ธ สถิตในดวงใจไทยนิรันดร์
ปวงข้าพระพุทธเจ้าขอน้อมเกล้าน้อมกระหม่อม
รำลึกในพระมหากรุณาธิคุณหาที่สุดมิได้

ข้าพระพุทธเจ้าคณะกรรมการบริหารสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย

Epilepsy Digest

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

Vol.2, May - August, 2016

Electronic file

ENTER

Epilepsy Digest

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

Vol.2, May-August, 2016

Electronic file
Click Topic

CONTENTS

บรรณาธิการแถลง พ.ญ.กมรวรรณ กตัญญูวงศ์ A-B

สารจากท่านนายกสมาคมฯ ศ.น.พ.อนันต์นิตย์ วิสุทธิพันธ์และคณะกรรมการบริหารสมาคมฯ 1-11

Hot topic I: การประเมินเพื่อการผ่าตัดรักษาโรคลมชัก: Epilepsy Zone 12-15
พ.ญ.สุดา จิรสกุลเดช

Hot topic II: Next-generation sequencing in neurological disease 16-21
พ.ญ.ปองหทัย ดำรงผล, น.พ.กฤษณชัย ชมโท, ศ.พ.ญ.กัญญา ศุภปีติพร

Epilepsy Continuum: อันตรกิริยาของยากันชัก ตอนที่ 2 Ļ,Ĭ.พ. คณิตพงษ์ ปราบพาล 22-45

Highlight from international conference I: พ.ญ.กมรวรรณ กตัญญูวงศ์ 46-49

Highlight from international conference II: พ.ญ.อาภาศรี ลุสวัสดิ์ 50-55

Highlight from international conference III: น.พ.กุลเสฏฐ ศักดิ์พิชัยสกุล 56-61

Highlight from international conference IV: พ.ญ.ภิรดี สุวรรณภักดี 62-65

Tips and Tricks of MRI in FCD: พ.ญ.ธันวา สุดแสง 66-68

Classification of FCD: พ.ญ.ปาณิสรา สุดาจันทร์ 69-73

EEG quiz: พ.ญ.กาญจนา อั๋นวงษ์ 74-79

นานาสาระ: เครือข่ายโรคลมชักอีสาน ĶĻ.Ĭ,พ.สมศักดิ์ เทียมเก่า 80-89

Photo Gallery: ภาพงานประชุมประจำปีสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 20 90-101

20th Anniversary

เรียนท่านสมาชิกสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทยและท่านผู้สนใจทุกท่าน

จุลสาร Epilepsy Digest ฉบับนี้ เป็นฉบับที่ 2 ประจำปี พ.ศ. 2559 แม้ว่าจะล่าไปกว่ากำหนดเล็กน้อย แต่ว่าคุณภาพเนื้อหาและบทความยังอัดแน่นเหมือนเดิมนะคะ ปี พ.ศ. 2559 นี้อย่างที่ท่านสมาชิกคงได้ทราบกันมาบ้างแล้วว่าเป็นปีที่สมาคมฯ ก่อตั้งมาครบ 20 ปี ดังนั้นในจุลสารฉบับนี้ท่านนายกสมาคมคนปัจจุบัน ศ.นพ. อนันต์นิตย์ วิสุทธิพันธ์ จึงขอร่วมเป็นหนึ่งในกองบรรณาธิการมอบบทความการทำงานของสมาคมฯ ตลอดระยะเวลา 20 ปี ที่ได้มีบทบาทในการให้ความรู้กับแพทย์ผู้สนใจด้านโรคลมชักและร่วมเป็นส่วนหนึ่งในการดูแลผู้ป่วยโรคลมชักมาให้ท่านสมาชิกได้รับทราบและร่วมยินดีไปกับทางสมาคมฯ พร้อมๆกันค่ะ ซึ่งบทความนี้จะอยู่ในช่วง "**สารจากท่านนายก**" ค่ะ

ในส่วนของ Hot topic I เป็นเรื่อง การประเมินเพื่อการผ่าตัดรักษาโรคลมชัก: Epileptic Zone จากท่านอาจารย์สุดา จิรสกุลเดช จากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งบทความนี้ทำให้เราเข้าใจว่าเราควรมองหาความผิดปกติในผู้ป่วยรายนั้นๆอย่างไรเพื่อการผ่าตัดให้ได้ผลสำเร็จมากที่สุด ส่วน Hot topic II จะเป็นเรื่องเกี่ยวกับ Next-generation sequencing in neurological disease ซึ่งต้องขอบอกว่า genetic เป็นเรื่องที่ไม่ไกลตัวเราอีกต่อไปแน่นอนค่ะ ขอขอบพระคุณทีมงานของท่านอาจารย์กฤษณชัย ชมโท จากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในส่วนของ Epilepsy Continuum ท่านอาจารย์คณิตพงษ์ ปราบพาล จากมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ส่งบทความภาคสองต่อมาจากฉบับก่อนเรื่องอันตรกิริยาของยากันชักค่ะ สำหรับคอลัมน์ Highlight from international conference นั้น ขอขอบพระคุณท่านอาจารย์หลายท่านที่เมื่อมีโอกาสร่วมประชุมวิชาการ Asian Oceanian Epilepsy Congress เมื่อเดือนพฤษภาคม ต้นปีที่ผ่านมา ณ เกาะฮ่องกง ได้กรุณาสรุปการประชุมบางหัวข้อที่ท่านสนใจมาให้พวกเราได้มีโอกาสเรียนรู้ร่วมกันค่ะ

ในจุลสารฉบับนี้ยังต้องขอขอบพระคุณท่านอาจารย์ธันวา สุดแสง จากทางโรงพยาบาลรามาธิบดี ที่ได้เป็นนักเขียนรับเชิญมอบเทคนิคดีๆในการมองหาความผิดปกติของคนไข้กลุ่ม focal cortical dysplasia (FCD) ใน Tips and Tricks from MRI และขอขอบพระคุณท่านอาจารย์ปาณิสรา สุดาจันทร์ ที่มอบบทความคัดย่อเรื่อง classification of FCD จากที่ท่านอาจารย์ได้นำเสนอบางส่วนในการประชุม interhospital neurological pediatric conference เมื่อวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2559 นี้เองค่ะ บทความทั้ง 2 จะทำให้เราเข้าใจเรื่อง FCD ได้ดีขึ้นค่ะ ส่วน EEG quiz ฉบับนี้ ท่านอาจารย์กาญจนา อั๋นวงษ์ เลือกผู้ป่วยที่น่าสนใจมาทดสอบกันนะคะ ท่านอาจารย์สมศักดิ์ เทียมเก่า จากมหาวิทยาลัยขอนแก่นได้มอบบทความเครือข่ายโรคลมชักอีสานจะอยู่ในช่วง "นานาสาระ"ค่ะ ปิดท้ายเล่มด้วยภาพสวยๆ ของบรรยากาศงานประชุมวิชาการประจำปีสมาคมโรคลมชักครั้งที่ 20 เดือนกรกฎาคม ในคอลัมน์ Photo Gallery

การทำงานของสมาคมโรคลมชักที่ผ่านมาในอดีตจนถึงปัจจุบันเป็นการทำงานจากความร่วมแรงร่วมใจของแพทย์จากรุ่นสู่รุ่น เป็นความสุขใจกับการได้แบ่งปันความรู้สู่สังคมโดยไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อน เฉกเช่นบทความต่างๆ ในจุลสารฉบับนี้ที่ท่านอาจารย์ทุกท่านได้ปลีกเวลาจากงานที่รัดตัวมาเพื่อร่วมแบ่งปันสิ่งดีๆ เหล่ากองบรรณาธิการต้องขอขอบพระคุณอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้ค่ะ

ขอบพระคุณค่ะ
พ.ญ.กมรวรรณ กตัญญูวงศ์
บรรณาธิการ

บรรณาธิการ: พ.ญ. กมรวรรณ กตัญญูวงศ์ **ผู้ช่วยบรรณาธิการ:** พ.ญ. กนกวรรณ บุญญพิศิฏฐ์

กองบรรณาธิการ

พ.ญ. อาภาศรี ลุสวัสดิ์ | พ.ญ. กาญจนา อั๋นวงษ์ | พ.ญ. พาสิริ สิทธินามสุวรรณ | น.พ. ชูศักดิ์ ลิโมทัย
พ.ญ. ศศิวิมล โฆษชุณหนันท์ | น.พ. คณิตพงษ์ ปราบพาล | น.พ. ชัยยศ คงคติธรรม
น.พ. สรวิศ วีรวรรณ | น.พ. กฤษณชัย ชมโท | น.พ. ชาคร จันทร์สกุล

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

Epilepsy Society of Thailand
7 th 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

20 ปีสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย

ศ.น.พ. อนันต์นิตย์ วิสุทธิพันธ์

และคณะกรรมการบริหารสมาคมฯ วาระ 2558-2560

นับตั้งแต่วันที่ 22 พฤษภาคม พ.ศ. 2539 ซึ่งสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทยได้รับการอนุมัติให้จัดตั้งเป็นสมาคมฯ ดังนั้นในปี พ.ศ. 2559 นี้ สมาคมฯจึงมีอายุครบ 20 ปี จึงเป็นโอกาสดีที่คณะกรรมการสมาคมฯ ในชุดปัจจุบัน จะได้ทบทวนประวัติและกิจกรรมต่าง ๆ ที่สมาคมฯ ได้ดำเนินจากอดีตจนถึงปัจจุบันเพื่อเป็นที่ระลึกในวาระสำคัญนี้

คณะกรรมการบริหารชุดที่ 9 วาระ 2558-2560 สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย

คณะกรรมการบริหารชุดที่ 9

ที่ปรึกษา

กรรมการประจำภาค

ในเดือนมกราคม พ.ศ. 2539 ได้เกิดการรวมตัวของแพทย์ที่ได้ปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องกับสาขาประสาทวิทยาทั้งกุมารแพทย์ อายุรแพทย์ ศัลยแพทย์ และรังสีแพทย์กลุ่มเล็กๆ ริเริ่มโดยศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์พงษ์ศักดิ์ วิสุทธิพันธ์ ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์ประเสริฐ บุญเกิด และนายแพทย์สมชาย โตวณะบุตร ซึ่งแพทย์กลุ่มนี้ได้เล็งเห็นถึงความสำคัญของโรคลมชักและได้ร่วมกันจัดตั้งสมาคมฯ โดยที่กำหนดวัตถุประสงค์ที่จะให้สมาคมฯ เป็นศูนย์รวมของแพทย์ที่มีความสนใจในการดูแลผู้ป่วยโรคลมชักที่จะมาร่วมกันพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคลมชักในประเทศไทยให้มีมาตรฐานระดับสากลเท่าเทียมกับนานาประเทศในภาคพื้นยุโรป อเมริกาและประเทศในเอเชียเช่นญี่ปุ่น ภายหลังการจดทะเบียนจัดตั้งอย่างเป็นทางการสมาคมฯ ได้ขอการรับรองเพื่อเข้าร่วมใน International League Against Epilepsy ซึ่งก็ได้รับการตอบรับให้เข้าร่วมเป็นสมาชิก หรือ chapterของ ในฐานะ Thai Chapter ในวันที่ 11 เมษายน พ.ศ. 2540 ต่อมาในเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2545 สมาคมฯ ได้มีส่วนร่วมในการสนับสนุนให้จัดตั้งชมรมโรคลมชักเพื่อประชาชน (Epilepsy Association of Thailand) เพื่อเป็นองค์กรกลางภายใต้สมาคมฯสำหรับการเผยแพร่ความรู้ และการส่งเสริมคุณภาพชีวิตแก่ผู้ที่เป็นโรคลมชักและครอบครัว การประสานและเสริมสร้างความเข้าใจระหว่างผู้ป่วย แพทย์ ประชาชนและสังคม และเพื่อเป็นตัวแทนดูแลและปกป้องสิทธิประโยชน์ของผู้ป่วยโรคลมชัก ซึ่งต่อมาชมรมฯ ได้รับการรับรองเป็นสมาชิก International Bureau of Epilepsy ในวันที่ 8 ธันวาคม พ.ศ. 2548

ในช่วงเวลา 20 ปีที่ผ่านมาสมาคมฯ และ ชมรมฯ มีส่วนร่วมในการพัฒนาพันธกิจที่เกี่ยวเนื่องกับโรคลมชักในประเทศไทยมาอย่างต่อเนื่อง ซึ่งอาจสรุปได้โดยสังเขปดังนี้

1. กิจกรรมวิชาการให้ความรู้โรคลมชักแก่บุคลากรทางการแพทย์

ก. การจัดประชุมวิชาการประจำปีทุกปีเป็นระยะเวลา 2 – 3 วันต่อครั้ง ในการประชุมแต่ละครั้งนอกเหนือไปจากวิทยากรในประเทศที่ได้มีบรรยายวิชาการด้านโรคลมชักแล้ว สมาคมฯได้เชิญวิทยากรผู้มีชื่อเสียงต่างประเทศจากภาคพื้นทวีปต่างๆ มาบรรยายเพื่อให้ความรู้โรคลมชักในด้านต่าง ๆ ให้แก่แพทย์ไทย

ข. การจัดการอบรมการแปลผลคลื่นไฟฟ้าสมองซึ่งได้เริ่มเป็นครั้งแรกในปีพ.ศ. 2543 ซึ่งต่อมาได้มีการพัฒนาการอบรมเป็น 2 ระดับคือระดับต้นและระดับสูง ซึ่งได้จัดอย่างต่อเนื่อง

ค. การจัดการอภิปรายโรคลมชักระหว่างสถาบัน (Epilepsy conference) ซึ่งเป็นการจัดหมุนเวียนในสถาบันต่าง ๆ ในกรุงเทพฯ ครั้งละ 2 – 3 ชั่วโมง

ง. การจัดการบรรยายวิชาการโรคลมชักในต่างจังหวัด ซึ่งรู้จักกันในนามการประชุมวิชาการโรคลมชักสัญจร ซึ่งมีหลากหลายรูปแบบ

จ. การจัดอบรมโรคลมชักระยะสั้น 2 วันสำหรับแพทย์ประจำบ้านประสาทวิทยาชั้นปีที่ 3 และแพทย์ประจำบ้านต่อยอดกุมารประสาทวิทยาชั้นปีที่ 2 ซึ่งได้ดำเนินการต่อเนื่องเป็นประจำทุกปีตั้งแต่ปีพ.ศ. 2552

การประชุมวิชาการประจำปี

การอบรม Epilepsy course สำหรับแพทย์ประจำบ้านสาขาประสาทวิทยา

2. การพัฒนาการบำบัดโรคลมชัก

ก. การจัดทำแนวทางการรักษาโรคลมชัก ซึ่งเมื่อเริ่มแรกเป็นความร่วมมือระหว่างหลายสถาบันโดยมีสถาบันหลัก คือสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีและสถาบันประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย ซึ่งในระยะต่อมา ได้มีการร่วมมือระหว่างสถาบันวิชาการต่าง ๆ จำนวนมากขึ้นและได้มีการพัฒนาเนื้อหาให้เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย ซึ่งแนวทางฯ ฉบับล่าสุดเป็นรุ่นที่ 4 ได้ปรับปรุงในปลายปีพ.ศ. 2558 และจะเริ่มใช้แพร่หลายในปลายปี พ.ศ. 2559 นี้

ข. การร่วมฝึกอบรมเจ้าหน้าที่ตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองร่วมกับสถาบันประสาทวิทยาฯ เป็นครั้งคราว

3. การฝึกอบรมโรคลมชัก

ก. สมาคมฯ ได้ร่วมกับราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทยเปิดหลักสูตรโรคลมชักสำหรับแพทย์แพทย์ประจำบ้านต่อยอดโรคลมชักซึ่งเป็นหลักสูตรที่ดีรับการรับรองโดยราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทยนับตั้งแต่ปีพ.ศ. 2553 ได้มีผู้ที่ได้รับการฝึกอบรมไปแล้วทั้งสิ้น 17 คน

ข. หลักสูตรโรคลมชักระยะหนึ่งปี ขณะนี้สมาคมฯ ได้ร่างหลักสูตรโรคลมชักระยะหนึ่งปีสำหรับอายุรแพทย์ทั่วไป และอายุรแพทย์ประสาทวิทยา ซึ่งยังอยู่ในกระบวนการร่างและขออนุมัติ

4. การจัดทำแหล่งความรู้โรคลมชัก

ก. การจัดทำคู่มือโรคลมชักสำหรับแพทย์

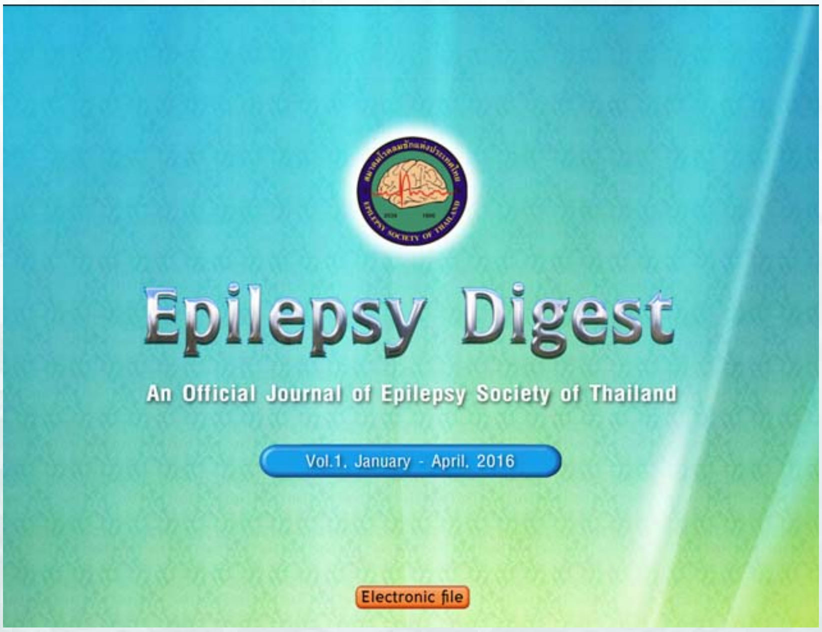
ข. การจัดทำตำราการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง

ค. การจัดทำอนุสาร Epilepsy Digest

5. การพัฒนาระบบสารสนเทศอิเล็กโทรนิก www.thaiepilepsysociety.com เพื่อเป็นช่องทางการให้ความรู้โรคลมชัก การประชาสัมพันธ์กิจกรรมของสมาคมฯ และเมื่อสมาคมฯ ได้เปลี่ยนการยกเลิกจัดพิมพ์อนุสาร Epilepsy Digest รูปแบบกระดาษและจัดส่งแก่สมาชิกทางระบบไปรษณีย์ ในปีพ.ศ. 2558 สมาคมฯ ได้ใช้ช่องทางนี้ในการปรับอนุสารนี้เป็นรูปแบบอิเล็กโทรนิกและเชื่อมต่อกับระบบสารสนเทศนี้ นอกจากนี้ระบบนี้ช่วยในการทดแทนการแจกเอกสารประกอบการประชุมวิชาการจากระบบการพิมพ์เป็นกระดาษที่ได้ยกเลิกไปตั้งแต่การประชุมวิชาการประจำปี พ.ศ. 2558

Website ของสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย http://thaiepilepsysociety.com/

Epilepsy Digest electronic file



6. การวิจัย

ก. การวิจัยที่เกี่ยวข้องกับโรคลมชักในประเทศไทย ซึ่งได้มีการดำเนินการวิจัยทั่วประเทศมาแล้ว 3 เรื่องและได้มีการนำเสนอในการประชุมระดับนานาชาติและการตีพิมพ์ในวารสารนานาชาติคือ

i. Survey on medical facilities for epilepsy cares in provincial government hospital in Thailand, 2002
ii. Quality of life of people with epilepsy, 2008
iii. Survey on facilities and treatment for epileptic patients, 2009

ข. การนำเสนอผลงานการวิจัย สมาคมฯ ได้ส่งเสริมให้นำเสนอผลงานการวิจัยภาษาอังกฤษโดยแพทย์ประจำบ้านต่อยอดโรคลมชักในการประชุมวิชาการประจำปีมาต่อเนื่อง 3 ปีและได้สนับสนุนให้สมาชิกนำผลงานการวิจัยที่ได้นำเสนอในระดับนานาชาติมานำแสดงในรูปแบบ Poster ในการประชุมประจำปีของสมาคมฯในปี พ.ศ. 2559 นี้เป็นครั้งแรก

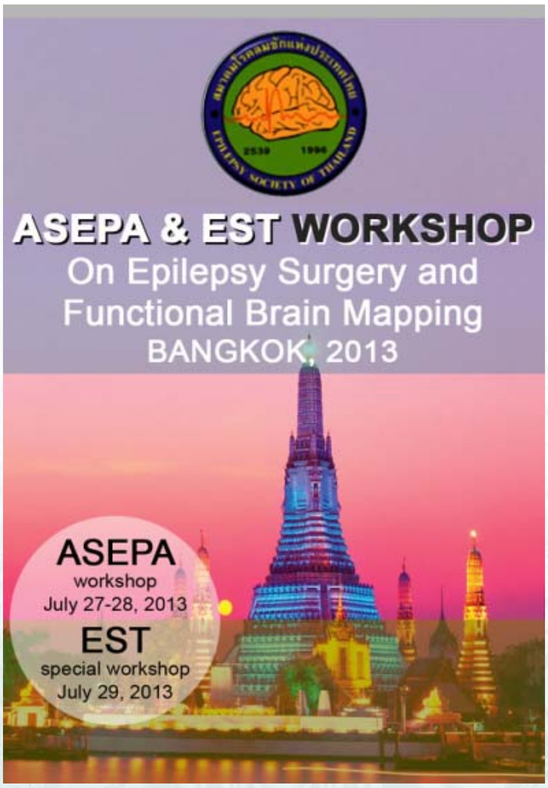
7. ความร่วมมือกับต่างประเทศ

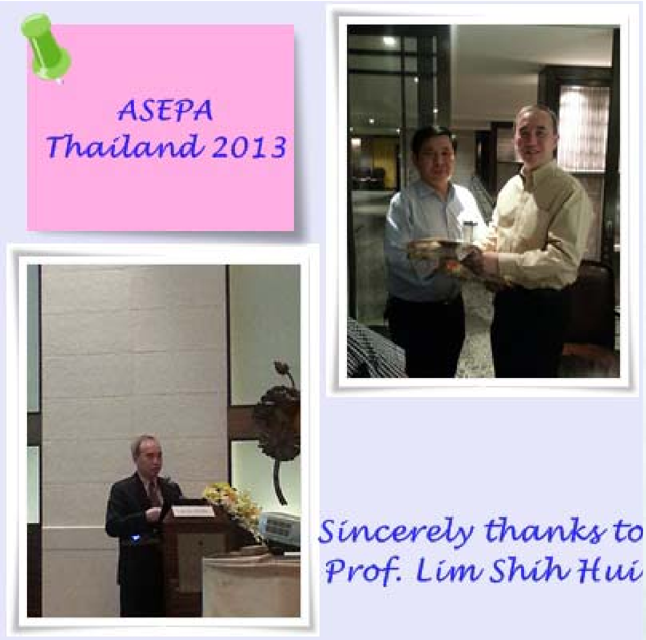
ก. การจัดการประชุมวิชาการระดับนานาชาติ

i. Pre-congress satellite symposium of the Joint-congress of ICNA and AOCNA 18-19 September 2002, Bangkok
ii. The 5th Asian Oceanian Epilepsy Congress in 2005, Bangkok
iii. ASEPA Workshop on Epilepsy Surgery in 2013, Bangkok

ASEPA & Epilepsy Society of Thailand Workshop on Epilepsy Surgery 2013

ASEPA & Epilepsy Society of Thailand Workshop on Epilepsy Surgery 2013





ข. การสนับสนุนกิจกรรมวิชาการโดย CAOA เช่นการบรรยายวิชาการ การอบรม International EEG Course

ค. การศึกษาดูงานโรคลมชักในศูนย์โรคลมชักที่กรุง Melbourne ประเทศ Australia ในปี พ.ศ. 2545 และ ที่กรุงโตเกียวและเมือง Shizuoka ประเทศญี่ปุ่นในปีพ.ศ. 2555 จากความร่วมมือในระดับนานาชาตินี้จึงทำให้นานาชาติได้ประจักษ์ถึงการพัฒนาการกิจกรรมเกี่ยวกับโรคลมชักที่ได้ดำเนินมาอย่างต่อเนื่อง ในปีพ.ศ. 2555 ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์พงษ์ศักดิ์ วิสุทธิพันธ์อดีตนายกสมาคมฯและร่วมก่อตั้งสมาคมฯ ได้รับรางวัล Achievement Award ซึ่งนับได้ว่าเป็นเกียรติยศและความภาคภูมิใจของสมาคมโรคลมชักฯ

8. กิจกรรมร่วมกับชมรมโรคลมชักเพื่อประชาชน ซึ่งนับตั้งแต่การจัดตั้งชมรมฯ ได้มีกิจกรรมต่างๆ มากมายที่ส่งเสริมคุณภาพชีวิตที่ดี เสริมสร้างความรู้โรคลมชัก ลดความเป็นปมด้อยทั้งแก่แก่ผู้ที่เป็นโรคลมชัก ผู้ปกครองและครอบครัว ครูและนักเรียนในสถานศึกษาต่าง ๆ เช่นการจัด Epilepsy Day Camp การจัดนิทรรศการให้ความรู้โรคลมชักในวาระต่าง ๆ การให้ความสำคัญแก่วันโรคลมชักนานาชาติ (International Epilepsy Day) ซึ่งกำหนดโดย ILAE และ Purple Days การจัดทำเอกสารเผยแพร่ความรู้โรคลมชักในรูปแบบต่าง ๆ เช่นหนังสือการ์ตูน แผ่นพับ การจัดกิจกรรมที่แสดงให้เห็นถึงความสามารถของผู้ที่เป็นโรคลมชักเช่นการประกวดเรียงความ การประกวดการวาดภาพ การจัดทำ Facebook ชมรมโรคลมชักเพื่อประชาชนที่ได้ริเริ่มในปีพ.ศ. 2559 นี้ อนึ่ง ในอดีตชมรมฯ และสมาชิกชมรมฯ ได้ส่วนร่วมในกิจกรรมระดับนานาชาติในการประชุม AOEC เป็นระยะ ๆ เช่นที่มาเลเซีย สิงคโปร์ ออสเตรเลีย เป็นต้น

ในช่วงระยะเวลา 20 ปีที่ผ่านมาประเทศไทยได้มีการพัฒนา มาตรฐานการดูแลและรักษาผู้ป่วยโรคลมชักอย่างรวดเร็ว ซึ่งเป็นที่น่าภาคภูมิใจที่สมาคมฯที่ได้มีส่วนร่วมในพัฒนาการนี้ เป็นที่น่ายินดีประเทศไทยได้รับเลือกจาก International League Against Epilepsy สำหรับการจัดประชุม International Epilepsy Congress ครั้งที่ 33 ซึ่งเป็นการประชุมวิชาการโรคลมชักที่มีมีความสำคัญและเป็นการประชุมใหญ่ในระหว่างวันที่ 22 -27 มิถุนายน พ.ศ.2562 ที่จะจัดขึ้น ณ กรุงเทพมหานคร คาดว่าจะมีผู้เข้าร่วมประชุมถึง 4,000 คน นับเป็นโอกาสที่ดีอีกครั้งหนึ่งสำหรับประเทศไทยที่จะได้มีการพัฒนาศักยภาพของแพทย์ไทยในการจัดการประชุมและการมีส่วนร่วมในวงวิชาการระดับโลก

อย่างไรก็ตามแม้ว่าสมาคมฯ ได้มีการดำเนินงานมาซึ่งนับได้ว่าเป็นความสำเร็จและที่น่าพอใจแต่ยังคงมีโอกาสพัฒนาอีกหลายประการที่สมาคมฯจะต้องช่วยผลักดันให้เกิดขึ้นในประเทศไทยในอนาคต โอกาสพัฒนาเหล่านี้คือ

1. การผลักดันให้การรักษาผู้ป่วยโรคลมชักเป็นนโยบายในระดับชาติในด้านการได้รับบริการมาตรฐานขั้นต้น
2. การสร้างระบบเครือข่ายการส่งต่อผู้ป่วยที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศ
3. การเสริมสร้างการมีส่วนร่วมระหว่างสาขาวิชาต่าง ๆ ของบุคลาการทางการแพทย์สำหรับให้การดูแลผู้ที่เป็นโรคลมชัก
4. การกระตุ้นให้เกิดความเข้าใจที่ถูกต้องของผู้ที่เป็นโรคลมชัก ครอบครัว ประชาชนทั่วไปและสังคม
5. การผลักดันให้เกิดความร่วมมือระหว่างภาครัฐและภาคเอกชนในการดูแลผู้ที่เป็นโรคลมชัก
6. การวิจัยในชุมชนในเรื่องที่เกี่ยวข้องกับโรคลมชัก

เพื่อที่จะนำไปสู่การพัฒนาดังกล่าว สมาคมฯจึงจำเป็นต้องปรับเปลี่ยนวิสัยทัศน์แนวทางและแผนการดำเนินงาน วิสัยทัศน์ ให้มีความที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศที่เปลี่ยนไปจาก 20 ปีที่ผ่านมา ทั้งนี้จากรากฐานความร่วมมือร่วมใจ การทำงานเป็นทีมและการตระหนักถึงความสำคัญของปัญหาโรคลมชักของทุกภาคส่วนที่เกี่ยวข้องน่าจะช่วยให้สมาคมฯ บรรลุถึงเป้าประสงค์สำคัญที่ได้กำหนดไว้มาตั้งแต่แรกจัดตั้งสมาคมฯคือการที่ผู้ที่เป็นโรคลมชักในประเทศไทยมีคุณภาพชีวิตที่ดีเฉกเช่นประชาชนไทยทั่วๆ ไป

กิจกรรมและนิทรรศการให้ความรู้ในวันโรคลมชักนานาชาติและ Purple Day พ.ศ. 2559

สถาบันประสาท เชียงใหม่

รพ.รามาธิบดี

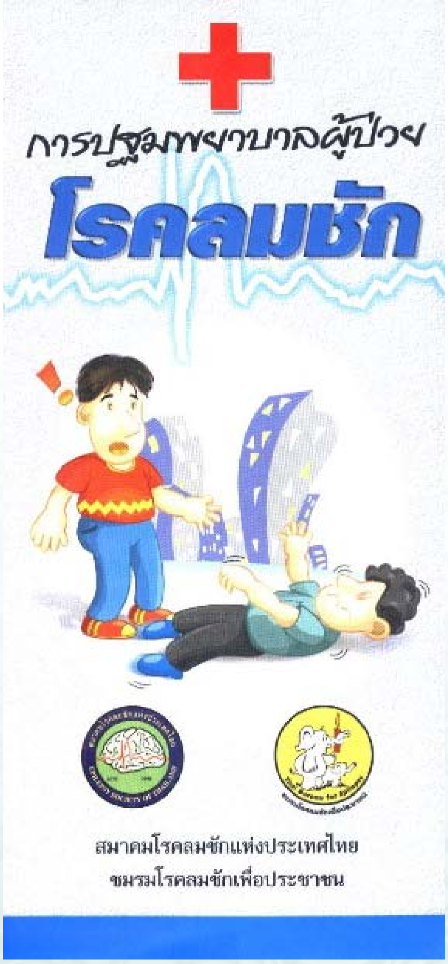
คณะแพทยศาสตร์ มอ.สงขลา

คณะแพทยศาสตร์ ม.เชียงใหม่

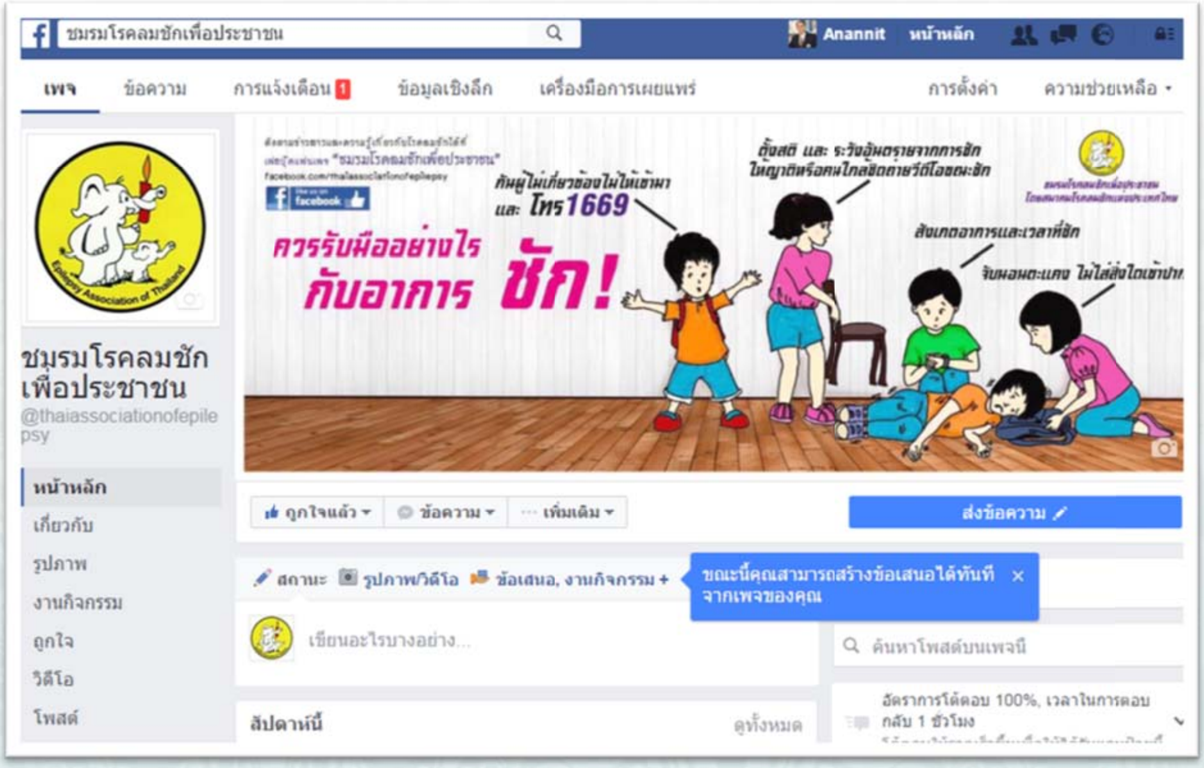
สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติ

สถาบันประสาท กรุงเทพ

เอกสารความรู้เรื่อง
โรคลมชักโดยชมรม
โรคลมชักเพื่อประชาชน



ชมรมโรคลมชักเพื่อประชาชน
ประชาชน
ชุมชน



ชมรมโรคลมชักเพื่อประชาชน
@thaiassociationofepilepsy
ควรรับมืออย่างไร กับอาการ ชัก!

