02$, 95% CI 1.38-37.28) more likely to have seizure recurrence than patients who have only one ictal onset and patients who underwent multilobar resection are 13.5 times ($p=0.045$, 95%CI 1.05-173.1) more likely to have relapse than patients who had lobectomy. Permanent neurological complications (recovered in > 6 months or not recovered) and transient complications (recovered within 6 months) occurred 9.7% and 10.6% accordingly. Permanent complications included visual field defect, anomia and weakness. There was no death.

Conclusions: Favorable seizure outcomes after epilepsy surgery were attained in patients with drug resistant epilepsy, both TLE and non-TLE, however greater insignificantly in TLE. Number of ictal onset and number of resected brain areas predict seizure recurrence after surgery.

INTRODUCTION

Thirty percent of patients with epilepsy had epilepsy that was intractable, resistant to drug treatment.¹ In 2001 the first and only one randomized control trial revealed that 64% of the patients with drug-resistant epilepsy who had antero-mesial temporal resection, were seizure-free after 12 months compared to 8% of patients who continued on medical treatment.² Moreover a systemic reviews trials from 1990 yielded identical results, therefore in 2003 American Academy of Neurology, in Association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons publicize that epilepsy surgery was strongly recommended in those patients suffering from disabling seizures.^{1,2} Assessment of long-term outcome is essential to determine quality of service in centers providing epilepsy surgery. A study in Thai population showed success rate of 78.8% at 6 months and increased to 88.3% 24 months in 189 Thais with drug resistant epilepsy who underwent epilepsy surgery.³ Moreover a prior study in overlapped cohort demonstrated a significance difference of seizure free rate between groups receiving surgical or medical treatment (66.7% VS 5%) at 24 months.⁴ The aim of this study was to evaluate seizure outcome and identify predictors of seizure recurrence after surgery in our institute, one of the five centers in Thailand, offering epilepsy surgery.

METHODS

Patients with drug-resistant epilepsy (defined by ILAE, 2000) aged 18 years and older who underwent epilepsy surgery in Prasat Neurological Institute from November 2010 to November 2014 and had at least 6 months follow-up post-operatively were recruited. Treatment plan for all surgical candidates were made by multidisciplinary team, based on investigational results during presurgical evaluation including scalp video-EEG monitoring, 1.5 or 3 tesla MRI-brain, and neuropsychological tests. If result was discordant or inconclusive, further investigations such as PET scan, ictal SPECT or intracranial video-EEG monitoring was likely suggested. Seizure outcome for all patients was assigned using ILAE classification, defined as following: class 1: seizure free, class 2: aura only, class 3: 1-3 seizures per year, class 4: > 4 seizures per year (seizure reduction > 50%), class 5: seizure reduction < 50%, class 6: increased seizure frequency. Post-operative neurological complication was divided into permanent, meaning complications that still persisted after 6 months after surgery and transient, complication that resolved completely within 6 months post-operatively. Seizure outcome was analyzed using survival analysis (Kaplan-Meier method and Log-rank test) and predictors of seizure recurrence were identified using and Cox proportional hazard model for SPSS version 16. Statistical significance was set at $\alpha=0.05$ (two tailed).

RESULTS

The study population included 103 patients with mean age of 36 ± 12.1 (range 15-69) years old. Fifty three percent was male. Mean age of epilepsy onset was 18.2 ± 12.8 (range 1-58) years and mean epilepsy duration 15.9 ± 11.2 (range 1-52) years. Mean seizure frequency was 12.3 ± 28.9 (range 1-210) per month. Eighty three percent had temporal lobe epilepsy (TLE). Mean follow-up after surgery was 21.6 ± 9 (range 6-41) months. Probabilities of seizure recurrence during follow-up period were plotted on Kaplan–Meier survival curve, stratified into TLE and non-TLE groups (Figure 1). Mean seizure remission time in TLE and Non-TLE groups were 32.5 ± 1.8 and 21.2 ± 3.3 respectively, while overall mean seizure remission time was 31.1 ± 1.7 months. Seizure free rate at 1 and 2 years after surgery in TLE group was 80.5% and 74.9% whereas in non-TLE group they were 61.9% in both time points. There was no significant difference in probability of seizure relapse between TLE and non-TLE groups ($p=0.09$). According to ILAE classification, approximately 71%, 78%, and 80% of patients were allocated in ILAE class 1 and 2, meaning seizure free, at 1, 2, and 3 years during post-operative period (Table 1).

