January-April 2011

# EPILEPSY DIGEST

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

"Explore the New Frontier"

## CONTENTS


บรรณาธิการแถลง 1

Hot Topic: No 1
- Autoimmune Epilepsy 2

Hot Topic: No 2
- Anti-NMDA Receptor Encephalitis 3

Continuum: No 1
- When to do pre-surgical evaluation? 5

Continuum: No 2
- Non-Convulsive Status Epilepticus 7

Continuum: No 3
- IV formulations of antiepileptic drugs 10

Continuum: No 4
- Pathophysiology, Causes and Treatment of tonic-clonic status epilepticus in adults 12

Reviewed article
- Non-convulsive Status Epilepticus 14


## HEAD OFFICE


*สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย*
*Epilepsy Society of Thailand*

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 7
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่
ห้วยขวาง บางกะปิ กรุงเทพฯ 10310

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

Tel.&Fax: (662) 716-5994
E-mail: e.s.t.07@hotmail.com
E-mail: c_nabangchang@yahoo.com
www.thaineuro.org


## บรรณาธิการแถลง

Epilepsy digest ฉบับนี้ถือเป็นความภูมิใจของคณะบรรณาธิการอย่างยิ่ง เนื่องจากมีแพทย์รุ่นใหม่ๆ เข้ามาช่วยเป็นกำลังสำคัญของสมาคมโรคลมชัก และร่วมแรงร่วมใจช่วยส่งบทความด้วยข้อมูลที่ทันสมัย ซึ่งช่วยให้ความหวังของคณะทำงานที่จะทำให้วารสาร digest เป็นสื่อกลางในการเผยแพร่ความรู้ด้านโรคลมชักที่ทันสมัยแก่แพทย์และผู้สนใจในวงกว้างได้อย่างต่อเนื่องและยั่งยืนตลอดไป คณะบรรณาธิการต้องขออภัยในความล่าช้าของวารสารเนื่องจากภาระหน้าที่ที่รัดตัวของพวกเราทุกคน

คณะทำงานขอประชาสัมพันธ์ กิจกรรมทางวิชาการใหม่ๆ ของทางสมาคมฯ ที่จะเริ่มในปีนี้ คือ interhospital epilepsy surgery conference ซึ่งเริ่มครั้งแรกที่ ร.พ. ประสาท เมื่อ 18 มี.ค. นี้ เนื่องจากในขณะนี้มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญมากขึ้นและมี ร.พ. หลายแห่งที่สามารถให้การรักษาโรคลมชักโดยการผ่าตัดได้ นอกเหนือจากกิจกรรมที่เริ่มเมื่อปีที่แล้วคือ epilepsy course for neurology/pediatric neurology resident ซึ่งประสบความสำเร็จเป็นอย่างดี ส่วน annual meeting ของทางสมาคมในวันที่ 20-22 ก.ค. นี้ ทางสมาคมได้เตรียมหัวข้อการประชุมที่น่าสนใจเช่นเคย โดยมีจำนวน speaker จากต่างประเทศถึง 5 ท่าน ซึ่งมากที่สุดตั้งแต่มีการจัดการประชุมมาครับ พลาดไม่ได้ครับ

ส่วนเนื้อหาในฉบับนี้มีบทความเกี่ยวกับ nonconvulsive status epilepticus ซึ่งพบได้บ่อย โดยเฉพาะผู้ป่วยใน ICU ซึ่งทั้งคำนิยามในการวินิจฉัยและแนวทางการรักษาก็ยังไม่ชัดเจน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะโคมาอันเกิดจากโรคทางสมองที่รุนแรง นอกจากนี้ ยังมีบทความเกี่ยวกับ autoimmune epilepsy และ Anti-NMDA receptor encephalitis โดยผู้มีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ 2 ท่าน คือ อ.จ. เมธา และ อ.จ. สรวิศ และบทความ "when to do presurgical evaluation" โดย อ.จ. กาญจนา และ ท้ายสุด คือสรุปการบรรยายของวิทยากรรับเชิญ Professor Simon Shorvon เรื่อง IV formulations of antiepileptic drugs และการรักษาภาวะ Status Epilepticus โดย columnist ประจำของเราคือ อ.จ. กมรวรรณ ครับ จะเห็นได้ว่า digest ฉบับนี้คุณภาพคับเล่มจริงๆ

*คณะบรรณาธิการ*

# HOT TOPIC: NO 1

## Autoimmune Epilepsy

น.พ. เมธา อภิวัฒนากุล

Autoimmune epilepsy เป็นโรคที่มีการศึกษากันมากในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา โดยความเป็นจริงแล้วโรคทาง autoimmune disease ที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการของ encephalopathy หรือ limbic encephalitis เป็นที่รู้จักกันมากกว่า 30 ปี โดยมีรายงานผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีอาการหลงลืม ชัก ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับ ANNA-1 (Anti-Hu)[1] ต่อมาจึงพบความสัมพันธ์ระหว่าง autoantibody หลายชนิดที่อาจเป็นสาเหตุ หรือมีความสัมพันธ์กับ limbic system ซึ่งจะแสดงอาการด้วยอาการหลงลืม สับสน ซึมลง และชักได้ บางรายจะมีอาการคล้ายโรคทางจิตเวช เช่น มีอาการหงุดหงิดง่ายซึมเศร้า วิตกกังวล มีอาการประสาทหลอน ในที่นี้จะกล่าวถึง autoantibody ที่เกี่ยวข้องกับ autoimmune epilepsy พอสังเขป

❶ *ANNA-1 (Anti-Hu)*[1] มักจะแสดงอาการทางระบบประสาทส่วนปลาย เช่น sensory ganglionopathy หรืออาจมีอาการทาง limbic system มาเกี่ยวข้องมักพบร่วมกับ small cell lung cancer ในเด็กอาจมาด้วย encephalomyelitis หรือ brainstem encephalitis ซึ่งอาจพบร่วมกับ neuroblastoma

❷ *Anti-Ma*[2] มักจะแสดงอาการด้วย limbic encephalitis หรือ brainstem encephalitis พบร่วมกับ testicular germ cell tumors

❸ *Anti-CRMP5 (anti-CV2)*[3] เป็น antibody ต่อโปรตีนที่อยู่บริเวณ synapse มีอาการแสดงทางระบบประสาทได้หลายแบบ เช่น multiple cranial neuropathy, chorea หรือ encephalomyelitis มักพบร่วมกับมะเร็งปอด

❹ *Anti-VGKC (voltage-gated potassium channel)*[4] ซึ่งมีอาการแสดงทางระบบประสาทส่วนปลาย คือ neuromyotonia หรือ ระบบประสาทส่วนกลาง Limbic encephalitis บางรายมาแสดงอาการด้วย status epilepticus หรือ rapidly progressive dementia คล้ายๆ กับ Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) ในปัจจุบันมีข้อมูลทางวิทยาศาสตร์มากขึ้นว่า โดยความเป็นจริง autoantibody ไม่ได้เข้าทำปฏิกิริยากับ potassium channel แต่เป็นแอนติเจนที่อยู่ใกล้เคียงกับ potassium channel คือ LGI1 (leucine-rich glioma inactivated 1)[5]

❺ *Anti-GAD*[6] เป็น antibody ต่อเอนไซม์ glutamic acid decarboxylase โดยผู้ป่วยอาจจะมีอาการแสดงได้หลายแบบ เช่น epilepsy, cerebellar ataxia, parkinsonism และ stiff-man syndrome นอกจากนี้ยังพบได้บ่อยในผู้ป่วย diabetes mellitus type 1

❻ *Anti-NMDA receptor*[7,8] ถือเป็น autoantibody ที่เกี่ยวข้องกับ limbic encephalitis ที่มีการศึกษามากที่สุดในช่วง 5 ปีที่ผ่านมาและเป็นพื้นฐานของการค้นพบ autoantibody ต่อ glutamate receptor ชนิดอื่นๆ ตามมา Anti-NMDA ได้ถูกค้นพบในผู้ป่วยหญิงกลุ่มหนึ่งในประเทศญี่ปุ่นมีอาการคล้ายเป็นหวัดนำมาก่อน ต่อมามีอาการทางจิตประสาท มีการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อบริเวณรอบปากผิดปกติ (oro-lingual-facial dyskinesia) บางรายมีการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของลำตัวและแขนขา อาจพบการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nerve) ที่ผิดปกติได้ในช่วงนี้ หลังจากนั้นมักจะตามด้วยระดับความรู้สึกตัวลดลง มีอาการชักซึ่งอาจเป็น status epilepticus อัตราการหายใจลดลงและหมดสติ ผู้ป่วยกลุ่มแรกที่ได้รับการวินิจฉัยมักจะพบเนื้องอกที่รังไข่ (ovarian teratoma) ในปัจจุบันมีรายงานผู้ป่วยที่เป็น NMDA encephalitis มากขึ้น พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มแอฟริกันจะมีโอกาสพบเนื้องอกมากกว่าในผู้ป่วยกลุ่มอื่น ผู้ป่วยอายุน้อยมีโอกาสพบเนื้องอกน้อยกว่าและในกลุ่มที่พบเนื้องอกจะมีการดำเนินโรคที่ดีกว่าเพราะมีโอกาสเป็นซ้ำน้อยกว่าถ้าตัดเนื้องอกนั้นออก การรักษาในปัจจุบันที่เป็นที่ยอมรับคือ การให้ intravenous methylprednisolone ร่วมกับ intravenous immunoglobulin (IVIG) หรือ Plasmapheresis และพิจารณาการตรวจหาเนื้องอกรังไข่ การฟื้นตัวหลังให้การรักษาจะเป็นลักษณะแบบย้อนกลับ คือ ผู้ป่วยจะเริ่มรู้สึกตัวมากขึ้น อัตราการหายใจดีขึ้น ระบบประสาทอัตโนมัติจะค่อยๆ กลับมา การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติจะน้อยลง แต่อาการทางจิตเวชจะดีขึ้นช้าสุด โดยอาจนานเป็นหลายเดือน

❼ *Anti-AMPA receptor*[9] เป็นโรค autoimmune ต่อ glutamate receptor ชนิด AMPA โรคนี้พบได้น้อย จะมีอาการและอาการแสดงของ limbic dysfunction และชักได้ autoimmune ชนิดนี้มักจะมีโอกาสเป็นซ้ำได้สูงถึงแม้จะให้การรักษาแล้วก็ตาม มักพบร่วมกับมะเร็งปอด เต้านม และต่อมธัยมัส