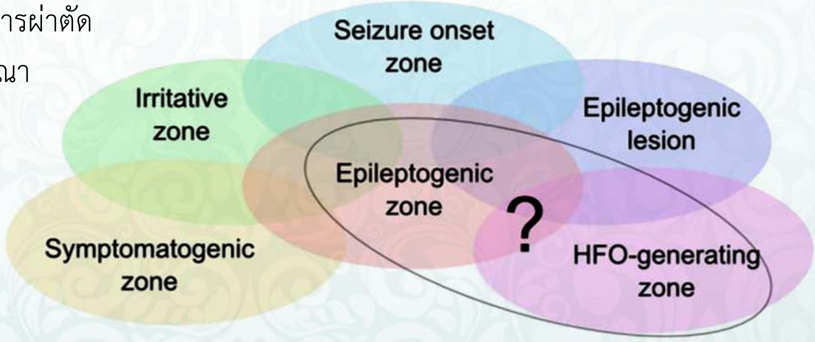
การประเมินเพื่อการผ่าตัดรักษาผู้ป่วยโรคลมชัก

พ.ญ.สุดา จิรสกุลเดช
ศูนย์ฯ โรคลมชัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

การผ่าตัดรักษาผู้ป่วยโรคลมชักเป็นวิธีการรักษาหนึ่งที่สามารถรักษาโรคลมชักที่เกิดจากการชักจากสมองเฉพาะส่วนให้หายขาดได้ ซึ่งการชักจากสมองเฉพาะส่วนนี้พบได้โดยประมาณ 60 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยโรคลมชัก และประมาณ 15 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยเหล่านี้เป็นผู้ป่วยโรคลมชักที่ดื้อยากันชัก และมีประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยเหล่านี้เป็นผู้ป่วยที่สามารถผ่าตัดรักษาได้ คิดเป็นประมาณ 4.5 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยโรคลมชักทั้งหมดที่อาจได้รับประโยชน์จากการรักษาด้วยการผ่าตัด และมีถึง 30-50 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดที่หายจากภาวะชัก ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับโรค การที่สามารถหาจุดกำเนิดจากชักได้ชัดเจนและสามารถผ่าตัดเอาจุดกำเนิดการชักออกได้หมด โดยรายงานจากศูนย์โรคลมชักใหญ่ๆ ในต่างประเทศมีรายงานการหายจากโรคลมชักสูงถึง 60 เปอร์เซ็นต์

จุดมุ่งหมายของการรักษาโรคลมชักด้วยการผ่าตัดคือการผ่าตัดเอาจุดกำเนิดการชักออกได้หมด โดยที่ไม่สูญเสียหน้าที่ที่สำคัญของสมอง การรักษาโรคลมชักด้วยการผ่าตัดนี้จำเป็นต้องใช้วิธีการและกระบวนการต่างๆ พิจารณาประกอบกัน เช่น การวิเคราะห์ลักษณะการชัก (seizure semiology) การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG) การตรวจภาพถ่ายสมองจากคลื่นแม่เหล็ก (MRI) การใช้ PET scan หรือ functional MRI การตรวจทางกัมมันตรังสี (SPECT) ซึ่งการตรวจเหล่านี้จะช่วยบ่งบอกถึงส่วน (zone) ต่างๆ เหล่านี้เช่น symptomatogenic zone, irritative zone, ictal onset zone, functional deficit zone และ epileptogenic lesion และข้อมูลต่างๆเหล่านี้จะช่วยบอกถึงตำแหน่งและขอบเขตของ epileptogenic zone ซึ่งไม่เพียงแต่หมายถึงบริเวณที่ทำให้เกิดอาการชักแต่ยังครอบคลุมถึงตำแหน่งซึ่งสามารถทำให้เกิดอาการชักได้ (potential epileptogenicity) และนำข้อมูลเหล่านี้มาวิเคราะห์และพิจารณาประเมินเพื่อการผ่าตัดรักษาผู้ป่วยโรคลมชักที่ดื้อต่อยากันชัก นอกจากนี้การศึกษาใหม่ๆ บ่งว่าการผ่าตัดส่วนของสมองที่ generate pathologic oscillation ที่สูงกว่าความถี่ 80 Hz สามารถนำไปสู่ผลการรักษาที่ดีขึ้น การศึกษาในอนาคตเพื่อหาความสัมพันธ์ของ HFO-generating zone กับ zone อื่นๆ โดยเฉพาะ epileptogenic zone จึงน่าจะมีความสำคัญมากขึ้นในอนาคต

โดยสรุปความเข้าใจถึง zone ต่างๆ เหล่านี้ (รูปที่ 1) จึงเป็นพื้นฐานที่มีความสำคัญอย่างมากในการประเมินผู้ป่วยโรคลมชักที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด โดยบทความนี้จะเน้นถึงความหมายหรือคำนิยามของส่วน (zone) ต่างๆ ดังกล่าว



รูปที่ 1 ภาพแสดงถึง zone ต่างๆ ที่ใช้ในการวิเคราะห์เพื่อการผ่าตัดผู้ป่วยโรคลมชัก (Höller Y et al. Front Hum Neurosci. 2015)

Symptomatogenic zone

คือตำแหน่งของสมองที่เมื่อมีอาการชักจะทำให้แสดงอาการขณะชัก ซึ่งหาได้โดยการวิเคราะห์อาการขณะชัก จากประวัติหรือการวิเคราะห์จากวิดีโอที่บันทึกอาการชัก ซึ่งความแม่นยำของตำแหน่งและขอบเขตของ symptomatogenic zone ขึ้นอยู่กับลักษณะเฉพาะของอาการชัก เช่น การมีอาการชาที่แขนจะบ่งถึงอาการชักจาก primary sensory area จากด้านตรงข้ามในทางตรงกันข้าม การมีความรู้สึกที่ไม่จำเพาะที่บริเวณทั้งลำตัวนี้จะไม่มีความจำเพาะเจาะจงในการบ่งบอกถึงข้างหรือตำเหน่งของการชัก และบ่อยครั้งเราจะพบว่ามีการคาบเกี่ยวระหว่าง symptomatogenic zone และ epileptogenic zone วิธีที่ดีในการระบุถึง symptomatogenic zone คือการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าบนผิวสมอง (electrical stimulation) โดยที่การกระตุ้นด้วยไฟฟ้าบนผิวสมอง (electrical stimulation) จะทำให้มีอาการแสดงต่างๆ ได้ก็ต่อเมื่อใช้การกระตุ้นไฟฟ้าด้วยความถี่ (frequency) ความแรง (intensity) และระยะเวลา (duration) ที่เหมาะสม

จากการทำ electrical stimulation จะพบว่าสมองส่วนผิว (cortex) ของคนเราส่วนมากจะไม่มีอาการแสดง ยกเว้นว่ากระแสไฟฟ้ากระจายไปส่วนของสมองที่มีหน้าที่ (eloquent cortex) การที่มีอาการขณะชักอาจเกิดจากชักจากบริเวณ eloquent cortex แต่โดยมากอาการแสดงขณะชักจะเกิดจากกระแสไฟฟ้าจาก epileptogenic zone ที่อยู่ใน silent area ของสมองกระจายไปยังส่วน symptomatogenic zone ที่อยู่นอกต่อ epileptogenic zone ได้ ดังนั้นอาการแสดงอาการขณะชักที่พบอาจไม่ได้เป็นอาการที่บ่งถึงจุดกำเนิดการชักแต่เกิดจากการกระจายของกระแสไฟฟ้าจากจุดกำเนิดการชักไปยังสมองส่วน symptomatogenic zone

Irritative zone

คือตำแหน่งของสมองส่วน cortex ที่ทำให้เกิด interictal spike จากคลื่นไฟฟ้าสมอง ซึ่งตำแหน่งของ interictal spike นี้เป็นตัวบ่งชี้ที่ดีของส่วนของ cortex ที่อาจเป็นจุดกำเนิดการชัก irritative zone นี้วัดได้โดยการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง โดยการวัดคลื่นไฟฟ้าจากสมองภายนอก (scalp EEG) หรือการตรวจโดยตรงจากผิวสมองโดยตรงจาก invasive record หรือelectrocorticography (ECoG) ซึ่งเป็นการบันทึกคลื่นไฟฟ้าสมองจากผิวสมองโดยตรงในห้องผ่าตัด, magnetoencephalography (MEG) ซึ่งเป็นการวัดสนามแม่เหล็กที่เกิดจาก epileptic discharge หรือการตรวจ functional MRI โดยที่ถ้าหากมีความแรงของสัญญาณกระแสไฟฟ้าเพียงพอทำให้เกิด afterdischarges ที่จะกระตุ้น (activate) ในตำแหน่งของ symtomatogenic zone ได้ก็จะสามารถทำให้เกิดอาการแสดงต่างๆ ขึ้นได้ ตัวอย่างเช่น การเกิด myoclonic jerk สามารถเกิดได้จาก spike ใน primary motor cortex โดยที่ spike นั้นจะต้องเกิดต่อเนื่องและมีสัญญาณที่แรงพอที่ทำให้เกิดอาการเมื่อสัญญาณกระจายไปถึง symptomatogenic zone ดังกล่าว

Ictal onset zone

คือตำแหน่งของสมองส่วน cortex ที่ทำให้เกิดอาการชัก โดยที่ seizure onset zone นี้สามารถบอกตำแหน่งได้โดยการบันทึกคลื่นไฟฟ้าสมองจากผิวสมองหรือจาก invasive EEG และสามารถประเมินได้โดยการใช้ ictal single photon emission computed tomography (SPECT) โดยปกติแล้วส่วนหนึ่งของ irritative zone ถ้าเกิด repetitive spike มีความแรงเพียงพออาจจะสามารถทำให้อาการชักได้ถ้าเกิดในส่วนของ eloquent cortex โดยที่ epileptogenic zone อาจกว้างกว่า seizure onset zone ขณะนี้ยังไม่มีวิธีใดที่สามารถบอกถึง seizure onset zone ได้แน่นอน การบันทึกคลื่นไฟฟ้าสมองบนผิวสมอง (EEG) เป็นวิธีพื้นฐานที่บันทึกกระแสไฟฟ้าจากสมองโดยช่วยบ่งบอกถึงตำแหน่งของ seizure onset zone โดยคร่าวๆ แต่การตรวจนี้จะมีความไวต่ำเนื่องจากขั้วไฟฟ้าที่บันทึกนี้อยู่ห่างจาก cortex และถูกกรองด้วยกะโหลกศีรษะ หนังศีรษะ เยื่อหุ้มสมอง ซึ่งจะมีผลต่อการวัดสัญญาณกระแสไฟฟ้า การวัดคลื่นไฟฟ้าสมองบนผิวสมองส่วน cortex ด้วยการวางขั้วไฟฟ้าบนผิวสมองโดยตรงจึงมีความไวและแม่นยำกว่าถ้าสามารถวางขั้วไฟฟ้าบนสมองส่วนที่ทำให้เกิดมีอาการชักโดยตรง ข้อจำกัดอีกอย่างหนึ่งคือขอบเขตของ seizure

onset zone อาจจะไม่ตรงกับ epileptogenic zone โดยที่ epileptogenic zone อาจจะกว้างหรือเล็กกว่า seizure onset zone ถ้า epileptogenic zone เล็กกว่า seizure onset zone การผ่าตัดส่วนของ seizure onset zone อาจทำให้ผู้ป่วยหายจากการชักได้ ในทางตรงกันข้ามถ้า epileptogenic zone กว้างกว่า seizure onset zone ถึงแม้เราจะผ่าตัดส่วนของ seizure onset zone ออกทั้งหมดก็ไม่อาจทำให้ผู้ป่วยหายจากการชักได้ ซึ่งในภาวะนี้อาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยมี seizure onset zone ที่ threshold ที่ต่างกันภายใน epileptogenic zone เดียว โดยที่ seizure onset zone ที่ threshold ที่ต่ำที่สุดจะทำให้อาการชักที่บันทึกได้ก่อนการผ่าตัด หลังการผ่าตัด seizure onset zone ที่ threshold ที่สูงขึ้นอาจแสดงอาการให้เห็นตามมาได้

Epileptogenic lesion คือรอยโรคที่พบจากภาพถ่ายสมองและเป็นรอยโรคที่ทำให้เกิดภาวะชัก โดยวิธีที่ดีที่สุดที่คือการใช้ high resolution MRI อย่างไรก็ตามมิใช่รอยโรคที่เห็นจากภาพถ่ายสมองทั้งหมดเป็น epileptogenic lesion ดังนั้นเมื่อเราเห็นรอยโรคจากภาพถ่ายจากสมองเราจะต้องใช้วิธีการอื่น เช่น ลักษณะอาการชักหรือ video EEG เพื่อดูว่ารอยโรคในสมองที่เห็นจากภาพถ่ายจากสมองเกี่ยวข้องกับการชักของผู้ป่วยหรือไม่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่รอยโรคในสมองอยู่ใกล้กัน อาจมีความจำเป็นต้องใช้ invasive EEG เพื่อช่วยบอกว่ารอยโรคใดในสมองเป็น epileptogenic lesion

การผ่าตัดเอารอยโรคที่เห็นจากภาพถ่ายสมองมักจะทำให้ผู้ป่วยหายจากภาวะชักได้ ซึ่งในกรณีนี้จะพบได้ในกรณีของเนื้องอกในสมองหรือ cavernous angioma ซึ่งจะมีแนวโน้มที่จะทำให้เกิด epileptogenicity เฉพาะในบริเวณรอยโรคที่เห็นจากภาพถ่ายสมองดังนั้นการผ่าตัดเฉพาะรอยโรคของสมองที่เห็นจากภาพถ่ายมักได้ผลการรักษาที่ดี ในบางกรณีการผ่าตัดเพียงบางส่วนของรอยโรคในสมองออกก็ทำให้ผู้ป่วยหายจากภาวะชักได้ ในขณะเดียวกันการผ่าตัดเอารอยโรคที่เห็นจากภาพถ่ายสมองทั้งหมดในบางกรณีก็ไม่จำเป็นที่จะทำให้ผู้ป่วยหายจากภาวะชักได้ เช่นในกรณีของ cortical dysplasia หรือ post traumatic epilepsy ซึ่งสามารถอธิบายได้ว่ารอยโรคที่เห็นจากภาพถ่ายสมองอาจทำให้เกิดการชักจากปฏิกิริยาของส่วนสมองโดยรอบรอยโรคและรอยโรคบางอย่างอาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเล็กมาก (microchange) ในตำแหน่งที่ห่างไกลจากรอยโรคที่เห็นจากภาพถ่ายสมอง และ microchange อาจเป็นจุดกำเนิดการชักได้ อีกประเด็นหนึ่งคือความไวหรือความละเอียดจากภาพถ่ายสมองจากแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) โดยที่ epileptogenic lesion อาจไม่สามารถมองเห็นได้จากภาพถ่ายสมองโดยเฉพาะในกรณีของ cortical dysplasia

Functional deficit zone คือตำแหน่งของสมองส่วน cortex ที่มีความผิดปกติทางหน้าที่ในช่วงที่ไม่มีอาการชัก (interictal period) ซึ่งความผิดปกติทางหน้าที่นี้อาจเกิดจากการทำลายจากรอยโรคโดยตรงหรือเกิดจากความผิดปกติในหน้าที่เช่น จากความผิดปกติของ neuronal transmission ซึ่งอาจมีผลต่อหน้าที่ของสมองโดยตรงหรือที่ระยะที่ไกลจาก epileptogenic tissue โดยมีหลายวิธีที่สามารถใช้วัด functional deficit zone เช่น การตรวจร่างกายทางระบบประสาทวิทยา การตรวจทางจิตวิทยา (neuropsychological evaluation) การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง การตรวจ intracranial amobarbital procedure (wada test) การตรวจด้วย PET scan หรือการตรวจด้วย interictal SPECT โดย interictal SPECT จะมีความน่าเชื่อถือได้น้อยกว่า PET scan

เนื่องจาก functional deficit zone อาจไม่มีความสัมพันธ์โดยตรงกับ epileptogenesis เช่นในกรณีของผู้ป่วย hippocampal sclerosis การทำ PET scan จะพบมีความผิดปกติกว้างกว่า mesial temporal structure และในกรณีของผู้ป่วยที่มี non epileptogenic lesion ที่กว้างหรือ epileptogenic lesion ที่เล็กก็อาจพบมี functional deficit zone ที่กว้าง ถึงแม้ว่าจะมีข้อจำกัดดังกล่าวในการนำ functional deficit zone มาใช้ในการประเมินก่อนการผ่าตัด เรายังพบว่ามีความสัมพันธ์ที่ดีของ functional deficit zone กับ zone อื่นๆ และมีประโยชน์มากในการช่วยบอกข้างหรือตำแหน่งโดยกว้างๆของ epileptogenic zone

Epileptogenic zone

คือตำแหน่งของสมองส่วน cortex ที่มีความสำคัญในการทำให้เกิดการชักและเมื่อผ่าตัดออกแล้วทำให้ผู้ป่วยหายจากการชัก ซึ่ง epileptogenic zone นี้อาจรวมถึง actual epileptogenic zone ซึ่งเป็นส่วนของสมองที่ทำให้เกิดการชัก และ potential epileptogenic zone ซึ่งเป็นส่วนของสมองที่ทำให้เกิดการชักหลังจากการที่ได้ผ่าตัดส่วนของ presurgical seizure onset โดยในขณะนี้ยังไม่มีวิธีการตรวจใดที่จำเพาะเจาะจงในการบอกถึง epileptogenic zone ได้ ถ้าผู้ป่วยหายจากภาวะชักเราจึงสามารถสรุปได้ว่า epileptogenic zone รวมอยู่ในสมองที่ได้รับการผ่าตัดออกไป

Eloquent cortex

คือตำแหน่งของสมองส่วน cortex ที่มีหน้าที่ที่มีความสำคัญ โดยสามารถวัดได้โดยการทำ electrical stimulation การทำ evoked potential การตรวจด้วย MEG, functional MRI หรือ PET scan โดยการที่จะมีการสูญเสียหน้าที่ของสมองจากการผ่าตัดนี้ควรจะสามารถคาดการณ์ได้ล่วงหน้าก่อนการผ่าตัดและมีการพูดคุยกับผู้ป่วยก่อนการผ่าตัด

โดยสรุปการรู้จักถึง zone ต่าง ๆ เช่น symptomatogenic zone, irritative zone, ictal onset zone, epileptogenic zone, functional deficit zone รวมถึง epileptogenic lesion และ eloquent cortex มีความสำคัญอย่างมากในการบ่งบอกถึงตำแหน่งและขอบเขตของ epileptogenic zone เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปทำการวิเคราะห์และนำไปสู่การพิจารณาการผ่าตัดรักษาผู้ป่วยโรคลมชักที่ดื้อต่อยากันชักเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดี นอกจากนี้ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของ HFO-generating zone กับ epileptogenic zone ที่มากขึ้นในอนาคตจะมีความประโยชน์มากขึ้นในการประเมินเพื่อการผ่าตัดรักษาผู้ป่วยโรคลมชักที่ดื้อต่อยากันชัก

References

1. Carreño M, Lüders H. General principles of presurgical evaluation. In: Lüders HO. Textbook of epilepsy surgery. 1sted. London: Informa Health care; 2008. p.409-422.
2. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. Brain. 2001;124(Pt 9):1683-700.
3. Höller Y, Kutil R, Klaffenböck L, Thomschewski A, Höller PM, Bathke AC, et al. High-frequency oscillations in epilepsy and surgical outcome. A meta-analysis. Front Hum Neurosci. 2015; 20;9:574.

Next-generation sequencing in neurological diseases

พ.ญ.ปองหทัย ดำรงผล น.พ.กฤษณชัย ชมโท ศ.พ.ญ.กัญญา ศุภปีติพร
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

นับตั้งแต่ความสำเร็จของโครงการจีโนมมนุษย์ เมื่อปี ค.ศ.2003[1] การแพทย์ได้มีการเปลี่ยนแปลงเข้าสู่ยุคหลังจีโนม (post-genomics era) มีการค้นพบสาเหตุทางพันธุกรรมของโรคต่างๆ มากมาย มีความก้าวหน้าของเทคนิคการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ที่ทำให้มีการค้นพบยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม การตรวจวินิจฉัยโรคในกลุ่มอาการทางระบบประสาทที่มีลักษณะทางคลินิกหลากหลาย เช่น โรคลมชัก (epilepsy) ภาวะพัฒนาการล่าช้าหรือถดถอย (developmental delay, regression) ยังเป็นเรื่องที่ท้าทาย เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการแสดงทางคลินิกที่ไม่จำเพาะเจาะจง ทำให้ไม่สามารถวินิจฉัยแยกโรคหรือระบุยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคได้อย่างแม่นยำ อีกทั้งการตรวจวินิจฉัยทางพันธุศาสตร์ด้วยเทคนิคอณูพันธุศาสตร์แบบดั้งเดิมเพื่อวินิจฉัยโรคทางระบบประสาทใช้ระยะเวลาค่อนข้างนานและมีค่าใช้จ่ายสูง จนกระทั่งช่วงปี ค.ศ. 2009 เป็นต้นมา[1] การใช้เทคโนโลยี next-generation sequencing (NGS) ซึ่งประกอบด้วย whole genome sequencing (WGS), whole exome sequencing (WES) เป็นต้น ได้เข้ามามีบทบาทอย่างมากในการช่วยวินิจฉัยผู้ป่วยกลุ่มนี้ และมีแนวโน้มที่จะแพร่หลายมากขึ้นในอนาคตอันใกล้

เทคโนโลยี next-generation sequencing (NGS) คืออะไร

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1979 เป็นต้นมา ได้มีการถอดรหัสพันธุกรรมโดยอาศัยเทคนิค Sanger sequencing ซึ่งค้นพบโดย Frederick Sanger[2] เป็นเทคนิคที่ใช้ในการหาลำดับเบสในสารพันธุกรรม DNA ต่อมาได้มีการพัฒนาเทคโนโลยีด้านจีโนมทั้งด้านเครื่องมือ การวิเคราะห์ข้อมูลและการประเมินผล สามารถทำได้อย่างรวดเร็วและถูกต้อง เทคโนโลยี NGS อาศัยหลักการของ Sanger sequencing แต่เพิ่มความสามารถในการระบุลำดับเบสของสารพันธุกรรมในหลายๆ ยีนได้พร้อมๆ กัน เปลี่ยนแปลงจากการวิเคราะห์ยีน "ทีละตำแหน่ง" เป็นการวิเคราะห์ยีน "หลายตำแหน่งพร้อมๆ กัน" (high throughput parallel sequencing)[1] ช่วยประหยัดเวลาและทรัพยากรได้ NGS จำแนกออกเป็นประเภทใหญ่ๆ สองประเภท ได้แก่ whole genome sequencing เป็นการวิเคราะห์หาลำดับเบสทั้งจีโนม ซึ่งมีประมาณสามพันล้านคู่เบส และ whole exome sequencing เป็นการวิเคราะห์หาลำดับเบสเฉพาะส่วนที่สร้างโปรตีน (coding region) หรือ exon (รูปที่ 1)

ลำดับเบสที่ได้จากวิธีการดังกล่าว จะถูกนำมาเทียบกับลำดับเบสในจีโนมอ้างอิง (reference genome) ในฐานข้อมูลต่างๆ ซึ่งปัจจุบันมีทั้งฐานข้อมูลที่เป็นของคนไทย (unpublished data) และของต่างประเทศ (Exome Aggregation Consortium (ExAC, http://exac.broadinstitute.org/, 1000 Genomes Project, http://www.1000genomes.org/, UCSC Genome Browser, https://genome.ucsc.edu/) ซึ่งจะพบลำดับเบสที่แตกต่างไปที่เรียกว่า "variant" อยู่กระจัดกระจายทั่วทั้งจีโนมโดยมีทั้ง variant ที่อาจจะมีผลกระทบต่อการทำงานของยีนและเกี่ยวข้องกับการเกิดโรค และ variant ที่ยังไม่สามารถระบุความสำคัญหรือความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคได้ ดังนั้นเพื่อทำให้สามารถระบุความสำคัญของ variant ในยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคได้อย่างถูกต้องและแม่นยำ จึงจำเป็นต้องอาศัยข้อมูลอื่นประกอบ เช่น รายละเอียดอาการทางคลินิกที่พบในผู้ป่วย การพบ variant ในสมาชิกอื่นๆ ของครอบครัวผู้ป่วย และผู้ที่ไม่เป็นโรค ข้อมูลของการกลายพันธุ์ที่พบใน

ยีนนั้นในผู้ป่วยรายอื่นๆ และการศึกษาผลกระทบของ variant ต่อการทำหน้าที่ของยีน (functional analysis) เป็นต้น จะเห็นได้ว่า การตรวจโดยอาศัยเทคโนโลยี NGS นั้น สามารถนำไปสู่การค้นพบยีนใหม่ที่อาจเกี่ยวข้องกับโรค ทำให้เกิดความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคมากขึ้น

Next-generation sequencing (NGS) กับโรคลมชัก

ยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคลมชักได้รับการค้นพบมากขึ้นเรื่อยๆ ทั้งในกลุ่ม benign epileptic syndromes เช่น absence epilepsy (ยีน *GABRA1*, ยีน *GABRB3*) [3,4] juvenile myoclonic epilepsy (ยีน *GABRA1*) [5], generalized epilepsy with febrile seizure plus GEFS+ (ยีน *GABRG2*, ยีน *GABRD*) [6] เป็นต้น และสำหรับกลุ่ม epileptic encephalopathies หลังจากที่ได้มีการค้นพบการกลายพันธุ์ (mutation) ในยีน *SCN1A* ซึ่งทำให้เกิด Dravet syndrome ในปี ค.ศ. 2001 [7] โดยเทคโนโลยี NGS การค้นพบยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคลมชัก กลุ่ม epileptic encephalopathies เพิ่มมากขึ้นอย่างก้าวกระโดด ในช่วงหลังจากปี ค.ศ. 2010 โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยเด็กเล็ก (early infantile epileptic encephalopathies) [8-10] เช่น ยีน *ARX, CDKL5, SPTAN1, SLC25A22, PCDH19* และได้มีการค้นพบการกลายพันธุ์ในยีนที่อาจเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดโรค เช่น ยีนที่เกี่ยวข้องกับ ion channels (*SCN2A, SCN8A, KCNQ2, KCNB1, CACNA2D2*) ยีนที่เกี่ยวข้องกับ synaptic vesicle release (*STXBP1, DNM1, NECAP1, TBC1D24*) ยีนที่เกี่ยวข้องกับ neurotransmitter membrane receptor (*GRIN2A, GRIN2B, GABRA1*) [8-11] เป็นต้น การค้นพบสาเหตุทางพันธุกรรมเหล่านี้ทำให้เข้าใจกลไกการเกิดโรคมากขึ้นและนำไปสู่การรักษาที่จำเพาะเจาะจงได้ เช่น การจำกัด lysine ในอาหารของผู้ป่วย pyridoxine dependent epilepsy ที่มีความผิดปกติของยีน *ALDH7A1* ซึ่งเป็นยีนที่สร้างโปรตีนสำหรับกระบวนการย่อยสลาย lysine ทำให้ผู้ป่วยมีพัฒนาการที่ดีขึ้นได้ [12] หรือในผู้ป่วยโรคลมชักMalignant Migrating Focal Seizures of Infancy (MMFSI) ที่มีความผิดปกติของยีน *KCNT1* พบว่า การให้ยา quinidine ที่เป็น partial antagonist ของ KCNT1 ช่วยให้ผู้ป่วยบางรายมีอาการชักน้อยลงหรือหยุดชักและมีพัฒนาการที่ดีขึ้นได้ [13,14] สำหรับโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบผู้ป่วยทารกแรกเกิดโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อยากันชักเกือบทุกชนิดรวมถึง pyridoxine (vitamin B6) แต่สามารถควบคุมอาการชักได้ด้วย pyridoxal 5’-phosphate (PLP) นำไปสู่การวินิจฉัยโรค PLP dependent epilepsy ซึ่งตรวจยืนยันโดย whole exome sequencing พบการกลายพันธุ์ในยีน pyridoxamine 5'-phosphate oxidase (*PNPO*) ส่งผลให้ผู้ป่วยขาดเอนไซม์ในการเปลี่ยน pyridoxine และ pyridoxamine เป็น pyridoxal 5’-phosphate (active form) การพบสาเหตุที่เกิดจากการกลายพันธุ์ดังกล่าวนี้ ทำให้แพทย์สามารถลดยากันชักชนิดอื่นๆ และปรับขนาดยา pyridoxal 5’-phosphate เพื่อคุมอาการชักได้ [15]

สำหรับโรคลมชักที่พบบ่อยในผู้ใหญ่ เช่น temporal lobe epilepsy ได้มีการศึกษาถึงสาเหตุที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมโดยใช้ whole exome sequencing งานวิจัยของ Michel Guipponi และคณะ ในปี ค.ศ. 2013 กล่าวถึง การศึกษาในครอบครัวที่มีผู้ป่วย temporal lobe epilepsy จำนวนหกรายพบว่า ยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคอาจจะอยู่บนโครโมโซมที่ตำแหน่ง 3q26 [16] และการศึกษาในประเทศจีนของ Zhiqiang Shaa และคณะ ในปี ค.ศ. 2015 พบการกลายพันธุ์ของยีน SUN domain-containing ossification factor (*SUCO*) เกี่ยวข้องกับ severe temporal lobe epilepsy และมีการทดลองเพิ่มเติมใน cultured cortical neurons พบว่า การแสดงออกที่ลดลงของยีน *SUCO* ทำให้ dendrite ของ cortical neurons สั้นลง [17]

ในประเทศแถบยุโรปและอเมริกาเหนือพบว่า การใช้เทคโนโลยี NGS สามารถให้การวินิจฉัยสาเหตุทางพันธุกรรมของโรคลมชักได้ประมาณร้อยละ 21-68 [18-21] สำหรับโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ การศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักซึ่งยังไม่พบสาเหตุที่ชัดเจน มีอาการชักที่ควบคุมได้ยาก มีพัฒนาการล่าช้าหรือถดถอย และภาพเอ็กซเรย์สมองไม่พบความผิดปกติที่อธิบายอาการชักได้ พบว่า whole exome sequencing สามารถยืนยันการวินิจฉัยในผู้ป่วย 15 ราย จากทั้งหมด 24 ราย คิดเป็นร้อยละ 62.5 (unpublished data)

จากการรวบรวมข้อมูลการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคลมชักที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบกรณีผู้ป่วยแบ่งได้เป็นสามประเภท ดังนี้

1. ลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับกลุ่มอาการชัดเจนและการส่งตรวจ whole exome sequencing ช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคได้ เช่น ผู้ป่วยเด็กเล็กโรคลมชักสองรายที่มีอาการชักซ้ำเมื่อมีไข้ ผลตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองไม่พบความผิดปกติในช่วงขวบปีแรก และอาการชักไม่ตอบสนองต่อยากันชัก เช่น dilantin (กลุ่ม sodium channel) ลักษณะทางคลินิกดังกล่าวนี้เข้าได้กับ Dravet syndrome ผลการตรวจโดย whole exome sequencing พบกลายพันธุ์ในยีน *SCN1A*

2. ลักษณะทางคลินิกบางประการเข้าได้กับโรคบ้าง ยังมีความแตกต่างจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ (atypical presentation) เช่น ผู้ป่วยเด็กอายุสี่เดือน มีอาการชักที่ควบคุมได้ยากและพัฒนาการช้า ภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมองพบ subependymal nodule ขนาดประมาณ 4 มิลลิเมตร แต่การตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยทั่วไปไม่พบความผิดปกติอื่นๆ (clinical diagnostic criteria) ที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรค tuberous sclerosis complex เลย แต่การตรวจโดย whole exome sequencing พบการกลายพันธุ์ของยีน *TSC1* ซึ่งสามารถยืนยันโรค tuberous sclerosis ตาม genetic diagnostic criteria

3. ลักษณะทางคลินิกที่ยังไม่จำเพาะเพียงพอที่จะทำให้ระบุสาเหตุได้อย่างแน่นอน เช่น ผู้ป่วยเด็กทารกกลุ่ม early infantile epileptic encephalopathy ซึ่งอาจจะเกิดจากสาเหตุหลากหลายรวมถึงความผิดปกติทางพันธุกรรม ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ไม่พบสาเหตุจาก MRI และการตรวจทาง metabolic อื่นๆ พบว่าการตรวจโดย whole exome sequencing เพิ่มเติม หลายรายสามารถพบการกลายพันธุ์ในยีนต่างๆ เช่น *SCN2A, SCN8A, SCN9A หรือ PCDH19* เป็นต้น ซึ่งนำไปสู่การวินิจฉัยและรักษาที่จำเพาะเจาะจงได้ (precision medicine)

Next-generation sequencing (NGS) กับ โรคระบบประสาทอื่นๆ

เทคโนโลยี NGS เป็นเครื่องมือสำคัญในการวินิจฉัยโรคระบบประสาทหลายกลุ่ม ทั้งในกลุ่ม developmental delay/regression, autism, [20,22,23] neuromuscular disorders เช่น inherited neuropathies,[24] กลุ่มอาการ ataxia [25] และ โรค neurometabolic disorders เป็นต้น การศึกษาของ Maja Tarailo-Graovac และคณะ ตีพิมพ์ในวารสาร New England Journal of Medicine ในปี ค.ศ. 2016 พบว่า ผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาท และผลการตรวจทาง metabolic พบความผิดปกติที่ระบุสาเหตุได้ไม่แน่ชัด การตรวจโดย whole exome sequencing สามารถช่วยวินิจฉัยโรคได้ในผู้ป่วย 28 ราย จาก 41 ราย (ร้อยละ 68) และจำนวน 18 ราย (ร้อยละ 44) มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการดูแลรักษาผู้ป่วย [21]

การตรวจโดย whole exome sequencing ช่วยให้มีการพบลักษณะการแสดงออก (phenotype) ได้หลากหลายจากความผิดปกติของยีนเดียวกัน (phenotypic heterogeneity) เช่น กรณีผู้ป่วยเด็กชายอายุห้าปี มารับการตรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยปัญหาพัฒนาการถดถอย จากที่เดินได้เป็นเดินเขย่งและต้องเกาะเดิน ตรวจร่างกายพบ spastic tone, hyperreflexia และ ankle

clonus ผลการตรวจทางเมแทบอลิกและภาพเอ็กซ์เรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมองไม่พบความผิดปกติ ผลการตรวจโดย whole exome sequencing พบการกลายพันธุ์ในยีน glial fibrillary acidic protein (*GFAP*) ซึ่งเป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค Alexander disease [26] จะเห็นว่าลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยรายนี้แตกต่างจากองค์ความรู้เดิมที่ว่าผู้ป่วย Alexander disease ที่พบในเด็ก จะมีพัฒนาการถดถอย ตรวจร่างกายพบศีรษะโต และพบ long tract sign ภาพเอ็กซ์เรย์สมองส่วนใหญ่จะพบความผิดปกติ (hyper-intense T2 signal) ของ white matter ในสมองส่วนหน้า [26,27] Daniella Nishri และคณะ [28] ได้รายงานกรณีผู้ป่วยเด็กโรค Alexander disease อายุ 10 เดือนที่มีอาการทางคลินิกคล้ายคลึงกับโรคกลุ่มไมโทคอนเดรีย คือ มีพัฒนาการถดถอย การเจริญเติบโตช้า มีการเคลื่อนไหวของลูกตาผิดปกติและพบ long tract sign ตรวจร่างกายไม่พบศีรษะโต ผล serum lactate อยู่ในเกณฑ์ปกติค่อนสูง ภาพเอ็กซ์เรย์สมองพบ hyper-intense T2 signal บริเวณ periaqueduct, caudate nucleus ทั้งสองข้าง และพบ cerebellar atrophy การตรวจติดตามต่อเนื่องพบว่า ผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาทมากขึ้นเมื่อมีการเจ็บป่วย (episodic deterioration) ภาพเอ็กซ์เรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมองที่อายุ 4 ปี 9 เดือน พบ signal change ที่ caudate heads, brainstem, white matter ภาพ magnetic resonance spectroscopy (MRS) พบว่า อาจจะมี lactate peak สูงกว่าค่าปกติ การตัดชิ้นกล้ามเนื้อส่งตรวจไม่สามารถทำได้ จึงได้มีการตรวจด้วยเทคนิค whole exome sequencing พบการกลายพันธุ์ในยีน *GFAP* ช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรค Alexander disease กรณีดังกล่าวนี้แสดงให้เห็นว่า whole exome sequencing ช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางคลินิกบางอย่างแตกต่างกับองค์ความรู้เดิมที่มีอยู่

สำหรับกลุ่มโรคทางระบบประสาทในผู้ใหญ่ที่พบบ่อย เช่น Parkinson's disease [29-31] และ Alzheimer's disease [32] การศึกษาในครอบครัวผู้ป่วยโดยใช้ whole exome sequencing พบความสัมพันธ์ของความผิดปกติในยีน *EIF4G1* และ *VPS35* ใน familial Parkinson's disease และยีน *NOTCH3* ใน familial Alzheimer's disease เป็นที่คาดหวังว่าเทคโนโลยี NGS จะนำไปสู่ความรู้ความเข้าใจที่มากขึ้นและแนวทางในการดูแลรักษาหรือป้องกันโรคได้ในอนาคต