Univariate Cox proportional hazards model was exploited to identify factors relating to recurrent seizure after surgery (Table 2) Apparently number of ictal onsets, number of lesions on MRI, and type of operation were significant predictors. Risk of seizure recurrence in patients having 2 or more ictal onsets was 2.83 times more, compare to the risk in patients who had 1 ictal onset ($p=0.03$, 95%

CI 1.12-7.19). Patients whose MRI showing more than 1 lesion had 3.35 times more to have seizure relapse than patients whose MRI had only 1 lesion, ($p=0.04$, 95%CI 1.46-7.65). Multilobar resection was also increased risk of recurrent seizure by 3.46 times ($p=0.02$, 95%CI 1.27-9.41). To remove effects of other factors, multivariate Cox proportional hazards model was employed and only number of ictal onset and type of operation retained their significance as independent predictors of seizure recurrence. Patients who have 2 or more ictal onsets were 7.2 times ($p=0.02$, 95%CI 1.38-37.28) more likely to have seizure recurrence than patients who have only one ictal onset and patients who underwent multilobar resection were 13.5 times ($p=0.045$, 95%CI 1.05-173.1) more likely to have relapse than patients who had lobectomy.

Transient neurological complications, which could recover within 6 months, were found in 11 patients (10.6%): 3 patients had quadrantanopia, 1 patient had impair memory, 5 patients had anomia and 2 patients had weakness. Rate of permanent neurological complications was 9.7% (10 patients) comprising of 4 patients had quadrantanopia, 2 patients had hemianopia, 3 patients had dysplasia, and 1 patient had weakness. There was no death reported in our cohort.

DISCUSSION

In this study we analyze outcome of epilepsy surgery in 103 adult patients with drug-resistant epilepsy. Overall seizure free rate of our patients across varieties of focal epilepsy syndromes, during first 3 years, ranges from 70% to 80%. A proportion of seizure-free in Chinese patients at 2-year follow-up was 78%, while the seizure-free rate decreased to 56% at 12-year follow-up.⁵ A previous study from India (n=119) had a 70% likelihood of becoming seizure free after anterior temporal lobectomy and a 30% chance of being completely off of antiepileptic drug treatment within 3 years afterwards.⁶ Our seizure outcome in early years is indeed comparable to outcome from neighboring countries in eastern hemisphere. Additionally as compared to the result from US large cohort our short-term outcome remains in the same range, however; probability of seizure relapse in long-term follow-up (≥ 5 years) would need a continuing monitor.⁷

At 1 and 2 year after surgery, about 80% and 75% of TLE patients became seizure free, while 62% of non-TLE patients achieved seizure freedom. Of all TLE, 68% had hippocampal sclerosis. A study from South America in TLE with HS yields similar result, showing that the prevalence of Engel class I (comparable to ILAE class I and II) was 76.2% at 6 months, 72.3% at 2 years post-operatively.⁸ For extratemporal epilepsy surgery Engel Class I outcome was found in 52.1% of patients after 1 year, and in 55.0% after 5 years.⁹ Aligned with our result, in which non-TLE do have slightly worse outcome, although this difference is insignificant.

More than 2 ictal onsets and multilobar resection were risk factors of seizure recurrence in our study. In line with a cohort in TLE with bilateral HS, showing patients with bilateral independent seizure onsets had a less favorable prognosis.¹⁰ Swedish study also found 58% of patients who underwent multilobar resection group had significant lower probability of seizure freedom.¹¹ This is essentially straightforward that having multiple ictal onset or obtaining multiple lobar resections is predictor of seizure relapse, because to attain seizure freedom, multiple seizure onsets need to be eliminated surely by multiple resections.

In term of complications after surgery, previous meta-analysis showed 10.9% of patients had transient complications and 4.7% had permanent complications after surgery.¹² Our study revealed similar rate of transient complications but greater ratio of permanent complications. This may be our cohort had higher rate of multilobar resection. Visual field defect were our most frequent neurological complication and it is likely a result of resection of temporal lobes.