❽ *Anti-GABAB receptor*[10] จะมีอาการและอาการแสดงของระบบ limbic ที่เสียไปร่วมกับมีอาการชัก ประมาณครึ่งหนึ่งพบร่วมกับมะเร็งปอด

❾ *Hashimoto's encephalopathy*[11] เป็นกลุ่มอาการทาง autoimmune disease ที่มีอาการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึก หรือชักได้ มักตรวจพบ autoantibody ต่อต่อมไทรอยด์คือ microsomal autoantibody และ anti-thyroglobulin โดย autoantibodies ทั้งสองชนิดนี้ไม่ได้เข้าทำลายเนื้อสมองโดยตรง แต่เป็นตัวบ่งชี้ว่าอาการทางระบบประสาทที่เกิดขึ้นเป็นจาก autoimmune disease ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจจะพบ autoantibody ชนิดอื่นร่วม เช่น anti-VGKC ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะตอบสนองดีต่อยาสเตียรอยด์ แต่ก็มีโอกาสเป็นซ้ำได้สูงถ้าหยุดยา

การวินิจฉัยโรคทาง autoimmune epilepsy อาศัยการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด ประวัติ autoimmune disease และมะเร็งในประวัติอดีตและประวัติครอบครัว บางครั้งจะแยกจากโรคติดเชื้อได้ยาก จำเป็นต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการและภาพถ่ายรังสีของสมอง โดยทั่วไปน้ำไขสันหลัง อาจจะพบเซลล์หรือไม่ก็ได้ โปรตีนในน้ำไขสันหลังอาจสูงเล็กน้อย หรืออาจตรวจพบ oligoclonal band ได้ ซึ่งจากลักษณะของน้ำไขสันหลังดังกล่าว อาจจะไม่สามารถแยกจากการติดเชื้อไวรัสได้และมีความจำเป็นต้องส่งตรวจทางไวรัสวิทยาเพราะไม่สามารถแยกจาก viral encephalits ได้ แต่การรักษาแตกต่างกัน ในปัจจุบันสามารถตรวจหา autoantibodies ที่กล่าวมาแล้วได้ทั้งหมดในประเทศไทยสิ่งส่งตรวจที่ใช้คือ ซีรั่มและน้ำไขสันหลัง โดยในผู้ป่วยกลุ่ม autoimmune epilepsy น้ำไขสันหลังจะมีความไวในการตรวจพบมากกว่า

***Reference***

1. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain 2001; 124: 1138-1148.

2. Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, Posner JB, Dalmau J. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. Ann Neurol 2001; 50: 339-348.

3. Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, Kim K, Benarroch EE, Lennon VA. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. Ann Neurol 2001; 49:146-154.

4. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. Brain 2004; 127: 701-712.

5. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. Lancet Neurol 2010; 9:776-785.

6. Pittock SJ, Yoshikawa H, Ahlskog JE, Tisch SH, Benarroch EE, Kryzer TJ, et al. Mayo Clin Proc. 2006: 81: 1207-1214.

7. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. Lancet neurol 2008; 7:1091-1098.

8. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol 2011; 1: 63-74.

9. Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. Ann Neurol 2009; 65:424-434.

10. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. Lancet Neurol 2010; 9:67-76.

11. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. Arch Neurol 2006; 63:197-202.

# HOT TOPIC: NO 2

## Anti-NMDA Receptor Encephalitis

*นพ. สรวิศ วีรวรรณ*

### บทนำ

ในช่วง 3-4 ปีนี้ มีการรายงานพบโรคใหม่ที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยที่มีอาการชัก ร่วมกับอาการทางจิตเวช การรู้สึกตัวที่เปลี่ยนแปลงไป รวมถึงการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติในผู้ป่วยเด็กโต วัยรุ่นและผู้ใหญ่ตอนต้น คือโรค anti- N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis เกิดจากการมี antibody ต่อ NR1 subunit ของ NMDAR

โรคนี้เริ่มวินิจฉัยค้นพบในช่วงปีพ.ศ. 2550 ในปัจจุบันมีผู้ป่วยทั่วโลกมากกว่า 500 ราย พบได้ในทุกเชื้อชาติ โดยเฉพาะเอเชียน และคอเคเชียน ส่วนในประเทศไทยเริ่มมีการตรวจวินิจฉัยที่สถาบันประสาทวิทยาในปี พ.ศ. 2553 ปัจจุบันพบผู้ป่วยโรคนี้แล้วมากกว่า 6 ราย จะเห็นได้ว่าเป็นจำนวนที่ไม่น้อยในช่วงเวลาไม่ถึง 1 ปี ในอดีต ก่อนมีการตรวจวินิจฉัยเฉพาะดังกล่าว ผู้ป่วยโรคนี้อาจได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคอื่น เช่น การติดเชื้อในสมองที่ไม่พบสาเหตุหรือหลอดเลือดสมองอักเสบ เป็นต้น อาการและอาการแสดงในผู้ป่วยแต่ละรายจะแตกต่างกัน และการตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างกัน โดยพบว่ามีความสัมพันธ์กับการพบเนื้องอกบางชนิด เช่น เนื้องอกของรังไข่ (ovarian teratoma) เป็นต้น

ในที่นี้ขอกล่าวถึงอาการ อาการแสดง การวินิจฉัย การรักษา รวมถึงการพยากรณ์โรค โดยอ้างอิงจาก Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis: Lancet Neurol 2011 ของ Josep Dalmau และคณะ

### อาการและอาการแสดง

โรค anti-NMDAR encephalitis พบส่วนใหญ่ในผู้หญิง ประมาณร้อยละ 80 ช่วงอายุที่พบได้บ่อยคือ 13-30 ปี ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย (ร้อยละ 70) จะมีอาการนำมาก่อนเช่น ไข้ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว ไอ หรือมีน้ำมูก หลังจากนั้นภายใน 1-2 สัปดาห์ ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการทางจิต เช่น นอนไม่หลับ กังวล กลัว ประสาทหลอน หรือหลงผิด เป็นต้น อาจมีพฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงไปร่วมด้วยเช่น ไม่เข้าสังคม หรือทำอะไรซ้ำๆ (stereotype) นอกจากนี้การสูญเสียความจำระยะสั้น พูดน้อยลง หรือพูดซ้ำๆ ก็พบร่วมได้บ่อยในระยะแรก ในผู้ป่วยเด็ก อาการที่มักจะนำมาพบแพทย์ได้แก่ อาการชักการบิดเกร็งเคลื่อนไหวผิดปกติ หรือไม่ค่อยพูด ส่วนอาการทางจิตนั้นพบได้น้อยเนื่องจากอาจจะสังเกตได้ลำบากในเด็กเล็ก

ระยะต่อมา ผู้ป่วยมักจะมีการรู้สึกตัวที่เปลี่ยนแปลงไปเช่น ซึมลง หรือสลับกับอาการสับสน กระสับกระส่าย ในระยะนี้อาการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติและการเปลี่ยนแปลงทางระบบประสาทอัตโนมัติ จะเริ่มพบได้มากขึ้น ตามตารางที่ 1

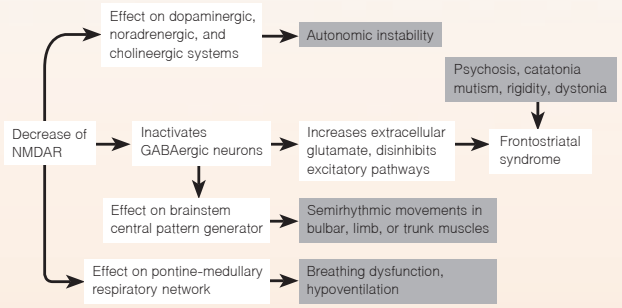
***ตารางที่ 1*** แสดงอาการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติและการเปลี่ยนแปลงทางระบบประสาทอัตโนมัติที่พบบ่อย

| Abnormal movement | Autonomic instability |
|---|---|
| Oro-lingual-facial dyskinesia | Hyperthermia |
| Choreoathetosis | Tachycardia / bradycardia |
| Dystonia | Hypertension / hypotension |
| Rigidity | Hypersalivation |
| Opisthotonic posture | Urinary incontinence |
| Oculogyric crisis | Erectile dysfunction |

อาการชักสามารถพบได้บ่อยเช่นกันในทุกช่วงของโรค บางครั้งอาการชักกับการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติแยกกันได้ยาก ทำให้มีผลต่อการตัดสินใจรักษา อาการชักอาจเป็นชนิดใดก็ได้เช่น complex partial seizure, motor seizure โดยส่วนหนึ่งอาจชักนานจนเกิดภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus) ได้ ถ้าอาการรุนแรงมากขึ้น อาจมีผลต่อระบบการหายใจทำให้มีการหายใจล้มเหลวได้

อาการและอาการแสดงดังกล่าว เชื่อว่าอธิบายได้จากการมี antibody ที่เฉพาะต่อ NMDAR ทำให้จำนวนของตัวรับที่ผิวลดลง มีผลต่อ NMDAR-mediated synaptic function ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่ได้เกิดอย่างถาวร สามารถกลับมาเหมือนเดิมได้ โดยที่ไม่สัมพันธ์กับระยะเวลาที่มีอาการ มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ากลไกหลักที่ทำให้มีอาการดังกล่าว คือ การที่ไม่มีการกระตุ้น GABAergic neurons ร่วมกับกลไกอื่นๆ ดังแสดงในแผนภาพที่ 1

***แผนภาพที่ 1*** อธิบายอาการที่เกิดจากการลดลงของ NMDAR ในสัตว์ทดลอง




(Lancet Neurol 2011; 10:63-74)

## การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคนี้ทำได้โดยการตรวจเลือดและน้ำไขสันหลังเพื่อหา antibody ต่อ NMDAR โดยทุกรายควรมีการตรวจพบในน้ำไขสันหลัง ส่วนในเลือดอาจตรวจไม่พบได้ ในกรณีที่ได้รับการส่งตรวจในระยะท้ายของโรค หรือผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย plasma exchange หรือ intravenous immunoglobulin ก่อนส่งตรวจ

ผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าวอาจได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นเป็นโรคอื่นๆ เช่น psychosis with neuroleptic malignant syndrome, viral or idiopathic encephalitis หรือเป็นผลของยาบางชนิดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ NMDAR ได้แก่ ketamine, phencyclidine เป็นต้น การส่งตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ ที่อาจช่วยในการวินิจฉัยโรคมีดังนี้

❶ *Brain magnetic resonance imaging (MRI)* ร้อยละ 50 ไม่พบความผิดปกติ ส่วนที่เหลืออาจพบ T2/FLAIR signal hyperintensity ทั่วๆ ไป ไม่เฉพาะเจาะจงตำแหน่ง มักมีความผิดปกติไม่มากและเป็นชั่วคราว การตรวจ MRI ซ้ำก็มักไม่พบความผิดปกติที่ชัดเจน นอกจากในรายที่มีอาการชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา อาจตรวจพบมีการฝ่อของเนื้อสมองได้

❷ *Electroencephalogram (EEG)* ส่วนใหญ่จะพบความผิดปกติ ได้แก่ slow, disorganized activity, rhythmic activity in delta-theta range หรือ electrographic seizure โดยมักจะไม่ค่อยพบ epileptiform discharge

❸ *Cerebrospinal fluid (CSF) analysis* เกือบทุกรายจะพบความผิดปกติได้แก่ พบ lymphocyte เพิ่มขึ้น มีโปรตีนเพิ่มขึ้นเล็กน้อยหรือปกติ และร้อยละ 60 พบ CSF oligoclonal bands

Brain biopsy ไม่ช่วยในการวินิจฉัยโรคนี้ เนื่องจากส่วนใหญ่จะปกติหรือมีความผิดปกติที่ไม่เฉพาะเจาะจง

หลังจากวินิจฉัยโรคนี้ได้แล้ว ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาเนื้องอก โดยเฉพาะในผู้หญิง จากรายงานของ Josep Dalmau และคณะมีผู้ป่วย 400 ราย เป็นผู้หญิง 335 ราย พบเนื้องอกร้อยละ 49 โดยเฉพาะในรายที่อายุมากกว่า 18 ปี พบได้สูงถึงร้อยละ 58 โดยมากกว่าร้อยละ 95 พบเป็น ovarian teratoma ส่วนในผู้ชายพบเนื้องอกเพียงร้อยละ 5 ทั้งหมดพบในรายที่อายุมากกว่า 18 ปี โดยมักพบเป็น testicular germ-cell tumor เมื่อแยกผู้ป่วยตามเชื้อชาติ พบว่าผู้ป่วยหญิงชาวเอเชียก็มีอุบัติการณ์ของเนื้องอกในโรคนี้สูงถึงร้อยละ 48

ดังนั้นในผู้ป่วยเพศหญิง จึงแนะนำให้ตรวจ MRI หรือ computer tomography (CT) ในช่องท้อง หรือ pelvic/transvaginal ultrasound เป็นระยะๆ อย่างน้อยเป็นเวลา 2 ปี

## การรักษา

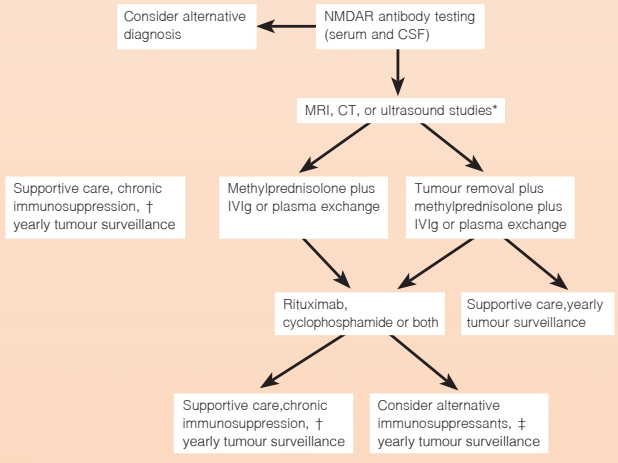
เนื่องจากเป็นโรคที่พบใหม่ ในปัจจุบันจึงยังไม่มีแนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐาน Josep Dalmau และคณะได้เสนอแนวทางการรักษาตามแผนภาพที่ 2 กล่าวคือ ในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกร่วมด้วย การรักษาหลักคือการผ่าตัดเนื้องอก ร่วมกับ immunotherapy ส่วนในผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบเนื้องอก การรักษาหลักคือ immunotherapy ซึ่งได้แก่ intravenous immunoglobulin (IVIG) ขนาด 0.4 กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน นาน 5 วัน ร่วมกับ methylprednisolone ขนาดสูงสุด 1 กรัมต่อวัน นาน 5 วันหรืออาจพิจารณาทำ plasma exchange แทนได้แต่มักทำได้ลำบาก และอาจมีภาวะแทรกซ้อนได้ โดยเฉพาะในเด็ก

ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาใน 10 วัน ให้พิจารณาการรักษาในขั้นถัดไปคือ cyclophosphamide และ/หรือ rituximab ถ้ายังไม่มีการตอบสนองที่ดีพอ ให้พิจารณายาอื่นเช่น intravenous methotrexate

ในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษา ยกเว้นในกลุ่มที่ตอบสนองดีหลังผ่าตัดเนื้องอก ให้พิจารณายากดภูมิคุ้มกันในระยะยาวอย่างน้อย 1 ปี ได้แก่ azathioprine หรือ mycophenolate mofetil เพื่อป้องกันการเกิดเป็นซ้ำ ซึ่งพบได้สูงถึงร้อยละ 20-25 โดยเฉพาะในกลุ่มที่ไม่พบเนื้องอก

นอกจากนี้การตรวจหา antibody ต่อ NMDAR เป็นระยะหลังการรักษาอาจมีประโยชน์ในการติดตามผลการรักษาได้ เนื่องจากพบว่าการลดลงของ antibody ในเลือดและน้ำไขสันหลังนั้น มักสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น

***แผนภาพที่ 2*** แสดงแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรค anti-NMDAR encephalitis




(Lancet Neurol 2011; 10:63-74)

ผลการรักษาโดยรวมพบว่าร้อยละ 75 หายเป็นปกติหรือมีความผิดปกติคงเหลือเล็กน้อย ส่วนที่เหลือจะมีอาการรุนแรง มีความพิการหรือเสียชีวิต การพยากรณ์โรคเบื้องต้นในกลุ่มผู้ป่วยที่พบเนื้องอกและได้รับการผ่าตัดร่วมกับ immunotherapy จะดีกว่ากลุ่มที่ไม่พบเนื้องอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 80 และ 48 ตามลำดับ) แต่ภายหลังจากการให้ยากดภูมิคุ้มกันขั้นถัดไปแล้ว ผลลัพธ์สุดท้ายไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 84 และ 71 ตามลำดับ)

**สรุป**

โรค anti-NMDAR encephalitis เป็นโรคที่พบใหม่ โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็กหรือวัยรุ่น พบได้ทุกเชื้อชาติรวมทั้งเอเชียน ผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์ด้วยอาการชักเพียงอย่างเดียว อาจทำให้นึกถึงโรคลมชักได้ แต่ถ้าผู้ป่วยมีอาการอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น มีการเปลี่ยนแปลงทางพฤติกรรม อาการทางจิตท่าทางหรือการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ ซึมลง หรือมีการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณชีพที่ไม่สามารถอธิบาย หรือหาสาเหตุของกลุ่มอาการดังกล่าวได้ แพทย์ที่พบผู้ป่วยควรต้องนึกถึงโรคนี้ไว้ด้วย การส่งตรวจเพื่อการวินิจฉัยโรครวมถึงแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ข้างต้น น่าจะส่งผลดีต่อมาตรฐานการดูแลรักษาผู้ป่วยในประเทศไทย และทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ดีขึ้นต่อไป

# CONTINUUM: NO 1

## When to do pre-surgical evaluation?

พ.ญ. กาญจนา อั๋นวงศ์

### เมื่อไรควรประเมินผู้ป่วยโรคลมชักเพื่อผ่าตัด

โรคลมชักเป็นโรคระบบประสาทที่พบได้บ่อยเป็นอันดับสอง โดยพบมีผู้ป่วยเป็นโรคนี้ถึง 50 ล้านคนทั่วโลก[1] และอุบัติการณ์ก็เพิ่มสูงมากในประเทศกำลังพัฒนา ประมาณ 30-40% ของผู้ป่วยดื้อต่อการรักษาด้วยยา[2] โดยที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการตายสูงกว่าคนทั่วไปถึง 4-7 เท่า การผ่าตัดรักษาโรคลมชักช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตประมาณ 5-7.5 ปี[3] อย่างไรก็ดีการรักษาด้วยการผ่าตัดก็ยังไม่เป็นที่รู้จักมากนัก โดยพบว่าในช่วง 15 ปีที่ผ่านมาผู้ป่วยโรคลมชักได้รับการส่งต่อเพื่อการผ่าตัดมีระยะเวลาเฉลี่ยที่ 20 ปีหลังจากการวินิจฉัยโรค[4] เหตุผลหลักเนื่องมาจากการล้มเหลวในการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยนั้นดื้อต่อการรักษาด้วยยาของแพทย์ผู้ดูแล, คำจำกัดความที่ไม่ชัดเจนของการดื้อยากันชัก, และการขาดความรู้ในเรื่องประสิทธิภาพของการผ่าตัด[5]