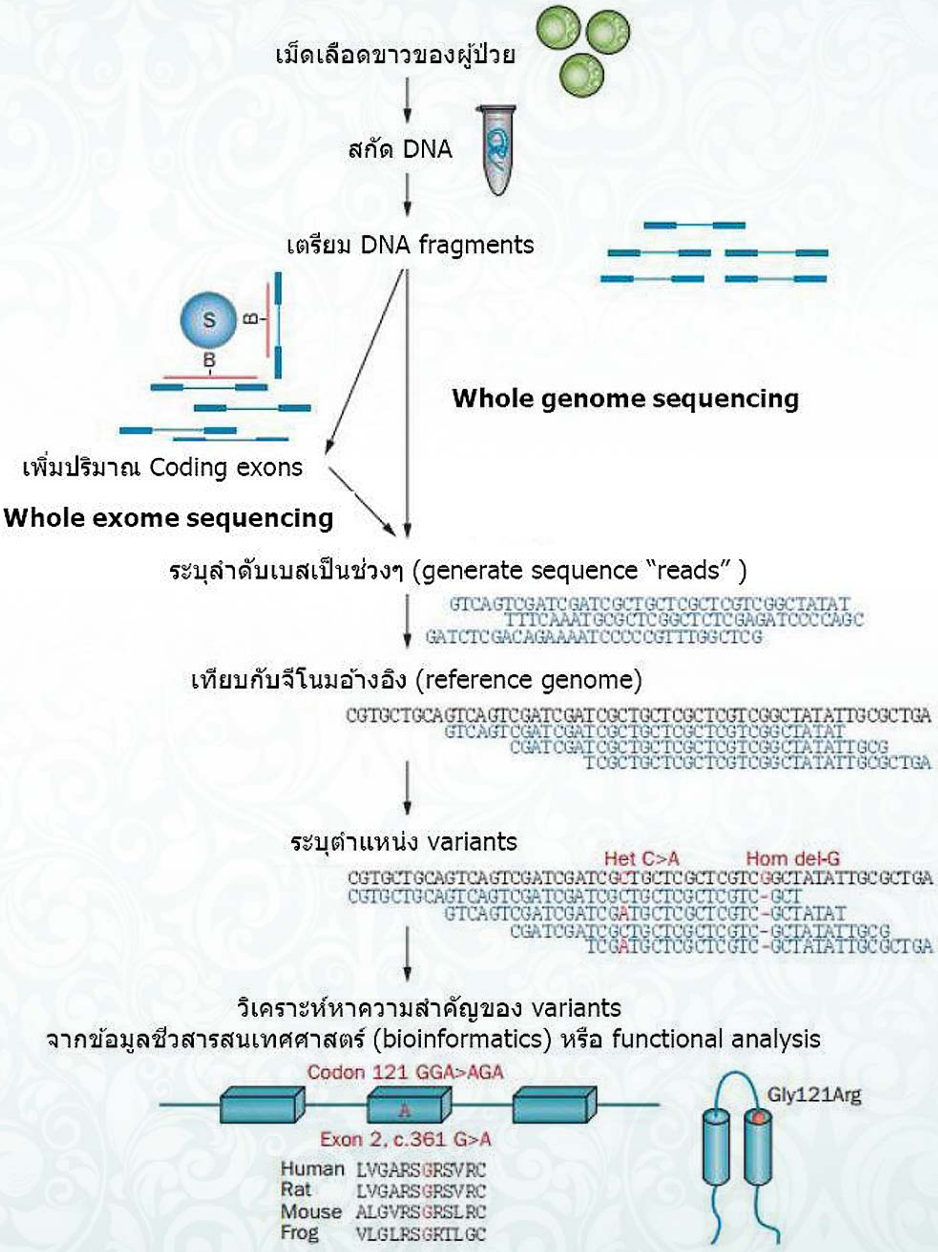
แนวโน้มในอนาคต

เทคโนโลยี NGS โดยเฉพาะ whole exome sequencing ได้ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายมากขึ้น และค่าใช้จ่ายในการส่งตรวจที่ถูกลงเรื่อยๆ การศึกษาวิจัยโดยใช้ whole exome sequencing ทำให้สามารถค้นพบยีนใหม่นำไปสู่ความเข้าใจในกลไกการเกิดโรคและนำไปสู่การรักษาที่จำเพาะได้ (precision therapy) อย่างไรก็ตาม การตรวจโดย whole exome sequencing ยังมีข้อจำกัด เนื่องจากเป็นการตรวจยีนเฉพาะส่วนที่มีการสร้างโปรตีนและบริเวณใกล้เคียงเท่านั้น (coding and flanking intronic regions) ซึ่งมีอยู่เพียงร้อยละ 1.5 ของสารพันธุกรรม DNA ทั้งหมดของมนุษย์ ดังนั้น ในผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบการกลายพันธุ์หรือความผิดปกติของยีน เป็นไปได้ว่า ความผิดปกติอาจจะอยู่ในส่วนอื่นๆ ที่การใช้ WES ไม่สามารถตรวจพบได้ จำเป็นต้องใช้เทคนิคการตรวจอื่นๆ เช่น whole genome sequencing ซึ่งในขณะนี้ ยังไม่เป็นที่แพร่หลายมากนัก เนื่องจากมีต้นทุนสูงกว่าและมีความยากลำบากในการแปลผล อย่างไรก็ตาม การพัฒนาอย่างต่อเนื่องของเทคโนโลยี NGS จะช่วยให้การตรวจหาสาเหตุทางพันธุกรรมมีประสิทธิภาพมากขึ้นในอนาคต

เทคโนโลยี NGS เริ่มมีบทบาทอย่างมากต่อการวินิจฉัยและการรักษาที่จำเพาะต่อโรคมากขึ้น เพิ่มประสิทธิภาพในการดูแลรักษาผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคทางระบบประสาท อย่างไรก็ตาม เทคโนโลยีดังกล่าวจำเป็นต้องอาศัยข้อมูลทางคลินิกที่พบในผู้ป่วยและข้อมูลของสมาชิกอื่นๆ ในครอบครัว ซึ่งเป็นส่วนสำคัญที่จะนำไปใช้ในการประเมินและการแปลผล ดังนั้น การเก็บข้อมูลทางคลินิกที่ละเอียด แม่นยำ และถูกต้อง ประกอบกับการพัฒนาฐานข้อมูลที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งความร่วมมือและการแบ่งปันข้อมูลระหว่างสถาบันจะช่วยส่งเสริมให้เกิดองค์ความรู้ที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้เพื่อประโยชน์สูงสุดในการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วย

สรุป

เทคโนโลยี NGS ทำให้การตรวจวินิจฉัยทางอณูพันธุศาสตร์ทำได้มากขึ้นกว่าในอดีต มีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคต่างๆ รวมทั้งโรคทางระบบประสาท การนำเทคโนโลยีดังกล่าวมาใช้ในทางคลินิกอย่างเหมาะสม สามารถนำไปสู่การวินิจฉัย การดูแลรักษา การป้องกันโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น นอกจากนี้ ข้อมูลต่างๆ ที่ได้ สามารถนำไปศึกษาต่อยอด เพื่อให้เกิดองค์ความรู้ใหม่ นำไปสู่การพัฒนาอย่างต่อเนื่องและยั่งยืน ซึ่งจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อสังคมและประเทศชาติ



รูปที่ 1 แสดงขั้นตอนการวิเคราะห์เพื่อหา variants ที่สำคัญโดย next-generation sequencing ดัดแปลงมาจาก Foo, J.N. et al. Nat. Rev. Neurol. 8, 508–517 (2012)

เทคโนโลยี NGS เริ่มมีบทบาทอย่างมากต่อการวินิจฉัยและการรักษาที่จำเพาะต่อโรคมากขึ้น เพิ่มประสิทธิภาพในการดูแลรักษาผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคทางระบบประสาท อย่างไรก็ตาม เทคโนโลยีดังกล่าวจำเป็นต้องอาศัยข้อมูลทางคลินิกที่พบในผู้ป่วยและข้อมูลของสมาชิกอื่นๆ ในครอบครัว ซึ่งเป็นส่วนสำคัญที่จะนำไปใช้ในการประเมินและการแปลผล ดังนั้น การเก็บข้อมูลทางคลินิกที่ละเอียด แม่นยำ และถูกต้อง ประกอบกับการพัฒนาฐานข้อมูลที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งความร่วมมือและการแบ่งปันข้อมูลระหว่างสถาบันจะช่วยส่งเสริมให้เกิดองค์ความรู้ที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้เพื่อประโยชน์สูงสุดในการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Schnekenberg RP, Nemeth AH. Next-generation sequencing in childhood disorders. Arch Dis Child 2014;99:284-90.
2. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci U S A 1977;74:5463-7.
3. Lachance-Touchette P, Brown P, Meloche C, et al. Novel alpha1 and gamma2 GABAA receptor subunit mutations in families with idiopathic generalized epilepsy. Eur J Neurosci 2011;34:237-49.
4. Maljevic S, Krampfl K, Cobilanschi J, et al. A mutation in the GABA(A) receptor alpha(1)-subunit is associated with absence epilepsy. Ann Neurol 2006;59:983-7.
5. Cossette P, Liu L, Brisebois K, et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. Nat Genet 2002;31:184-9.
6. Sun H, Zhang Y, Liang J, et al. SCN1A, SCN1B, and GABRG2 gene mutation analysis in Chinese families with generalized epilepsy with febrile seizures plus. J Hum Genet 2008;53:769-74.
7. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. Am J Hum Genet 2001;68:1327-32.
8. Mastrangelo M, Leuzzi V. Genes of early-onset epileptic encephalopathies: from genotype to phenotype. Pediatr Neurol 2012;46:24-31.
9. Sharma S, Prasad AN. Genetic testing of epileptic encephalopathies of infancy: an approach. Can J Neurol Sci 2013;40:10-6.
10. Mastrangelo M. Novel Genes of Early-Onset Epileptic Encephalopathies: From Genotype to Phenotypes. Pediatr Neurol 2015;53:119-29.
11. Hirose S. A new paradigm of channelopathy in epilepsy syndromes: intracellular trafficking abnormality of channel molecules. Epilepsy Res 2006;70 Suppl 1:S206-17.
12. Coughlin CR, 2nd, van Karnebeek CD, Al-Hertani W, et al. Triple therapy with pyridoxine, arginine supplementation and dietary lysine restriction in pyridoxine-dependent epilepsy: Neurodevelopmental outcome. Mol Genet Metab 2015;116:35-43.
13. Bearden D, Strong A, Ehnot J, DiGiovine M, Dlugos D, Goldberg EM. Targeted treatment of migrating partial seizures of infancy with quinidine. Ann Neurol 2014;76:457-61.
14. Milligan CJ, Li M, Gazina EV, et al. KCNT1 gain of function in 2 epilepsy phenotypes is reversed by quinidine. Ann Neurol 2014;75:581-90.
15. Veeravigrom M, Damrongphol P, Ittiwut R, Ittiwut C, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. Pyridoxal 5-phosphate-responsive epilepsy with novel mutations in the PNPO gene: a case report. Genet Mol Res 2015;14:14130-5.
16. Guipponi M, Chentouf A, Webling KE, et al. Galanin pathogenic mutations in temporal lobe epilepsy. Hum Mol Genet 2015;24:3082-91.
17. Sha Z, Sha L, Li W, et al. Exome sequencing identifies SUCO mutations in mesial temporal lobe epilepsy. Neurosci Lett 2015;591:149-54.
18. Lemke JR, Riesch E, Scheurenbrand T, et al. Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in epileptic disorders. Epilepsia 2012;53:1387-98.
19. Yang Y, Muzny DM, Reid JG, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. N Engl J Med 2013;369:1502-11.
20. Nolan D, Carlson M. Whole Exome Sequencing in Pediatric Neurology Patients: Clinical Implications and Estimated Cost Analysis. J Child Neurol 2016;31:887-94.
21. Tarailo-Graovac M, Shyr C, Ross CJ, et al. Exome Sequencing and the Management of Neurometabolic Disorders. N Engl J Med 2016;374:2246-55.
22. Srivastava S, Cohen JS, Vernon H, et al. Clinical whole exome sequencing in child neurology practice. Ann Neurol 2014;76:473-83.
23. Tammimies K, Marshall CR, Walker S, et al. Molecular Diagnostic Yield of Chromosomal Microarray Analysis and Whole-Exome Sequencing in Children With Autism Spectrum Disorder. JAMA 2015;314:895-903.
24. Schabhuttl M, Wieland T, Senderek J, et al. Whole-exome sequencing in patients with inherited neuropathies: outcome and challenges. J Neurol 2014;261:970-82.
25. Nemeth AH, Kwasniewska AC, Lise S, et al. Next generation sequencing for molecular diagnosis of neurological disorders using ataxias as a model. Brain 2013;136:3106-18.
26. Gordon N. Alexander disease. Eur J Paediatr Neurol 2003;7:395-9.
27. Prust M, Wang J, Morizono H, et al. GFAP mutations, age at onset, and clinical subtypes in Alexander disease. Neurology 2011;77:1287-94.
28. Nishri D, Edvardson S, Lev D, et al. Diagnosis by whole exome sequencing of atypical infantile onset Alexander disease masquerading as a mitochondrial disorder. Eur J Paediatr Neurol 2014;18:495-501.
29. Chartier-Harlin MC, Dachsel JC, Vilarino-Guell C, et al. Translation initiator EIF4G1 mutations in familial Parkinson disease. Am J Hum Genet 2011;89:398-406.
30. Vilarino-Guell C, Wider C, Ross OA, et al. VPS35 mutations in Parkinson disease. Am J Hum Genet 2011;89:162-7.
31. Zimprich A, Benet-Pages A, Struhal W, et al. A mutation in VPS35, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset Parkinson disease. Am J Hum Genet 2011;89:168-75.
32. Guerreiro RJ, Lohmann E, Kinsella E, et al. Exome sequencing reveals an unexpected genetic cause of disease: NOTCH3 mutation in a Turkish family with Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2012;33:1008 e17-23.

อันตรกิริยาของยากันชัก ตอนที่ 2

พ.ญ.อินทิพร เมธาสิทธิ์ และ ศ.นพ.คณิตพงษ์ ปราบพาล
ภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

จากอันตรกิริยาของยากันชักในตอนที่ 1 ได้กล่าวถึงหลักการทั่วไปของการเกิดอันตรกิริยา ซึ่งเป็นพื้นฐานในการนำมาใช้ต่อยอดในการนำมาใช้ในตอนที่ 2 ซึ่งตอนที่ 2 นี้จะแบ่งออกเป็น 2 ส่วน ได้แก่

ส่วนที่ 1 อันตรกิริยาระหว่างกันของยากันชักด้วยกัน
ส่วนที่ 2 อันตรกิริยาระหว่างยากันชักกับยาอื่นๆ

อันตรกิริยาระหว่างยากันชัก

อันตรกิริยาระหว่างยากันชักส่วนใหญ่เกิดที่ตับ โดยกระบวนการเมแทบอลิซึมผ่าน cytochrome P450 และ glucuronidation การเกิดอันตรกิริยามี 2 ชนิด (ตารางที่ 1) ได้แก่

1. การกระตุ้นเมแทบอลิซึม ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นเอ็นไซม์ CYP จะทำให้เกิดการลดระดับของยาหรือสารอื่น ส่วนใหญ่จะทำให้ประสิทธิภาพของการรักษาลดลง โอกาสที่จะเกิดความเป็นพิษจากยาหรือสารที่ถูกเมแทบอลิซึมน้อยมาก ยกเว้นเมแทบอไลต์ที่เกิดจากสารหรือยาเป็นเมแทบอไลต์ที่มีคุณสมบัติออกฤทธิ์ การเกิดกระบวนการกระตุ้นจะต้องมีการสัมผัสระหว่างยากับเซลล์ที่สร้างเอ็นไซม์ โดยยาจะส่งสัญญาณไปยังเซลล์ให้มีการสร้างเอ็นไซม์มากขึ้น ดังนั้นกระบวนการนี้จะต้องใช้เวลาและขึ้นกับปริมาณของยาที่ทำหน้าที่กระตุ้น เมื่อหยุดยาที่ทำหน้าที่กระตุ้นเอ็นไซม์ การทำงานของเอ็นไซม์จะค่อยๆกลับสู่ภาวะปกติ

2. การยับยั้งเมแทบอลิซึม ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ CYP ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ชนิดได้แก่

2.1 ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ CYP ชนิดที่ผันกลับได้ ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งชนิดนี้จะจับกับเอ็นไซม์แบบหลวมๆ โดยพันธะที่เกิดขึ้นระหว่างตัวยาทั้ง 2 จะไม่แข็งแรง ทำให้ยาหลุดออกจากเอ็นไซม์ได้ง่าย ยาที่ออกฤทธิ์แบบนี้จะไม่เปลี่ยนโครงสร้างหรือทำลายเอ็นไซม์

2.2 ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ CYP ชนิดที่ผันกลับไม่ได้ ยาจะสร้างพันธะที่แข็งแรงกับเอ็นไซม์จับแบบถาวร หรือทำลายโครงสร้างของเอ็นไซม์ ดังนั้นยาที่มีฤทธิ์ดังกล่าวจะออกฤทธิ์นาน จนกว่าร่างกายจะสร้างเอ็นไซม์ใหม่ออกมาทดแทน ยากันชักที่ออกฤทธิ์แบบนี้ได้แก่ carbamazepine ที่ยับยั้ง CYP1A2 และ valproate ที่ยับยั้ง CYP2A6

เพื่อง่ายต่อการอ่าน ผู้นิพนธ์จะขอสรุปการเกิดอันตรกิริยาระหว่ายากันชักกับยาอื่นๆในรูปแบบตาราง ดังนี้

ตารางที่ 1 แสดงคุณสมบัติการกระตุ้นเอ็นไซม์ของยากันชักแต่ละชนิด

ยา	คุณสมบัติของการกระตุ้นเอ็นไซม์	ชนิดของเอ็นไซม์ที่ส่งผล
Carbamazepine	กระตุ้นการทำงาน	CYP2C, CYP3A,CYP1A2, EH, UGT
Clobazam	ไม่มี	-
Gabapentin	ไม่มี	-
Lacosamide	ไม่มี	-
Lamotrigine	ไม่มี/ยับยั้งการทำงานแต่น้อย	UGT
Levetiracetam	ไม่มี	-
Oxcarbazepine	กระตุ้นการทำงานเล็กน้อย	CYP3A4, UGT
Perampanel	ไม่มี	-
Phenobarbital	กระตุ้นการทำงาน	CYP2C, CYP3A, EH, UGT
Phenytoin	กระตุ้นการทำงาน	CYP2C, CYP3A, EH, UGT
Pregabalin	ไม่มี	-
Topiramate	กระตุ้นการทำงาน	-
	ยับยั้งการทำงาน	
Valproate	ยับยั้งการทำงาน	-
Vigabatrin		-
Zonisamide	ยับยั้งการทำงาน	-

ตารางที่ 2 แสดงผลของอันตรกิริยาของยา phenobarbital ต่อกันชักตัวอื่น

Carbamazepine	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ carbamazepine ทำให้ mean plasma level ของ carbamazepine ลดลง 33% ทำให้ mean plasma level ของ carbamazepine-10, 11-epoxide เพิ่มขึ้น 24%
Gabapentin	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Lacosamide	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ lacosamide ค่า mean AUC ของ lacosamide ลดลง 30%
Lamotrigine	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ lamotrigine ค่า clearance ของ lamotrigine อาจจะเพิ่มถึง 100% ทำให้ mean plasma level ของ lamotrigine ลดลง
Levetiracetam	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ levetiracetam ค่า mean plasma clearance ของ levetiracetam เพิ่ม 26% ค่า mean AUC ของ levetiracetam ลดลง 21% ค่า mean plasma elimination half life ของ levetiracetam ลดลง 30%

ตารางที่ 2 แสดงผลของอันตรกิริยาของยา phenobarbital ต่อกันชักตัวอื่น (ต่อ)

Oxcarbazepine	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ 10-hydroxycarbazepine ค่า mean AUC ของ 10-hydroxycarbazepine ลดลง 25%
Phenytoin	ผลกระทบต่อระดับ phenytoin มีหลากหลาย คาดการยาก แต่ผลการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าส่งผลไม่มาก
Perampanel	ไม่มีการศึกษาแต่ทางทฤษฎีอาจจะทำให้เกิด irritability
Pregabalin	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Topiramate	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ topiramate ค่า clearance ของ topiramate เพิ่ม 2 เท่า ระดับยาในเลือดอาจจะลดลง 68%
Valproate	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ valproate ค่า mean plasma level ของ valproate ลดลง 37% ผลของการเกิด อันตรกิริยาไม่ได้เกิดจากการ clearance แต่จะส่งผลที่ metabolic pathway การให้ร่วมกับยาที่ส่งผลต่อการกระตุ้นเอ็นไซม์หลายตัว จะทำให้เกิด hepatotoxic ได้จากการเพิ่มขึ้นของ 4-en และ 2-4-en hepatotoxic metabolite
Zonasamide	ไม่เกิดอันตรกิริยา

ตารางที่ 3 แสดงผลของยา phenytoin ต่อกันชักตัวอื่น

Carbamazepine	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ carbamazepine ค่า mean plasma level ของ carbamazepine ลด 44% ไม่ส่งผลกระทบต่อ carbamazepine-10, 11-epoxide (active metabolite ของ carbamazepine)
Gabapentin	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Lacosamide	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ lacosamide ค่า mean ของระดับ lacosamide ลดลง 30%
Lamotrigine	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ lamotrigine ค่า mean plasma clearance ของ lamotrigine เพิ่มขึ้น 125% มีรายงานว่าเมื่อให้ร่วมกันเกิด chorea
Levetiracetam	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ levetiracetam ค่า mean plasma clearance ของ levetiracetam เพิ่มขึ้น 26% ค่า mean AUC ของ levetiracetam ลดลง 21% ค่า mean plasma elimination half life ของ levetiracetam ลดลง 16%

ตารางที่ 3 แสดงผลของยา phenytoin ต่อกันชักตัวอื่น (ต่อ)

Oxcarbazepine	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ 10-hydroxycarbazepine ค่า mean AUC ของ 10-hydroxycarbazepine ลดลง 32%
Perampanel	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ perampanel ค่า mean AUC ของ perampanel ลดลง 50%
Phenobarbital	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ phenobarbital ค่า plasma level ของ phenobarbital เพิ่มขึ้น 50-70%
Pregabalin	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ pregabalin ค่า mean plasma level ของ pregabalin ลดลง ค่า mean pregabalin C_{max} และ AUC ลดลง 14-30% ผลดังกล่าวอาจจะเป็นผลจากการกินพร้อมอาหาร
Topiramate	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ topiramate ค่า mean plasma clearance ของ topiramate เพิ่ม 2 เท่า ค่า mean plasma level ของ topiramate อาจจะลดลง 50%
Valproate	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ valproate ค่า mean plasma level ของ valproate ลดลง 37% ผลของการเกิด อันตรกิริยาไม่ได้เกิดจากการ clearance แต่จะส่งผลที่ metabolic pathway การให้ร่วมกับยาที่ส่งผลต่อการกระตุ้นเอ็นไซม์หลายตัว จะทำให้เกิด hepatotoxic ได้จากการเพิ่มขึ้นของ 4-en และ 2-4-en hepatotoxic metabolite
Zonisamide	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ zonisamide ค่า half life ของ zonisamide ลดลง 38-60 ชั่วโมง

ตารางที่ 4 แสดงผลของยา carbamazepine ต่อกันชักตัวอื่น

Gabapentin	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Lacosamide	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ lacosamide ค่า mean plasma level ของ lacosamide ลดลง 26%
Lamotrigine	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ lamotrigine ค่า mean plasma level ของ lamotrigine ลดลง 30- 50%
Levetiracetam	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ levetiracetam ค่า mean plasma clearance ของ levetiracetam เพิ่มขึ้น 26% ค่า mean AUC ของ levetiracetam ลดลง 21% ค่า mean elimination half life ของ levetiracetam ลดลง 16%
Oxcarbazepine	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ 10-hydroxycarbazepine ค่า mean ของ 10-hydroxycarbazepine AUC ลดลง 35% โดยทั่วไปมักจะไม่ให้ยา 2 ชนิดนี้ร่วมกัน
Perampanel	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ perampanel ค่า mean perampanel C_{max} ลดลง 26% และ AUC ลดลง 67%
Phenytoin	ระดับ phenytoin อาจจะลดลง คงที่ หรือ เพิ่มขึ้น
Phenobarbital	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Pregabalin	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Topiramate	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ topiramate ค่า mean plasma clearance ของ topiramate เพิ่ม 2 เท่า ค่า mean plasma level ของ topiramate ลดลง 40%
Valproate	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ valproate ค่า mean plasma level ของ valproate ลดลง 39% ผลของการเกิด อันตรกิริยาไม่ได้เกิดจากการ clearance แต่จะส่งผลที่ metabolic pathway การให้ร่วมกับยาที่ส่งผลต่อการกระตุ้นเอ็นไซม์หลายตัว จะทำให้เกิด hepatotoxic ได้จากการเพิ่มขึ้นของ 4-en และ 2-4-en hepatotoxic metabolite
Zonasamide	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ zonisamide ค่า half life ของ zonisamide ลดลง 36ค่า half life ของ zonisamide ลดลง 38-60 ชั่วโมง

ตารางที่ 5 แสดงผลของยา valproate ต่อกันชักตัวอื่น

Carbamazepine	ยับยั้งการเมแทบอลิซึมของ carbamazepine-10,11-epoxide และ mean plasma level ของ carbamazepine ทำให้ค่าเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย แต่บางรายงานอาจจะเพิ่มถึง 25%
Gabapentin	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Lacosamide	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Lamotrigine	ยับยั้งการเมแทบอลิซึมของ lamotrigine โดยค่า mean plasma clearance ของ lamotrigine จะลดลง 60% ซึ่งส่งผลอย่างชัดเจนทางคลินิกจนทำให้โอกาสเกิด skin rash และเพิ่มฤทธิ์การรักษาโรคลมชักได้ดี
Levetiracetm	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Oxcarbazepine	ไม่ส่งผลต่อเมแทบอลิซึมของ 10-hydroxycarbazepine ยา valproate จะแย่ง 10-hydroxycarbazepine จับกับอัลบูมิน
Perampanel	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Phenobarbital	ยับยั้งการเมแทบอลิซึมของ phenobarbital แต่อันตรกิริยาที่เกิดมีความหลากหลายในผู้ป่วยแต่ละคน ส่วนใหญ่จะทำให้ระดับยา phenobarbital เพิ่ม 30-50%
Phenytoin	มีความหลากหลายในผู้ป่วยแต่ละคน และในผู้ป่วยคนเดียวกันจะมีความแตกต่างกันเมื่อให้ยาร่วมกันต่อเนื่อง
Pregabalin	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Topiramate	เพิ่มการเมแทบอลิซึมของ topiramate ค่า mean AUC ของ topiramate ลดลง 14% การใช้ยาร่วมกันระหว่าง valproate และ topiramate มักเกิด valproate induced encephalopathy
Zonasamide	ไม่เกิดอันตรกิริยา

ตารางที่ 6 แสดงผลของยา topiramate ต่อกันชักตัวอื่น

Carbamazepine	ไม่เกิดอันตรกิริยา แต่มีรายงานการเกิด toxicity คาดว่าเกิดจาก pharmacodynamics interaction
Gabapentin	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Lacosamide	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Lamotrigine	ไม่เกิดอันตรกิริยา มีรายงานถึงผลของ synergistic anticonvulsant
Levetiracetm	ไม่เกิดอันตรกิริยา แต่มีรายงานว่าเกิดอาการเบื่ออาหาร น้ำหนักลดลงมากขึ้น จาก pharmacodynamics interaction
Oxcarbazepine	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Perampanel	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ perampanel โดยทำให้ mean plasma AUC ของ perampanel ลดลง 20%
Phenobarbital	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Phenytoin	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ phenytoin แต่มีความหลากหลายในแต่ละบุคคล บางรายงานพบว่า plasma phenytoin มีระดับได้สูงถึง 25% ในระดับของ phenytoin สูงในเลือด การเมแทบอลิซึมจะผ่าน CYP2C9 มากกว่าในระดับความเข้มข้นต่ำ ในขณะที่ topiramate จะยับยั้งการทำงานของ CYP2C19 ได้แต่ไม่มาก
Pregabalin	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Valproate	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ valproate ทำให้ระดับของ mean AUC ของ valproate ลดลง จากผลของการกระตุ้น β-oxidation 42% และ ω-oxidation 36% และทำให้ 4-en metabolite เพิ่มขึ้น
Zonasamide	ไม่มีการศึกษาเนื่องจากยาทั้ง 2 ตัวมีฤทธิ์ยับยั้ง carbonic anhydrase ทำให้เกิดภาวะเป็นกรดในเลือดและเกิดนิ่วในไตได้

ตารางที่ 7 แสดงผลของยา zonisamide ต่อกันชักตัวอื่น

Carbamazepine	ยับยั้งการเมแทบอลิซึมของ carbamazepine-10,11-epoxide ส่งผลให้ mean plasma carbamazepine-10,-11-epoxide C_{max} ลดลง 38% และ AUC ลดลง 17%
Gabapentin	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Lacosamide	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Lamotrigine	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Levetiracetm	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Oxcarbazepine	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Perampanel	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Phenobarbital	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Phenytoin	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Pregabalin	ไม่เกิดอันตรกิริยา
Topiramate	ไม่มีการศึกษาเนื่องจากยาทั้ง 2 ตัวมีฤทธิ์ยับยั้ง carbonic anhydrase ทำให้เกิดภาวะเป็นกรดในเลือดและเกิดนิ่วในไตได้
Zonasamide	ไม่เกิดอันตรกิริยา

ตารางที่ 8 แสดงผลของยาอื่นที่ไม่ใช่ยากันชักต่อยา carbamazepine

Antiplatelet drug	
Aspirin	ไม่ส่งผลต่อ carbamazepine
Clopidogrel	ไม่ส่งผลต่อ carbamazepine
Antimicrobial drug	
Azithromycin	ไม่ส่งผลต่อ carbamazepine
Clarithromycin	ยับยั้ง CYP3A4 ทำให้ระดับ plasma level ของ carbamazepine สูงขึ้น 1 เท่า แต่ส่งผล carbamazepine-10, 11-epoxide น้อย
Erythromycin	ยับยั้ง CYP3A4 ทำให้ระดับ plasma level ของ carbamazepine สูงได้ถึง 2-4 เท่า ส่งผลทำให้ plasma level carbamazepine-10, 11-epoxide ลดลง 41%
Metronidazole	เพิ่ม plasma level ของ carbamazepine 60% ไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน
Roxithromycin	ไม่ส่งผลต่อ carbamazepine
Ciprofloxacin	เพิ่ม plasma level ของ carbamazepine
Antifungal drug	
Fluconazole	ยับยั้ง CYP3A4 ทำให้ระดับ plasma level ของ carbamazepine สูงได้ถึง 141%
Ketoconazole	ยับยั้ง CYP3A4 ทำให้ระดับ plasma level ของ carbamazepine สูงได้ถึง 29% แต่ส่งผล carbamazepine-10, 11-epoxide น้อย
Antituberculosis drug	
Isoniazid	ยับยั้ง CYP3A4 และลด clearance 45% ทำให้ระดับ plasma level ของ carbamazepine สูงได้ถึง 85%
Rifampicin	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ carbamazepine ทำให้ plasma level ของ carbamazepine ลดลง

ตารางที่ 8 แสดงผลของยาอื่นที่ไม่ใช่ยากันชักต่อยา carbamazepine (ต่อ)

Proton pump inhibitor	
Omeprazole	ผลไม่ชัดเจน บางรายงานพบว่าระดับยา carbamazepine สูงขึ้น บางรายงานพบว่าไม่เปลี่ยนแปลง
Pantoprazole	ไม่ส่งผลต่อ carbamazepine
Antiretroviral drug	
Efavirenz	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ carbamazepine ผ่าน CYP3A4 ทำให้ plasma C_{max} ของ carbamazepine ลดลง 29% และค่า mean AUC ของ carbamazepine ลดลง 27% โดยไม่ส่งผลต่อ plasma level carbamazepine-10, 11-epoxide
Lopinavir/ritonavir	ยับยั้ง CYP3A4 ทำให้ระดับ plasma level ของ carbamazepine 46%
Cardiovascular drug	
Amiodarone	ไม่ส่งผลต่อ carbamazepine
Nifedipine	ไม่ส่งผลต่อ carbamazepine
Verapamil	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ carbamazepine ทำให้ plasma level ของ carbamazepine สูง 46% โดยไม่ส่งผลต่อ plasma level carbamazepine-10, 11-epoxide
Psychotropic drug	
Fluoxetine	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ carbamazepine ค่า mean AUC ของ carbamazepine เพิ่มขึ้น 27% และ plasma level carbamazepine-10, 11-epoxide สูง 31%
Fluvoxamine	ผลไม่ชัดเจน บางรายงานพบว่าระดับยา carbamazepine สูงขึ้น บางรายงายพบว่าไม่เปลี่ยนแปลง
Sertraline	ไม่ส่งผลต่อ carbamazepine
Venlafaxine	ไม่ส่งผลต่อ carbamazepine
Trazodone	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ carbamazepine ค่า mean plasma ของ carbamazepine เพิ่มขึ้น 26%
Paroxetine	ไม่ส่งผลต่อ carbamazepine
Antipsychotic drug	
Haloperidol	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ carbamazepine ค่า mean plasma ของ carbamazepine เพิ่มขึ้น 40%
Quetiapine	ส่งผลให้ plasma level carbamazepine-10, 11-epoxide สูง
Risperidol	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ carbamazepine ค่า mean plasma ของ carbamazepine เพิ่มขึ้น 19%

ตารางที่ 9 แสดงผลของยาอื่นที่ไม่ใช่ยากันชักต่อยา gabapentin

Antacid (Maalox aluminum hydroxide/ magnesium hydroxide)	ลด oral bioavailability ของ gabapentin 20%
Cimetidine	เพิ่มค่า mean AUC ของ gabapentin 24%
Naproxen	เพิ่มการดูดซึมของ gabapentin เพิ่มค่า mean AUC ของ gabapentin 13%

ตารางที่ 10 แสดงผลของยาอื่นที่ไม่ใช่ยากันชักต่อยา lamotrigine

Analgesic drug	
Paracetamol	ลด AUC และ elimination half life ของ lamotrigine ลง 20% และ 15% ตามลำดับ
Antifungal drug	
Fluconazole	ไม่ส่งผลต่อ lamotrigine
Antituberculosis drug	
Isoniazid	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ lamotrigine ลด plasma clearance ของ lamotrigine 15%
Ethambutol	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ lamotrigine เพิ่ม plasma clearance ของ lamotrigine 2 เท่า
Rifampicin	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ lamotrigine ทำให้ plasma level ของ lamotrigine ลดลง 44%
Antiviral drug	
Atazanavir	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ lamotrigine ลด plasma AUC และ plasma half life ของ lamotrigine 12% และ 9% ตามลำดับ
Atazanavir/ritonavir	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ lamotrigine ลด plasma AUC และ plasma half life ของ lamotrigine 32% และ 27% ตามลำดับ
Lopinavia//ritonavir	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ lamotrigine ลด plasma level ของ lamotrigine ลง 55%
Ritonavia	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ lamotrigine ลด plasma level ของ lamotrigine
Psychotropic drug	
Sertraline	เพิ่ม plasma level ของ lamotrigine 2 เท่า
Paroxetine	ไม่ส่งผลต่อ lamotrigine

ตารางที่ 10 แสดงผลของยาอื่นที่ไม่ใช่ยากันชักต่อยา lamotrigine (ต่อ)

Antipsychotic drug	
Risperidol	ไม่ส่งผลต่อ lamotrigine
Olanzapine	ลด plasma level ของ lamotrigine ทำให้ C_{max} และ AUC ลดลง 20% และ 24% ตามลำดับ
Oral contraceptive	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ lamotrigine ทำให้ plasma level ของ lamotrigine ลดลง 40-60%