Advantage of our study is that it represents homogeneous data from one center, serving by one multidisciplinary team and one surgeon with using the same set of technologies. To the best of our knowledge this is the second study reporting surgical outcome after epilepsy surgery from center in Thailand. However our limitations are short-term follow-up and enrolling quite small number of patients. Lengthening follow-up periods as well as further recruiting patients would yield more reliable result.

CONCLUSIONS

Favorable seizure outcomes after epilepsy surgery could be achieved in both TLE and non-TLE patients with drug resistance. Multiple seizure onsets and multilobar resection were the risk factors for seizure recurrence.

REFERENCES

1. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342:314-319.
2. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345:311-8.
3. Kanchanatawan B, Limothai C, Srikijvilaikul T, Maes M. Clinical predictors of 2-year outcome of resective epilepsy surgery in adults with refractory epilepsy: a cohort study. *BMJ Open* 2014;4:e004852.
4. Kanchanatawan B, Kasalak R. Quality of life in Thai intractable epileptic patients with and without surgery. *J Med Assoc Thai* 2012; 95:1232-8.
5. Shengkun Y, Zhiguo L, Li L, Song P, Haiyang W, Jiabin W, et al. Long-term outcome of epilepsy surgery: A retrospective study in a population of 379 cases. *Epilepsy Res* 2014; 108:555-564.
6. Rao MB, Radhakrishnan K. Is Epilepsy Surgery Possible in Countries with Limited Resources? *Epilepsia* 2000; (Suppl 4):S3 l-S34.
7. Jeha LE, Najm IM, Bingaman WE, Khandwala F, Widdess-Walsh P, Morris HH, et al. Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2006;66:1938-1940.
8. Hemb M, Palmini A, Paglioli E, Paglioli E, Costa da C, Azambuja N, et al. An 18-year follow-up of seizure outcome after surgery for temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:800-805.
9. Hanakova P, Brazdil M, Novak Z, Hemza J, Chrastina J, Oslejskova H. Long-term outcome and predictors of resective surgery prognosis in patients with refractory extratemporal epilepsy. *Seizure* 2014; 23:266-273.
10. Ravat S, Rao P, Iyer V, Muzumdar D, Shah U, Jain N, et al. Surgical outcomes with non-invasive presurgical evaluation in MRI determined bilateral mesial temporal sclerosis: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2015; 27:1-7.
11. Edelvik A, Rydenhag B, Olsson I, Flink R, Kumlien E, Källén K, et al. Long-term outcomes of epilepsy surgery in Sweden: A national prospective and longitudinal study. *Neurology* 2013 Aug 24;14(81).
12. Hader W, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S, Kwon C, et al. Complications of epilepsy surgery: A systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring. *Epilepsia* 2013; 5(54): 840-847.

Interesting semiology: Chapeau de gendarme

พ.ท.หญิง ภรณ์ สุวรรณภักดี

หน่วยประสาทวิทยา กองกุมารเวชกรรม ส.พ.พระมงกุฎเกล้า

Semiology มาจากภาษากรีก คำว่า *semeion* แปลว่า sign หรืออาการแสดง seizure semiology จึงหมายถึง อาการแสดงที่เกิดขึ้นในระหว่างชัก โดยอาการแสดงนั้นอาจแตกต่างกันขึ้นกับว่าคลื่นชักกระจายไปที่สมองส่วนใดเช่น ผู้ป่วยจะมีอาการแสดงแบบ asymmetrical tonic posturing หรือ figure of 4 ถ้าคลื่นชักกระจายไปที่ supplementary motor area (SMA) เป็นต้น ในที่นี้เราจะกล่าวถึง facial semiology ซึ่งพบร่วมด้วยได้บ่อยขณะที่ผู้ป่วยชัก แต่บางครั้งอาจจะสังเกตได้ยากเนื่องจากอาจจะถูกบดบังด้วยการชักชนิดเคลื่อนไหวอื่นๆของแขนขาที่สังเกตได้ง่ายกว่า จากการศึกษาในอดีตพบว่า อาการแสดงของ facial semiology แบบต่างๆนั้นสัมพันธ์กับผู้ป่วยในกลุ่ม frontal lobe epilepsy แต่ยังไม่สามารถระบุได้ชัดเจนว่าเกิดจากสมองของ frontal lobe ส่วนใดที่เกี่ยวข้อง¹⁻³