ล่าสุดในปีที่ผ่านมาทางคณะกรรมาธิการของ International League against Epilepsy (ILAE) ได้กำหนดคำจำกัดความการดื้อต่อยา ไว้ว่า "*การล้มเหลวต่อการควบคุมอาการชัก (ไม่ชักเลย) ด้วยยากันชักในชนิดและขนาดที่เหมาะสมตั้งแต่ 2 ตัวขึ้นไป*"[6] การศึกษาในอดีตบ่งชี้ว่าการรักษาด้วยยากันชักที่มีในท้องตลาดปัจจุบันเกือบ 10 กว่าชนิดนั้น ยาตัวแรกสามารถควบคุมอาการชักได้ในผู้ป่วยประมาณ 50.4% ตัวที่สอง 10.7% และตัวที่สามอีกเพียง 2.7% เท่านั้น[3] ปัจจัยทางคลินิกช่วยทำนายโอกาสการดื้อยาในอนาคตเช่น เริ่มชักตั้งแต่อายุน้อยๆ, มีพัฒนาการผิดปกติ, ความถี่อาการชักมากกว่า 1 ครั้งต่อเดือน, ระยะเวลาการชักที่ยาวนาน, ดื้อยากันชักจำนวนหลายตัว[7] ลักษณะของความผิดปกติที่ปรากฏใน EEG เช่น มีจุดกำเนิดการชักหลายตำแหน่ง (multiple epileptic foci) และความถี่ของ epileptiform discharges สัมพันธ์กับการดื้อยาเช่นกัน[8] โรคลมชักที่มีจุดกำเนิดการชักจาก temporal lobe โดยเฉพาะสาเหตุมาจาก hippocampal sclerosis มีโอกาสดื้อต่อยาสูง เช่นเดียวกับการพบความผิดปกติที่เป็นสาเหตุการชักบน MRI เช่น เนื้องอก หรือ แผลเป็น (encephalomalacia)[9]

การประเมินเพื่อการผ่าตัด (presurgical evaluation) จะพิจารณาทำในผู้ป่วยที่มีจุดกำเนิดการชักเฉพาะที่ (focal epilepsy) และดื้อต่อยามากกว่า 2 ตัวขึ้นไปตามคำจำกัดความข้างต้น ทั้งนี้ข้อมูลจากอาการชัก, ผลการตรวจ EEG, และ MRI จะเป็นตัวบ่งชี้ว่าโรคลมชักนั้นเป็นชนิด focal epilepsy หรือไม่ จุดมุ่งหมายของการประเมินคือการหาตำแหน่ง epileptogenic zone ซึ่งเป็นส่วนสมมติของสมองที่เมื่อมีการตัดทั้งหมดหรือบางส่วนแล้ว ผู้ป่วยหายจากอาการชัก ในทางปฏิบัติการหาตำแหน่งของ epileptogenic zone นั้นได้จากการรวมกันของตำแหน่งทั้งห้า[10] ซึ่งได้แก่ (1) symptomatogenic zone เป็นตำแหน่งของสมองที่คลื่นไฟฟ้าชักกระจายไปถึงแล้วทำให้เกิดอาการชัก ข้อมูลส่วนนี้ได้จากการวิเคราะห์ประวัติและภาพวิดีทัศน์ของอาการชัก (video monitoring) (2) ictal onset zone เป็นตำแหน่งของสมองจุดแรกที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าชัก ซึ่งได้จากการตรวจ EEG ขณะชัก (3) irritative zone ตำแหน่งของสมองซึ่งตรวจพบ epileptiform discharges บน EEG ขณะที่ไม่ได้ชัก (4) epileptogenic lesion เป็นตำแหน่งสมองที่พบความผิดปกติจากการตรวจ MRI และ (5) functional deficit zone เป็นตำแหน่งของสมองที่สะท้อนถึงความผิดปกติจากการตรวจระบบประสาทและจิตวิทยา

Mesial temporal lobe epilepsy (mesial TLE) ที่มีสาเหตุจาก hippocampal sclerosis เป็นชนิดของโรคลมชักที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ใหญ่ และให้ผลลัพธ์ที่ดีเยี่ยมภายหลังการรักษาด้วยการผ่าตัด ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีประวัติชักมีไข้, อุบัติเหตุที่ศีรษะ, สมองขาดออกซิเจน, หรือติดเชื้อในสมองและชักในช่วงอายุน้อยกว่า 5 ปี จากนั้นจะมีช่วงที่ผู้ป่วยหายจากอาการชักและเริ่มชักต่อเนื่องอีกทีในช่วงอายุระหว่าง 20-30 ปี อาการชักที่พบบ่อยมักเริ่มจากอาการนำเช่น ความรู้สึกโหวงเหวง คลื่นเหียน บริเวณลิ้นปี่เคลื่อนขึ้นมาด้านบน (abdominal aura) ความรู้สึกคุ้นเคยกับสถานการณ์เหมือนเคยเกิดขึ้นมาก่อน (déjà vu) หรือ รู้สึกกลัวอย่างผิดปกติ (fear) ตามด้วยอาการเหม่อลอย ไม่ตอบสนอง (dialeptic) บางครั้งอาจมีเคี้ยวปาก มือคลำเสื้อผ้า (automatisms) ในขณะมืออีกข้างอาจบิดเกร็ง (dystonia) ซึ่งจุดกำเนิดชักมักอยู่ในด้านตรงข้ามกับมือที่บิดเกร็ง และไม่บ่อยนักที่อาการชักลุกลามไปเป็นอาการเกร็งกระตุกทั้งตัว EEG ส่วนใหญ่มักตรวจพบ epileptiform discharge ในขณะไม่ชักและคลื่นไฟฟ้าชัก (ictal pattern) จากสมองส่วน temporal lobe ข้างเดียวกันกับด้านที่ตรวจพบความผิดปกติจาก MRI ซึ่งได้แก่ hippocampus sclerosis โดยลักษณะสำคัญที่พบบน MRI นั้น ได้แก่ พบ hippocampus ที่ฝ่อลง (atrophy) และขาวขึ้น (increase signal intensity) การตอบสนองต่อยากันชักในผู้ป่วยกลุ่มนี้ค่อนข้างดีในช่วงแรกจากนั้นจะเริ่มดื้อยา[11]

การผ่าตัดโรคลมชักมาตราฐานเช่น การตัด temporal lobe (lobectomy) ในผู้ป่วย mesial TLE นั้นพบว่าได้ผลค่อนข้างดี โดยการศึกษา แบบ randomize control trial พบว่าผู้ป่วยประมาณ 58% หายจากการชักเทียบกับ 8% ในกลุ่มที่รักษาด้วยยา[12] AAN practice parameter[13] ทบทวนการศึกษาในรอบทศวรรษที่ผ่านมาซึ่งรวบรวมผู้ป่วย mesial TLE จำนวน 1,952 คน พบว่าการผ่าตัดทำให้ผู้ป่วย 65% หายจากการชัก, 21% ชักลดลง และ 14% ที่เหลืออาการไม่เปลี่ยนแปลง สำหรับการผ่าตัดชนิดตัดรอยโรค (resection) ในผู้ป่วย neocortical TLE นั้นพบว่าสามารถทำให้ผู้ป่วยหายจากชักได้ถึง 50% และ 30% ของผู้ป่วยมีอาการชักลดลง ปัจจัยที่ทำนายการหายจากชักในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (mesial และ neocortical TLE) คือ การพบ hippocampal sclerosis บน MRI และ การมีความผิดปกติที่ตรวจพบจาก EEG ทั้งขณะชักและไม่ชักเฉพาะที่[14] ในผู้ป่วยโรคลมชักชนิดที่จุดกำเนิดการชักอยู่นอก temporal lobe (Extratemporal lobe epilepsy) พบมีอัตราการหายชักประมาณ 36-76% ทั้งนี้หากพบรอยโรคจาก MRI โอกาสหายจากชักสูงถึง 60-80% ปัจจัยอื่นๆ ที่ทำนายการหายจากชัก ได้แก่ การพบคลื่นไฟฟ้าชักเฉพาะที่ และความผิดปกติของสมองจากตรวจ PET scan ในบริเวณเดียวกับการตรวจ MRI และ EEG[15,16]

ภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดในผู้ป่วย TLE ชนิดทุพพลภาพทางกาย พบ 3% ได้แก่ ความผิดปกติในการใช้ภาษา, เส้นประสาทสมองคู่ที่ 4 หรือ 5 พิการ, ลานสายตาแคบลง และอาการอ่อนแรงครึ่งซีก ชนิดทุพพลภาพจิตและเชาว์ปัญญาพบประมาณ 3% ทั้งนี้ส่วนใหญ่สัมพันธ์กับรอยโรคที่ถูกผ่าตัดไป การติดเชื้อหลังผ่าตัดพบประมาณ 5% และอัตราการตายพบได้ 0.4% ซึ่งยังไม่มีหลักฐานว่าสัมพันธ์โดยตรงกับการผ่าตัด (Engel)[13] ภายหลังการผ่าตัดผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถลดจำนวนยากันชักที่ใช้ได้อย่างมีนัยสำคัญเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ผ่าตัด[17]

ดังนั้นผู้ป่วยที่ดื้อต่อยามากกว่า 2 ตัวขึ้นไป ที่อาการชัก, ผลการตรวจ EEG และ MRI บ่งว่ามีจุดกำเนิดการชักเฉพาะที่ (focal epilepsy) ควรได้รับการประเมินเพื่อการผ่าตัด แม้ว่าผู้ป่วยบางกลุ่มผลการประเมินอาจทำนายถึงผลลัพธ์หลังการผ่าตัดที่ไม่ดีนัก แต่ก็ยังดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยดื้อยาที่ยังคงรักษาด้วยยาต่อไป นอกจากนี้ยังพบว่าโอกาสในการหายจากชักนั้นน้อยลงหากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเมื่ออายุมาก หรือ มีระยะเวลาเป็นโรคลมชักที่ยาวนาน

***เอกสารอ้างอิง***


1. World Health Organization: Neurological disorders: public health challenges: global burden of neurological disorders. Available at http://www.who.int/mental_health/neurology/neurodiso/en/index. html. Accessed March 17, 2010.

2. Mohanraj R, Brodie MJ: Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. Eur J Neurol 2006, 13: 277-282.

3. Choi H, Sell RL, Lenert L, et al.: Epilepsy surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: a decision analysis. JAMA 2008, 300: 2497-2505.

4. Choi H, Carlino R, Heiman G, et al.: Evaluation of duration of epilepsy prior to temporal lobe epilepsy surgery during the past two decades. Epilepsy Res 2009, 86: 224-227.

5. Hakimi AS, Spanaki MV, Schuh LA, et al.: A survey of neurologists' views on epilepsy surgery and medically refractory epilepsy. Epi Behav 2008, 13: 96-101.

6. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al.: Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. Epilepsia. 2010 Jun; 51(6): 1069-77.