ตารางที่ 11 แสดงผลของยาอื่นที่ไม่ใช่ยากันชักต่อยา phenytoin

Antiplatelet drug	
Aspirin	ไม่ส่งผลต่อ phenytoin
Antimicrobial drug	
Amoxicillin	ไม่ส่งผลต่อ phenytoin
Clarithromycin	ทำให้ระดับ plasma level ของ phenytoin สูงได้ถึง 82%
Erythromycin	ไม่ส่งผลต่อ phenytoin
Metronidazole	ผลไม่ชัดเจน บางรายงายพบว่าไม่เปลี่ยนแปลง บางรายงานพบว่าระดับยา phenytoin สูงขึ้น บางรายงายพบว่าลด plasma level 15%
Ciprofloxacin	ผลไม่ชัดเจน บางรายงายพบว่าไม่เปลี่ยนแปลง บางรายงานพบว่าระดับยา phenytoin สูงขึ้น 80% บางรายงายพบว่าลด plasma level
Co-trimoxazole	ทำให้ระดับ plasma level ของ phenytoin สูง
Antifungal drug	
Fluconazole	ทำให้ระดับ plasma level ของ phenytoin สูงได้ถึง 128%
Itraconazole	ทำให้ระดับ plasma level ของ phenytoin สูง 10%
Ketoconazole	ไม่ส่งผลต่อ phenytoin
Miconazole	ทำให้ระดับ plasma level ของ phenytoin สูงได้ถึง 50-180%
Posaconazole	ทำให้ระดับ plasma AUC level ของ phenytoin สูง 25%
Voriconazole	ทำให้ระดับ plasma AUC level ของ phenytoin สูง 80% plasma level ของ phenytoin สูงได้ถึง 70%
Antineoplastic drug	
Carboplatic	ทำให้ระดับ plasma level ของ phenytoin ลดลง 50%
Cisplatin	ทำให้ระดับ plasma level ของ phenytoin ลดลง 78%
5-fluorouracil	ทำให้ระดับ plasma level ของ phenytoin สูง
Methotrexate	ทำให้ระดับ plasma level ของ phenytoin ลดลง แต่อาจจะเป็นผลจาก methotrexate ทำลาย mucosa ของทางเดินอาหาร
Tamoxifen	ทำให้ระดับ plasma level ของ phenytoin สูงได้ถึง 44%
Vinblastine	ทำให้ระดับ plasma level ของ phenytoin ลดลง 39%

ตารางที่ 11 แสดงผลของยาอื่นที่ไม่ใช่ยากันชักต่อยา phenytoin (ต่อ)

Antituberculosis drug	
Isoniazid	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ phenytoin ทำให้ระดับ plasma level ของ phenytoin สูงได้ถึง 3 เท่า
Rifampicin	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ phenytoin ทำให้ plasma clearance level ของ phenytoin เพิ่มขึ้น 109% ในกรณีที่ให้ isoniazid และ rifampicin ร่วมกัน rifampicin จะลบล้างผลการยับยั้งเมแทบอลิซึม ของ isoniazid ต่อ phenytoin
Others	
Antacid	antacid ชนิด calcium-containing และ aluminium hydroxide-magnesium จะยับยั้งการดูดซึมของ phenytoin จึงควรให้ยาห่างกันอย่างน้อย 2 ชั่วโมง
Sucrafate	ทำให้ phenytoin bioavailability ลดลง 20% ควรให้ห่างกันอย่างน้อย 2 ชั่วโมง
Proton pump inhibitor	
Omeprazole	ยับยั้ง CYP2C19 ค่า mean AUC ของ phenytoin 25%
Pantoprazole	ไม่ส่งผลต่อ phenytoin
Antiviral drug	
Acyclovir	ลด plasma level ของ phenytoin 71%
Efavirenz	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ phenytoin ทำให้ plasma level ของ phenytoin เพิ่มขึ้น
Lopinavir/ ritonavir	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ phenytoin ทำให้ระดับ plasma AUC level ของ phenytoin ลดลง 31%
Nevirapine	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ phenytoin ทำให้ระดับ plasma ของ phenytoin ลดลง
Ritronavir	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ phenytoin ทำให้ plasma level ของ phenytoin เพิ่มขึ้น
Zidovudine	ไม่ส่งผลต่อ phenytoin
Cardiovascular drug	
Amiodarone	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ phenytoin ทำให้ plasma level ของ phenytoin เพิ่มขึ้น
Nifedipine	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ phenytoin ทำให้ระดับ plasma level ของ phenytoin เพิ่มขึ้น
Verapamil	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ phenytoin ทำให้ระดับ plasma level ของ phenytoin เพิ่มขึ้น 10%
Diltiazem	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ phenytoin ทำให้ระดับ plasma level ของ phenytoin เพิ่มขึ้น 90%
Anticoagulant	
Warfarin	ไม่ส่งผลต่อ phenytoin
Psychotropic drug	
Imipramine	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ phenytoin ทำให้ระดับ plasma level ของ phenytoin เพิ่มขึ้น 68-100%
Fluoxetine	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ phenytoin เพิ่ม plasma level ของ phenytoin 300%
Fluvoxamine	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ phenytoin เพิ่ม plasma level ของ phenytoin 200%

ตารางที่ 11 แสดงผลของยาอื่นที่ไม่ใช่ยากันชักต่อยา phenytoin (ต่อ)

Mirtazapine	ไม่ส่งผลต่อ phenytoin
Sertraline	ผลการศึกษายังมีความแตกต่างกัน มี 1 การศึกษาพบว่าไม่ส่งผลต่อเมแทบอลิซึมของ phenytoin บางรายงานทำให้ระดับของ phenytoin สูงขึ้น 187%
Trazodone	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ phenytoin ค่า mean plasma ของ phenytoin เพิ่มขึ้น 187%
Paroxetine	ไม่ส่งผลต่อ phenytoin
Antipsychotic drug	
Risperidol	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ phenytoin ค่า mean plasma ของ phenytoin เพิ่มขึ้น

ตารางที่ 12 แสดงผลของยาอื่นที่ไม่ใช่ยากันชักต่อยา valproate

Analgesic drug	
Naproxen	ลดระดับ plasma level ของ valproate 20% เพิ่ม plasma clearance ของ valproate 22% แย่ง valproate จับกับอัลบูมินทำให้เพิ่ม valproate unbound fraction 20%
Antiplatelet drug	
Aspirin	แย่ง valproate จับกับอัลบูมินและยับยั้งการเมแทบอลิซึมของ valproate 66%
Antimicrobial drug	
Ertapenam	ลดระดับ plasma level ของ valproate > 99% กลไกไม่ทราบชัดเจน แต่คาดว่าน่าจะส่งผลต่อการกระตุ้นเอ็นไซม์ UGT1A
Imipenem	ลดระดับ plasma level ของ valproate > 99% แต่คาดว่าน่าจะส่งผลต่อการกระตุ้นเอ็นไซม์ UGT1A
Meripenem	ลดระดับ plasma level ของ valproate 90% แต่คาดว่าน่าจะส่งผลต่อการกระตุ้นเอ็นไซม์ UGT1A
Panipenem	ลดระดับ plasma level ของ valproate > 99% แต่คาดว่าน่าจะส่งผลต่อการกระตุ้นเอ็นไซม์ UGT1A
Antineoplastic drug	
Cisplatin	ลดระดับ plasma level ของ valproate ลดลง 50%
Methotrexate	ลดระดับ plasma level ของ valproate ลดลง 75%
Antituberculosis drug	
Isoniazid	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ valproate ทำให้ระดับ plasma level ของ valproate สูงขึ้น
Rifampicin	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ phenytoin ทำให้ plasma level ของ valproate ลดลง

ตารางที่ 12 แสดงผลของยาอื่นที่ไม่ใช่ยากันชักต่อยา valproate (ต่อ)

Antacid	
	Antacid ชนิด aluminium hydroxide-magnesium จะเพิ่ม plasma AUC ของ valproate
Antiviral drug	
Acyclovir	ลด plasma level ของ valproate 33%
Efavirenz	ลด plasma level ของ valproate >50%
Lopinavir/ritonavir	ไม่ส่งผลต่อ valproate
Ritronavir	เพิ่มเมแทบอลิซึมของ valproate ทำให้ระดับ plasma ของ alproate ลดลง
Cardiovascular drug	
Propranolol	ไม่ส่งผลต่อ valproate
Verapamil	ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ valproate ทำให้ระดับ plasma level ของ valproate เพิ่มขึ้น 155%
Anticoagulant	
Warfarin	ไม่ส่งผลต่อ valproate
Psychotropic drug	
Lithium	เพิ่ม plasma AUC level ของ valproate 11% และ plasma level ของ valproate 7%
Fluoxetine	มีรายงานผู้ป่วยที่ทำให้ plasma level ของ valproate สูงขึ้นและต่ำลง
Sertraline	เพิ่ม plasma level ของ valproate 3 เท่า
Paroxetine	ไม่ส่งผลต่อ valproate
Antipsychotic drug	
Haloperidol	ไม่ส่งผลต่อ valproate
Quetiapine	ไม่ส่งผลต่อ valproate

ผลอันตรกิริยาของยากันชักต่อยาอื่นนอกเหนือจากยากันชัก

ในตอนนี้ผู้นิพนธ์จะเลือกกลุ่มยาที่ใช้กันบ่อยในเวชปฏิบัติ โดยทบทวนเอาเฉพาะที่มีรายงานในมนุษย์เท่านั้น ได้แก่

1. Analgesic drugs
2. Antibacterial drugs
3. Antituberculosis drugs
4. Antifungal drugs
5. Anthelmintic drugs
6. Antiviral drugs
7. Antineoplastic drugs
8. Cardiovascular drugs
9. Psychotopic drugs

Analgesic drugs

Naproxen

Gabapentin ไม่ส่งผลต่อ naproxen

Valproate ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ naproxen และลด plasma clearance ของ naproxen 7% และเพิ่ม AUC ของ naproxen 7%

Paracetamol

Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ paracetamol เพิ่ม plasma clearance ของ paracetamol 52% และลด AUC ของ paracetamol 39%

Phenobarbital เพิ่มเมแทบอลิซึมของ paracetamol เพิ่ม plasma clearance ของ paracetamol 52% และลด AUC ของ paracetamol 39%

Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ paracetamol เพิ่ม plasma clearance ของ paracetamol 52% และลด AUC ของ paracetamol 40%

Morphine

Pregabalin ไม่ส่งผลต่อ morphine

Gabapentin อาจจะเพิ่ม analgesic effect ของ morphine จาก pharmacodynamics

Antibacterial

Doxycyclin

Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ doxycycline ทำให้ plasma half life ลดลง 44%

Phenobarbital เพิ่มเมแทบอลิซึมของ doxycycline ทำให้ลด plasma level

Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ doxycycline ทำให้ plasma half life ลดลง 52%

Metronidazole

Phenobarbital เพิ่มเมแทบอลิซึมของ metronidazole เพิ่ม plasma clearance ของ metronidazole 50% และลด AUC ของ metronidazole 33%

Antituberculosis

Rifampicin

Phenobarbital เพิ่มเมแทบอลิซึมของ rifampicin ทำให้ลด plasma level 20-40%

Isoniazid

Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ acetylhydrazine ซึ่งเป็นเมแทบอไล ส่วนใหญ่ของ isoniazid และเป็นเมแทบอไลต์ในรูปแบบออกฤทธิ์ ทำให้เกิด isoniazid associated hepatotoxic

Antifungal

Fluconazole Phenytoin ไม่ส่งผลต่อ fluconazole

Itraconazole Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ itraconazole ทำให้ลด plasma level ของ itraconazole ในบางรายงานตรวจไม่พบระดับของ itraconazole ได้

Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ itraconazole ทำให้ลด plasma level ของ itraconazole

Phenobarbital เพิ่มเมแทบอลิซึมของ itraconazole ทำให้ลด plasma level ของ itraconazole 93% ทำให้ plasma half life ลดลง 83%

Ketoconazole

Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ ketoconazole ทำให้ลด plasma level ของ ketoconazole ในบางรายงานตรวจไม่พบระดับของ ketoconazole ได้

Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ ketoconazole ทำให้ลด plasma level ของ ketoconazole

Griseofulvin Phenobarbital ทำให้ลดระดับ plasma level ของ griseofulvin และทำให้ประสิทธิภาพการรักษาของ griseofuvin ลดลง ซึ่งยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน

Anthelmintic drugs

Albendazole Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ albendazole ทำให้ลด AUC level และ half life ของ albendazole 50% และลด plasma level ของ albendazole 50%

Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ albendazole ทำให้ลด AUC level และ plasma half life ของ albendazole ลง 71% และ 39% ตามลำดับ และ ลด plasma level ของ albendazole 63%

Mebendazole

Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ mebendazole ทำให้ลด plasma level และ half life ของ mebendazole

Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ mebendazole ทำให้ลด plasma level และ plasma half life ของ mebendazole

Praziquantel

Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ praziquantel ทำให้ลด plasma level และ half life ของ praziquantel 90% และลด plasma level ของ praziquantel 88%

Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ praziquantel ทำให้ลด plasma level และ plasma half life ของ praziquantel ลง 74% และ 86% ตามลำดับ

Antiviral drugs

Atazanavir

Valproate ไม่เกิดอันตรกิริยากับ atazanavir

Efavirenz

Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ efavirenz ทำให้ลด plasma level C_{max} 21% และ AUC level ลง 36%

Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ efavirenz ทำให้ลด plasma level ของ efavirenz

Valproate ไม่เกิดอันตรกิริยากับ efavirenz

Indinavir

Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ indinavir ทำให้ลด plasma level ของ indinavir ลง 25%

Lersinavir

Valproate ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ lersinavir และเพิ่ม AUC level ขึ้น 25%

Lopinavir

Lamotrigine ไม่เกิดอันตรกิริยากับ lopinavir

Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ lopinavir ทำให้ลด AUC level ของ lopinavir 33%

Valproate ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ lopinavir และเพิ่ม AUC level ขึ้น 25%

Nevirapine

Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ nevirapine ทำให้ลด plasma half life ของ nevirapine 37%

Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ nevirapine ทำให้ลด plasma half life ของ nevirapine 60% และลด plasma level ของ nevirapine ได้ถึง 85%

Phenobarbital ไม่เกิดอันตรกิริยากับ nevirapine

Ritonavir

Lamotrigine ไม่เกิดอันตรกิริยากับ ritonavir ขนาดต่ำ

Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ ritonavir ทำให้ลด AUC level ของ ritonavir 28%

Valproate ไม่เกิดอันตรกิริยากับ ritonavir

Zidovudine

Phenytoin ไม่เกิดอันตรกิริยากับ zidovudine

Valproate ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ zidovudine และเพิ่ม plasma level ขึ้น

Antineoplastic drugs

Cisplatin **Valproate** จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด thrombocytopenia หรือ neutropenia 3 เท่า

Cyclophosphamide

Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ cyclophosphamide ทำให้ลด AUC ของ cyclophosphamide 40%

Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ cyclophosphamide ทำให้ลด AUC ของ cyclophosphamide 51%

Cytarabine **Carbamazepine** ไม่เกิดอันตรกิริยากับ cytarabine

Phenytoin ไม่เกิดอันตรกิริยากับ cytarabine

Phenobarbital ไม่เกิดอันตรกิริยากับ cytarabine

Etoposide **Phenytoin** เพิ่มเมแทบอลิซึมของ etoposide เพิ่ม plasma clearance ของ etoposide 77% และลด plasma half life ของ etoposide ลง 18%

Phenobarbital เพิ่มเมแทบอลิซึมของ etoposide เพิ่ม plasma clearance ของ etoposide 77% และลด plasma half life ของ etoposide ลง 18%

Ifosfamide **Phenytoin** เพิ่มเมแทบอลิซึมของ ifosfamide ได้เมแทบอไลต์ที่มีเป็นรูปแบบ active form

Phenobarbital ไม่เกิดอันตรกิริยากับ ifosfamide

Methotrexate

Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ methotrexate เพิ่ม plasma clearance ของ methotrexate 55%

Levetiracetam ลด plasma elimination ของ methotrexate

Phenobarbital เพิ่มเมแทบอลิซึมของ methotrexate เพิ่ม plasma clearance ของ methotrexate 55%

Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ methotrexate เพิ่ม plasma clearance ของ methotrexate 55%

Topiramate ไม่เกิดอันตรกิริยากับ methotrexate

Paclitaxel **Carbamazepine** เพิ่มเมแทบอลิซึมของ paclitaxel เพิ่ม plasma clearance ของ paclitaxel 101% ลด AUC ของ paclitaxel 52%

Phenobarbital เพิ่มเมแทบอลิซึมของ paclitaxel เพิ่ม plasma clearance ของ paclitaxel 101% ลด AUC ของ paclitaxel 52%

Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ paclitaxel เพิ่ม plasma clearance ของ paclitaxel 101% ลด AUC ของ paclitaxel 52%

Valproate ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ paclitaxel ลด plasma clearance ของ paclitaxel 26% ลด AUC ของ paclitaxel 40%

Vincristine **Carbamazepine** เพิ่มเมแทบอลิซึมของ vincristine เพิ่ม plasma clearance ของ vincristine 63% ลด plasma half life ของ vincristine 35% ลด AUC ของ vincristine 43%

Gabapentin ไม่เกิดอันตรกิริยากับ vincristine

Oxcarbazepine ไม่เกิดอันตรกิริยากับ vincristine

Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ vincristine เพิ่ม plasma clearance ของ vincristin 63% ลด plasma half life ของ vincristine 35% ลด AUC ของ vincristine 43%

Cardiovascular drugs

Amiodarone **Phenytoin** เพิ่มเมแทบอลิซึมของ amiodarone ลด plasma level ของ amiodarone ลง 32-49%

Atenolol **Phenobarbital Phenytoin** เพิ่มเมแทบอลิซึมของ atenolol ลด AUC level ของ atenolol ลง 24%

Digoxin **Lacosamide** ไม่เกิดอันตรกิริยากับ digoxin

Levetiracetam ไม่เกิดอันตรกิริยากับ digoxin

Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ digoxin ลด plasma half life ของ digoxin ลง 30% ลด AUC level ของ digoxin ลง 23% ลด AUC ของ digoxin ลง 22%

Topiramate เพิ่มเมแทบอลิซึมของ digoxin เพิ่ม plasma clearance ของ digoxin 13% ลด plasma C_{max} ของ digoxin 12%

Diltiazem **Topiramate** เพิ่มเมแทบอลิซึมของ digoxin เพิ่ม AUC ของ digoxin 25%

Felodipine	Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ felodipine ลด AUC ของfelodipine 94% ลด plasma level ของ felodipine ลง 84%
	Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ felodipine ลด AUC ของ felodipine 94% ลด plasma level ของ felodipine ลง 84%
	Phenobarbital เพิ่มเมแทบอลิซึมของ felodipine ลด AUC ของ felodipine 94% ลด plasma level ของ felodipine ลง 84%
	Oxcarbazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ felodipine ลด plasma C_{max} ของ felodipine ลง 34% และ plasma level ของ felodipine ลง 28%
Losartan	Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ losartan ลด AUC ของ losartan 17% และ ลด AUC ของ 3174 (เป็นเมแทบอไลต์ที่ยังคงมีฤทธิ์) 63%ลด plasma level ของ losartan ลง 84%
Nifedipine	Phenobarbital เพิ่มเมแทบอลิซึมของ nifedipine ลด AUC ของ nifedipine 60%
	Phenytoin ไม่เกิดอันตรกิริยากับ Nifedipine
Nimodipine	Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ nimodipine ลด AUC ของ nimodipine 86%
	Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ nimodipine ลด AUC ของ nimodipine 86%
	Phenobarbital เพิ่มเมแทบอลิซึมของ nimodipine ลด AUC ของ nimodipine 86%
	Valproate ยับยั้งแมทบอลิซึมของ nimodipine เพิ่ม AUC ของ nimodipine 54%
Propranolol	Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ propranolol ลด plasma level ของ propranolol
	Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ propranolol ลด plasma level ของ Propranolol
	Topiramate ไม่เกิดอันตรกิริยากับ propranolol
Verapamil	Phenobarbital เพิ่มเมแทบอลิซึมของ verapamil เพิ่ม plasma clearance ของ verapamil 3-4 เท่า ลด plasma level ของ verapamil 70%
Furosemide	Phenytoin ลดการผล diuresis ของ furosemide คาดว่าอาจจะเกิดจากการลดการดูดซึมที่ทางเดินอาหาร หรืออาจจะเกิดจากผลของ pharmacodynamics ของการตอบสนองของ furosemide ที่ไต
Hydrochlorothiazide	
	Topiramate ไม่เกิดอันตรกิริยากับ hydrochlorothiazide

Warfarin

Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ warfarin ลด plasma half life และ plasma level ของ warfarin ทำให้ PT ลดลง โดยทั่วๆไปเมื่อให้ยาทั้ง 2 ตัวร่วมกัน มักจะต้องเพิ่มขนาดของยา warfarin 2 เท่า ที่สำคัญการเกิดการกระตุ้นเอ็นไซม์ CYP จะเกิดอย่างเต็มที่ต้องใช้เวลาหลายวันดังนั้นค่า INR จะคงที่ ดังนั้น จึงควรติดตามค่า INR อย่างน้อย 4 สัปดาห์หลังเริ่มหรือหยุดยา carbamazepine

Lacosamide ไม่เกิดอันตรกิริยากับ warfarin

Oxcarbazepine ไม่เกิดอันตรกิริยากับ warfarin

Phenobarbital เพิ่มเมแทบอลิซึมของ warfarin ทำให้ PT ลดลง ซึ่งมีรายงานการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน ซึ่งเกิดจากการกระตุ้นเอ็นไซม์ CYP และการแย่ง warfarin จับกับอัลบูมิน เนื่องจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง warfarin กับ phenytoin มีทั้ง 2 อย่างได้แก่ การกระตุ้นเอ็นไซม์และยับยั้งเอ็นไซม์ CYP450 ในระยะแรกประมาณ 1-2 สัปดาห์ ฤทธิ์ของการกระตุ้นเอ็นไซม์มากกว่ายับยั้งเอ็นไซม์ เมื่อให้ยาทั้ง 2 ตัวในระยะแรก จะทำให้ฤทธิ์ของ anticoagulant จะมากและลดลดลงในระยะต่อมา Valproate จะแย่ง warfarin ในการจับกับอัลบูมิน

Atorvastatin

Lamotrigine เพิ่ม plasma C_{max} ของ atorvastatin 14% และเพิ่ม plasma plasma 2OH-atrovastatin และ 4OH-atrovastatin (เป็นเมแทบอไลต์ที่มีฤทธิ์ของ atorvastatin) 20% และ 21% ตามลำดับ

Phenytoin ลด plasma C_{max} atorvastatin 24% ลดและ plasma plasma 2OH-atrovastatin และ 4OH-atrovastatin (เป็นเมแทบอไลต์ที่มีฤทธิ์ของ atorvastatin) 22% และ 52% ตามลำดับ

Simvastatin

Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ simvastatin ลด plasma level และ AUC ของ simvastatin ลง 75% และ 82% ตามลำดับ

Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ simvastatin ลด plasma level

Psychotropic drugs

Amitriptyline

Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ amitriptyline ลด plasma level 59%

Topiramate เพิ่มเมแทบอลิซึมของ amitriptyline เพิ่ม plasma clearance ของ amitriptyline 8% เพิ่ม AUC ของ เมแทบอไล ที่มีฤทธิ์ 8-19% ลด plasma level ของ amitriptyline 23-33%

Valproate ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ amitriptyline เพิ่ม plasma level ของ amitriptyline 87%

Fluoxetine

Carbamazepine ไม่ทราบกลไกการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาทั้ง 2 ชนิดแต่มีรายงานการเกิด serotonin syndrome เมื่อให้ยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน

Mianserin	Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ mianserin ลด plasma level 56%
	Phenobarbital เพิ่มเมแทบอลิซึมของ mianserin ลด plasma level
	Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ mianserin ลด plasma level
Mirtazapine	Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ mianserin เพิ่ม plasma clearance ของ mianserin 137% ลด AUC level 61%
	Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ mianserin ลด plasma AUC level 47% ลด plasma level 33%
Nortriptyline	Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ nortriptyline ลด plasma level 62%
	Phenobarbital เพิ่มเมแทบอลิซึมของ nortriptyline ลด plasma level
	Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ nortriptyline ลด plasma level
	Valproate ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ nortriptyline เพิ่ม plasma level
Paroxetine	Phenobarbital เพิ่มเมแทบอลิซึมของ paroxetine ลด plasma level 25%
	Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ paroxetine ลด plasma level
Sertraline	Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ sertraline ลด plasma level 62% แต่จะมี plasma level ของ desmethylsertraline สูงขึ้น
	Phenobarbital เพิ่มเมแทบอลิซึมของ sertraline ลด plasma level
Venlafaxine	Topiramate ไม่เกิดอันตรกิริยากับ venlafaxine
	Valproate ไม่เกิดอันตรกิริยากับ venlafaxine
Haloperidol	Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ haloperidol ลด plasma level 59-61%
	Phenobarbital เพิ่มเมแทบอลิซึมของ haloperidol ลด plasma level 50-60%
	Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ haloperidol ลด plasma level 50-60%
	Topiramate เพิ่ม plasma AUC level ของ topiramate 28% และทำให้ AUC ของเมแทบอไลต์ ที่ยังคงมีฤทธิ์สูง 50%
	Valproate ไม่เกิดอันตรกิริยากับ haloperidol
Olanzapine	Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ olanzapine ลด plasma level 59%
	Gabapentin ไม่เกิดอันตรกิริยากับ olanzapine
	Lamotrigine ไม่เกิดอันตรกิริยากับ olanzapine
	Levetiracetam ไม่เกิดอันตรกิริยากับ olanzapine
	Oxcarbazepine ไม่เกิดอันตรกิริยากับ olanzapine
	Topiramate ไม่เกิดอันตรกิริยากับ olanzapine
	Valproate ลดเมแทบอลิซึมของ olanzapine เพิ่ม plasma level 30%

Quetiapine

Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ quetiapine เพิ่ม plasma clearance 7.5 เท่า ลด plasma C_{max} ของ quetiapine 80-100%

Lamotrigine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ quetiapine ลด plasma level

Oxcarbazepine ไม่เกิดอันตรกิริยากับ quetiapine

Phenytoin เพิ่มเมแทบอลิซึมของ quetiapine ลด plasma clearance 5 เท่า ลด plasma C_{max} และ AUC ของ quetiapine ลง 27% และ 19% ตามลำดับ

Topiramate ไม่เกิดอันตรกิริยากับ quetiapine

Valproate ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ quetiapine เพิ่ม plasma level 77%

Risperidone

Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ risperidone ได้ 9- hydroxyrisperidone ซึ่งเป็นเมแทบอไลต์ที่ยังคงมีฤทธิ์ลด plasma level ของ risperidone และ 9-hydroxyrisperidone ลง 68% และ 64% ตามลำดับ

Lamotrigine ไม่เกิดอันตรกิริยากับ risperidone

Oxcarbazepine ไม่เกิดอันตรกิริยากับ risperidone

Phenytoin ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ risperidone เพิ่ม plasma level

Topiramate เพิ่ม plasma clearance ของ risperidone 51% ลด AUC ลง 23% ลด plasma level ของ risperidone และ 9-hydroxyrisperidone ลง 8%

Valproate ไม่เกิดอันตรกิริยากับ risperidone

Trazodone

Carbamazepine เพิ่มเมแทบอลิซึมของ trazodone ลด plasma level ลง 24% ลด plasma m-chlorophenylpiperazine ซึ่งเป็นเมแทบอไลต์ ที่ยังคงมีฤทธิ์ลง 40%

Lithium

Carbamazepine เพิ่ม plasma level ของ lithium 3.5 เท่า ทำให้เกิด lithium toxicity

Gabapentin ไม่เกิดอันตรกิริยากับ lithium

Lamotrigine ลด AUC level ของ lithium 8%

Topiramate การเกิดไม่เกิดอันตรกิริยากับ lithium ยังไม่ชัดเจน มี รายงาน topiramate ทำให้ plasma clearance ของ lithium 36% ลด AUC ลง 12% และ ค่า plasma level ของ lithium สูงขึ้น 140%

Valproate ไม่เกิดอันตรกิริยากับ lithium

สรุป: การเกิดอันตรกิริยาของยากันชักกับยาอื่นๆ มีความแตกต่างกัน ยากันชักบางตัวมีฤทธิ์ทั้งกระตุ้นและยับยั้งเอ็นไซม์ CYP เช่น carbamazepine ดังนั้นผลที่ได้เมื่อเกิดอันตรกิริยาจะมีความแตกต่างกันขึ้นกับ หน่วยย่อยของ CYP เนื่องจากมีความหลากหลายมาก อาจจะเลือกจำในกรณีที่เกิดอันตรกิริยาที่สำคัญๆและมีนัยสำคัญทางคลินิก

Highlight from international conference:

11th Asian & Oceanian Epilepsy Congress
ณ เกาะฮ่องกง เดือนพฤษภาคม ค.ศ. 2016

ใน Epilepsy Digest ฉบับนี้ จะมีการสรุปการบรรยายทางวิชาการใน 4 sessions ที่น่าสนใจระหว่างการประชุมที่เกาะฮ่องกงที่ผ่านมา ได้แก่ sessions ของ Epilepsy and behaviour, Antiepileptogenic drug therapy, Stereo-EEG and Brain networks และ The use of repurpose drugs in epilepsy ซึ่งการสรุปการบรรยายจะประกอบไปด้วยทีมแพทย์ 4 ท่าน ดังรายละเอียดในเนื้อหาแต่ละบท

Epilepsy and Behaviour

สรุปการบรรยายโดย พ.ญ.กมรวรรณ กตัญญูวงศ์
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ใน session นี้ มีเนื้อหาย่อยที่น่าสนใจ อยู่ 2 เรื่อง Aggression in epilepsy และ Behavioural problems in children with epilepsy

Aggression in Epilepsy

บรรยายโดย Prof. Sung Pa Park

Aggression มักหมายถึงเหตุบางอย่างที่มากเกินปกติ ส่งผลเสียและ interaction ต่อคนอื่นออกไปในทางลบ มักทำให้เกิดความไม่พึงพอใจ aggression อาจมีหลายรูปแบบ aggression-related feeling เช่นอารมณ์โกรธ (anger or hostility) หรือ aggression-related behaviours เช่น physical or verbal aggression

ในทางการแพทย์จากการศึกษาในสัตว์ทดลองและในมนุษย์พบว่า subcortical brain regions เช่นบริเวณ limbic system โดยเฉพาะ amygdala จะเกี่ยวข้องกับ aggression มีรายงานทางการแพทย์พบว่า amygdala และ hypothalamus นั้นร่วมเกี่ยวข้องกับอารมณ์โกรธ (anger) และกลัว (fear) โดยส่วนของสมองที่บริเวณ dorso-lateral prefrontal cortex (DLPFC) และ orbito-frontal cortex (OFC) จะเป็นตัวได้รับ input จาก amygdala และสมองบริเวณใกล้เคียง (medial temporal area) ดังนั้นปัญหาของ aggressive behavior มักจะมาจากการทำงานที่ลดลงของ DLPFC และ OFC และการทำงานที่เพิ่มขึ้นของ amygdala

ในทางกฎหมายพบว่าไม่มีความแตกต่างของความชุกของการกระทำการรุนแรง (violent) หรือกระทำการรุนแรงร่วมกับอาชญากรรม (violent crimes) ในกลุ่มนักโทษที่มีโรคลมชักหรือไม่มีโรคลมชักร่วมด้วย ในปัจจุบันเชื่อว่า aggression during seizures นั้นมักเป็นเหตุการณ์ที่ simple และ un-sustained มักพบช่วง postictal ลักษณะจะไม่มีการวางแผนเป็นขบวนการล่วงหน้า

Epilepsy and aggression ที่เป็น postictal confusion with aggression นั้น ไม่มีการรายงานด้านความชุกที่ชัดเจน อาจพบได้ประมาณร้อยละ 5-50 ของผู้ป่วยโรคลมชัก ปัจจัยที่เป็น risk factor ได้แก่ผู้ป่วยที่มี organic brain disease มีเศรษฐานะต่ำ มีการศึกษาไม่สูง เคยเป็นผู้ป่วย epilepsy surgery มีภาวะ mental retardation มีปัญหาทางจิตเวชหลายอย่างร่วมด้วย (depression anxiety psychosis) ได้รับยากันชักหลายตัว เป็นต้น ช่วงที่มักจะเกิดปัญหาด้านความรุนแรงพบว่าร้อยละ 22.8 เกิดขึ้นในช่วง postictal psychosis ร้อยละ 4.8 จะเกิดขึ้นแบบ interictal psychosis และร้อยละ 0.7 พบขณะ postictal confusion

การวินิจฉัยโรคในกลุ่มนี้พบว่า การซักประวัติที่ดีมีส่วนสำคัญ โดยเฉพาะถามไปถึงเรื่องปัญหา aggression หรือปัญหาจิตเวชอื่นๆที่มีมาก่อน การตรวจร่างกายพยายามมองหาร่องรอยบาดเจ็บ แผลช้ำ แผลถลอก แผลจากกระสุนปืนหรือแผลที่โยงถึงความรุนแรงได้ ในแง่การตรวจเพิ่มเติมนั้นการทำ screening tools Buss-Perry aggression questionnaire นั้นอาจจะมีประโยชน์ การตรวจ EEG และ VEM อาจจะพบ bilateral slow wave ซึ่งอาจจะช่วยสนับสนุน ictal violence ได้ การทำภาพถ่ายสมอง CT/MRI อาจเห็นรอยโรคเก่าๆ บางอย่างที่เป็น risk factor ของ aggression และในทางตรงข้ามอาจพบ early sign of brain damage ได้เช่นกัน

Determination of causation of aggression in patients with epilepsy (ictal violence) มี recommendation ของ international taskforce ซึ่งเป็นรายงานจาก Delgado-Escuela et al 2002

1. The diagnosis of epilepsy should be established by a neurologist with special training in epilepsy
2. The presence of epileptic automatisms should be documented by history, closed circuit television monitoring and EEG biotelemetry
3. Presence of aggression during epileptic automatisms should be verified by videotaped recorded seizures and correlated with EEG ictal epileptiform discharges
4. The aggressive or violent episode should be characteristic of the patient's habitual seizures at which point
5. A clinical judgment should be made by the neurologist who will then attest if in his or her opinion the act and or alleged crime was part of seizures

ปัญหาเรื่องยากันชักกับ aggression

- **Negative psychotropic effects in AEDS**

Direct (drug-related): เกิดจาก mechanisms of action หรือ drug toxicity หรือ drug withdrawal Indirect แบ่งเป็น

1) epilepsy-related (forced normalization, release phenomenon, postictal and peri-ictal psychosis, severity of epilepsy, limbic system abnormalities)

2) Patient-related ผู้ป่วยมีประวัติอดีต หรือประวัติครอบครัวเกี่ยวกับความเจ็บป่วยทางจิตเวช

- **AEDs related to aggression or irritability**

1) First generation: PB (เด็กเล็ก และผู้ป่วย MR), PHT (กรณีที่มี drug level สูง), BDZ (ในเด็กเล็ก คนสูงอายุ หรือผู้ป่วย MR), ESM

2) Second generation: VGB (ผู้ป่วยเด็ก), ZNS (พบร้อยละ 6 ใน add-on), LTG (ผู้ป่วย MR), FBM, GBP (ผู้ป่วยเด็ก และ MR), TPM (พบร้อยละ 4), TGB, LEV (พบร้อยละ 8-10 ในกลุ่ม DRE, มีประวัติเจ็บป่วยทางจิตเวช, MR และ depression)

3) Third generation: PER (พบร้อยละ 12 มีอาการ irritability ใน dose 12 mg และพบร้อยละ 3 ใน placebo), BRV (พบกว่า 3 เท่าที่มี irritability ในผู้ป่วย DRE)

การ Management of aggression ประกอบไปด้วย

- Early recognition and treatment
- Screening for behavioral changes and psychiatric comorbidities
- Optimizing seizure control โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติ ictal, postictal และ inter-ictal aggression
- Psychological and behavioral measures เช่นการรับและปรับตัวกับอารมณ์โกรธ การทำ relaxation training เป็นต้น
- Optimizing AED therapy: AEDs ที่มี serotonergic properties (CBZ, VPA, OXC, LTG) จะดีกว่ายากลุ่มอื่น
- Psychopharmacological measures: อาจเลือกใช้ยาอื่นๆเพื่อช่วยผู้ป่วยตามความเหมาะสม
  - Atypical antipsychotics: risperidone หรือ quetiapine ในขนาดต่ำๆ
  - Depression: SSRIs, SNRIs
  - Emotional lability or impulsivity: เลือก lithium, mood stabilizing AEDs(CBA, VPA, LTG)
  - Beta-blockers
  - Buspirone ขนาดต่ำๆ
- แนะนำหลีกเลี่ยงปัญหา stress การอดนอน ความเหนื่อยล้า
- ให้คำแนะนำที่หลีกเลี่ยง stigma กับผู้ป่วยโรคลมชัก และครอบครัว

Behavioural problems in children with epilepsy

บรรยายโดย Prof. Toshibsaburo Nagai

ปัญหาที่ทำให้ผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคลมชักมีปัญหาเรื่องพฤติกรรมนั้นเกี่ยวข้องจาก

1. Structural lesion of the brain: brain anomaly, encephalitis, brain injury
2. Functional problems of the brain: ASD, ADHD, LD
3. Epilepsy itself: CSWS, LKS หรือกลุ่ม BECTS, CAE
4. Cognitive side effects of AEDs in children
5. Psycho-social situation: pseudoseizure

ความสัมพันธ์ของผู้ป่วย epilepsy และ neurodevelopmental disorder (ADHD, ASD, LD) นั้นพบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักที่สัดส่วนของ ADHD และ ASD ที่มากกว่าในประชากรปกติ จากการศึกษาของ Ettinger ในปี ค.ศ. 2015 สำหรับ epilepsy และ ADHD อาจพบได้ร้อยละ 18.4 นอกจากนี้ยังมีการพบว่า ADHD ที่พบจะเป็นกลุ่ม inattentive type มีข้อมูลรายงานพบว่า EEG ในเด็ก ADHD จะมี theta wave เป็น frequent background EEG activity ซึ่งอาจจะเป็น wave length ที่น้อยกว่า wave length ตามอายุจริง

การศึกษาจาก Matsuo ปี ค.ศ. 2011 พบว่าในผู้ป่วย epilepsy พบ ASD ร่วมด้วยได้ร้อยละ 15.2 และในทางกลับกันในผู้ป่วย ASD พบผู้ป่วย epilepsy ได้ถึงร้อยละ 20-35

ในกลุ่มของสาเหตุ epilepsy และมี ASD นั้นพบว่าบางส่วนมีสาเหตุเช่น มี brain anomaly, TSC, congenital infection, Syndromic เช่น Rett และ Lowe syndrome เป็นต้น หากแต่ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 นั้นยังหาสาเหตุไม่ได้

วิทยากรมีคำแนะนำสำหรับปัญหาด้านพฤติกรรมในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคลมชัก

- ในระหว่างการรักษาโรคลมชัก หากเป็นผู้ป่วยเด็กให้พยายามให้ความสำคัญกับปัญหาด้านพฤติกรรมเช่นกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าโรคลมชักนั้นเกิดขึ้นที่อายุน้อย

- ควรมีการประเมินด้านพัฒนาการเป็นบางขณะในระหว่างการรักษาโรคลมชัก โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากทราบว่าเด็กมีปัญหาที่โรงเรียน

- ผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคลมชัก ผู้ปกครองควรได้รับการฝึกอบรมเพื่อช่วยดูแลผู้ป่วยอย่างถูกต้อง

- ในผู้ป่วยโรคลมชักที่เป็น ASD การปรับสิ่งแวดล้อมและตารางกิจกรรมต่างๆมีผลต่อการพัฒนาเด็ก ให้พิจารณาเช่นเดียวกับผู้ป่วย ASD อื่นๆ

- การดูแลสนับสนุนผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหาด้านพัฒนาการนั้น พบว่าจะต้องกระทำอย่างเหมาะสม ไม่มากหรือน้อยควรปล่อยให้เด็กฝึกแก้ปัญหาบางอย่างด้วยตัวเองก่อนเช่นกัน ซึ่งเหล่านี้จะช่วยส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีความมั่นใจในตัวเองมากขึ้น

Highlight from international conference:

11th Asian & Oceanian Epilepsy Congress

ณ เกาะฮ่องกง เดือนพฤษภาคม ค.ศ. 2016

Antiepileptogenic drug therapy: is it feasible?