Ictal pouting (IP) อาการแสดงแบบหนึ่งของ facial semiology มีคำจำกัดความคือ “a symmetrical and sustained (>5 Sec) lowering of labial commissures with contraction of chin, mimicking an expression of fear, disgust, or menace”⁴ หรือการที่ผู้ป่วยมีมุมปากจุ่มลง 2 ข้างคล้ายกับรูปทรงของหมวก gendarme ในสมัยของพระเจ้า นโปเลียนที่ 1 (ดังรูปที่ 1) จึงมีคำเรียกอีกคำว่า “Chapeau de gendarme” มีการศึกษาโดย Souirti และคณะ⁴ ทำการศึกษาเพื่อที่จะดูความสัมพันธ์ของ anatomical neural network กับ IP โดยทำการศึกษาผู้ป่วยที่มีอาการแสดง IP 11 ราย (ดังรูปที่ 2) ที่มีอายุระหว่าง 16-48 ปี ผู้ป่วย 9 รายได้ศึกษาด้วย stereoelectroencephalography (SEEG) พบว่า อาการ IP นั้นจะเกิดเร็ว เกิดขึ้นในช่วงแรกของการชัก (< 10 วินาที จาก EEG onset) โดยมักพบ semiology อื่นของ frontal lobe seizures ร่วมด้วย ได้แก่ fear, anguish, vegetative disturbances, behavioral disorders (sudden agitation, insults and fighting), tonic posturing และ complex motor activities โดยผู้ป่วย 8 รายพบ epileptogenic zone ที่บริเวณ mesial frontal region โดยเฉพาะ anterior cingulate cortex (ACC) ส่วนที่เหลือพบ epileptogenic zone ที่ lateral frontal region แต่ก็มี early spread ไปที่ ACC ด้วยเช่นกัน ผู้วิจัยทำการวิเคราะห์เพิ่มเติมพบว่าผู้ป่วยที่มี emotional changes และ hypermotor activity จะสัมพันธ์เป็นพิเศษกับตำแหน่ง rostroventral “affective” ACC ในขณะที่ถ้าผู้ป่วยมีอาการ less intense facial expressions จะสัมพันธ์กับตำแหน่ง dorsal “cognitive” ACC ซึ่งน่าสนใจว่า Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET scan) ในผู้ป่วยทุกราย พบความผิดปกติที่ตำแหน่งเหมือนกันคือที่ ACC และ lateral cortex รวมถึง anterior insula region ด้วย จากการศึกษาจึงสรุปว่า อาการ IP นั้น สมองส่วน anterior cingulate cortex มีบทบาทสำคัญเป็นอย่างมาก และยังพบ reciprocal network ของ IP ระหว่างสมองส่วน mesial และ lateral frontal region อีกด้วย ดังนั้นหากสังเกต subtle semiology เหล่านี้ จะมีประโยชน์ในการช่วยหา epileptogenic zone ของผู้ป่วยได้แม่นยำมากขึ้น



รูปที่ 1 แสดงถึงรูปทรงของ gendarme's hat



รูปที่ 2 แสดงตัวอย่างของผู้ป่วยทั้ง 11 รายที่มีอาการ chapeau de gendarme และมีอาการที่พบร่วมด้วยแตกต่างกัน ผู้ป่วยรายที่ 1,3,4,5,6 สิ้นตาสีและดู หวาดกลัว (frightened or menacing air) ในขณะที่ ผู้ป่วยรายที่ 2 และ 7 ดูคล้าย disgust ส่วนผู้ป่วยรายที่ 8,9,10,11 หลับตา สังเกตว่าผู้ป่วยรายที่ 9,10 จะดู less intense emotional expression ⁴

Reference

1. Bancaud J, Talairach J. Clinical semiology of frontal lobe seizures. *Adv Neurol* 1992;57:3-58.
2. Chauvel P, Kliemann F, Vignal JP, et al. The clinical signs and symptoms of frontal lobe epilepsy. Phenomenology and classification *Adv Neurol* 1995;66:115-26.
3. Kotagal P, Arunkumar G, Hammel J, et al. Complex partial seizures of frontal lobe onset statistical analysis of ictal semiology. *Seizure* 2003;12:268-81.
4. Souirti Z, Landré E, Mellerio C, et al. Neural network underlying ictal pouting ("chapeau de gendarme") in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014; 37:249-57.