7. Sillanpaa M, Schmidt D: Delayed time to first remission identifies poor long-term drug response of childhood-onset epilepsy: a prospective population-based study. Epilepsy Behav 2009, 16: 507-511.

8. Rosati A, Aghakhani Y, Bernasconi A, et al.: Intractable temporal lobe epilepsy with rare spikes is less severe than with frequent spikes. Neurology 2003, 60: 1290-1295.

9. Spooner CG, Berkovic SF, Mitchell LA, et al.: New-onset temporal lobe epilepsy in children: lesion on MRI predicts poor seizure outcome. Neurology 2006, 67: 2147-2153.

10. Lüders H (ed): Textbook of Epilepsy Surgery. London: Informa Healthcare; 2008

11. Wieser HG, ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy: ILAE commission report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Epilepsia 2004, 45: 695-714.

12. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. N Engl J Med 2001; 345: 311-318.

13. Engel J Jr., Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. Neurology 2003; 60: 538-547

14. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG. Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study. Neurology Sep 27 2005; 65(6): 912-8.

15. Elsharkawy AE, El-Ghandour NMF, Oppel F, Pannek H, Schulz R, Hoppe M, et al. Long-term outcome of lesional posterior cortical epilepsy surgery in adults. JNNP 2009; 80: 773-780.

16. Jeha LE, Najm I, Bingaman W, Dinner D, Widdess-Walsh P, Luders H. Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. Brain 2007 Feb; 130 (Pt2): 574-84.

17. Vickrey BG, Hays RD, Rausch R, et al. Outcomes in 248 patients who had diagnostic evaluations for epilepsy surgery. Lancet 1995; 346: 1445-1449.

# CONTINUUM: NO 2

## Non convulsive Status Epilepticus

*นพ. คณิตพงษ์ ปราบพาล*
*นพ. ชาครินทร์ ณ บางช้าง*

มีการกล่าวถึงภาวะชักชนิดต่อเนื่อง (status epilepticus) ไว้ตั้งแต่ปี คศ.1800 โดยในปีคศ.1945 Willian Lennox ได้บรรยายอาการชักชนิด absence status epilepticus และในเวลาต่อมา Gastaut ก็ได้บรรยายอาการชักชนิด complex partial status epilepticus ส่วนคำว่า non convulsive status epilepticus (NCSE) ได้ถูกกล่าวถึงโดย Niedermeyer และ Khalifeh เมื่อกว่า 50 ปีก่อน จากนั้น Treiman และคณะ (1984) ให้นิยามคำว่า "subtle status epilepticus" และ "overt status epilepticus" ซึ่งเป็นภาวะชักต่อเนื่องที่พบในผู้ป่วยที่มี advanced stage of difficult-to-treat convulsive SE ซึ่ง postictal coma ภายหลัง GTC ตามมาด้วย GTC ครั้งต่อไปซ้ำๆ หลายครั้ง จนในที่สุดผู้ป่วยก็เข้าสู่ระยะ "advanced stages of stuporous" และเกิดภาวะ "electromechanical dissociation" กล่าวคือผู้ป่วยไม่มีการกระตุก/เกร็งของกล้ามเนื้อ หรือมีเพียงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าสมองในรูปแบบของการชักซึ่งเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องและชัดเจน และในปี 2010 Trinka และคณะ ได้เสนอคำนิยามใหม่ของ nonconvulsive status epilepticus ที่เกิดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการสูญเสียความรู้สติอย่างรุนแรง (comatosed NCSE) ที่มีแนวทางการรักษาและการพยากรณ์โรคที่ต่างออกไป

Nonconvulsive status epilepticus เป็นอาการชักที่มีความหลากหลายทั้งการจัดประเภท สาเหตุ การวินิจฉัย การพยากรณ์โรครวมทั้งการรักษา ซึ่งแม้แต่คำนิยามของ nonconvulsive status epilepticus เองก็ยังมีความหลากหลายไม่ชัดเจนและยังไม่เป็นที่ตกลงว่าจะให้คำนิยามใดเป็นคำนิยามที่ยอมรับกันทั่วไป โดยใน ILAE seizures and epileptic syndromes classification ปี 1981 และ 1989 ก็ยังไม่มีการกล่าวถึงภาวะนี้ ในบทความนี้จะรวบรวมข้อมูลทั้งในด้านคำนิยาม ระบาดวิทยา การแบ่งประเภท กลไกการเกิดโรค การวินิจฉัย และการรักษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน

### คำนิยาม

ปัจจุบันยังไม่มีคำนิยามของ nonconvulsive status epilepticus อย่างเป็นทางการ และเป็นที่ยอมรับกันอย่างแพร่หลาย โดยทั่วไปแล้ว non convulsive status epilepticus หมายถึงภาวะชักต่อเนื่องที่ผู้ป่วยมีอาการเกร็ง/กระตุกของกล้ามเนื้อเพียงเล็กน้อยไม่เด่นชัด หรือไม่มีเลย และพบมีคลื่นไฟฟ้าสมองในรูปแบบของการชัก Shorvon และคณะได้ให้คำนิยามไว้ดังนี้ "*a range of conditions in which electrographic seizure activity is prolonged and results in nonconvulsive clinical symptoms*" อาการของ NCSE มีได้หลากหลายตั้งแต่การเปลี่ยนแปลงของการรู้สติจนถึงการสูญเสียความรู้สติอย่างรุนแรง การเปลี่ยนแปลงของพฤติกรรม การกระตุกเล็กน้อยของแขน ขา และใบหน้า เป็นต้น การตรวจคลื่นสมอง (EEG) มีความสำคัญในการวินิจฉัย NCSE อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มี criteria ของลักษณะ EEG ในการวินิจฉัย NCSE ที่ชัดเจน

### ระบาดวิทยา

จากการที่ยังไม่มีคำนิยามที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวาง ดังนั้นเป็นการยากที่จะศึกษาถึงระบาดวิทยาที่ชัดเจน เนื่องจากแต่ละการศึกษามีการให้คำนิยามที่แตกต่างกันประกอบกับความหลากหลายของชนิดของ non convulsive status epilepticus จากการศึกษาผู้ป่วยใน ICU พบอุบัติการณ์ได้แตกต่างกันตั้งแต่ 0.5 ถึง 50% ขึ้นกับกลุ่มประชากร ทำให้เกิด "selection bias" มีวิธีการตรวจด้วย EEG ที่เป็นแบบครั้งคราวหรือการบันทึกแบบต่อเนื่องไม่เหมือนกัน อย่างไรก็ตามส่วนใหญ่มักจะพบในผู้สูงอายุโดยเฉพาะที่อายุมากกว่า 60 ปี มากกว่าเด็ก

การชักชนิด absence status epilepticus ในผู้ใหญ่เกิดได้ประมาณ 1-6% ของการชักชนิด status epilepticus ทั้งหมด และในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการสับสนแบบเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน จะพบ absence status epilepticus (late onset de novo) ได้ประมาณ 10% ของผู้ป่วยทั้งหมด ส่วนการชักชนิด complex partial status epilepticus พบได้ประมาณ 16-43% ของการชักชนิด status epilepticus ทุกชนิด

### การจัดแบ่งประเภท

การชักแบบ status epilepticus แบ่งออกเป็นกลุ่มใหญ่ๆ 2 กลุ่มได้แก่

1. *Convulsive status epilepticus*
2. *Non convulsive status epilepticus*

2.1 focal status epilepticus
- : simple partial status epilepticus
- : complex partial status epilepticus
- : subtle status epilepticus

2.2 generalized status epilepticus
- : typical absence status epilepticus
- : atypical absence status epilepticus
- : late onset absence status epilepticus

#### *Absence status epilepticus*

สามารถพบได้ทั้งในผู้ป่วยที่เป็น idiopathic epilepsy เช่น ในผู้ป่วย childhood absence epilepsy หรือ juvenile absence epilepsy ซึ่งอาจจะถูกกระตุ้นโดยยากันชักกลุ่ม phenytoin หรือ carbamazepine การมีไข้ การมีรอบเดือน เป็นต้น อาการแสดงได้แก่การสูญเสียความรู้สึกตัว ผู้ป่วยบางรายยังสามารถที่จะดื่มกินต่อไปได้แม้ขณะเกิดอาการชัก หรือสามารถตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยความเจ็บปวดได้ และบางครั้งสามารถที่จะตอบคำถามง่ายๆ ได้ ระยะเวลาที่เกิดขึ้นไม่แน่นอน อาจใช้เวลาหลายนาที จนถึงวันหรือสัปดาห์ ผู้ป่วยบางรายอาจจะมีอาการชักชนิด generalized tonic clonic ตามมาได้ ผู้ป่วยที่เป็น late onset de novo status epilepticus สามารถพบได้ในกรณีที่เคยเป็น idiopathic generalized epilepsy ที่หายมาเป็นเวลานาน บางรายอาจจะหายไปนานถึง 20 ปีแล้วค่อยมาเกิด absence status epilepticus หรืออาจจะเกิดโดยไม่มีการชักมาก่อนเลยก็ได้ บางรายอาจจะมีอาการหลงลืม หรือมีอาการสับสนเป็นเวลานานเหมือนเป็นผู้ป่วยจิตเวช อาการมักถูกกระตุ้นโดยการได้รับยากลุ่ม psychotropic หรือการหยุดยากลุ่ม benzodiazepine อย่างกระทันหัน

### *Simple partial status epilepticus*

อาการชักชนิดนี้มีความหลากหลายของอาการและอาการแสดง เนื่องจากขึ้นกับตำแหน่งในสมองที่เกิดกระแสไฟฟ้าลมชัก และบางครั้งจะยากในการวินิจฉัยเพราะเป็นอาการที่ไม่จำเพาะและผู้ป่วยจะไม่มีการสูญเสียความรู้สึกตัว (อาการชักชนิด epilepsia partialis continua จะเป็นการชักที่แยกออกจากการชักชนิด nonconvulsive status epilepticus ดังนั้นจึงไม่อยู่ในบทความนี้)