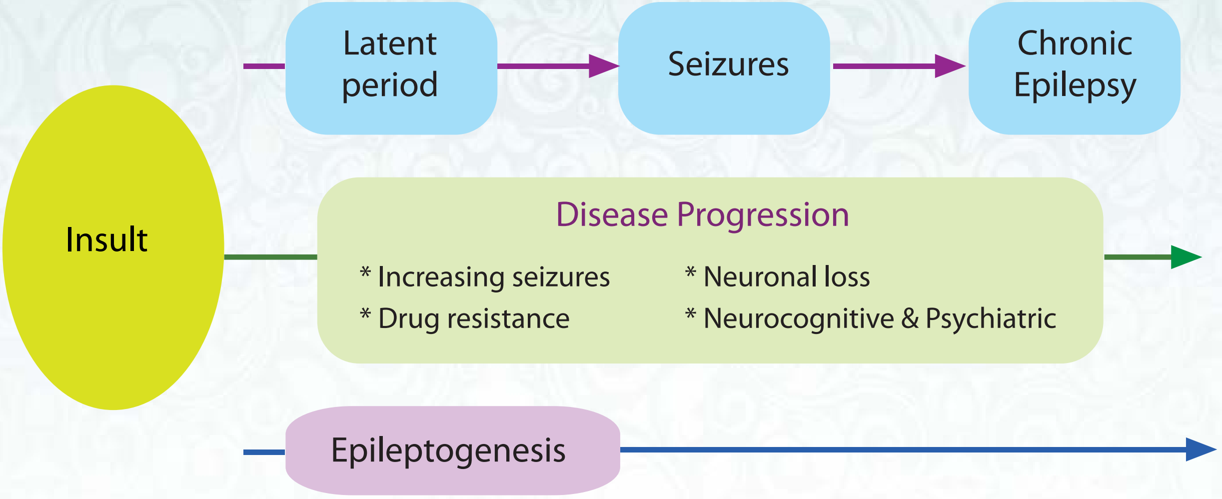
บรรยายโดย Prof Terence J. O'Brien
จาก Royal Melbourne Hospital, University of Melbourne

สรุปการบรรยายโดย พ.ญ.อาภาศรี ลุสวัสดิ์
สถาบันประสาท กทม.

จากการประชุมของ Joint International League Against Epilepsy (ILAE) – American Epilepsy Society (AES) Translational Workshop To Optimize And Accelerate Preclinical Epilepsy Therapy Discovery ในปี ค.ศ. 2012 (Galanopoulou et al, Epilepsia 2013) ซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อกระตุ้นความตระหนักว่าในขณะที่มีความก้าวหน้าในการค้นพบยากันชัก (antiseizure) ใหม่จากผลการศึกษาใน pre-clinic และได้นำมาใช้ในทางคลินิกอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ยังมีความจำเป็นที่เร่งด่วนที่จะต้องหาการรักษาสำหรับโรคลมชักที่ดื้อต่อยา ควรหายาในกลุ่ม antiepileptogenesis และ ยา disease-modifying therapies สำหรับโรคลมชัก และการรักษาภาวะโรคร่วมต่อไป ในที่ประชุมจึงได้กำหนดเป้าหมายของการค้นหาการรักษาที่ได้ผลของโรคลมชักระยะยาวเพื่อปิดช่องว่างของการรักษาในปัจจุบัน ซึ่งประกอบด้วย

1. Drug resistant therapy
2. Medication tolerability
3. Anti-epileptogenic or disease modifying treatments
4. Treatments for co-morbidities
    - Psychiatric
    - Cognitive

Anti-epileptogenic or disease modification



จากภาพแสดงถึงกระบวนการเกิดโรคลมชัก (epileptogenesis) จะมีกระบวนการย่อยคือ ก่อนชัก (latent period) เริ่มชัก (seizures) จนถึงช่วงที่กลายเป็นโรคลมชัก (epilepsy) ในระหว่างทางจะเกิดกระบวนการที่มีอาการชักเพิ่มขึ้น ภาวะดื้อยากันชัก การสูญเสียเซลล์ประสาท เกิดความผิดปกติด้านสติปัญญา และ ด้านจิตวิทยา

ถ้ามีการรักษาเพื่อป้องกันกระบวนการ epileptogenesis โดยใช้ Anti-epileptogenic or disease modifying treatment: อาจจะช่วยทำให้

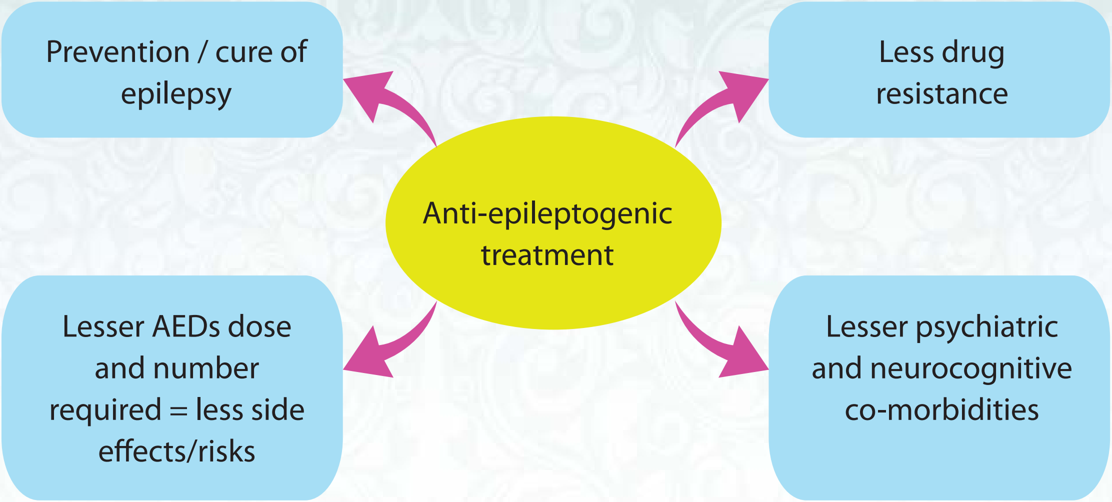
1. ป้องกันการเกิดโรคลมชัก
2. การเกิดโรคลมชักช้าลง
3. สามารถหยุดโรคลมชักและทำให้กลับมาปกติได้

ผลกระทบทางคลินิกของการที่ไม่มี anti-epileptogenesis

Faugt et al. Neurology 2008; 71:1572-1578 , Davis et al. Epilepsia 2008;49:446-454

- จำเป็นต้องใช้การรักษาตามอาการโดยใช้ยา 1-3 ครั้งต่อวัน เป็นเวลาหลายปี ซึ่งพบว่าโอกาสขาดการรักษาบ่อย ทำให้เกิดการชักซ้ำ มีผลต่อการเสียชีวิต การเกิดอุบัติเหตุ การเข้าโรงพยาบาล และ เสียค่าใช้จ่าย
- ผู้ป่วยได้รับผลข้างเคียงจากยาที่ใช้ในระยะยาว เช่น โรคกระดูก การเดินผิดปกติ กระดูกหัก ภาวะอ้วน และเมตาบอลิกผิดปกติ โรคผิวหนัง และโรคเลือด
- มีความเสี่ยงกับหญิงตั้งครรภ์ ทำให้เกิดภาวะผิดปกติแต่กำเนิดของบุตร สติปัญญาช้า ออทิสติก

ประโยชน์ของการรักษาด้วย disease modifying treatment



การรักษาด้วย modifying therapy ที่ได้ผลในปัจจุบัน คือ การผ่าตัดรักษาโรคลมชัก ทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากชัก ลดภาวะดื้อยากันชัก ลดยากันชัก และ ลดการเกิดโรคร่วมด้านจิตเวช ซึ่งมีผลต่อคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ความพึงพอใจของผู้ป่วย การทำงาน ความอิสระในการใช้ชีวิต การลดอุบัติเหตุ ลดการเข้าโรงพยาบาล ลดอัตราการเสียชีวิต และ ลดค่าใช้จ่ายของการรักษาพยาบาล

การใช้ยา anti-epileptogenesis มีความเป็นไปได้ในสัตว์ทดลอง

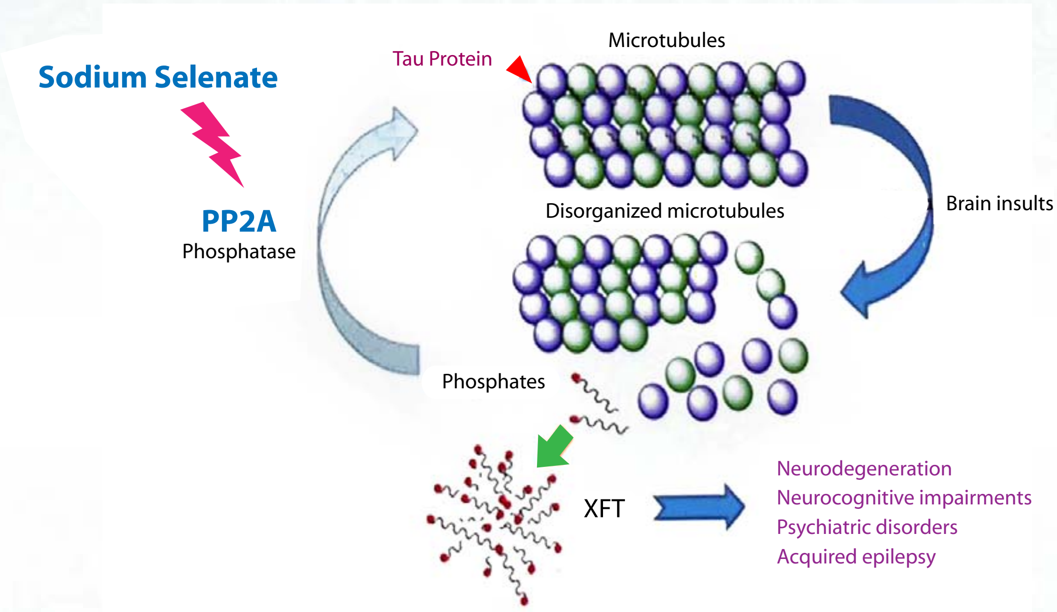
ซึ่งมีรายงานในหลายการศึกษาด้วยหนูทดลองที่เป็นโรคลมชัก เช่น

- mTOR inhibition : Rapamycin
- COX2 inhibitors: Celecoxib, parecoxib
- Inflammatory modulators: Protease-activated receptor-2 (PAR2) activator, a4 integrin specific mAb, FK506, tacrolimus
- T-type calcium channel blockers: ethosuxamide, Za994
- Erythropoietin
- A2-adrenergic antagonist: Atipamezole
- AEDs: levetiracetam, topiramate
- Cannabinoids: receptor blockers: rimonabant, SR141716A
- NKCC1 inhibition: Bumetadine
- Neurodegnerative mechanisms: phospotau (selenate)
- Gene therapy: viral-mediated upregulation of NPY, BDNF, FGF2

หนูทดลองที่เป็นโรคลมชักไม่ว่าเกิดจากสาเหตุด้านพันธุกรรมหรือการทำให้เกิดโรคลมชัก (genetics/acquired) จะมีลักษณะของอาการชักและคลื่นไฟฟ้าสมองใกล้เคียงกับ epilepsy syndrome ในมนุษย์ มีโรคร่วมและการตอบสนองต่อยาเช่นเดียวกับมนุษย์ ซึ่งสามารถนำมาใช้ในการทดสอบด้าน anti-epileptogenesis ว่าสามารถป้องกันลดอาการชัก หรือ หยุดชักและหายขาดได้หรือไม่ เช่น ใน Post-status epilepticus Models of mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) ซึ่งจะผ่านการให้ยา kainic acid/pilocarpine/electrical stimulation เพื่อกระตุ้นให้เกิด

คลื่นชักอย่างต่อเนื่องของบริเวณ limbic structure เป็นเวลานานกว่า 2-4 ชั่วโมง โดยหนูจะอยู่ใน latent period เป็นเวลา 2-6 สัปดาห์ ต่อมาจะเกิดภาวะ limbic seizure ซึ่งมีลักษณะเหมือนอาการชักชนิด MTLE ในมนุษย์ และมีการเพิ่มของความถี่ของอาการชักทั้ง non-convulsive และ convulsive seizure มีภาวะดื้อยากันชัก มีลักษณะพฤติกรรมเหมือนความผิดปกติด้านสติปัญญาและด้านจิตเวช รวมทั้ง histopathology เหมือนกับที่พบในมนุษย์ที่เป็น temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis.

Targeting hyperphosphorylated Tau เป็นโปรตีนที่สัมพันธ์กับ microtubule มีบทบาทในการควบคุม microtubule, axonal transport และสุขภาพของเซลล์ประสาท phosphorylation ของ Tau จะถูกควบคุมด้วย kinase และ phosphatase ถ้ามีปัญหาในขั้นตอนดังกล่าว จะเกิดภาวะไม่สมดุลของ microtubules และจะเกิดภาวะ neurodegeneration, neurocognitive impairment , โรคจิตเวช และ โรคลมชัก



Selenate เป็นสารที่มีผลต่อ Phosphotau ในภาวะ neurodegeneration จึงได้มีการศึกษา (Liu S, et al. Brain (in Press)) โดยการให้ sodium selenate เป็น disease modifying ใน post-KA status epilepticus ในหนูทดลอง พบว่า

- Selenate reduces spontaneous seizures in post-SE model
- Selenate reduces neurodegeneration : volumetric MRI brain atrophy
- Selenate reduces cognitive (memory) decline post-SE: Water Maze

T-type calcium channels มีความสำคัญต่อการเกิดคลื่นชักในสมองนำไปสู่การเป็นโรคลมชัก จากการศึกษาของ Becker et al ในปีค.ศ. 2008 พบว่ามี Cav 3.2 expression and T-type Ca2+ currents เพิ่มขึ้นใน hippocampus หลังจากเกิดภาวะ status epilepticus ในหนูทดลอง และในการศึกษาของ Fass et al ในปีค.ศ.1996 พบว่า T-type Ca2+ currents เพิ่มขึ้นใน fully kindled animals ใน 24 ชั่วโมง และ 5-6 สัปดาห์หลังจากการทำ kindling stimulation จากการศึกษาในหนูทดลองที่เป็น genetic generalized epilepsy พบว่า Targeting T-type Ca2+ channels : ethosuximide มีฤทธิ์ anti-epileptogenic โดยลดความรุนแรงของอาการชัก และ ลดความผิดปกติด้านพฤติกรรมของหนูทดลอง (Blumenfeld et al. Epilepsia 2008; Dezsi, et al. Epilepsia 2013)

Z944 a novel T-type calcium blocker

(Tringham E et al. Science Translational medicine 2012)

Z944 (Zalicus Pharmaceuticals) เป็น Novel and specific T-type Ca2+ channel antagonist โดยสามารถ block T-type channels ทั้ง3ชนิด แต่จับตัวกับ Cav 3.2 ได้ดีกว่า ในการศึกษาของ Tringham และคณะในปี ค.ศ.2012 พบว่า Z944 สามารถหยุดชักใน Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS) model. และในการศึกษา Casillas-Espinosa และคณะในปี ค.ศ. 2015 พบว่าสามารถ delay progression of seizures in the amygdale kindling model กำลังอยู่ในการศึกษาทางคลินิกของ pain (phase I & II) โดยผลข้างเคียงน้อย

การประเมินผล anti-epileptogenic effects of Z944 ใน post-SE rat model: Experimental protocol

ในการศึกษาแบบ Cohorts โดยการให้ยา Z944 เทียบกับ levetiracetam และ ไม่ได้ให้ยา ดังข้างล่าง นี้

a. Post-SE + Z944 (60mg/kg/day, n=8)
b. Post-SE + levetiracetam (200mg/kg/day, n=9)
c. Post-SE + vehicle (n=8)
d. Sham + vehicle (n=6)
e. Sham + Z944 (60 mg/kg/day, n=6)

พบว่า มีเพียง 2/8 ตัวที่ได้รับ Z944 เกิดอาการชัก และ มีเพียง 1 ชักใน 2 สัปดาห์ทั้ง 2 ตัว

ข้อเสนอแนะการศึกษาด้าน anti-epileptogenesis ทางคลินิก ในภาวะต่างๆ

ในผู้ป่วยที่มีการบาดเจ็บของสมอง post-traumatic brain injury ในการศึกษาของ Christensen และ คณะ รายงานใน Lancet 2009 พบว่าประมาณร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยที่มีการบาดเจ็บของสมองชนิดปานกลางถึงรุนแรงเกิดอาการชักและมักจะเกิดภายใน 2 ปี และมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคลมชักหลังมีการบาดเจ็บที่ศีรษะต่อไปอีกเกิน 10 ปี จากข้อมูลดังกล่าวน่าจะมีช่วงระยะเวลาของการป้องกันการเกิด post-traumatic epilepsy ได้

ข้อเสนอแนะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพื่อเปรียบเทียบการรักษาและไม่รักษาด้วยยา และมีการติดตามการรักษา 3-6 เดือนหลังเกิดอาการบาดเจ็บของสมอง end-point คือ ระยะเวลาที่จะเกิดชักครั้งแรกหลังจากเริ่มยา และร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดชักที่ 1 และ 2 ปี การตรวจทางประสาทจิตวิทยา

ในผู้ป่วย First unprovoked seizure

ในการศึกษาของ Kho และคณะ รายงาน ปี ค.ศ. 2006 ใน Neurology พบว่า ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มีชักครั้งแรกแบบ unprovoked จะเกิดชักซ้ำได้ส่วนใหญ่ภายใน 1 ปี

ข้อเสนอแนะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพื่อเปรียบเทียบผลของการรักษาและ placebo หลังจากชักครั้งแรก 3-6 เดือน โดยมี endpoints คือ ระยะเวลาของอาการชักครั้งต่อไปหลังจากชักครั้งแรก ร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดโรคลมชักที่ 12 เดือน และ 2 ปี พร้อมกับการตรวจด้านประสาทจิตวิทยา

ในผู้ป่วยโรคลมชักเฉพาะที่ที่มีภาวะดื้อยากันชัก

ซึ่งมักจะมีอาการชักบ่อย (เช่น 4 ครั้ง/เดือน) และได้ยา 1-3 ชนิด

ข้อเสนอแนะในการศึกษาผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ หลังจากการเลือกผู้ป่วยเข้าทำการศึกษาโดยดูจำนวนชักพื้นฐานแล้วแบ่งกลุ่มเป็นกลุ่มที่ให้ยาและ placebo โดยดูผลของยาในช่วงระยะเวลาหนึ่ง เช่น 3 เดือน และ เปรียบเทียบความถี่ของยากันชัก (anti-seizure effect) ติดตามการรักษาต่อไปที่ 3, 6, และ 12 เดือน เพื่อดูการชัก และ neuro-psychiatric co-morbidities ซึ่งจะบอกถึง anti-epileptogenesis effect

สรุป Anti-epileptogenic therapies

- การพัฒนาการรักษาซึ่งจะช่วยลดช่องว่างของการรักษาในปัจจุบันจำเป็นต้องมีการทำวิจัยด้านการรักษาโรคลมชักที่มีเป้าหมายด้าน anti-epileptogenic therapies
- หลักฐานจากการศึกษาด้าน chronic epilepsy models แสดงถึงความเป็นไปได้ เช่น targeting p-Tau, T-type channels
- การศึกษา pre-clinical และ clinical จะใช้เวลานานขึ้น กลุ่มตัวอย่างมากขึ้น ลงแรงและลงทุนมากขึ้น
- การรักษาที่ได้ผลใน pre-clinical ที่จะนำมาใช้ทางคลินิก ต้องการผลการศึกษาที่ได้ผลมากกว่า anti-seizure effects

Highlight from international conference:

11th Asian & Oceanian Epilepsy Congress
ณ เกาะฮ่องกง เดือนพฤษภาคม ค.ศ. 2016

The use of repurpose drugs in epilepsy

สรุปการบรรยายโดย น.พ.กุลเสฏฐ ศักดิ์พิชัยสกุล
สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

Rapamycin and its' derivatives:

Prof. Hoon-Chul Kang

mTOR pathway (ภาพที่ 1)[1] มีหน้าที่หลายอย่างในสมอง ได้แก่ ควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ประสาท การควบคุมวงจรในสมอง และพฤติกรรมหลายอย่าง เช่น การรับประทานอาหาร การนอนหลับ และ circadian rhythm ดังนั้นความผิดปกติของ mTOR pathway (Genetic TOR pathies) ก่อให้เกิดโรคทางระบบประสาทหลายโรค เช่น

1. Tuberous sclerosis complex (TSC)
2. Focal cortical dysplasia
3. Syndrome related to PTEN mutation
4. Sturge Weber syndrome (GNAQ mutation)
5. Neurofibromatosis type I

เมื่อทราบสาเหตุของการเกิดโรคดังกล่าว การรักษาที่ไปออกฤทธิ์ mTOR pathway จึงเริ่มมีการศึกษาวิจัยเพื่อนำมาใช้รักษา โรคระบบประสาทดังกล่าวมากขึ้น

สำหรับโรค TSC มีการศึกษาพบว่าการรักษาด้วย Rapamycin ซึ่งเป็น mTOR inhibitor ตั้งแต่เริ่มแรก สามารถป้องกันการเกิดโรคลมชัก และการเสียชีวิตก่อนวัยอันควรได้ (premature death) นอกจากนี้ Rapamycin สามารถป้องกันการเปลี่ยนแปลงทางจุลภาคของเซลล์ประสาท (histological change of neuron) จึงมีการนำ mTOR inhibitor ได้แก่ Everolimus และ Sirolimus (Rapamycin) มาใช้รักษาผู้ป่วย TSC ที่ดื้อยากันชัก เนื่องจากสมมติฐานที่ว่า rapamycin อาจจะมีฤทธิ์ anti-epileptogenesis ซึ่งแตกต่างจากยากันชักในปัจจุบัน ยังไม่มียาชนิดไหนที่พิสูจน์ได้ ว่ามีฤทธิ์ anti-epileptogenesis อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาปัจจุบัน ยังไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่า Rapamycin สามารถนำมาใช้รักษาผู้ป่วย TSC ที่ดื้อยากันชักได้ผล [2]

Focal cortical dysplasia เป็นสาเหตุที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักที่ดื้อยาและนำไปสู่การผ่าตัดโรคลมชัก ซึ่งวิทยากรได้รายงานผู้ป่วยโรคลมชักที่ดื้อยาที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด [3] ตรวจพบ Somatic mTOR mutation ในสมอง ของผู้ป่วยที่มี focal cortical dysplasia type II ทั้ง IIa และ IIb นอกจากนี้ได้ศึกษาในหนูทดลองที่มี mTOR mutation ในสมอง พบว่าความผิดปกตินี้ไปยับยั้ง neuronal migration และก่อให้เกิดเซลล์สมองผิดปกติ (cytomegalic neurons) ทำให้เกิดอาการชักตามมาและเมื่อให้ยา Rapamycin ในหนูดังกล่าวสามารถยับยั้งการเกิดชักและเซลล์สมองที่ผิดปกติ (cytomegalic neurons)

โดยสรุป Rapamycin และยาที่ออกฤทธิ์ผ่าน mTOR pathway น่าจะเป็น target therapy สำหรับโรคระบบประสาท ที่สาเหตุเกิดจากความผิดปกติของ mTOR ได้ ซึ่งต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไป

Diuretics

Prof. Helen Cross

Acetazolamide สามารถนำมาใช้รักษาโรคลมชักตั้งแต่ปี ค.ศ. 1951 และมีการรายงานว่าสามารถนำมาใช้รักษาโรคลมชักบางชนิดได้เช่น catamenial epilepsy, migrating partial seizure of infant with apnea

Chloride homeostasis [4] ในสมองควบคุมโดย Chloride transporters และ channels โดย mature neuron จะมี intracellular Cl- ต่ำ เนื่องจากการที่มี high expression ของ K+-Cl -cotransporter (KCC2) ทำให้มีการขับ Cl- ออกจากเซลล์สมอง ทำให้เซลล์สมองอยู่ในภาวะ hyperpolarize เมื่อมีการกระตุ้น chloride channels โดยยากันชักที่ออกฤทธิ์ผ่าน GABA ทำให้ มี Cl- เข้าเซลล์มากขึ้น ทำให้เกิด hyperpolarization of hyperexcitable groups of neuron โดยสรุป GABA จึงออกฤทธิ์เป็น inhibitory neurotransmitter ในทางตรงข้าม Immature neuron จะมีระดับ KCC2 ที่ต่ำ แต่มี Na+-K+-2Cl- cotransporter (NKCC1) ซึ่งทำให้มีการสะสมของ Cl- ในเซลล์สมอง ทำให้เซลล์สมองอยู่ในภาวะ depolarize ทำให้การตอบสนองต่อ GABA เป็นแบบ excitatory neurotransmitter แต่ปัจจุบันนี้ยังไม่สามารถทราบแน่ชัด ว่าอายุเท่าไหร่ที่ excitatory GABA signaling จะเปลี่ยน เป็น inhibitory GABA signaling นอกจากนี้มีรายงานการพบ NKCC1 expression บริเวณ hippocampus และ focal cortical dysplasia แต่ไม่พบในบริเวณสมองปกติของผู้ป่วยโรคลมชัก ดื้อยา

Bumetamide เป็น loop diuretic โดยมีกลไกการออกฤทธิ์คือ ยับยั้งการทำงาน Na-K-Cl co-transporter (NKCC co-transporter) ที่ตำแหน่ง ascending limb of loop of Henle ซึ่ง NKCC มี 2 isoform คือ NKCC1 พบได้ทั้งในไต กล้ามเนื้อ หลอดลม cochlea และสมอง ในขณะที่ NKCC2 พบเฉพาะในไตเท่านั้น ซึ่ง bumetamide ออกฤทธิ์ block NKCC co-transporter และ modify abnormal GABA signal แต่เป็นยาที่เข้าสมองได้น้อยและมีการจับกับโปรตีนสูง จึงมีการนำ bumetamide มาทดลองรักษาอาการชักในทารกแรกเกิด พบว่าสามารถลดอาการชักได้ดี (ภาพที่ 2)[4] วิทยากรได้ทำการศึกษาการใช้ bumetanide ในทารกแรกเกิดที่มีอาการชักเกิดจาก hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) จำนวน 14 ราย[5] พบว่า 5 รายสามารถลดอาการชักได้ แต่มีเพียง 2 รายเท่านั้นที่ไม่ต้องใช้ยากันชักเพิ่ม อย่างไรก็ตาม การควบคุมอาการชักไม่ได้เหนือกว่าการรักษาด้วย phenobarbital และการศึกษานี้ต้องยุติลง เพราะพบผลข้างเคียงที่รุนแรง คือ การสูญเสียการได้ยิน เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา

สำหรับในเด็กโตมีการใช้ bumetamide ในเด็กออทิสติกแล้วพบว่ามีความจำและพฤติกรรมดีขึ้น เช่นเดียวกับ ผู้ใหญ่ก็มีรายงานการใช้รักษาผู้ป่วย temporal lobe seizure เนื่องจากมีการตรวจพบ NKCC1 transporter มากขึ้น ในสมองส่วน temporal lobe และ hippocampus

สรุป bumetamide ได้ผลรักษาอาการชักทั้ง in vivo และ in vitro แต่ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกเพียงพอที่จะนำมาใช้ในปัจจุบัน นอกจากนี้ผลข้างเคียงที่อันตราย คือ ผลกระทบต่อการได้ยิน จึงควรศึกษาพัฒนายา ที่ออกฤทธิ์เจาะจงกับ NKCC1 ในสมองและดูดซึมเข้าสมองได้ดีในอนาคต

Cardiac and other drugs in epilepsy

Prof. Man Mohan Mehndiratta

Drug repositioning/ repurpose คือ ยาที่ได้รับการพิสูจน์สำหรับรักษาโรคหนึ่งแล้วพบว่าสามารถนำไปรักษาโรคอื่นๆได้เช่นกัน ทำให้ลดเวลาในการศึกษานำไปใช้และการลงทุนที่น้อยกว่าเมื่อเทียบกับการผลิตยาใหม่ มีการศึกษาที่นำ phenytoin ซึ่งออกฤทธิ์ผ่าน voltage-gated sodium channels ไปใช้รักษา optic neuritis โดยวัด retinal nerve fibre layer (RNFL) thickness ที่ 6 เดือน [6] พบว่ากลุ่มที่ได้รับ phenytoin มี RNFL thickness มากกว่ากลุ่ม placebo ถึงร้อยละ 30

ในทางเดียวกันยาที่รักษาโรคหัวใจที่ออกฤทธิ์ผ่าน sodium channel blocker ก็อาจนำมาใช้รักษาโรคทางระบบประสาท ได้เช่นเดียวกัน ตัวอย่างของยาที่มีการ repurpose ดังตาราง

Drug	Proven Efficacy	Repurpose
Propafenone	Anti-arrhythmic	Enhance the anticonvulsant effect of carbamazepine
Lidocaine	Anti-arrhythmic	Decrease seizure in patient with chronically unstable generalized epilepsy
Mexiletine	Anti-arrhythmic	Treatment of symptomatic partial epilepsy and Lennox-Gastaut syndrome
Propanolol	Anti-arrhythmic	Treatment of GTC and CPS Decrease seizure in patient with chronically unstable generalized epilepsy
Timolol	Anti-arrhythmic	Reverse the epileptiform activity of pentylenetetrazol (PTZ) in the brain

Verapamil	Anti-arrhythmic	Refractory status epilepticus
		Protect mice against PTZ induced seizure
Amiodarone	Anti-arrhythmic	Anticonvulsant and hypnotic effect
Diltiazem	Anti-arrhythmic	Moderate anticonvulsant activity in genetically epilepsy prone rats
Topiramate	Anticonvulsant	Inflammatory bowel disease
	Migraine	Essential tremors, Obesity
Gabapentin	Anticonvulsant	Neuropathic pain, postherpetic neuralgia
Valproic acid	Anticonvulsant	Leukemia, solid tumours
Oxcarbazepine	Anticonvulsant	Improve paroxysmal pain in MS
Carbamazepine	Anticonvulsant	Anti-metastatic potential
		Preventive effect in prostate cancer
Pregabalin	Anticonvulsant	Neuropathic pain, fibromyalgia
		Generalized anxiety disorder
Retiagabine	Anticonvulsant	Amyotropic lateral sclerosis
Lamotrigine	Anticonvulsant	Bipolar disorder