Photo gallery

ในปลายปี พ.ศ. 2558 ที่ผ่านมา พวกเราหลายท่านที่เป็นลูกศิษย์ลูกหาของอาจารย์ นายแพทย์ สมชาย ไตรณะบุตร อาจได้มีโอกาสร่วมแสดงมุทิตาจิตเนื่องในวาระเกษียณอายุราชการของอาจารย์ พระคุณและแบบอย่างการเป็นครูที่ดีของอาจารย์นั้น จะจารึกในใจศิษย์ตลอดไป

ภาพ Gallery นี้เป็นบางส่วนของภาพแห่งความทรงจำที่เหล่าศิษย์แสดงถึงความเคารพรักอาจารย์



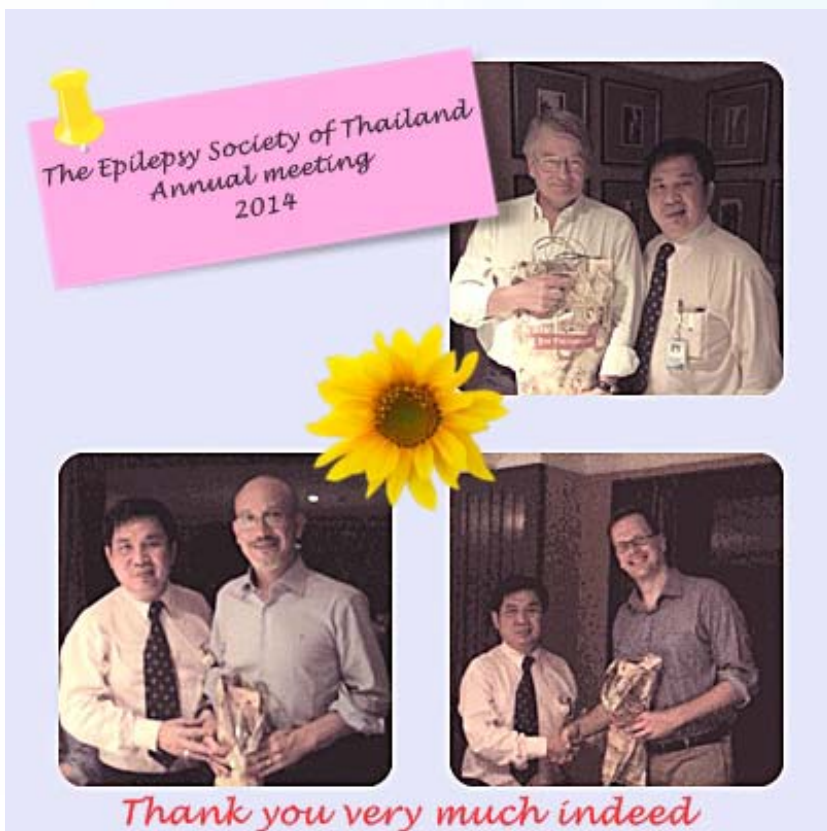
นายกสมาคมโรคลมชักท่านใหม่ ศ.น.พ. อนันต์นิตย์
วิสุทธิพันธ์ และอดีตนายกสมาคม ศ.พ.ญ. สุรางค์
เจียมจรรยา พร้อมกับลูกศิษย์บางส่วน ร่วมในงาน
แสดงมุทิตาจิตในวาระเกษียณของท่านอาจารย์
น.พ. สมชาย ไทวนะบุตร



งานประชุม AOEC ณ ประเทศสิงคโปร์ ปี ค.ศ. 2015



International Epilepsy Conference ณ เมืองสตอกโฮล์ม ประเทศสวีเดน ปี ค.ศ. 2014



งานเลี้ยงขอบคุณและมอบของที่ระลึก
ให้กับ invited international speakers
ในงานประชุมวิชาการประจำปีของสมาคม
โรคลมชักปี ค.ศ. 2014



งาน Asian Epilepsy Academy (ASEPA)
ที่ประเทศไทยเป็นเจ้าภาพในปี ค.ศ. 2013
มี speakers จากต่างประเทศทั่วเอเชียมาร่วม
เป็นจำนวนมาก

epilepsy fellow course 2013



ดูแลทุกระดับประทับใจ

ขณะที่ท่านอาจารย์ น.พ. สมชาย ไตวณะบุตร ดำรงตำแหน่ง ท่านจะช่วยดูแลทั้งในด้านวิชาการ
และท่านยังดูแลเอาใจใส่รายละเอียดต่างๆ ที่ทำให้ผู้ร่วมงานประทับใจ ภาพจากงานสอน
Epilepsy For Neurology Resident ปี ค.ศ. 2013