### *Complex partial status epilepticus*

### *Subtle status epilepticus*

การชักชนิดนี้ได้ถูกนิยามขึ้นโดย Treiman และคณะซึ่งเป็นการชักที่เกิดตามหลังจาก convulsive status epilepticus ที่ไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการรักษาที่ไม่ถูกต้อง เมื่ออาการกระตุกทั้งตัวเป็นมากขึ้นและนานขึ้นอาการกระตุกนั้นจะหายไปจนมีอาการแสดงเพียงเล็กน้อยเท่านั้น เช่น อาจจะมีมุมปากกระตุก กล้ามเนื้อบนใบหน้ากระตุก นิ้วบางนิ้วกระตุกเท่านั้น

## สาเหตุ

สาเหตุของการชักมีหลายชนิด มีความแตกต่างกันในช่วงอายุและภูมิประเทศที่ทำการศึกษา

***ตารางที่ 1*** แสดงภาวะผิดปกติทางเมตตาบอลิกและโรคทางกายอื่นๆ ที่ทำให้เกิดการชักแบบ nonconvulsive status epilepticus

**Metabolic disorder**
- Hypoglycemia
- Hyperglycemia
- Hypocalcemia
- Hyponatremia
- Hepatic encephalopathy
- Uremia
- Hypertensive encephalopathy
- Hashimoto's encephalopathy
- Acute porphyria
- Alcohol withdrawal
- MELAS
- Serotonin syndrome
- Neuroleptic malignant syndrome

**Malignancy**
- Primary or secondary brain tumor
- Paraneoplastic syndrome

**Infections**
- Meningitis/encephalitis (bacterial/fungal/viral)
- Sepsis

**Drugs**
- Cephalosporins
- Imipenem
- Meropenem
- Isoniazid
- Gatifloxacin
- Ofloxacin
- Psychotropic drugs
- Olanzapine
- Clozaril
- Lithium
- Tricyclic antidepressants

**Immunosuppressants**
- Cyclosporin
- Tacrolimus

**Chemotherapeutic agents**
- Ifosfamide

**Illicit drugs**
- Cocaine
- Amphetamines
- Heroin
- Phencyclidine

**Toxin**
- Carbon monoxide

ที่มา Maganti R, Gerber P, Drees C, Chung S. Nonconvulsive status epilepticus. Epilepsy Behav 2008; 12: 572-86.

## รูปแบบของคลื่นไฟฟ้าสมอง

ลักษณะของคลื่นสมองที่พบใน NCSE มีได้หลากหลายเช่น typical/atypical generalized spike-waves, periodic spikes, triphasic waves with or without spikes, generalized or lateralized periodic or rhythmic activities เป็นต้น โดยมีลักษณะที่สำคัญของคลื่นสมองในขณะชัก (ictal EEG) คือมี "evolution pattern"

### ❶ *Periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs)*

PLEDs มีลักษณะ periodic spike and wave หรือ sharp and slow wave complexes มีความถี่ประมาณ 1-2 Hz มักจะพบในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพในสมองอย่างเฉียบพลัน เช่น โรคหลอดเลือดสมอง การติดเชื้อในสมอง หรือมีการเปลี่ยนแปลงของสารสื่อประสาทสมองเช่น การหยุดแอลกอฮอล์อย่างกระทันหัน การได้รับยาเกินขนาดหรือการเกิดภาวะ nonketotic hyperglycemia ซึ่งในภาวะดังกล่าว PLEDs มักจะหายไปในระยะเวลาวันถึงสัปดาห์ อย่างไรก็ตามมีบางรายที่ยังคงอยู่นานกว่านั้นได้อุบัติการณ์ของการชักที่พบใน acute PLEDs พบได้ประมาณ 58-100% ส่วนใหญ่เกิดการชักแบบเฉพาะที่ ในขณะนี้ยังเป็นข้อถกเถียงกันอยู่ว่า PLEDs จัดเป็นคลื่นไฟฟ้าสมองในขณะชัก (ictal EEG) หรือไม่

### ❷ *Bilaterally independent periodic lateralized epileptiform discharges (BIPLEDs)*

ยังมีการศึกษาถึงสาเหตุที่ทำให้เกิด BIPLEDs น้อยและการศึกษาถึงความสำคัญของ BIPLEDs ก็ยิ่งมีน้อยมาก Paz และ Brenner ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยที่มี anoxic encephalopathy ติดเชื้อในสมองและผู้ป่วยที่เป็นลมชักมาก่อน ที่พบ BIPLEDs มักมีอาการที่โคม่า อัตราการเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่พบ PLEDs และสัมพันธ์กับการชักได้สูงถึง 78%

### ❸ *Generalized periodic epileptiform discharges (GPEDs)*

ในปัจจุบันมีข้อมูลเกี่ยวกับ GPEDs น้อยและไม่จำเพาะเจาะจงกับโรคใดยกเว้นในโรค subacute sclerosing panencephalitis (SSPE), Creutzfeldt-Jakob disease และสมองขาดออกซิเจน

### 4 *Stimulus induced rhythmic, periodic, or ictal discharges (SIRPIDs)*

SIRPIDs เป็นลักษณะคลื่นไฟฟ้าสมองที่เพิ่งจะมีการกล่าวถึงกันมาไม่นาน โดยมีการบรรยายไว้ว่า “periodic, rhythmic or ictal-appearing discharges consistently induced by alerting stimuli” จากการศึกษาผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติ 150 รายพบว่ามี SIRIPDs ถึง 22% และลักษณะของคลื่นไฟฟ้าจะเป็นแบบ GPEDs, PLEDs และ BIPLEDs ถึง 64% และในจำนวนนั้นมีลักษณะของคลื่นไฟฟ้าที่มี “evolution pattern” ซึ่งเข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัยคลื่นไฟฟ้าลมชัก (ictal EEG) อีก 42% จะพบลักษณะ frontal rhythmic delta activity นอกจากนั้นพบว่า 52% ของผู้ป่วยจะมีมากกว่า 1 ลักษณะของคลื่นไฟฟ้าสมองมี 52% ของผู้ป่วยที่มี SIRPIDs จะมีอาการชักแสดงออกมาให้เห็น ที่สำคัญคือถ้าพบว่ามี SIRPIDs ที่เป็นแบบเฉพาะที่หรือมี “evolution pattern” จะสัมพันธ์กับการที่มีการชักแบบ status epilepticus

### 5 *Triphasic waves (TWs)*

TWs เป็นลักษณะคลื่นไฟฟ้าสมองแบบ initial small negative phase, a larger positive phase (มักจะมีขนาดใหญ่ที่สุด) ตามด้วย final negative phase โดยมีระยะเวลาที่เกิดคลื่นประมาณ 0.25-0.5 วินาที และเมื่อดูใน longitudinal bipolar montage จะเห็นว่ามี phase lag ไม่ว่าจะทางด้านหน้าไปทางด้านหลังหรือทางด้านหลังไปทางด้านหน้า โดยแต่ละคลื่นจะมาเป็นแบบ “periodic หรือ “quasi-periodic” ทุก 0.5-1 วินาที TWs พบใน metabolic encephalopathy บางครั้งแยกกันยากกับคลื่นไฟฟ้าลมชักของ nonconvulsive status epilepticus โดยทั้งคลื่นไฟฟ้าลมชักที่พบใน nonconvulsive status epilepticus หรือ TWs จะหายไปในกรณีที่ฉีดยา benzodiazepine เข้าทางหลอดเลือดดำ มีการศึกษาลักษณะบางลักษณะของ TWs ที่อาจจะช่วยบอกว่าเป็นคลื่นไฟฟ้าลมชักเช่นการเกิดเฉพาะที่หรือ asymmetry หรือกรณีที่พบใน SIRPID อย่างไรก็ตามยังไม่เป็นที่ยอมรับอย่างกว้างขวาง

## การพยากรณ์โรค

การศึกษาทางด้านการพยากรณ์โรคค่อนข้างยากเนื่องจากอาจจะมีการปะปนผลจากการชักที่เกิดขึ้นมาก่อน ผลแทรกซ้อนจากการชักและจากการรักษา โดยทั่วไปพบว่าการชักที่เกิดในผู้ป่วยที่เป็น “pre-existing epilepsy” มักจะมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าจากสาเหตุของโรคทางระบบอื่นๆ ของร่างกาย (systemic disease) หรือเกิดจากโรคที่เกิดกับระบบประสาทส่วนกลางอย่างทันทีทันใด (acute neurological disease)

จากการศึกษาในลิงบาบูนโดยการฉีด bicuculline ทำให้เกิด status epilepticus พบว่าเกิดการทำลายเซลล์ประสาทที่ hippocampus cerebellum และ neocortex แต่เมื่อทำให้กล้ามเนื้อของลิงไม่กระตุกพบว่า จะลดความรุนแรงและจำนวนเซลล์ประสาทที่เสียหายลงได้ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองโดยกระตุ้นให้เกิด nonconvulsive status epilepticus โดยใช้ pilocarpine ทำให้เกิดการสูญเสียเซลล์ประสาทที่ motor cortex และติดตามอาการไปนาน 2 เดือนพบว่าสัตว์ดังกล่าวจะมีอาการผิดปกติทั้งทางด้านพฤติกรรมและมีกล้ามเนื้ออ่อนแรง

อย่างไรก็ตามมีรายงานส่วนใหญ่ที่สรุปว่าผู้ป่วยที่เป็น “pre-existing epilepsy” ทั้งแบบ idiopathic epilepsy หรือ de novo late onset absence status แล้วเกิดการชักแบบ nonconvulsive status epilepticus ชนิด absence status epilepticus หรือ complex partial status epilepticus มักจะมีการพยากรณ์ที่ดีมากและเมื่อทดสอบด้วย neuropsychological แล้วพบว่าได้คะแนนในทางที่ดี แต่ในการชักแบบ subtle status epilepticus พบว่ามีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาและมีอัตราการเสียชีวิตสูง

โดยสรุปพบว่าการชักชนิด nonconvulsive status epilepticus ยกเว้น subtle status epilepticus มักมีการพยากรณ์โรคที่ดี แต่อย่างไรก็ตามขึ้นกับผลแทรกซ้อนจากการชักและสาเหตุของการชักมากกว่า

## การรักษา

การรักษาการชักแบบ nonconvulsive status epileptic ขึ้นกับชนิดของการชัก พึงระลึกว่าการชักชนิด nonconvulsive status epilepticus ยกเว้นการชักชนิด subtle status epilepticus มักจะมีการพยากรณ์โรคที่ดี ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยง aggressive treatment และหลีกเลี่ยงการให้ยากันชักที่มีผลข้างเคียงที่รุนแรงที่มีผลต่อการทำงานของหัวใจหรือมีผลกดการหายใจหรือความดันโลหิต