Cannabis and marijuana in epilepsy

Prof. Solomon Moshe

Marijuana มีส่วนผสมของ cannabinoid ประมาณ 60 ชนิด โดยสัดส่วนระหว่าง Δ- 9-Tetrahydrocannabidiol (THC) ซึ่งมี psychoactive effect และ cannabidiol (CBD) ของยาแต่ละตำรับเป็นปัจจัยสำคัญในด้านผลการรักษา และผลข้างเคียงทางด้านจิตเวช nonpsychoactive ถ้ามี THC ในสัดส่วนที่มากสามารถทำให้เกิดผลที่ไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ความจำและความคิดเสื่อมลง เนื่องจาก Endogenous cannabinoid receptors (ECB receptor) พบได้ในทุกส่วนของสมองทั้ง thalamus, medulla, amygdala, hippocampus และ cortex นอกจากนี้ยังพบที่ spinal cord โดยเฉพาะ dorsal root ganglion ทำให้มีสมมติฐานว่า cannabidiol เป็นยาที่สามารถลดการกระตุ้นของสมองและเส้นประสาท จึงมีการนำมาใช้ในการรักษา โรคทางระบบประสาทบางชนิดได้ผล มีการศึกษาว่า cannabinoid formulation ต่างๆ ลดอาการ pain, spasticity, tremor และ bladder

dysfunction ในโรค multiple sclerosis (MS) จากรายงานการศึกษาของ American Academy of Neurology (AAN)[7] ถึงประสิทธิภาพการใช้ cannabinoid พบว่าส่วนใหญ่ศึกษาการใช้ในระยะสั้นระหว่าง 6-15 สัปดาห์ พบว่าสามารถใช้ได้ดีและสามารถทาผลข้างเคียงได้ มี meta-analysis สำหรับผู้ป่วย 1,619 รายที่ใช้ CBD มาต่อเนื่อง 6 เดือน พบว่ามี 6.9 หยุดใช้ยาเพราะผลข้างเคียง ซึ่งผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ อาเจียน อ่อนเพลีย พฤติกรรมหรืออารมณ์แปรปรวน ความคิดฆ่าตัวตาย อาการหลอน เวียนศีรษะ เป็นลม โดยที่มี 1 รายที่เสียชีวิต คือ มีอาการชักตามด้วยปอดบวมจากสำลัก ซึ่งมีโอกาสเกี่ยวข้องกับ CBD ในขณะที่กลุ่มยาหลอกมีเพียงร้อยละ 2.2 ที่หยุดใช้ยาเพราะผลข้างเคียง สำหรับการศึกษาระยะยาว 1 ปี พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนในกลุ่มที่ใช้ CBD และ THC มีการหยุดใช้ยาร้อยละ 15 และ 14 ตามลำดับ สำหรับในกลุ่มยาหลอกมีการหยุดใช้ยาร้อยละ 10 และไม่มีการทดลองที่ยืนยันการใช้ cannabis ในรูปแบบสูด (100% THC) ว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคทางระบบประสาท แต่มีผลข้างเคียง คือ ความคิดอ่านลดลง (cognitive decline)

สำหรับ CBD และการรักษาโรคลมชัก เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของ CBD ที่ไปลดการหลั่งของ glutamate ยังมีรายงานพบว่าผู้ป่วยโรค TLE มีความบกพร่องของ CBD system ร่วมด้วย จึงมีการนำ CBD มาทดลองรักษาผู้ป่วยโรคลมชัก มีการศึกษาผู้ป่วยโรคลมชักที่ดื้อยา 162 รายโดยการใช้ cannabidiol ขนาด 2-5 mg/kg/day โดยค่อยๆ ปรับยาขึ้น ถึงขนาด 25-50 mg/kg/day จนกว่าจะมีผลข้างเคียง เพื่อศึกษาถึงความปลอดภัยของยา[8] พบว่า เกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาร้อยละ 79 ได้แก่ ง่วงนอน (ร้อยละ 25) เบื่ออาหาร (ร้อยละ 19) ท้องเสีย (ร้อยละ 19) อ่อนเพลีย (ร้อยละ 13) และอาการชัก (ร้อยละ 11) มีผู้ป่วยร้อยละ 3 หยุดใช้ยาเนื่องจากผลข้างเคียง ในขณะที่ผลข้างเคียงที่รุนแรงพบได้ร้อยละ 30 มี 1 รายเสียชีวิตจาก SUDEP ซึ่งไม่เกี่ยวกับยา และร้อยละ 6 เกิดอาการ status epilepticus สำหรับผลการรักษาพบว่า cannabidiol สามารถลดอาการชักได้ร้อยละ 36.5 โดยสรุป cannbidiol อาจจะลดอาการชักได้ แต่ต้องมีการศึกษาทดลองเพิ่มเติมเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยต่อไป

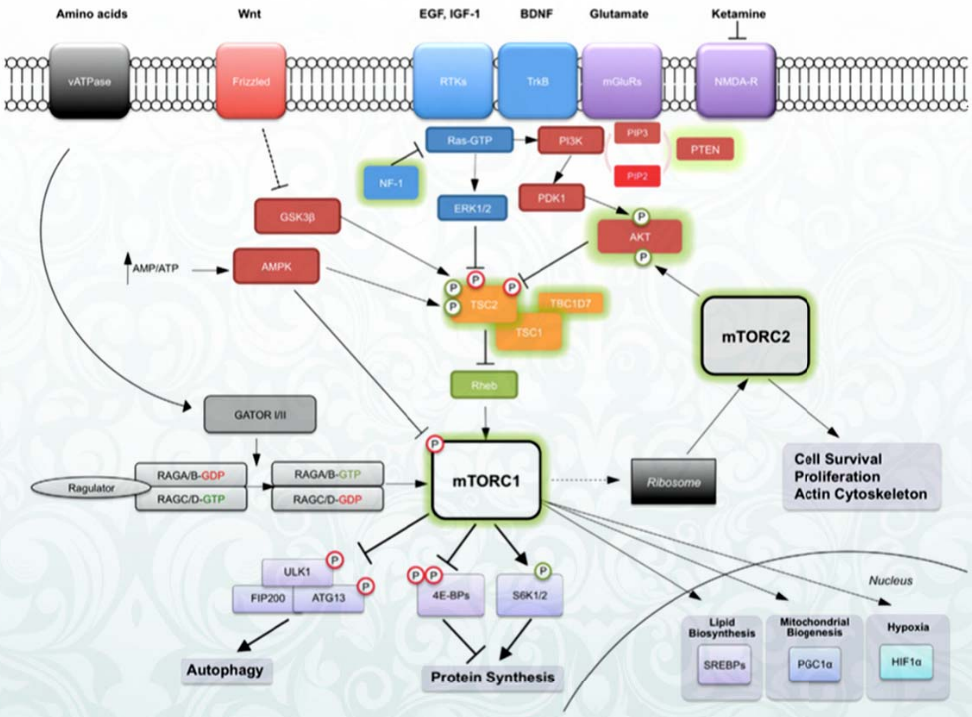
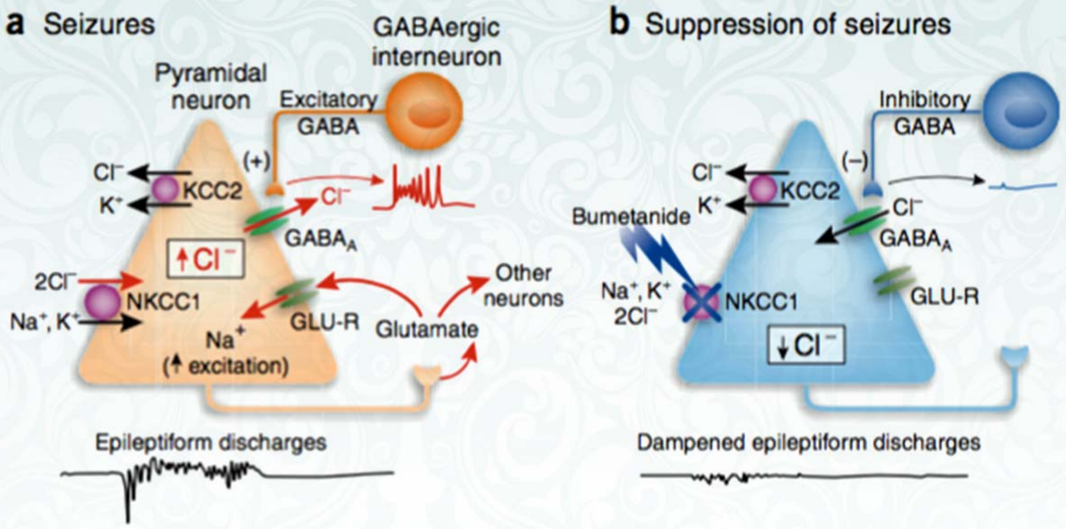


Figure 2. The mTOR Signaling Pathway
The mTOR complexes integrate signals from nutrients, growth factors, cytokines, and various intracellular influences to elicit a variety of crucial cellular responses. Although there are thousands of mTOR substrates, those that have been best characterized in the regulation of crucial cellular processes such as protein synthesis and autophagy are depicted. RTKs, receptor tyrosine kinases; TrkB, tyrosine receptor kinase B, the receptor for BDNF (brain-derived neurotrophic factor); mGluRs, metabotropic glutamate receptors; NMDA-R, N-methyl-D-aspartate receptor; PGC-1α, peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha. Green halos indicate human disease genes.

ภาพที่ 1 แสดง mTOR signaling pathway



ภาพที่ 2 แสดง Model of neonatal seizures

References

1. Lipton JO, Sahin M. The Neurology of mTOR. Neuron. 2014 Oct;84(2):275–91.
2. Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, Anderson AE, Agricola K, Tudor C, et al. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex: Everolimus for Epilepsy in TSC. Ann Neurol. 2013 Nov;74(5):679–87.
3. Lim JS, Kim W, Kang H-C, Kim SH, Park AH, Park EK, et al. Brain somatic mutations in MTOR cause focal cortical dysplasia type II leading to intractable epilepsy. Nat Med. 2015 Mar 23;21(4):395–400.
4. Fukuda A. Diuretic soothes seizures in newborns. Nat Med. 2005;11(11):1153–1153.
5. Pressler RM, Boylan GB, Marlow N, Blennow M, Chiron C, Cross JH, et al. Bumetanide for the treatment of seizures in newborn babies with hypoxic ischaemic encephalopathy (NEMO): an open-label, dose finding, and feasibility phase 1/2 trial. Lancet Neurol. 2015;14(5):469–77.
6. Raftopoulos R, Hickman SJ, Toosy A, Sharrack B, Mallik S, Paling D, et al. Phenytoin for neuroprotection in patients with acute optic neuritis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol. 2016;15(3):259–69.
7. Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2014;82(17):1556–63.
8. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. Lancet Neurol. 2016;15(3):270–8.

Highlight from international conference:

11th Asian & Oceanian Epilepsy Congress
ณ เกาะฮ่องกง เดือนพฤษภาคม ค.ศ. 2016

Stereo-EEG and Brain networks

สรุปการบรรยายโดย พ.ท.หญิง ภิรดี สุวรรณภักดี
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Session 1: Is seizure semiology arising from the symptomatic zone or the brain network overview from SEEG study

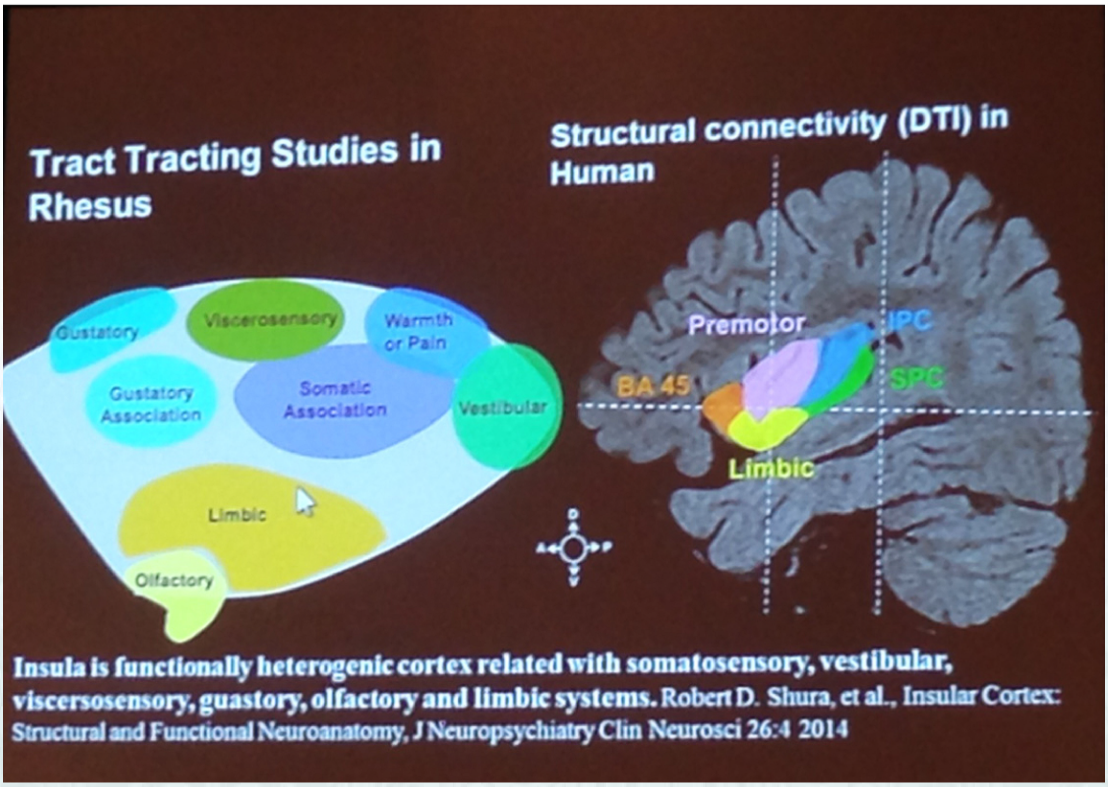
Guo Guang Zhoo

Dr.Guo Guang Zhoo ได้บรรยายเกี่ยวกับ ความแตกต่างของ definition of epileptogenic zone in different school โดย Bancaud & Talairach ได้ให้คำนิยามของ epileptogenic zone ไว้ว่า “The site of the beginning and of primary organization of the epileptic seizures” ในขณะที่ Hans Luders กล่าวว่า “Epileptogenic zone is the minimum amount of cortex that must be resected to produce seizure freedom” ซึ่ง SEEG technique นั้นเป็นวิธีที่หา epileptogenic zone โดยใช้คำนิยามตาม Bancaud & Talairach ศึกษา brain network and organization of seizure โดยหลักการของ anatomo-electro-clinical correlations ด้วยวิธีการนี้เอง ทำให้เห็นว่า seizure semiology ไม่ได้เกิดจากแค่ sympto-matic zone เท่านั้น แต่แท้จริงแล้วมีหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดอาการขณะชัก (ictal semiology) ของผู้ป่วย อันได้แก่ เวลาและพื้นที่ของคลื่นชักที่กระจายไปตาม brain network (epileptic discharge spreads in time and space)1 , frequency of discharge เองก็มีผล เช่น gamma frequency อาจส่งผล inhibitory phenomenon ในขณะที่ theta frequency ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการแสดงคล้ายคลึงกับ physiological function เป็นต้น กล่าวโดยสรุป clinical semiology ไม่ได้เป็นเพียงแค่ symptomatic zone หรือ irritative focus เท่านั้น แต่หมายถึงผลรวมของอาการแสดงตาม brain network ซึ่งมีบทบาทช่วยในการ localize seizure onset zone และ epileptogenic zone ได้อีกด้วย

Session 2: Seizure semiology generated from insular and opercular cortex

Sinclair LIU

Dr. Sinclair LIU ได้บรรยายเกี่ยวกับ insular and opercular epilepsy ซึ่งมีความน่าสนใจ เพราะ ภายใน insular cortex ประกอบไปด้วยส่วนที่ทำหน้าที่แตกต่างกัน (ดังรูปที่ 1) ได้แก่ somatosensory, vestibular, viscerosensory, gustory, olfactory และ limbic system และยังมี extensive connection ไปยังสมองส่วนใกล้เคียงเช่น cingulate, temporal, frontomesial region เป็นต้น ทำให้ ictal semiology ของ insula region มีความหลากหลายขึ้นกับตำแหน่งภายใน insula อีกด้วย Dr. LIU ได้ยกตัวอย่างผู้ป่วยที่มีปัญหา rostroventral insulo-opercular cortex เป็นเด็กชายอายุ 7 ปี มาด้วยอาการชัก ดังนี้ Aura (nausea and epigastric sensation)-> Vocalization and significant dysarthria -> Proximal tonic contraction จาก SEEG findings พบว่า คลื่นชัก เกิดจากส่วน rostroventral part of insula และกระจายไปที่ Broca's area อย่างรวดเร็ว ทำให้คนไข้มีอาการ significant dysarthria หรือ อีกตัวอย่างผู้ป่วยที่มีปัญหา caudoventral insulo-opercular cortex เป็นผู้ป่วยชายไทยอายุ 21 ปี มีอาการชักแบบ Aura (R tinnitus, R arm pins and needles sensation-> Automotor sign ซึ่งคลื่นชักเกิดในส่วน caudoventral part of insula และกระจายไปที่ superior temporal gyrus และ parietal region อย่างรวดเร็ว อธิบายที่ผู้ป่วยมีอาการ tinnitus และ R arm pins and needles sensation ตามลำดับ



รูปที่ 1 ส่วนต่างๆ ใน Insula

Session 3: HFO synchronization and epilepsy network

Akio IKEDA

Dr. Akio IKEDA ได้บรรยายว่า โดยทั่วไป สามารถที่จะหา epileptogenicity by EEG ได้โดย 2 แบบ คือ

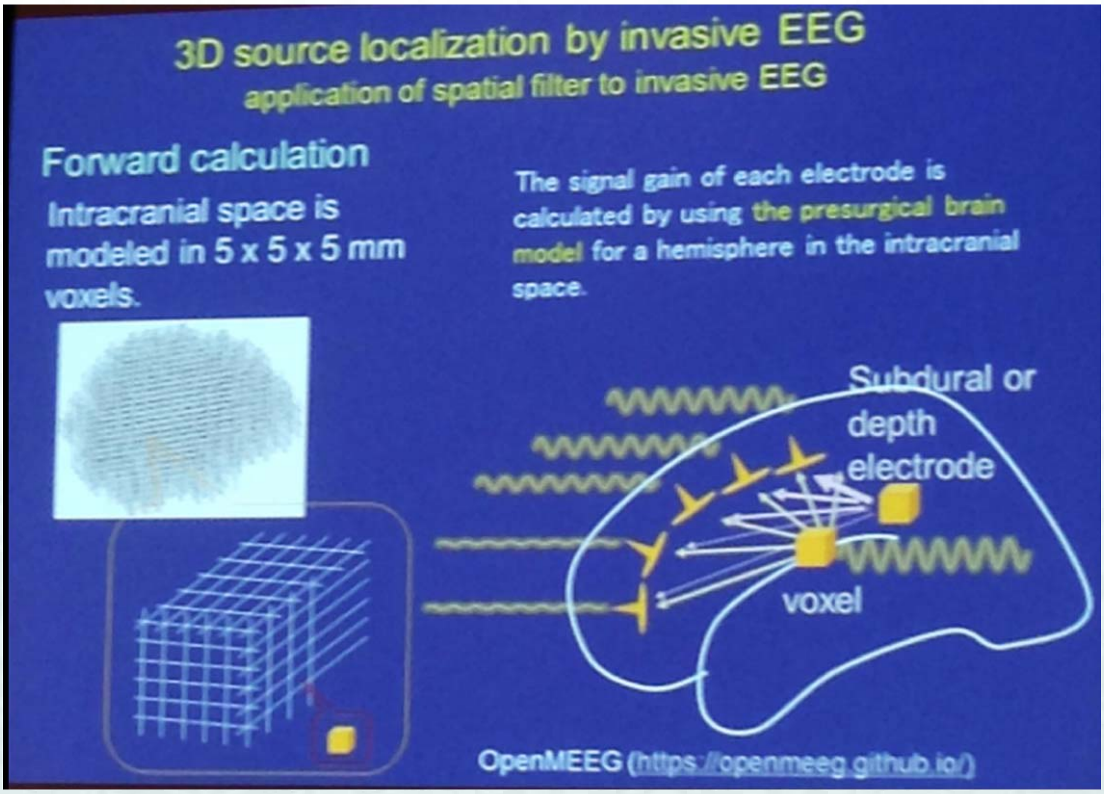
1. **By conventional EEG :** Spikes, sharp waves (pyramidal neurons)
2. **By wide-band EEG :** DC shifts, slow shifts (pyramidal neurons, glia)
   HFO or fast ripple activity (pyramidal neurons, interneurons?)

ซึ่ง HFO (high frequency oscillation) ยังแยกย่อยได้เป็น

- Normal HFO (IPSP by interneurons)
- Pathologic HFO ซึ่งช่วยในการบอก epileptogenic zone ได้โดยความถี่ที่ 250-500 Hz เรียก "fast ripple" จะพบเฉพาะใน epileptic hippocampus เท่านั้น

นอกจากนี้ เราสามารถใช้ HFO synchronization and epileptic network หา epileptogenic zone ได้โดยใช้

1. **Visually defined epileptogenic zone (EV)**
   - Conventional ictal EEG pattern
   - Newly introduced markers: HFO, DC shifts, Voltage depression
2. **3D Source localization by invasive EEG** (ดังรูป)



Session 4: Mapping for eloquent cortex and epileptogenic zone

Chong WONG

Dr. Chong Wong ได้ยกตัวอย่างผู้ป่วยที่ทำ SEEG รวมถึงการทำ functional mapping ที่ประสบความสำเร็จในการผ่าตัด เช่นผู้ป่วยที่มาด้วย 2 aura types คือ right hand somatosensory aura และ right hemifield visual aura โดย scalp EEG พบ left posterior quadrant EEG seizure ส่วน MRI brain พบ left posterior temporal-parietal-posterior insula lesion ซึ่งถ้าทำผ่าตัดโดยที่ไม่ใช้ invasive เลย จะต้องผ่าตัดเป็นบริเวณกว้าง เช่นทำ left posterior quadrant resection และคนไข้อาจมี visual field deficit ในผู้ป่วยรายนี้จึงได้ใช้ SEEG techniqueก่อน และสามารถ tailored resection ได้ พร้อมทั้งผู้ป่วยก็ไม่มี deficit อีกด้วย

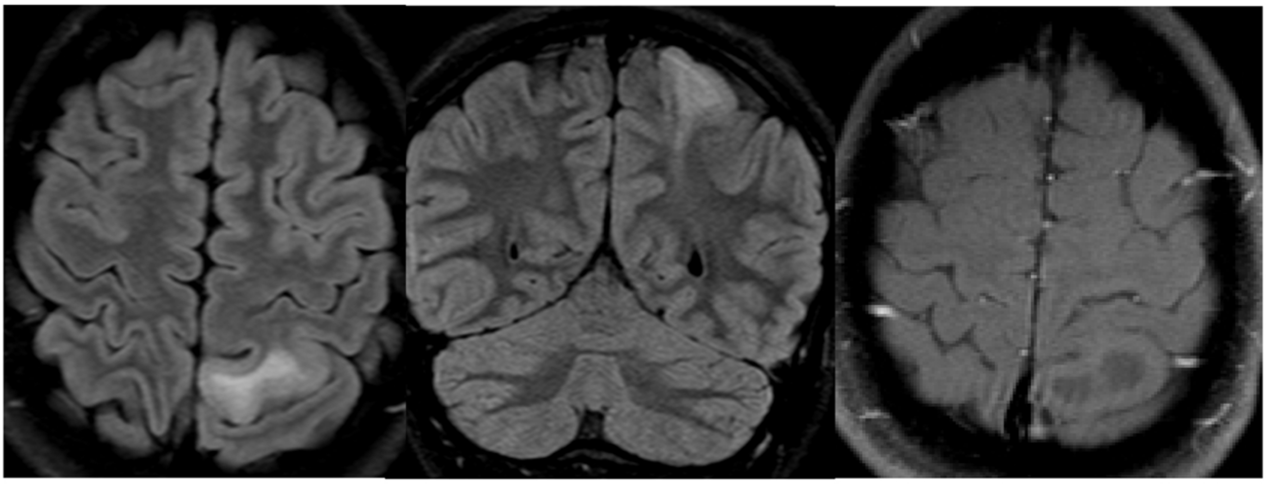
Reference

1. Chauvel P., Mcgonigal A. (2014). Emergence of semiology in epileptic seizures. Epilepsy Behav. 38, 94–103.

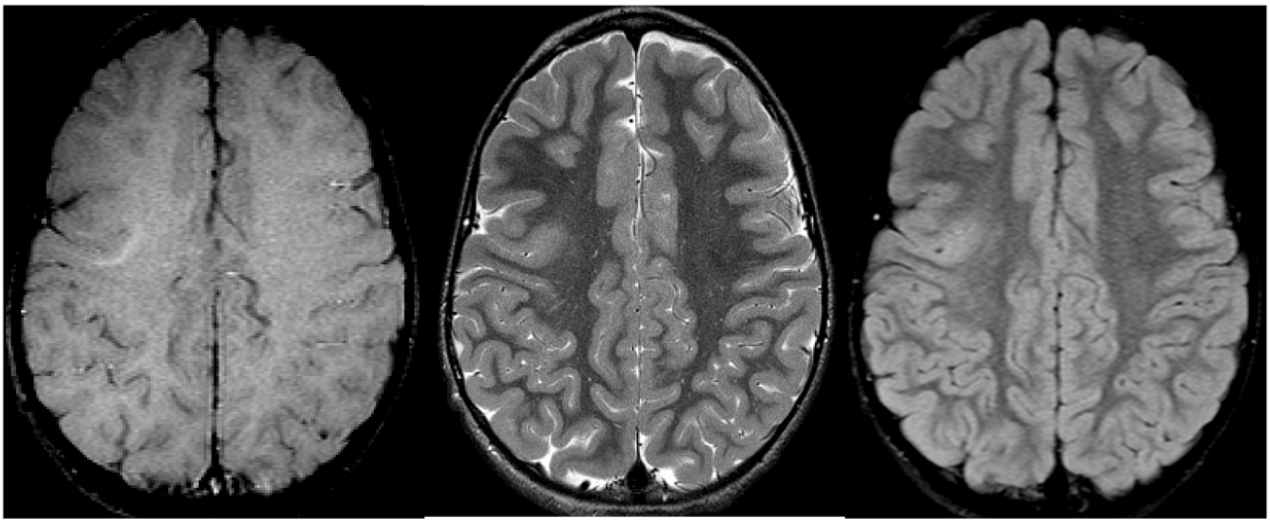
Tips and Tricks of MRI findings

พ.ญ.ธันวา สุดแสง
โรงพยาบาลรามาธิบดี

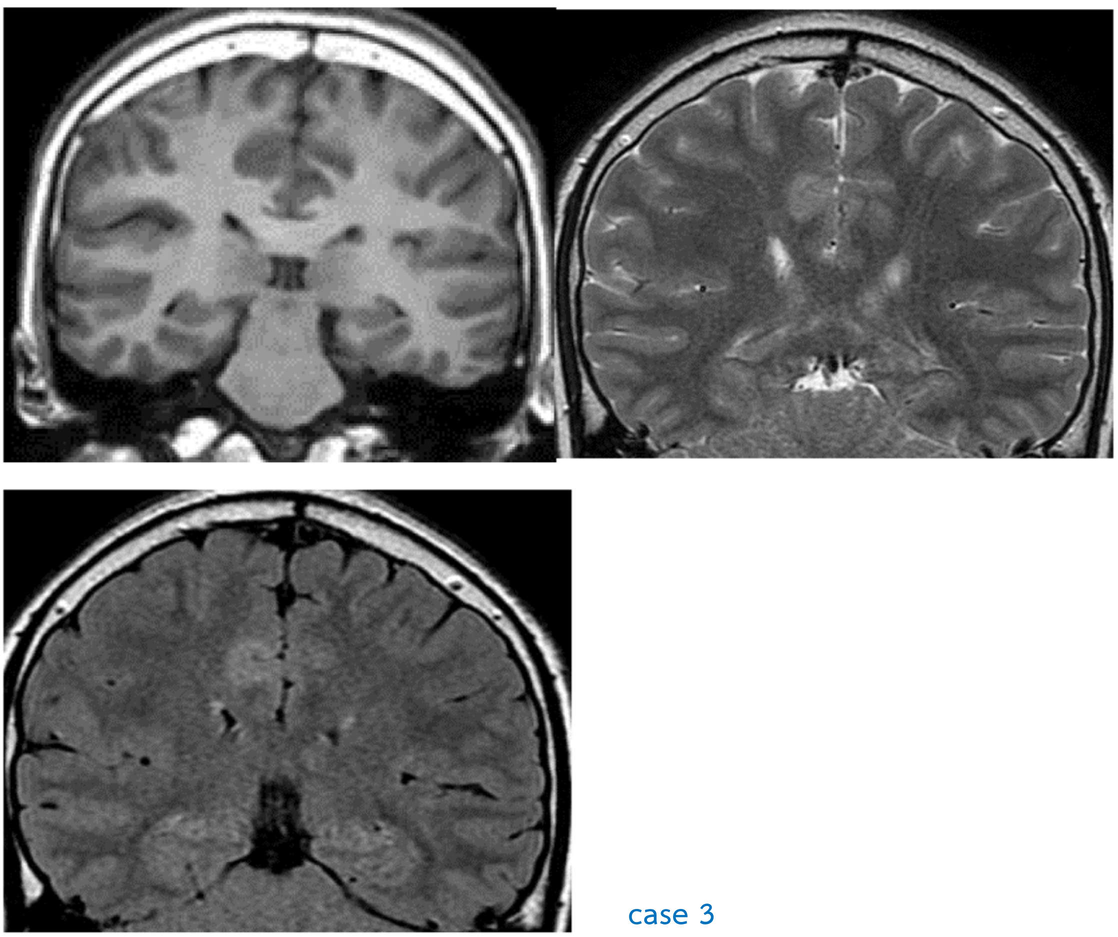
Magnetic Resonance Imaging (MRI) เป็นเครื่องมือภาพวินิจฉัยหนึ่งที่มีบทบาทในการช่วยวินิจฉัยสาเหตุของโรคลมชักที่มีความผิดปกติทางกายภาพของสมอง ความผิดปกติที่เป็นสาเหตุของโรคลมชักมักเกิดขึ้นที่ cortical gray matter ซึ่งหลายสาเหตุของโรคลมชักก็ไม่อาจตรวจจับได้โดยภาพ MRI ในขณะที่สาเหตุอีกจำนวนไม่น้อยที่สามารถเห็นและตรวจจับได้และนำไปสู่การรักษาที่เฉพาะเจาะจงและเหมาะสม ท่ามกลางหลากหลายสาเหตุที่สามารถตรวจจับได้มีสาเหตุบางกลุ่มโรคที่ต้องอาศัยการตรวจที่ละเอียดพิเศษรวมถึงอาศัยประสบการณ์และความระมัดระวังในการดูภาพอย่างจำเพาะเจาะจง เรามาลองฝึกสายตาและฝึกทักษะการแปลผลภาพ MRI จากผู้ป่วยตัวอย่างที่มีปัญหา localization-related epilepsy ใน 4 ราย ดังต่อไปนี้



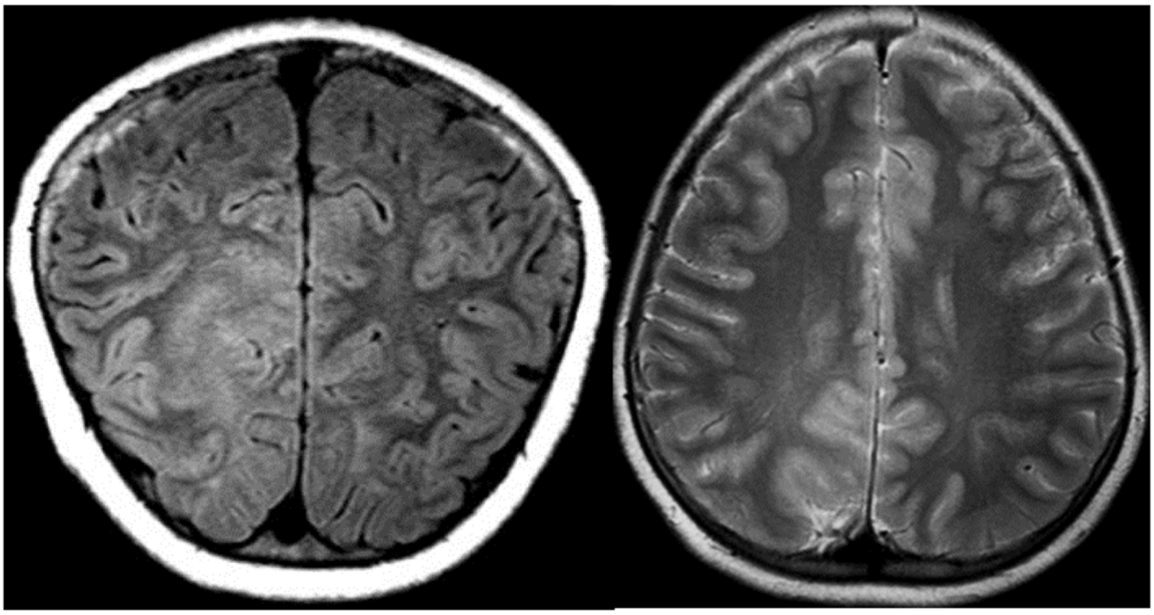
case 1



case 2



case 3



case 4

Diagnosis:

ภาพ MRI จากผู้ป่วยทั้งหมดที่แสดงข้างต้นมีผลการวินิจฉัยเป็นกลุ่มโรคเดียวกันคือ focal cortical dysplasia (FCD) จะเห็นว่าลักษณะความผิดปกติจากภาพในผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกันเนื่องจาก focal cortical dysplasia เป็นกลุ่มที่มีความหลากหลายในกระบวนการเกิดพยาธิสภาพและยังมีความหลากหลายใน histologic features ด้วย การแยก subtype โดยใช้ภาพ MRI ในบางกรณีสามารถทำได้แต่ก็ไม่เสมอไป

Tips & Tricks

ในเมื่อ FCD สามารถมีลักษณะที่หลากหลายจากภาพ MRI แล้วเมื่อไหร่ที่จะนึกถึง FCD โดยทั่วไปแล้ว FCD ทุกประเภทมักมีลักษณะร่วมกันดังต่อไปนี้

- Blurring of white-gray matter interface เห็นได้เด่นชัดในภาพ Inversion Recovery (IR) หรือ 3D Gradient echo-based T1W
- Cortical thickening or thinning เห็นได้เด่นชัดในภาพ Inversion Recovery (IR) หรือ 3D Gradient echo-based T1W เช่นกัน
- Abnormal gyration or abnormal sulcation โดยเฉพาะอย่างยิ่งมองหาบริเวณที่ broadened gyrus หรือ deep/widened sulcus มักจะพบ FCD ใน cortex บริเวณนั้น
- No contrast enhancement

ลักษณะที่พบได้เพิ่มเติมในบาง subtype โดยเฉพาะ subtype ที่มี dysmorphic หรือ dysplastic neurons ได้แก่

- T2/FLAIR hyperintense signal abnormality ของ subcortical white matterโดยเฉพาะอย่างยิ่งลักษณะที่มีรูปร่างเป็นสามเหลี่ยมที่มีปลายยอดแหลมพุ่งเข้าสู่ ventricular surface (transmantle sign) เป็นลักษณะที่พบใน FCD type II b (case 1)

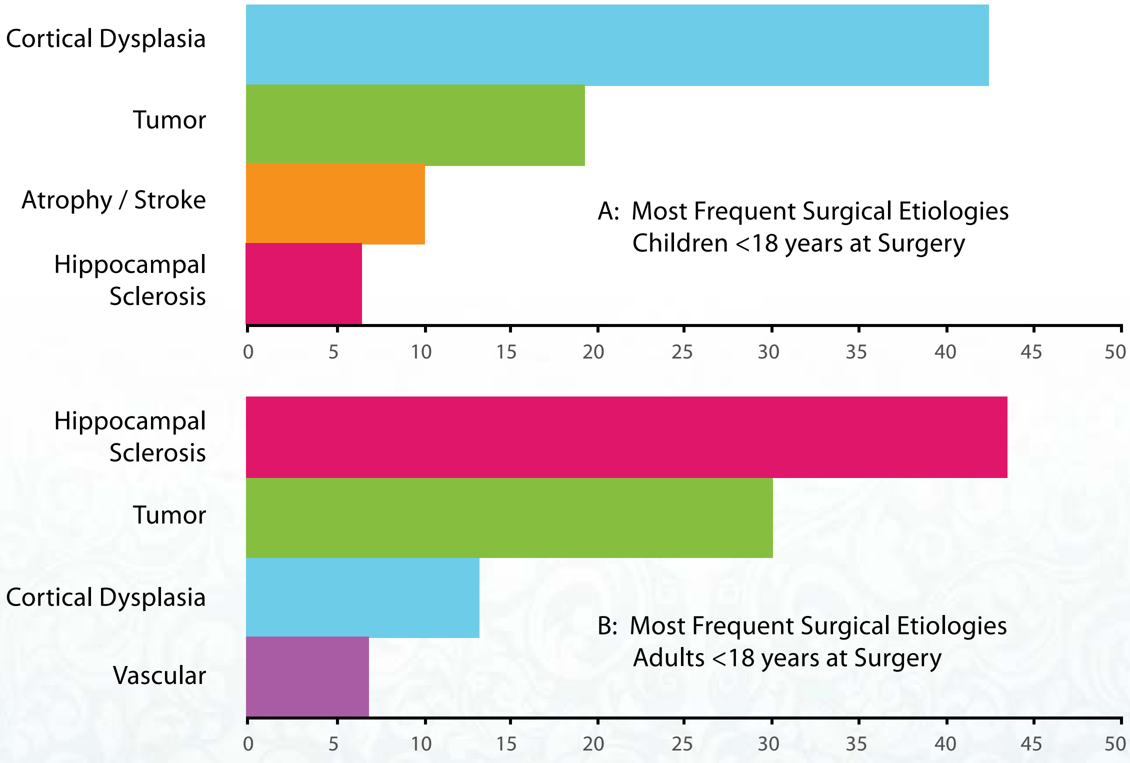
- T2/FLAIR hyperintense signal abnormality ของ cortex และ subcortical white matter ทำให้ดูคล้ายก้อนได้ (case 4)