เยี่ยมชมและดูงาน ที่ รพ. ในกรุงโตเกียว
เดือนมิถุนายน ปี ค.ศ. 2012 โดยมี
Prof. Taisuke Otsuki การต้อนรับ



เยี่ยมชม และดูงาน ที่ รพ ในเมืองชิสุโอกะ
ใน ปี ค.ศ. 2012 มี Prof Inoue ให้การ
ต้อนรับ



งานประชุม 9th Congress on Epileptology ณ ประเทศกรีซ
ที่เกาะ Rhodes ปี ค.ศ. 2010



งานประชุม 29th International Epilepsy Congress ณ กรุงโรม ประเทศอิตาลี ปี ค.ศ. 2011

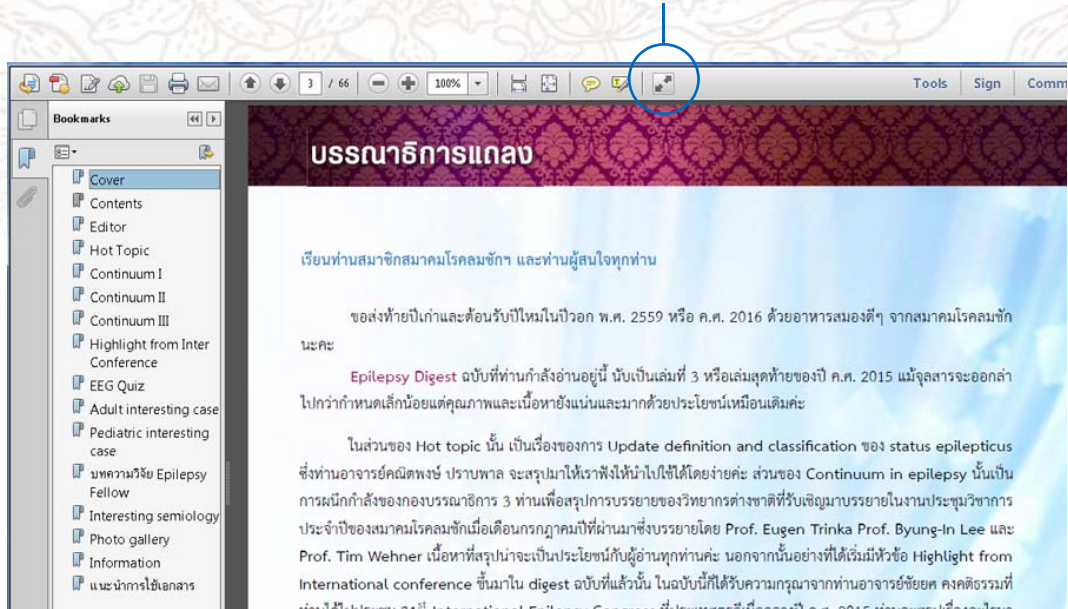


- วันจันทร์ สัปดาห์ที่ 2 ของเดือนกุมภาพันธ์ ที่ในปี พ.ศ. 2559 นี้ตรงกับวันจันทร์ที่ 8 กุมภาพันธ์ จะเป็นวัน International Epilepsy Day
- วันที่ 27 กรกฎาคม พ.ศ. 2559 เป็นงานประชุม EEG workshop ของสมาคมโรคลมชัก ณ สถาบันประสาท กทม.
- วันที่ 28 และ 29 กรกฎาคม พ.ศ. 2559 จะเป็นงานประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย เป็นหัวข้อใน Theme: Epilepsy in every day life จัดที่ โรงแรมสุโกศล กทม.
- วันที่ 20-21 สิงหาคม พ.ศ. 2559 จะมีการสอน Epilepsy for Neurology Resident ที่สวนสามพราน จ. นครปฐม



แนะนำเครื่องมือช่วยในการใช้เอกสาร

view file in read mode



แถบเครื่องมือ

กดปุ่ม home จะกลับสู่ mode เดิม

คลิกปุ่มนี้เพื่อใช้ bookmarks