### *Typical absence status epilepticus*

เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานว่าการเกิดชักชนิดนี้ทำให้เกิดการสูญเสียเซลล์ประสาท ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้รักษาแบบ “aggressive” หรือใช้ยาที่มีผลแทรกซ้อนมากเกินไป การรักษาสามารถให้ได้ทั้งในรูปแบบยากินหรือแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่มีการชักแบบนี้มักจะตอบสนองดีต่อยา กลุ่ม benzodiazepine แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ถ้ายังคงมีการชักอาจจะให้ยาซ้ำได้ด้วยขนาดเดิม ยังไม่มีหลักฐานว่ายากันชักในกลุ่ม benzodiazepine ตัวใดดีกว่ากัน นอกจากนั้นยา valproate ก็สามารถนำมาใช้ในการรักษา typical absence status epilepticus ได้ แต่การรักษาต้องไม่ให้ยา phenytoin หรือยา carbamazepine เพราะจะกระตุ้นให้เกิดการชักมากขึ้นได้ อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าการชักชนิดนี้สามารถที่จะหยุดเองได้เช่นเดียวกัน

### *Atypical absence status epilepticus*

การชักชนิดนี้มักเกิดในผู้ป่วยที่มีประวัติการชักอยู่แล้วเช่น Lennox-Gastaut syndrome ซึ่งการชักที่พบมักจะมีการดื้อต่อการรักษา โดยเฉพาะต่อยากลุ่ม benzodiazepine และพึงระวังว่ายากลุ่มนี้จะกระตุ้นอาการชักชนิด tonic status epilepticus จึงอาจจะให้ valproate รูปแบบกินหรือรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ยาอื่นที่จะใช้ได้คือ levetiracetam, topiramate และ lamotrigine

### *Simple and complex partial status epilepticus*

ยังไม่มีหลักฐานยืนยันว่าการรักษาแบบ “aggressive” จะทำให้การพยากรณ์โรคดีขึ้นเนื่องจากการพยากรณ์โรคขึ้นกับสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการชักมากกว่า ดังนั้นให้ระวังการใช้ยากันชักที่มีผลแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น การเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ หรือ กดการหายใจ มีการศึกษาโดย Litt และคณะพบว่าการรักษา complex status epilepticus ในผู้สูงอายุทำให้ผู้ป่วยมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยากันชัก การตอบสนองต่อการรักษาขึ้นกับสาเหตุ โดยส่วนใหญ่พบว่าการชักที่เกิดในผู้ป่วยที่มีการชักอยู่แล้ว เช่น ผู้ป่วย temporal lobe epilepsy หรือ frontal lobe epilepsy ที่มีการชักแบบ partial status epilepticus มักหยุดเองหรือตอบสนองต่อการให้ยาในกลุ่ม benzodiazepine ในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ นอกจากนั้นยา valproate ก็สามารถให้ได้เช่นเดียวกัน เนื่องจากมีผลแทรกซ้อนน้อย ผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการชักมาก่อนมักตอบสนองต่อยากันชักไม่ดีนักต่อ benzodiazepine อาจจะต้องใช้ยา valproate นอกจากนั้นยังมีรายงานว่าการใช้ยา topiramate หรือยากลุ่ม levetiracetam ได้ผลดี การใช้ยากลุ่มที่มีอาการข้างเคียงมากควรระมัดระวังเป็นพิเศษโดยเฉพาะยากลุ่ม anesthesia หรือ phenobarbital

*Subtle status epilepticus*

การชักชนิดนี้เป็นการชักที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี เนื่องจากมักจะเกิดหลังจาก convulsive status epileptic ที่ไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการรักษาที่ไม่ถูกต้อง

### *Nonconvulsive status epilepticus ที่เกิดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการสูญเสียความรู้สติอย่างรุนแรง (comatosed NCSE)*

ความก้าวหน้าของวิทยาการทางการแพทย์ในปัจจุบันในการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองทั้งที่เป็น conventional EEG, long-term video-EEG monitoring และ cEEG มีผลให้การวินิจฉัยภาวะ NCSE มีมากขึ้นโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤต (ICU) ที่มีการสูญเสียความรู้สติอย่างรุนแรง (comatosed patients) โดยในบางรายงานการวิจัยผู้ป่วยกลุ่มนี้พบอุบัติการณ์ได้ถึง ร้อยละ 50 โดยมีลักษณะของคลื่นชักได้หลายรูปแบบ ทั้ง generalized epileptiform discharges (continuous generalized spiking, periodic spiking, burst suppression, bilateral triphasic waves) และ lateralized epielptiform abnormalities (continuous focal spiking, PLEDs, Bi-PLEDs, unilateral burst suppression, unilateral triphasic waves) Trinka และคณะ (Epilepsia, 2010) ได้กล่าวถึง ภาวะ NCSE ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่าน่าจะมีการพยากรณ์โรคและการรักษาที่ต่างจากภาวะ NCSE อื่นๆ และตั้งคำถามถึงประโยชน์ในการรักษาภาวะนี้ด้วยยากันชักเนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่มากและดีพอที่จะบ่งชี้ว่าคลื่นสมองที่มีรูปแบบของการชัก (ictal EEG) ในผู้ป่วยที่มีการสูญเสียความรู้สติอย่างรุนแรงเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมีการรับรู้สติที่ลดลงหรือจริงๆ แล้วเป็นแค่เพียงปรากฏการณ์ที่เกิดร่วมกับโรคของสมองที่มีความรุนแรงและเป็นเพียงอาการที่พบในสมองที่กำลังจะตาย (end stage of dying brain) ถ้าเป็นกรณีหลังการให้ยากันชักก็จะไม่เกิดประโยชน์ต่อคนไข้และอาจจะก่อให้เกิดโทษจากผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นจากยา แต่ถ้าเป็นกรณีแรก คือคลื่นสมองที่มีรูปแบบของการชัก (electrographic seizures) เป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมีการรับรู้สติที่ลดลงหรืออย่างน้อยที่สุดก็มีผลซ้ำเติมสมองที่มีพยาธิสภาพรุนแรงอยู่แล้วให้แย่ลงก็ควรพิจารณาให้การรักษาด้วยยากันชัก

โดยในขณะนี้ยังไม่มีการวิจัยเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่รับการรักษากับไม่ได้รับการรักษาด้วยยากันชักว่ามี outcome ที่แตกต่างกันอย่างไร อย่างไรก็ตามยากันชักที่มีในปัจจุบันมีผลในการกดอาการชัก (antiseizure) แต่ผลในการรักษา “คลื่นชัก (electrographic seizures)” ยังไม่เด่นชัด โดยส่วนใหญ่แล้วยากันชักที่ให้มักมีผลในการลดคลื่นชัก (epileptiform EEG) เพียงชั่วคราว และไม่ช่วยให้อาการทางคลินิคของผู้ป่วยดีขึ้น จากการศึกษาของ Drislane & Schomer ในปี 1994 ในผู้ป่วยที่มี comatosed NCSE พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 2 ใน 33 ราย ที่อาการดีขึ้นจากการให้ยากันชัก เนื่องจากยังไม่มีข้อตกลงที่ชัดเจนถึงแนวทางการรักษาดังกล่าวข้างต้น จึงควรหลีกเลี่ยง aggressive treatment และหลีกเลี่ยงการให้ยากันชักที่มีผลข้างเคียงที่รุนแรงที่มีผลต่อการทำงานของหัวใจหรือมีผลกดการหายใจหรือความดันโลหิตเช่น anesthesic agent หรือ Phenobarbital

กล่าวโดยสรุปคือ ภาวะ NCSE ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการสูญเสียความรู้สติอย่างรุนแรง (comatosed patients) มีความแตกต่างจากผู้ป่วย NCSE กลุ่มอื่นทั้งด้านการพยากรณ์โรคและการรักษา โดยมักจะมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (ยกเว้นกลุ่มที่มีสาเหตุจากสารพิษ) และขึ้นกับสาเหตุของการสูญเสียความรู้สติเป็นหลัก และไม่พบลักษณะเฉพาะของคลื่นสมองที่สามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยภาวะนี้และใช้แยกจาก NCSE ในผู้ป่วยกลุ่มอื่น หรือใช้ในการพยากรณ์โรคได้ และในขณะนี้ก็ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอถึงบทบาทและประโยชน์ของการรักษา electrographic SE ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วยยากันชัก

# CONTINUUM: NO 3

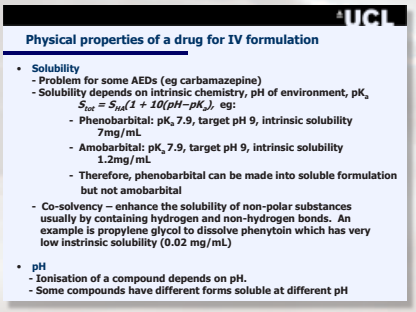
## สรุปการบรรยายของวิทยากรรับเชิญ Professor Simon Shorvon จาก UCL Institute of Neurology, London UK ในการประชุมประจำปีครั้งที่ 14 ของสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย ในช่วง luncheon symposium เรื่อง IV formulations of antiepileptic drugs

***พ.ญ. กมรวรรณ กตัญญูวงศ์***

การบรรยายจะแบ่งออกเป็น 2 ส่วนคือ เภสัชวิทยาของยากันชักชนิดฉีดเข้าเส้น (pharmacological and pharmacokinetic aspects) และข้อบ่งชี้ของการให้ยากันชักชนิดฉีดเข้าเส้น

โรคลมชักโดยส่วนใหญ่มักจะรักษาโดยใช้ยากันชักในรูปแบบของยารับประทาน ส่วนการที่จะใช้ยาในรูปแบบของการฉีดเข้าเส้นจะต้องมีข้อบ่งชี้พิเศษ ลักษณะเฉพาะตัวบางอย่างของยาจะเป็นตัวกำหนดว่ายากันชักชนิดนั้นจะมีคุณสมบัติเหมาะสมที่จะผลิตเป็นยากันชักแบบฉีดเข้าเส้นได้หรือไม่ การผลิตยากันชักในรูปแบบยาฉีดนั้นจะมีขั้นตอนการผลิตรวมทั้งผลข้างเคียงที่แตกต่างจากยาในรูปแบบรับประทาน แต่ถ้าหากพิจารณาขนาดของยาในแบบรับประทานและในแบบฉีดในขนาดที่เท่ากันในส่วนของ pharmacodynamic properties เช่น efficacy ของยาจะไม่แตกต่างกันเท่าไร