ทราบเช่นนี้แล้วก็ขอให้ลองย้อนกลับไปทบทวนดูภาพ MRI ผู้ป่วยทั้ง 4 รายกันอีกรอบและลองมองหาว่ามีลักษณะดังกล่าวหรือไม่ หากทุกคนมีความรู้และเข้าใจในความหลากหลาย และทราบความเหมือนและความแตกต่างที่สำคัญเหล่านี้แล้วก็จะช่วยให้การวินิจฉัย FCD เป็นไปได้ถูกต้องขึ้นอย่างแน่นอน

Classification of Focal Cortical Dysplasia

พ.ญ.ปาณิสรา สุดาจันทร์
กุมารแพทย์อนุสาขาประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา

Focal Cortical Dysplasia (FCD) เป็นการเรียงตัวของเซลล์ในสมองที่ผิดปกติเฉพาะที่ (cortical dyslamination or disorganization) ร่วมกับความผิดปกติของตัวเซลล์สมองเอง (dysmorphic or dysplastic of neuron cells) [1] พบว่า FCD มีความสัมพันธ์กับโรคลมชักทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ โดยพบเป็นสาเหตุสำคัญอันดับหนึ่ง (ร้อยละ 50) ของโรคลมชักชนิดดื้อยาในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการผ่าตัดสมอง และพบเป็นสาเหตุลำดับที่ 3 ของโรคลมชักชนิดดื้อยาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ [2,3]



มีรายงานครั้งแรกของ FCD โดย Dr. David Taylor และคณะ ในปี ค.ศ. 1971 ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดสมองในโรคลมชักจำนวน 10 ราย ตรวจชิ้นเนื้อสมองพบความผิดปกติของการเรียงตัวของเนื้อสมองร่วมกับเซลล์สมองผิดปกติและยังได้จำแนก FCD ตามลักษณะการเรียงตัวที่พบและชนิดของเซลล์ที่ผิดปกติซึ่งต่อมาได้มีการพัฒนาการจำแนกดังแสดงในตารางหน้าต่อไป [4]

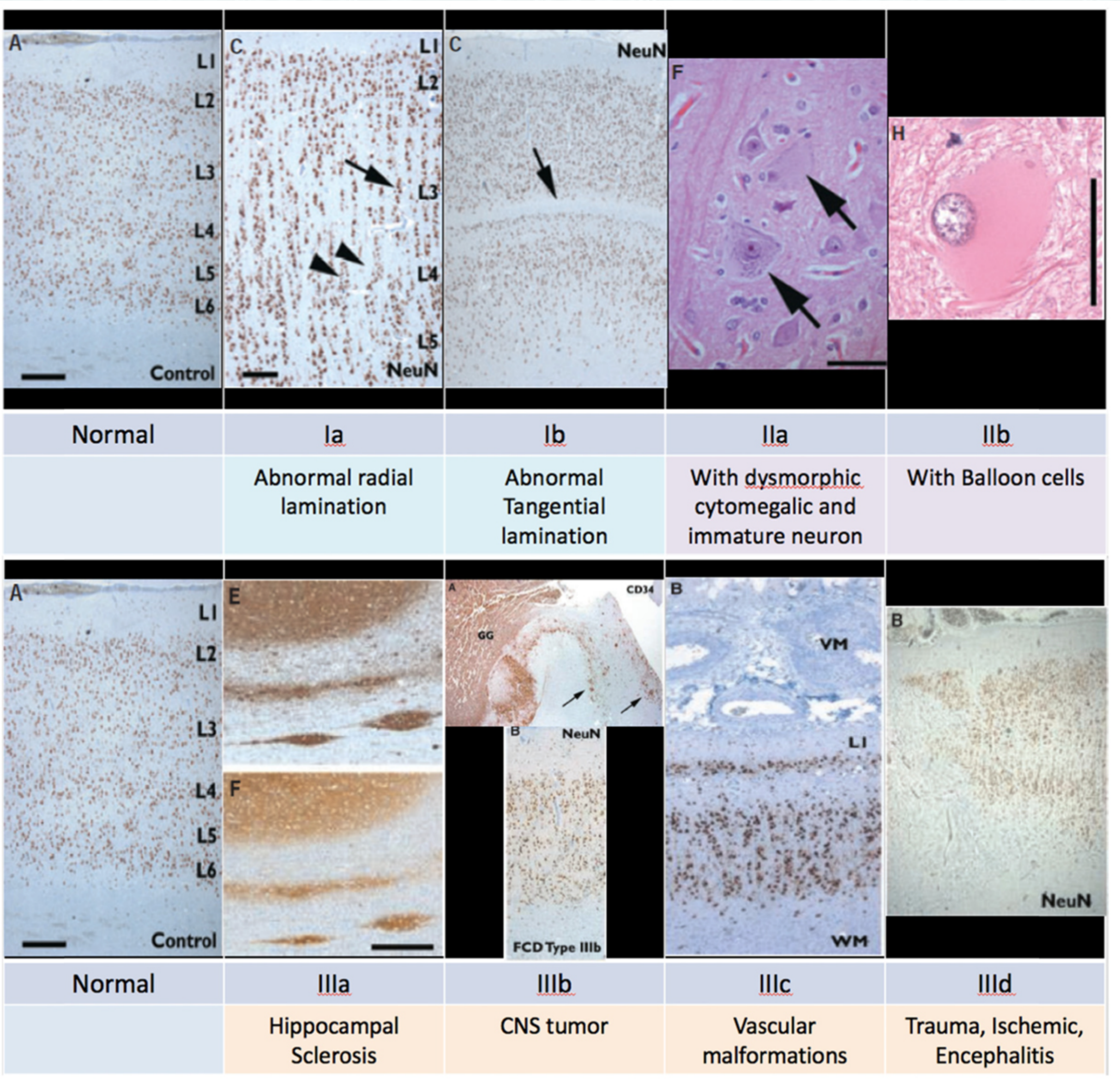
Taylor (1971)				**FCD** Dys, Mis Large, Bizarre (cytomegalic) Neurons (30% of cases)	**FCD** Dys, Mis Large, Bizarre (cytomegalic) Neurons & Balloon Cells (70% of cases)
Mischel (1995)	**Mild (late gestation)** Dys, Mis Hetero Mol. Layer Neurons		**Moderate (mid-gestation)** Dys, Mis Hetero Mol. Layer Neurons Polymicrogyri		**Severe (early gestation)** Dys, Mis Hetero Mol. Layer Neurons Polymicrogyri Neuronal Cytomegaly & Balloon Cells
Palmini (2004)	**CD Ia** Dys, Mis Hetero	**CD Ib** Dys, Mis Hypertrophic & Immature Neurons		**CD IIa** Dys, Mis Dysmorphic & Immature Neurons	**CD IIb** Dys, Mis Dysmorphic & Immature Neurons + Balloon Cells
ILAE (2011)	**CD Ia** Dys (radial), Mis Hypertrophic & Immature Neurons	**CD Ib** Dys (tang), Mis Hypertrophic & Immature Neurons	**CD Ic** Dys (radial & tang), Mis Hypertrophic & Immature Neurons	**CD IIa** Dys, Mis Dysmorphic Cytomegalic & Immature Neurons	**CD IIb** Dys, Mis Dysmorphic Cytomegalic & Immature Neurons + Balloon Cells, "Intermediate Cells"
ILAE cont'd.	**CD IIIa** Dys + Hippocampal Sclerosis	**CD IIIb** Dys + CNS Tumor	**CD IIIc** Dys + Vascular Malformation	**CD IIId** Dys + Acquired Lesion: Trauma, Ischemia or Encephalitis	

การจำแนก FCD ล่าสุดในปี ค.ศ. 2011 โดย Dr. Ingmar Blumcke และคณะ (the ILAE Task Force of the Diagnostic Methods Commission) ได้แบ่ง FCD เป็น 3 ชนิด ชนิดที่ 1 และ 2 จัดเป็น Isolated FCD มีความผิดปกติแต่กำเนิดหรือไม่สัมพันธ์กับโรคอื่น ส่วนชนิดที่ 3 จัดเป็น Associated FCD ความผิดปกติที่พบร่วมกับโรคอื่นจะได้แก่ Hippocampal Sclerosis โรคเส้นเลือดในสมองผิดปกติ โรคเนื้องอกสมอง เป็นต้น รายละเอียดการจำแนกแต่ละชนิดและลักษณะชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาที่พบได้แสดงไว้ใน ตารางและแผนภาพด้านล่างดังนี้ [1]

Table 1. The three-tiered ILAE classification system of focal cortical dysplasia (FCD) distinguishes isolated forms (FCD Types I and II) from those associated with another principal lesion (FCD Type III).

FCD Type I (isolated)	Focal cortical dysplasia with abnormal radial cortical lamination (FCD Type Ia)	Focal cortical dysplasia with abnormal tangential cortical lamination (FCD Type Ib)	Focal cortical dysplasia with abnormal radial and tangential cortical lamination (FCD Type Ic)	
FCD Type II (isolated)	Focal cortical dysplasia with dysmorphic neurons (FCD Type IIa)		Focal cortical dysplasia with dysmorphic neurons and balloon cells (FCD Type IIb)	
FCD Type III (associated with principal lesion)	Cortical lamination abnormalities in the temporal lobe associated with hippocampal sclerosis (FCD Type IIIa)	Cortical lamination abnormalities adjacent to a glial or glioneuronal tumor (FCD Type IIIb)	Cortical lamination abnormalities adjacent to vascular malformation (FCD Type IIIc)	Cortical lamination abnormalities adjacent to any other lesion acquired during early life, e.g., trauma, ischemic injury, encephalitis (FCD Type IIId)

FCD Type III (not otherwise specified, NOS): if clinically/radiologically suspected principal lesion is not available for microscopic inspection.
Please note that the rare association between FCD Types IIa and IIb with hippocampal sclerosis, tumors, or vascular malformations should not be classified as FCD Type III variant.



การวินิจฉัยโรคลมชักที่มีสาเหตุเกิดจาก FCD ที่จริงแล้ว (definite diagnosis) ต้องดูที่ผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาหลังได้รับการผ่าตัดสมอง แต่อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งไม่ได้รับการผ่าตัดการวินิจฉัยอาศัยลักษณะทางคลินิก ตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองและภาพทางรังสีวินิจฉัยโดยเฉพาะการตรวจ MRI Brain

ลักษณะทางคลินิกที่พบที่สำคัญคือ อาการชักมักเกิดขึ้นในช่วงวัยเด็กโดยเฉพาะถ้าเป็น Multi-lobar lesion หรือ FCD type 2b มักเกิดขึ้นเร็วในอายุน้อยๆ ผู้ป่วยมักมีอาการชักแบบเฉพาะที่และดื้อต่อยากันชัก การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองอาจไม่พบความผิดปกติเลยแม้จะมี FCD lesion ที่ใหญ่ มีรายงานลักษณะคลื่นสมองที่มีความสัมพันธ์กับ FCD ได้แก่ Continuous epileptiform discharges (CEDs), Focal Rhythmic Epileptiform discharges (FREDs) และ the low-voltage fast activity (ictal) ในการตรวจ SEEG [5,6]

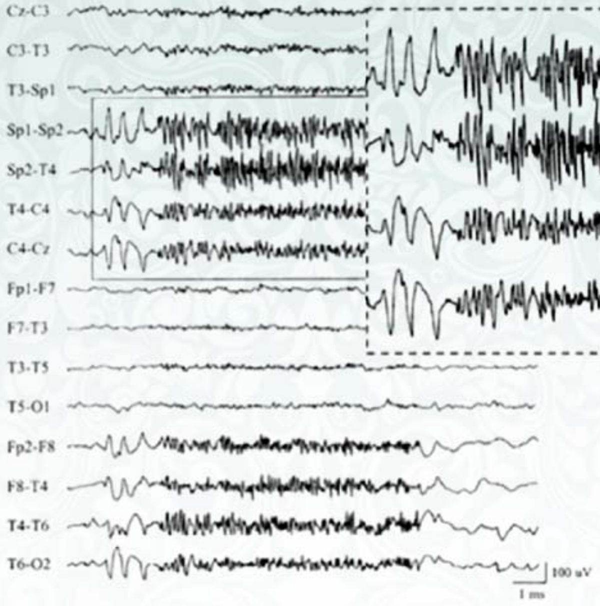


Fig. 1(b): This scalp/sphenoidal EEG illustrates the characteristic surface electrographic pattern consisting of spike/polyspike and wave onset followed by fast rhythmic epileptiform discharges (FREDs) at 12–14 Hz on the right temporal area. (This pattern was never associated with clinical symptoms during this VEEG recording.)

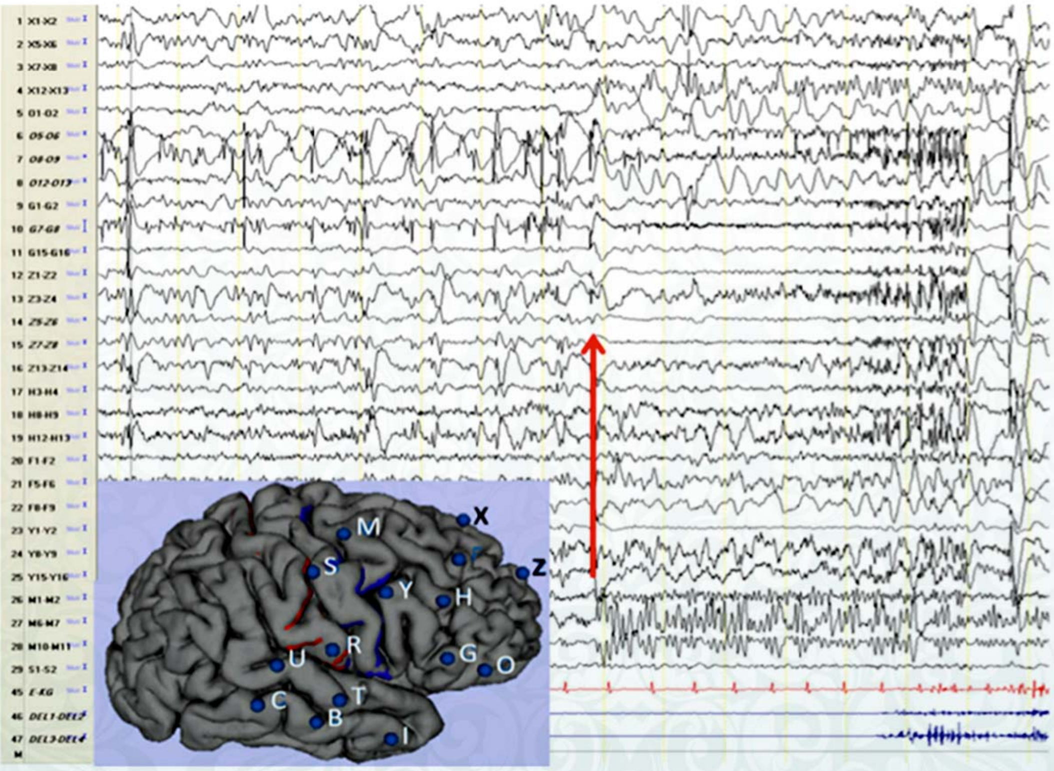
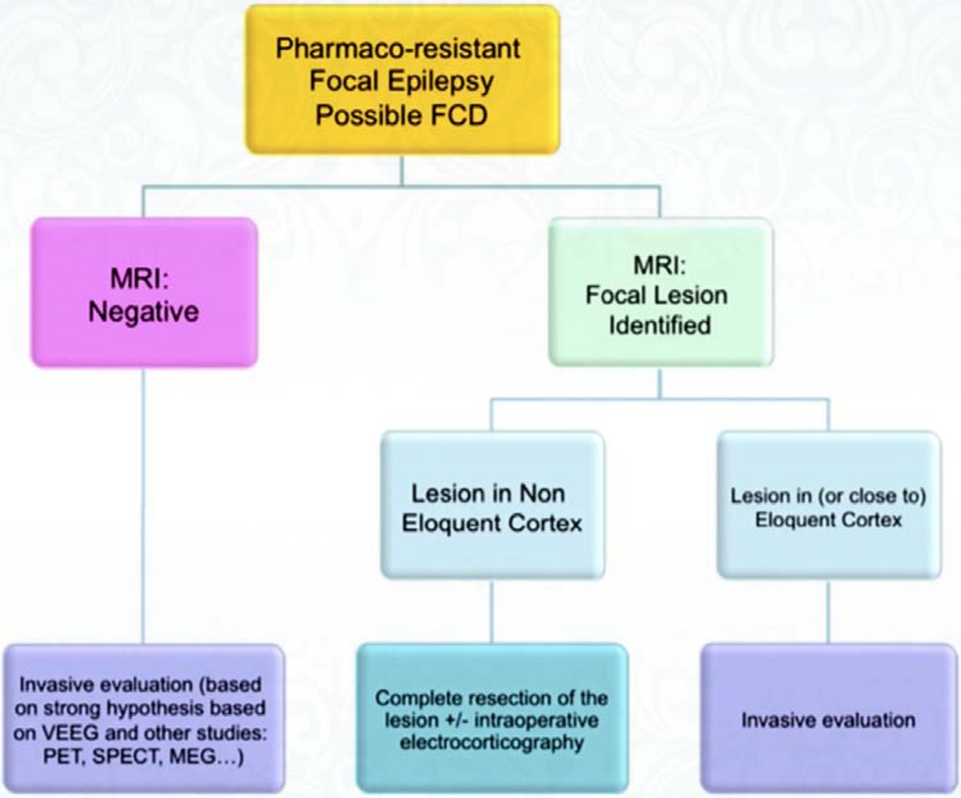


Fig. 1 SEEG exploration in a MR negative case of suspected left frontal lobe epilepsy (*inset*). The characteristic intensification of the interictal abnormalities precedes the low-voltage fast activity during the ictal event, involving mainly electrodes O and G. Pathological examination revealed a FCD Type IIb

การรักษาในปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักที่มีสาเหตุมาจาก FCD มักจะเป็นกลุ่มที่ดื้อต่อยากันชักและต้องได้รับการประเมินเพื่อผ่าตัดโดยต้องใช้การตรวจหลายอย่างนอกเหนือจากการตรวจ MRI Brain และ VDO EEG ซึ่งได้แก่ PET Scan, Ictal SPECT, MEG, VBM และ DTI เป็นต้น ซึ่งการตรวจแต่ละชนิดที่กล่าวมาจะมี sensitivity และ specificity (ร้อยละ 62-89) ที่แตกต่างกันไป 7 จึงต้องอาศัยการตรวจหลายๆ อย่างประกอบกัน เพื่อหาตำแหน่งและขอบเขตของ FCD ให้แม่นยำขึ้น ให้ผลการผ่าตัดรักษาที่ดีกว่า แต่อย่างไรก็ตามการผ่าตัดก็มีข้อจำกัดในบางตำแหน่งของสมอง

ในปี ค.ศ. 2014 Dr. Imad M. Najm และคณะจึงได้ทำแนวทางการประเมินการรักษา ด้วยการผ่าตัดในผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักดื้อยาสาเหตุจาก FCD ดังแผนภูมิด้านล่างนี้ [6]



จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผลของการรักษาขึ้นกับการที่สามารถผ่าตัดเอา FCD และ epileptic foci ออกได้หมดและผ่าตัดทำได้เร็วหลังได้รับการวินิจฉัยโรคลมชักดื้อยาและนอกจากนี้ยังมีการรายงานเกี่ยวกับชนิดของ FCD และการพยากรณ์โรค โดยพบว่า FCD type 2b มีการพยากรณ์โรคที่ดีสุด ในขณะที่ FCD type 1 มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ส่วนหนึ่งเนื่องจากการบอกขอบเขตของพยาธิสภาพที่แตกต่างกันจากภาพถ่ายทางรังสี แม้ปัจจุบันมีการศึกษาและรายงานมากมายเกี่ยวกับ FCD แต่ก็ยังมีอีกหลายประเด็นที่ต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

รายละเอียดของบทความที่น่าสนใจที่เกี่ยวข้องกับเนื้อหาด้านบน

1. I Blumcke et al. Epilepsia 52(1) 158-174, 2011
2. JT Lerner et al. Epilepsia 50(6) 1310-1335, 2009
3. Harvey AS et al. Epilepsia 49(1):146-155, 2008
4. S Abdijadid et al. CNS Neuroscience &Therapeutics 21: 92-103, 2015
5. Kuruvilla A et al. Seizure 11: 330-334, 2002
6. Najm IM et al. Acta Neuropathol128: 5-19, 2014
7. YH Kim et al. Epilepsia 52(4): 722-27, 2011

พ.ญ.กาญจนา อั๋นวงศ์
สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร

QUIZ

An 84-year-old man was performed EEG study due to 5 hours ago he had repeated episodes of vocalization (ครางโอยๆ) that lasting 30-60 seconds. During this event his body seemed to be stiff and his awareness was preserved but he could not explain how he felt.

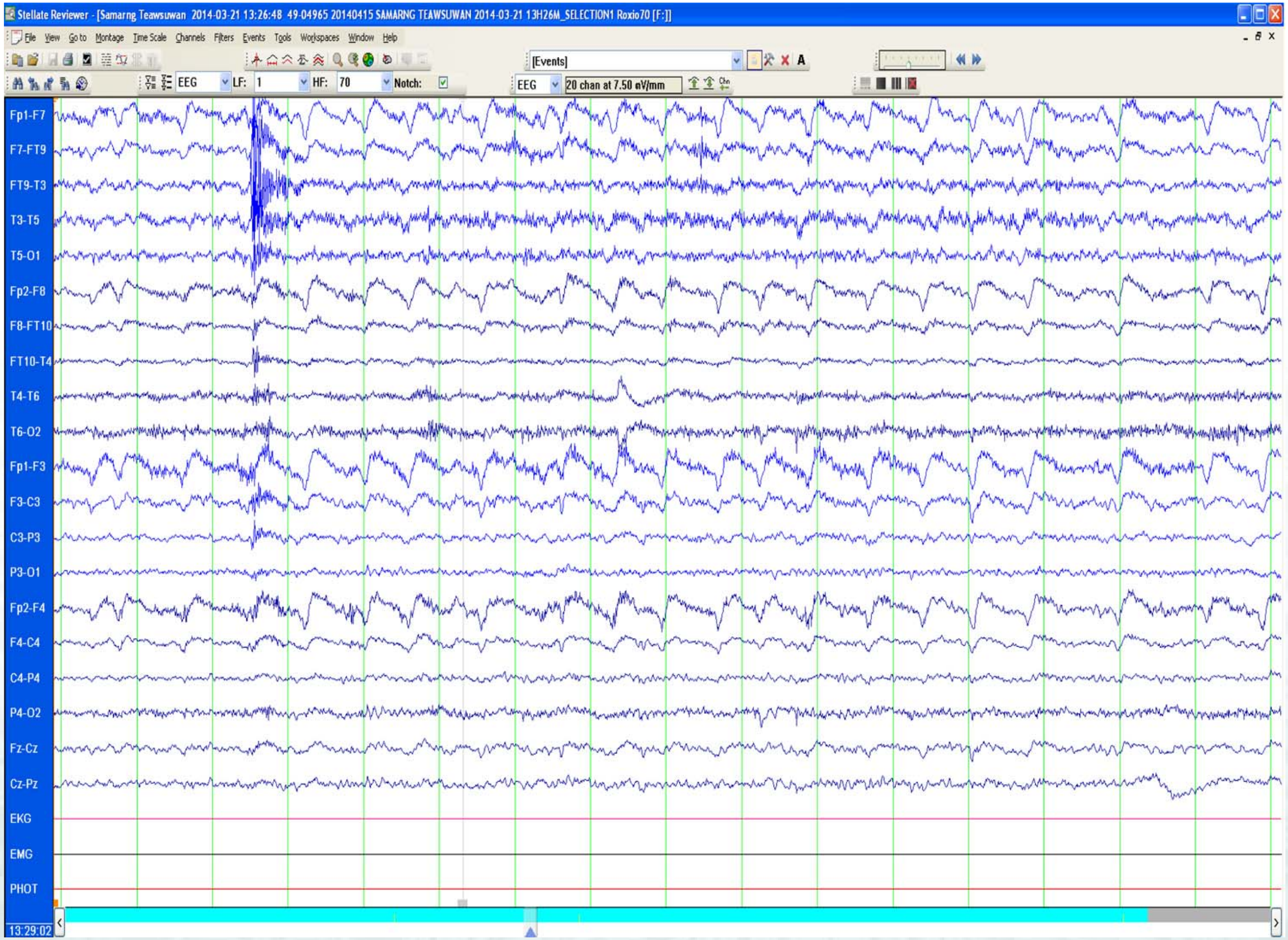
He has medical history of DM, CA prostate and a 3-year-history of cerebrovascular disease.

EEG pictures were shown below (picture 1-4).

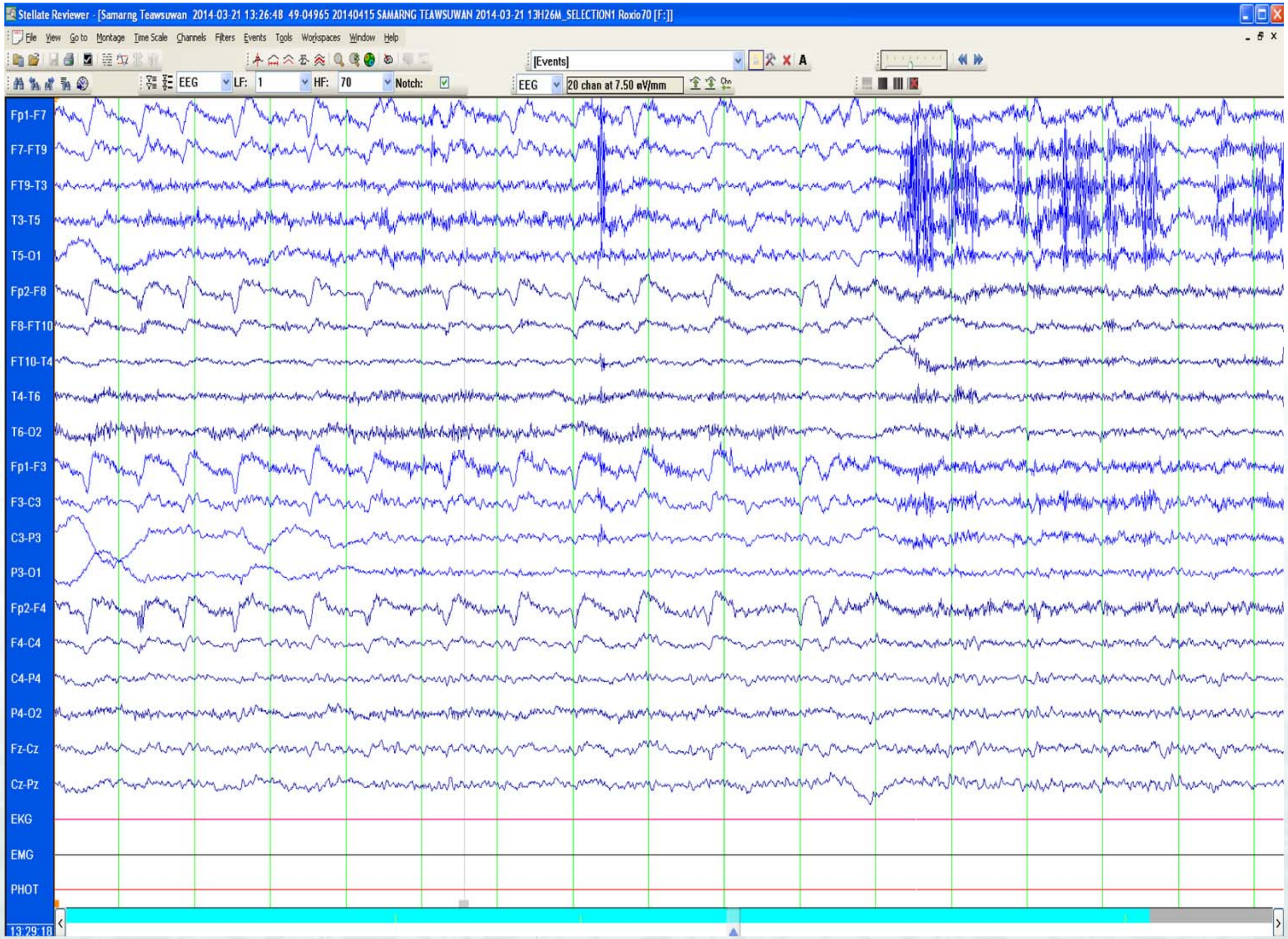
Question: Please describe and interpret EEG findings

Stellate Reviewer - [Samarng Teawsuwan 2014-03-21 13:26:48 49-04965 20140415 SAMARNG TEAWSUWAN 2014-03-21 13H26M_SELECTION1 Roxio70 [F:]]
File View Goto Montage Time Scale Channels Filters Events Tools Workspaces Window Help
[Events]
EEG LF: 1 HF: 70 Notch:
EEG 20 chan at 7.50 uV/mm
Fp1-F7
F7-FT9
FT9-T3
T3-T5
T5-O1
Fp2-F8
F8-FT10
FT10-T4
T4-T6
T6-O2
Fp1-F3
F3-C3
C3-P3
P3-O1
Fp2-F4
F4-C4
C4-P4
P4-O2
Fz-Cz
Cz-Pz
EKG
EMG
PHOT
13:28:46

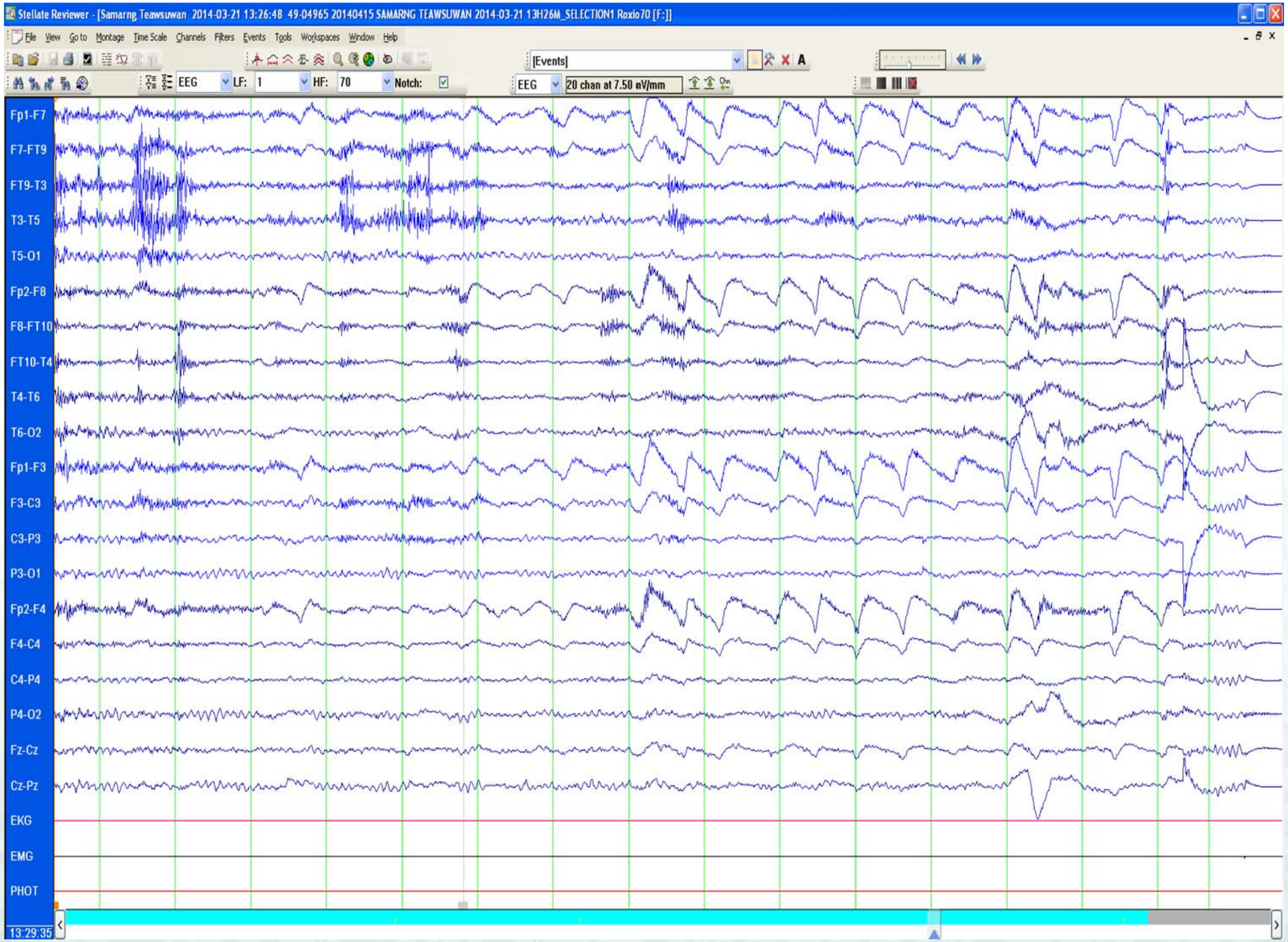
picture 1


Stellate Reviewer - [Samarng Teawsuwan 2014-03-21 13:26:48 49-04965 20140415 SAMARNG TEAWSUWAN 2014-03-21 13H26M_SELECTION1 Roxio70 [F:]]
File View Go to Montage Time Scale Channels Filters Events Tools Workspaces Window Help
[Events]
EEG LF: 1 HF: 70 Notch:
EEG 20 chan at 7.50 uV/mm
Fp1-F7
F7-FT9
FT9-T3
T3-T5
T5-O1
Fp2-F8
F8-FT10
FT10-T4
T4-T6
T6-O2
Fp1-F3
F3-C3
C3-P3
P3-O1
Fp2-F4
F4-C4
C4-P4
P4-O2
Fz-Cz
Cz-Pz
EKG
EMG
PHOT
13:29:02

picture 2


Stellate Reviewer - [Samarng Teawsuwan 2014-03-21 13:26:48 49-04965 20140415 SAMARNG TEAWSUWAN 2014-03-21 13H26M_SELECTION1 Roxio70 [F:]]
File View Go to Montage Time Scale Channels Filters Events Tools Workspaces Window Help
[Events]
EEG LF: 1 HF: 70 Notch:
EEG 20 chan at 7.50 uV/mm
Fp1-F7
F7-FT9
FT9-T3
T3-T5
T5-O1
Fp2-F8
F8-FT10
FT10-T4
T4-T6
T6-O2
Fp1-F3
F3-C3
C3-P3
P3-O1
Fp2-F4
F4-C4
C4-P4
P4-O2
Fz-Cz
Cz-Pz
EKG
EMG
PHOT
13:29:18

picture 3


Stellate Reviewer - [Samarng Teawsuwan 2014-03-21 13:26:48 49-04965 20140415 SAMARNG TEAWSUWAN 2014-03-21 13H26M_SELECTION1 Roxio70 [F:]]
File View Go to Montage Time Scale Channels Filters Events Tools Workspaces Window Help
[Events]
EEG LF: 1 HF: 70 Notch:
EEG 20 chan at 7.50 uV/mm
Fp1-F7
F7-FT9
FT9-T3
T3-T5
T5-O1
Fp2-F8
F8-FT10
FT10-T4
T4-T6
T6-O2
Fp1-F3
F3-C3
C3-P3
P3-O1
Fp2-F4
F4-C4
C4-P4
P4-O2
Fz-Cz
Cz-Pz
EKG
EMG
PHOT
13:29:35

picture 4

Answer:

EEG findings

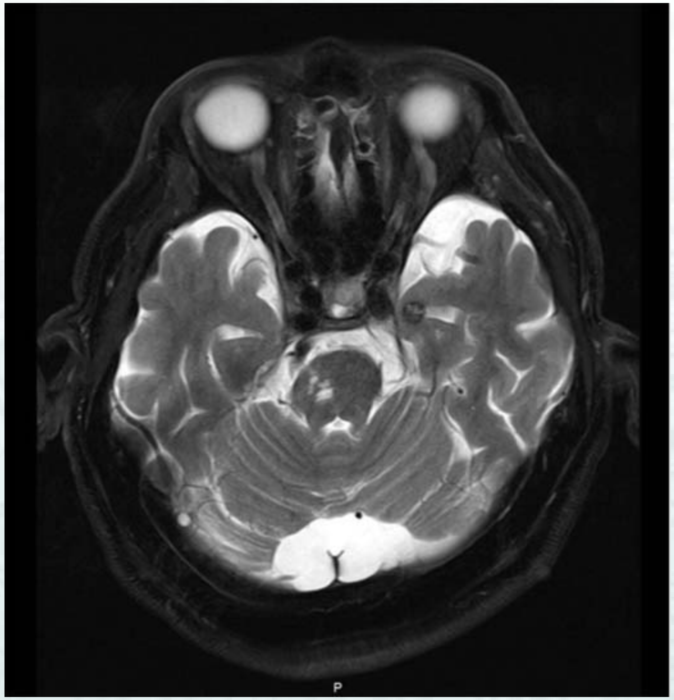
- Awake EEG
- There is low amplitude rhythmic alpha-beta activity emerged at the left fronto-temporal (last 1-2 sec. on the first page). This activity later evolves into rhythmic theta-alpha activity, residing in the left hemisphere, maximum at fronto-temporal area. This EEG change lasts about 33 seconds.

EEG interpretation

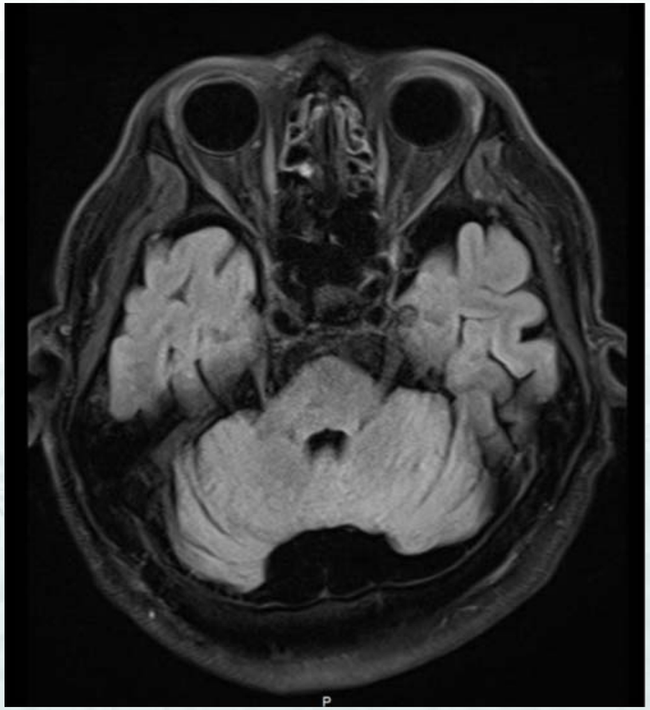
- Left fronto-temporal EEG seizure pattern.
- Suggesting a focal epilepsy in the left fronto-temporal area.

MRI brain (picture A,B)

- Multiple small cavernomas, the largest at left uncus
- Old infarction at right pons



A



B

เนื่องจากโรคลมชักและการดูแลผู้ป่วยโรคลมชักนั้นสอดคล้องตามบริบทของภูมิภาคและโรงพยาบาลที่ให้การดูแลผู้ป่วย ด้วยเหตุนี้ท่านอาจารย์สมศักดิ์ เทียมเก่า จึงมีเรื่องมาเล่าถือเป็นนานาสาระในประสบการณ์การดูแลผู้ป่วยของท่านอาจารย์

เครือข่ายโรคลมชักอีสาน

รศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า[1,2]

1 สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

2 กลุ่มวิจัยโรคลมชักแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

การให้การรักษาผู้ป่วยโรคลมชักให้ได้ผลดีนั้นต้องประกอบด้วย การให้การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้อง การให้การรักษาด้วยยากันชักที่เหมาะสม การให้คำแนะนำในการปฏิบัติตัวที่ถูกต้อง แต่ด้วยข้อจำกัดของความพร้อมในการบริการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักในภาคอีสานนั้นมีหลายประการ ได้แก่

1. แพทย์ผู้ให้การรักษาส่วนใหญ่แล้วคือแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป อายุรแพทย์เองยังมีไม่ครบทุกโรงพยาบาล ประสาทแพทย์ก็มีเพียง 35 ท่านในภาคอีสานที่ปฏิบัติงานในโรงพยาบาลของรัฐ ใน 14 จังหวัด ยิ่งกุมารแพทย์ด้านประสาทวิทยามีเพียง 5 ท่านใน 4 จังหวัดภาคอีสาน

2. ความพร้อมด้านเครื่องมือทางการแพทย์ ได้แก่ เครื่องตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง เครื่องตรวจเอ็มอาร์ไอ การตรวจวัดระดับยากันชัก ซึ่งมีเฉพาะในโรงพยาบาลขนาดใหญ่เท่านั้น

3. ความพร้อมด้านยากันชัก โดยเฉพาะยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพื่อรักษาอาการชักแบบต่อเนื่อง และยากันชักรุ่นใหม่ที่จำเป็นต้องใช้ในบางกรณี

4. ระบบการส่งต่อที่มีข้อจำกัดด้านการเข้าถึงระบบการรักษาที่เหมาะสม

ซึ่งการแก้ปัญหาดังกล่าวข้างต้นนั้นคงต้องเริ่มการแก้ปัญหาทั้ง 4 ข้อข้างต้น เช่น การเพิ่มตำแหน่งแพทย์เฉพาะทางด้านระบบประสาทให้ครอบคลุมทุกจังหวัด การเพิ่มเครื่องมือทางการแพทย์ ยา โดยการจัดสรรงบประมาณด้านการจัดซื้อเครื่องมือ ยา เป็นต้น การแก้ปัญหาดังกล่าวคงต้องใช้เวลาและงบประมาณอย่างมาก

การพัฒนาเครือข่ายระบบการรักษาโรคลมชักอาจเป็นอีกวิธีหนึ่ง ซึ่งน่าจะสามารถแก้ไขปัญหาเบื้องต้นได้อีกวิธีหนึ่ง ทางกลุ่มวิจัยโรคลมชักแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ได้ดำเนินการริเริ่มพัฒนาระบบการบริการมาตั้งแต่ปี 2557 ที่ผ่านมา โดยดำเนินกิจกรรม ดังนี้

1. การพัฒนาความรู้ให้แก่บุคลากรทางการแพทย์อย่างครอบคลุมตั้งแต่ พยาบาล เภสัชกร แพทย์

2. การสร้างความรู้ ความเข้าใจและการปฏิบัติที่เหมาะสมของผู้ป่วย ครอบครัว และประชาชน

3. การพยายามสร้างเครือข่ายการรักษาโรคลมชักโดยการจัดกิจกรรมด้านการรักษาพยาบาลในโรงพยาบาลต่างๆ เพื่อให้เกิดความร่วมมือกัน

4. การเข้าร่วมประชุมกับสาธารณสุขจังหวัดพร้อมกับผู้อำนวยการโรงพยาบาลทั่วทั้งจังหวัด เพื่อชี้แจงแนวทางการพัฒนาระบบบริการการรักษาโรคลมชัก การส่งต่อ การกระจายยากันชัก การส่งตรวจต่างๆ เป็นต้น

5. การจัดทำแนวทางการรักษาโรคลมชักสำหรับแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปและทีมสหวิชาชีพ เพื่อใช้เป็นแนวทางในการรักษา การส่งต่อ และการกระจายยากันชัก

6. การจัดทำสื่อเพื่อการสร้างความรู้ที่เหมาะสมต่อทีมรักษาพยาบาล ผู้ป่วย ครอบครัวและประชาชน ในรูปแบบต่างๆ เช่น แผ่นพับ วีดีโอ เว็บไซต์ infographic หนังสือ

7. การสำรวจความพร้อมด้านการบริการ เพื่อนำมาเป็นข้อมูลในการพัฒนาระบบบริการและการสร้างเครือข่ายระบบบริการ ซึ่งพบว่าความพร้อมในด้านการบริการยังมีปัญหาในทุกๆ ด้าน ดังข้อมูลต่อไปนี้

33 neurologist

14 จังหวัด

ตารางที่ 1 แสดงร้อยละ ยากันชักกลุ่มมาตรฐาน 4 ตัวหลัก จำแนกตามระดับโรงพยาบาล

ประเภทยากันชัก	รพ.ศูนย์ (n=5)	รพ.จังหวัด (n=7)	รพ.ชุมชน (n=202)
Phenobarbital	5 (100.00%)	7 (100.00%)	201 (99.50%)
Phenytoin	5 (100.00%)	7 (100.00%)	196 (97.03%)
Carbamazepine	5 (100.00%)	7 (100.00%)	188 (93.07%)
Sodium valproate	5 (100.00%)	7 (100.00%)	177 (87.62%)

ตารางที่ 2 แสดงร้อยละ ยากันชักรุ่นใหม่ จำแนกตามระดับโรงพยาบาล

ประเภทยากันชัก	รพ.ศูนย์ (n=5)	รพ.จังหวัด (n=7)	รพ.ชุมชน (n=202)
Topiramate	3 (60.00%)	3 (42.86%)	2 (0.99%)
Gabapentin	5 (100.00%)	7 (100.00%)	67 (33.17%)
Lamotrigine	5 (60.00%)	0	1 (0.50%)
Levetiracetam	4 (80.00%)	3 (42.86%)	0
Pregabalin	2 (40.00%)	3 (42.86%)	4 (1.98%)
NeurontinR	3 (60.00%)	1 (14.25%)	1 (0.49%)

ตารางที่ 3 ร้อยละ ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำที่ใช้รักษาอาการชักต่อเนื่อง จำแนกตามระดับโรงพยาบาล

ประเภทยากันชัก	รพ.ศูนย์ (n=5)	รพ.จังหวัด (n=7)	รพ.ชุมชน (n=202)
Diazepam	5 (100 %)	7 (100 %)	202 (100%)
Phenobarbital	3 (60.00%)	2 (28.57%)	6 (2.97%)
Phenytoin	5 (100.00%)	6 (85.71%)	131 (64.85%)
Sodium valproate	5 (100.00%)	4 (57.14%)	3 (1.48%)

ตารางที่ 4 โรงพยาบาลในภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่มีเครื่อง CT Scan

เขต	จังหวัด	โรงพยาบาล
สปสช.เขต 7	ขอนแก่น	ขอนแก่น
		ขอนแก่นราม
		ชุมแพ
		ราชพฤกษ์
		ศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
		กรุงเทพ-ขอนแก่น
	มหาสารคาม	มหาสารคาม
		ไทยอินเตอร์ มหาสารคาม
	กาฬสินธุ์	กาฬสินธุ์
		กุฉินารายณ์
		ธีรวัฒน์ กาฬสินธุ์
	ร้อยเอ็ด	ร้อยเอ็ด
		โพนทอง
		กรุงเทพจุรีเวช
สปสช.เขต 8	อุดรธานี	อุดรธานี
		กุมภวาปี
		บ้านดุง
		หนองหาน
		หมอไพโรจน์
		เอกอุดร
	สกลนคร	สกลนคร
		วานรนิวาส
		สว่างแดนดิน

ตารางที่ 4 โรงพยาบาลในภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่มีเครื่อง CT Scan (ต่อ)

เขต	จังหวัด	โรงพยาบาล
สปสช.เขต 8	หนองคาย	หนองคาย ท่าบ่อ รวมแพทย์หนองคาย
	หนองคาย	หนองคายวัฒนา (เก่า30)
	เลย	เลย
	หนองบัวลำภู	หนองบัวลำภู
	นครพนม	นครพนม
	บึงกาฬ	บึงกาฬ
สปสช.เขต 9	นครราชสีมา	มหาราชนครราชสีมา ค่ายสุรนารี นครราชสีมา เทพรัตน์นครราชสีมา ปากช่องนานา กรุงเทพ ราชสีมา เซนต์เมรี ป.แพทย์ นครราชสีมา
	บุรีรัมย์	นางรอง บุรีรัมย์ เอกชนบุรีรัมย์
	ชัยภูมิ	ชัยภูมิ ชัยภูมิ-ราม ภูเขียว
	สุรินทร์	สุรินทร์ ปราสาท รวมแพทย์ สุรินทร์ สุรินทร์ รวมแพทย์

ตารางที่ 4 โรงพยาบาลในภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่มีเครื่อง CT Scan (ต่อ)

เขต	จังหวัด	โรงพยาบาล
สปสช.เขต 10	อุบลราชธานี	สรรพสิทธิประสงค์
		ค่ายสรรพสิทธิประสงค์
	มุกดาหาร	มุกดาหาร
		มุกดาหารอินเตอร์เนชั่นแนล
	ยโสธร	ยโสธร
		นายแพทย์หาญ
		ยโสธรรวมแพทย์
	ศรีสะเกษ	ศรีสะเกษ
	อำนาจเจริญ	อำนาจเจริญ

ตารางที่ 5 โรงพยาบาลในภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่มีเครื่อง MRI Scan

เขต	จังหวัด	โรงพยาบาล
สปสช.เขต 7	ขอนแก่น	ศูนย์ MRI ขอนแก่น
		ขอนแก่นราม
		ศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
		กรุงเทพ ขอนแก่น
	ร้อยเอ็ด	ร้อยเอ็ด
สปสช.เขต 8	อุดรธานี	อุดรธานี
		ศูนย์ MRI อุดรธานี
	สกลนคร	สกลนคร
สปสช.เขต 9	นครราชสีมา	มหาราช นครราชสีมา
		ค่ายสุรนารี
สปสช.เขต 10	อุบลราชธานี	สรรพสิทธิประสงค์

ตารางที่ 6 โรงพยาบาลในภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่มีเครื่อง EEG

เขต	จังหวัด	โรงพยาบาล
สปสช.เขต 7	ขอนแก่น	ขอนแก่น
		ศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
		ขอนแก่นราม
สปสช.เขต 8	อุดรธานี	อุดรธานี
	สกลนคร	สกลนคร
สปสช.เขต 9	มหาราช นครราชสีมา	มหาราช นครราชสีมา
	สุรินทร์	สุรินทร์
สปสช.เขต 10	อุบลราชธานี	สรรพสิทธิประสงค์

จากข้อมูลผลการสำรวจความพร้อมด้านการบริการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคลมชักในภาคอีสานของเขตบริการสุขภาพที่ 7-10 พบว่ายังขาดความพร้อมในการบริการ จึงมีความจำเป็นในการพัฒนาระบบบริการด้วยศักยภาพที่มีอยู่ในปัจจุบันให้เกิดประโยชน์และมีประสิทธิภาพสูงสุด ซึ่งการสร้างเครือข่ายระบบบริการน่าจะเป็นทางเลือกหนึ่งในการแก้ไขปัญหาข้างต้น

การสร้างแนวทางการวินิจฉัยโดยการใช้แบบคัดกรองอาการชักแบบ generalized tonic clonic seizure ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แบบคัดกรองอาการชักแบบ GTCs

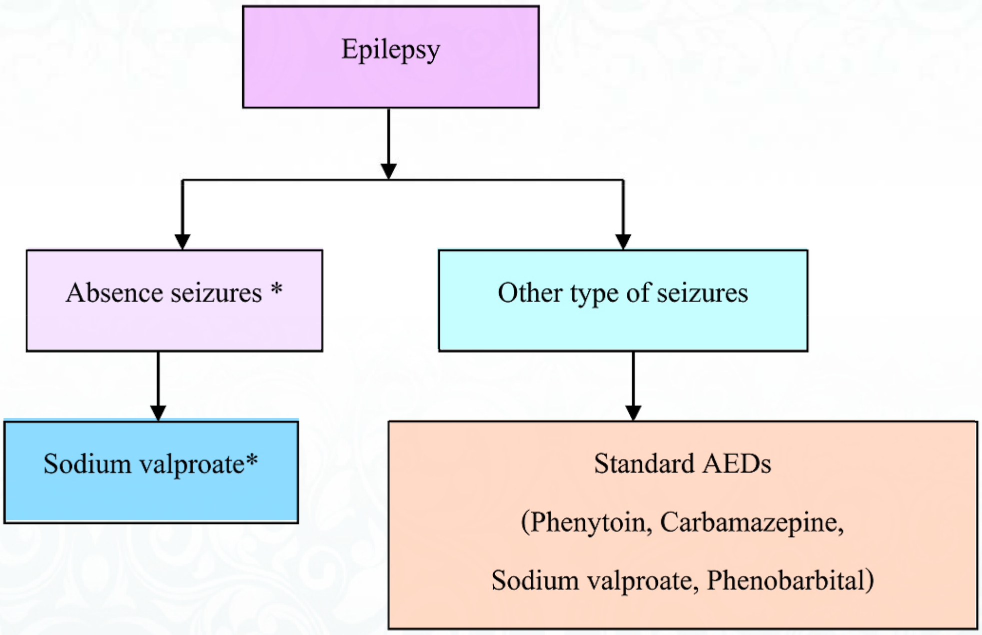
แบบคัดกรองอาการชักแบบ GTCs ท่านเคยมีอาการดังต่อไปนี้หรือไม่		
ข้อ 1. แขนทั้ง 2 ข้าง หรือขาทั้ง 2 ข้างกระตุกโดยควบคุมไม่ได้	1. เคย	2. ไม่เคย
ข้อ 2. ล้มลงพร้อมกับหน้าซีดหรือหน้าเขียว	1. เคย	2. ไม่เคย
ข้อ 3. หมดสติเรียกก็ไม่รู้สึกตัว	1. เคย	2. ไม่เคย
ข้อ 4. ล้มลงพร้อมกับหมดสติเรียกก็ไม่รู้สึกตัว	1. เคย	2. ไม่เคย
ข้อ 5. ล้มลงและกัดลิ้นหรือกัดฟันตัวเอง	1. เคย	2. ไม่เคย
ข้อ 6. ล้มลงและมีปัสสาวะราด	1. เคย	2. ไม่เคย
ข้อ 7. กระตุกของแขนหรือขาข้างใด ข้างหนึ่ง หรือหน้าเป็นช่วงระยะเวลาสั้นๆ	1. เคย	2. ไม่เคย
ข้อ 8. เหม่อลอย ตาลอย แน่นิ่ง หรือนิ่งเฉยไม่สามารถโต้ตอบกับคนรอบข้างได้และได้กลิ่นผิดปกติ	1. เคย	2. ไม่เคย
ข้อ 9. มีคนบอกว่าท่านชัก หรือเป็นโรคลมชัก	1. เคย	2. ไม่เคย

ตารางที่ 6 โรงพยาบาลในภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่มีเครื่อง EEG

ผู้ป่วยที่มีประวัติในข้อ 1 และ 2 ร่วมกับประวัติข้อใดข้อหนึ่งในข้อ 3 ถึง 9 อย่างน้อย หนึ่งข้อ ถือว่าให้ผลบวก (เฉพาะ generalized tonic –clonic seizures) ประโยชน์ของการใช้แบบประเมินคือง่าย และบุคลากรทีมสุขภาพทุกคนสามารถใช้แบบประเมินนี้ได้โดยมีความแม่นยำที่ดี

การแบ่งชนิดของการชักตามการตอบสนองของยากันชัก เป็นแบบง่ายๆ คือ absence seizure หรือ การชักแบบอื่นๆ เป็นต้น

แผนภูมิที่ 1 แนวทางการแบ่งชนิดการชักตามวิธีการใช้ยากันชักสำหรับผู้ป่วยโรคลมชัก

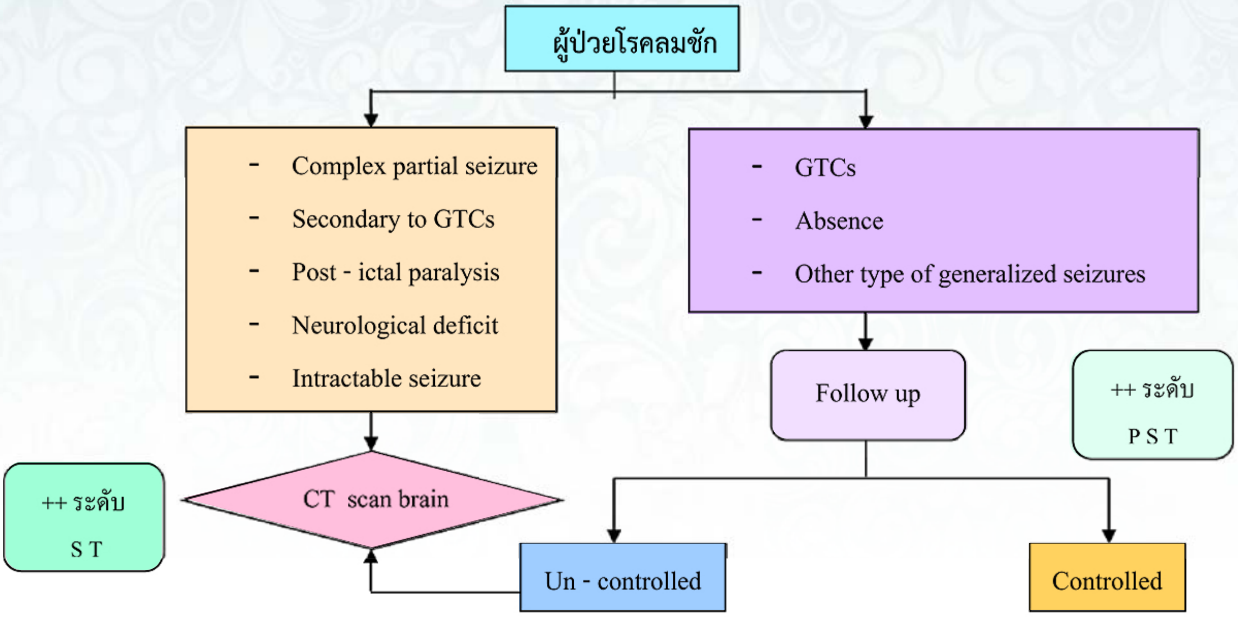


*** หมายเหตุ :** การแบ่งชนิดการชักแบบนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อพิจารณาการรักษาด้วยยากันชัก sodium valproateหรือไม่ เนื่องจากการชักชนิด absence seizures จะตอบสนองดีเฉพาะยากันชักกลุ่มมาตรฐานคือ sodium valproate เท่านั้น ส่วนการชักชนิด myoclonic, tonic, atonic ที่ตอบสนองดีต่อยากันชัก sodium valproate นั้น เป็นการชักที่พบได้น้อยมาก จึงไม่ได้แบ่งแยกการชักชนิดนี้ออกมา เพื่อให้ง่ายต่อการนำไปใช้สำหรับแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปและทีมสุขภาพ เพื่อความสะดวกในการนำไปใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลชุมชนหรือโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล

: ข้อควรระวัง ในกลุ่ม special condition ได้แก่ เด็กอายุ < 2 ปี และในหญิงวัยเจริญพันธุ์

การกำหนดแนวทางการตรวจทางรังสีวินิจฉัยว่าเมื่อใดควรส่งตรวจ เช่น

แผนภูมิที่ 2 แนวทางการตรวจทางรังสีผู้ป่วยโรคลมชักรายใหม่



MRI - brain ควรส่งตรวจเมื่อส่งปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญแล้วเท่านั้น

Intractable seizure หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากันชักตั้งแต่ 2 ชนิด ขนาดและระยะเวลาที่เหมาะสม (3-6 เดือน) แต่ยังไม่สามารถควบคุมอาการชักได้

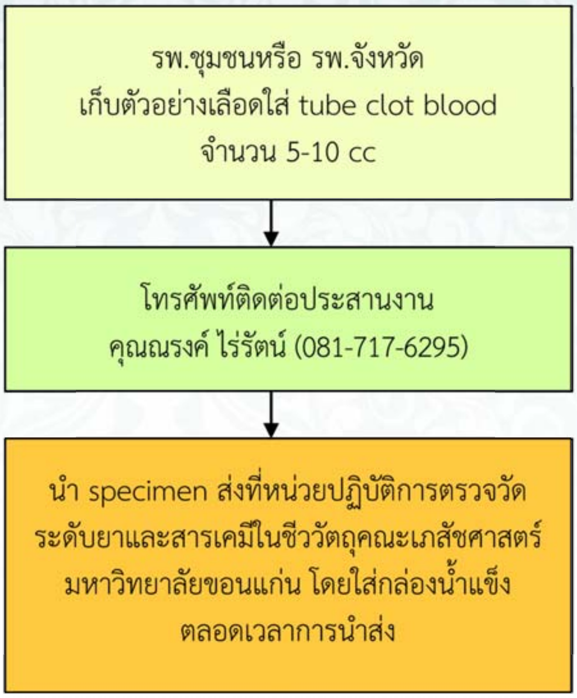
รวมไปถึงแนวทางของระบบการกระจายยากันชัก การส่งตรวจวัดระดับยากันชัก เป็นต้น

แผนภูมิที่ 3 ระบบการกระจายยากันชักในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ระบบบริการระดับปฐมภูมิ: โรงพยาบาลชุมชน

* กรณีโรงพยาบาลไม่มียากันชักรายการใดสามารถยืมยา หรือ ซื้อยาในราคาทุน หรือ รับยาต่อเนื่องจากโรงพยาบาลในระดับที่สูงขึ้นได้

** กรณีโรงพยาบาลทุติยภูมิไม่มียากันชักรายการใดสามารถยืมยา หรือ ซื้อยาในราคาทุน หรือ รับยาต่อเนื่องจากโรงพยาบาลในระดับตติยภูมิได้

แผนภูมิที่ 4 แนวทางการส่งตรวจวัดระดับยาในกระแสเลือด (drug level) กรณีเร่งด่วน



การร่วมมือกันจากทุกฝ่ายในการสร้างเครือข่ายการรักษาผู้ป่วยโรคลมชัก น่าจะก่อให้เกิดประโยชน์กับผู้ป่วยและทีมสุขภาพ ซึ่งควรทำควบคู่กันไปกับการเพิ่มศักยภาพด้านทีมผู้รักษา และทรัพยากรด้านเครื่องมือทางการแพทย์ ความพร้อมของยากันชัก เพื่อเป็นการยกระดับคุณภาพชีวิตที่ดีของคนไทยทุกคน

Photo Gallery

20th Anniversary

EST

การประชุมวิชาการประจำปี พ.ศ.2559

ของสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย

ปีนี้เป็นปีที่มีการก่อตั้งสมาคมฯครบรอบ

20 ปี

มีการจัดทำบอร์ดนิทรรศการผลงานในอดีตของสมาคมฯ ที่ผ่านมา

> Thank you very much indeed. We greatly appreciate your support.
>
> EST 2016

ปีนี้ทางสมาคมฯ ได้รับเกียรติจากวิทยากรต่างชาติ 2 ท่าน ซึ่งท่านแรกคือ Prof. Emilio Perucca จากประเทศอิตาลี ซึ่งขณะนี้ดำรงตำแหน่ง ประธาน International League Against Epilepsy (ILAE) และ Prof. William Rosenfeld จากสหรัฐอเมริกา มาให้ความรู้กับแพทย์ไทย

หนึ่งใน Lecture ของ Prof. Emilio Perucca คือเรื่อง

Not all that glitters is gold:

a critical interpretation of drug trials in epilepsy

Luncheon symposium

โดย Prof. W Rosenfeld

และ รศ.น.พ.สมศักดิ์ เทียมเก่า

ท่านอดีตนายกสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย ศ.น.พ.พงษ์ศักดิ์ วิสุทธิพันธ์ และ ศ.พ.ญ.สุรางค์ เจียมจรรยา ท่านทั้งสองมีคุโณปการต่อสมาคมฯ โรคลมชัก และเป็นตัวอย่างให้แพทย์รุ่นหลังได้เป็นแบบอย่าง

บรรยากาศก่อนงานเลี้ยงรับรองช่วงเย็น สมาชิกหลายๆรุ่นของสมาคมฯ

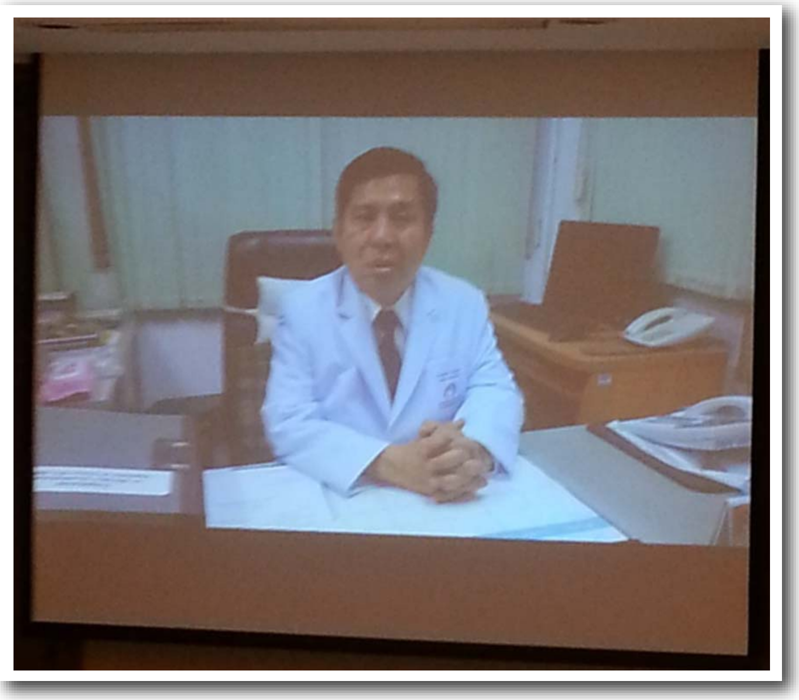
บันทึกภาพไว้ด้วยกัน ด้วยความผูกพัน

Welcome Dinner. 20th Annual Meeting EST

Bangkok

July 28, 2016

บรรยากาศในการเลี้ยงขอบคุณคณะกรรมการบริหารของสมาคมฯ และเลี้ยงรับรองวิทยากรชาวต่างชาติ ร่วมกับมีการนำเสนอวีดีทัศน์ของการทำงานของสมาคมตลอด 20 ปีที่ผ่านมา



ท่านอาจารย์ น.พ.สมชาย โตวณะบุตร
อดีตท่านนายกสมาคมฯ แม้ติดภารกิจ
มาร่วมกิจกรรมไม่ได้ แต่ท่านได้ส่งวีดีโอ
กล่าวคำยินดีแด่สมาคมฯ ด้วยเช่นกัน

InstaMag

Wat Arun Ratchawararam: Temple of Dawn

Shine My Way

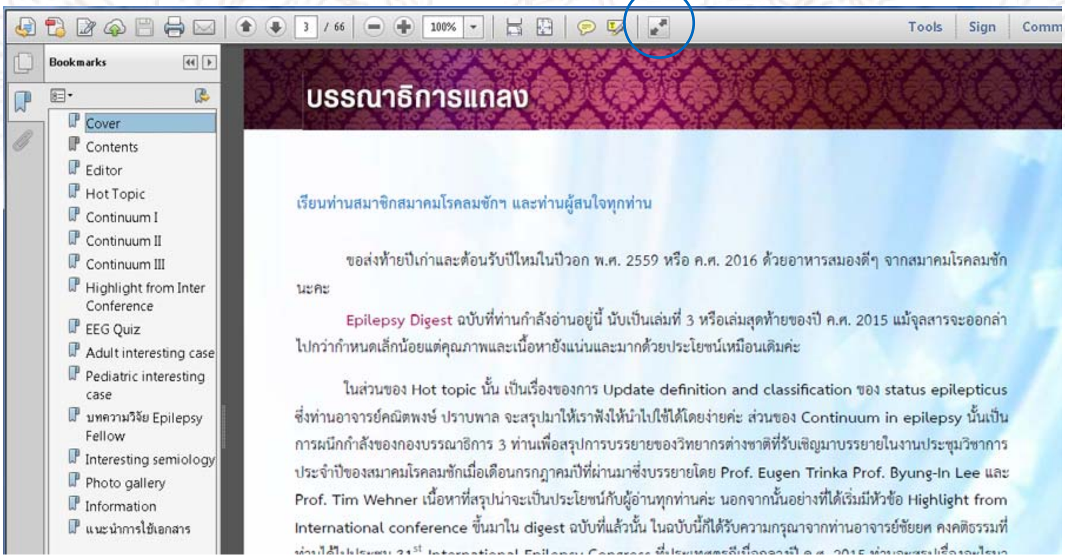
Happy

July 30th, 2016. BKK

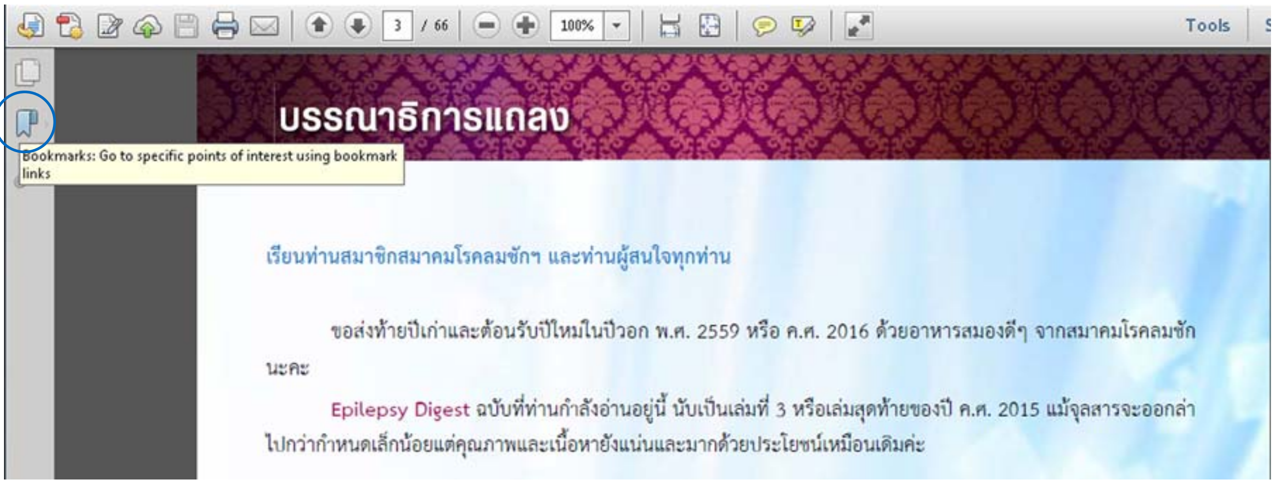
การมาเยือนของ President of ILAE ทำให้ทีมงานของสมาคมฯมีโอกาสได้แสดงความเป็นเจ้าของบ้านที่ดี แสดงถึงวัฒนธรรมไทยที่ดีในแง่มุมต่างๆ

แนะนำเครื่องมือช่วยในการใช้เอกสาร

view file in read mode



แถบเครื่องมือ

กดปุ่ม home จะกลับสู่ mode เดิม

คลิกปุ่มนี้เพื่อใช้ bookmarks