ส่วนสำคัญที่จำเป็นต่อการผลิตยากันชักในรูปแบบยาฉีดคือ solubility ของยา ยากันชักส่วนใหญ่มักจะขาดคุณสมบัติข้อนี้ เช่นยา carbamazepine เป็นยากันชักที่ดีแต่ไม่สามารถที่จะผลิตในรูปแบบฉีดได้ ความสามารถในการละลายของยายังเป็นผลมาจากค่า pK, pH และ intrinsic solubility ของยาด้วย ยากันชักบางชนิดสามารถทำให้ละลายได้ดีขึ้นด้วยตัวทำละลาย บางชนิดเช่น phenytoin จะสามารถละลายได้ดีขึ้นเมื่อใช้ตัวทำละลาย propylene glycol แต่ส่วนประกอบของตัวทำละลายที่เป็นสารเคมีมักจะทำให้เกิดผลข้างเคียง นอกจากนี้ความเป็นกรดหรือด่างจะมีความสำคัญต่อการละลายของสารบางประเภท เช่นยาในกลุ่ม barbiturate นั้นจะละลายที่ค่า pH ที่แตกต่างกัน *(slide 1)*




midazolam เป็นยากันชักตัวเดียวในกลุ่ม benzodiazepine ที่มีคุณสมบัติพิเศษซึ่งสามารถที่จะผลิตขึ้นมาใช้ทั้งในรูปแบบฉีดเข้าเส้น ฉีดเข้ากล้าม และหยดผ่านเยื่อบุจมูกหรือเยื่อบุช่องปาก ในช่วงแรกด้วยคุณสมบัติที่สามารถละลายได้ในน้ำจะทำให้สามารถดูดซึมผ่านเยื่อบุจมูกหรือจากการฉีดผ่านเข้าเส้น จากนั้นเมื่อตัวยาผ่านร่างกายที่มีค่า pH ที่ต่างกันไปตัวยาจะมีการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบทำให้ยามีคุณสมบัติที่จะละลายได้ในไขมันทำให้สามารถผ่าน blood brain barrier เข้าไปออกฤทธิ์ในสมองได้

ส่วนที่สำคัญอีกอย่างของ pharmacokinetics ของยากันชักในรูปแบบฉีดคือเรื่องการสะสมของยา (drug accumulation) ยาบางตัวที่มีคุณสมบัติละลายในไขมันและมีค่าครึ่งชีวิตที่นาน (เช่นยาในกลุ่ม barbiturate ยกเว้นยา midazolam) หากมีการให้ยาแบบฉีดเข้าเส้นโดยยานั้นมีคุณสมบัติดังที่กล่าวมานี้อย่างต่อเนื่องจะเกิดปัญหา tissue accumulation ตามมาได้ โดยเมื่อฉีดยาเข้าเส้นอย่างต่อเนื่องระดับยาในกระแสเลือดจะลดลงช้ากว่าการลดลงในอัตราของการใช้ยาแบบฉีดเพียงครั้งเดียวทำให้เกิดปัญหาที่เกี่ยวข้องกับระบบหายใจได้ ยาบางชนิด เช่นยา chlormetiazole ซึ่งสามารถใช้รักษา status epilepticus ได้ในอดีตจำต้องเลิกใช้ไปเนื่องจากการสะสมของยาที่มากเกินไป ยา pentobarbital เป็นยาอีกตัวที่ต้องมีการระมัดระวังในการใช้เมื่อมีการใช้ในรูปแบบฉีดอย่างต่อเนื่อง

speed of action ของยากันชักในรูปแบบฉีดนั้นก็มีความสำคัญ หากเป็นยาที่มีคุณสมบัติละลายในไขมันเช่น ยา diazepam การฉีดยาด้วยอัตราที่เร็วกว่า 5 mg/min อาจจะทำให้เกิดปัญหาเกี่ยวกับระบบหายใจได้เพราะยาจะสามารถผ่านเข้าสู่เข้าสมองได้เร็วกว่านำไปสู่การกดการหายใจตามมา ยา lorazepam จะไม่มีคุณสมบัติดังกล่าวข้างต้นดังนั้นอัตราเร็วของการฉีด lorazepam จึงไม่ค่อยมีปัญหามากนัก

### *Indications ของการให้ยากันชักในรูปแบบฉีดได้แก่*

❶ *ใช้เพื่อรักษาในกรณีฉุกเฉินของอาการชักที่นานหรือเกิดขึ้นซ้ำ* ซึ่งยาส่วนใหญ่ที่ให้คือยา benzodiazepine ในรูปแบบฉีด

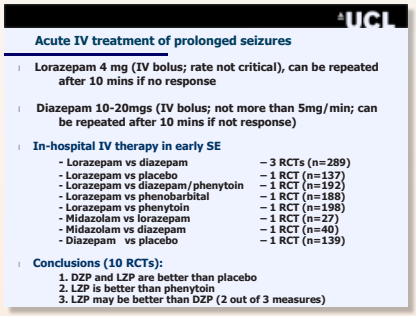
❷ *ใช้รักษา status epilepticus (SE)* ซึ่งมักจะใช้เป็นตามลำดับขั้น โดยเริ่มด้วยยา benzodiazepine หากไม่ได้ผลก็จะเลือกใช้ยา phenytoin, phenobarbital, valproate, levetiracetam และหากยังคุมชักไม่ได้ก็จะใช้ยาในกลุ่ม anesthetic drugs

❸ *ใช้เมื่อจะต้องหยุดยาในรูปแบบรับประทานชั่วคราว* ซึ่งก็มักจะเลือกใช้เป็นยาฉีดชนิดเดียวกันกับยาชนิดรับประทานที่จะต้องหยุดไปเช่น valproate, levetiracetam, lacosamide, phenytoin, phenobarbital

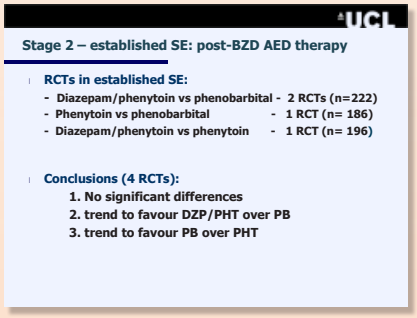
ซึ่งถ้าหากมีการใช้ยาในข้อบ่งชี้ที่ 3 มักจะถูกต้องตามการจดทะเบียน (licensed indications) แต่หากมีการใช้ในข้อบ่งชี้ที่ 2 จะพบว่ายาส่วนใหญ่ยกเว้นเพียงยา phenobarbital และ phenytoin นอกนั้นจะเป็นการใช้ยาในแบบ off-label use

ในการรักษาอาการชักนั้นต้องทราบว่าหากการชักเกิดขึ้นในช่วงเวลาอันสั้น การชักนั้นจะไม่มีผลกระทบต่อสมอง ดังนั้นไม่จำเป็นที่ต้องให้ยากันชักในรูปแบบฉีดเพื่อหยุดชักในคนไข้กลุ่มนี้ ส่วนการให้ยากันชักในรูปแบบฉีดเพื่อป้องกันการชักซ้ำ (prophylaxis) นั้นสามารถให้ได้ในกรณีที่คาดว่าจะมี repetitive seizures หรือ cluster seizures เกิดขึ้นติดๆ กับการชักในครั้งแรก ในขณะที่หากมีอาการชักที่เกิดขึ้นนานมากกว่า 5 นาที ผู้ป่วยจะมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิด SE ได้และภาวะเช่นนี้จะทำให้เกิดผลต่อระบบสมองตามมาจึงควรใช้ยากันชักในรูปแบบฉีด เมื่อใดก็ตามที่ให้ยากันชักในรูปแบบฉีดจะต้องมีการเฝ้าติดตามจนกว่าผู้ป่วยจะกลับสู่ภาวะปกติเพื่อป้องกันผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้

onset of action ของยากันชักเป็นสิ่งที่สำคัญ ยากันชักในรูปแบบรับประทานหรือแบบฉีดเข้ากล้ามมักจะออกฤทธิ์ช้าจึงสมควรเปลี่ยนมาเป็นแบบฉีดเข้าเส้นหากจำเป็นที่จะต้องใช้รักษา repetitive seizures เพราะยากันชักแบบฉีดจะมี rapid onset of action ที่เร็วกว่ายาในรูปแบบอื่น

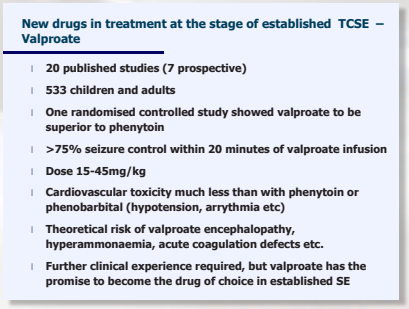



มีข้อมูลการรักษาช่วง prolonged seizures หรือ early SE *(slide 2)* พบว่าการใช้ lorazepam ฉีดในขนาด 4 mg ในคนไข้ผู้ใหญ่นั้นให้ผลดีและสามารถให้ซ้ำได้ใน 10 นาทีถ้าไม่มีการตอบสนอง และสามารถใช้ diazepam ฉีดในขนาด 10-20mg ในคนไข้ผู้ใหญ่ด้วยอัตราเร็วไม่เกิน 5 mg/min หากไม่พบการตอบสนองสามารถให้ยาซ้ำได้ใน 10 นาที มีหลายการศึกษาที่ทำ RCTs เปรียบเทียบการให้ยากันชักในช่วง early SE ในผู้ป่วย ในโรงพยาบาล ผลสรุปพบว่า diazepam และ lorazepam นั้นมีผลดีกว่า placebo อย่างแน่นอน นอกจากนั้นยังพบว่า lorazepam นั้นออกฤทธิ์ดีกว่า phenytoin และอาจดีกว่า diazepam ในบาง RCTs

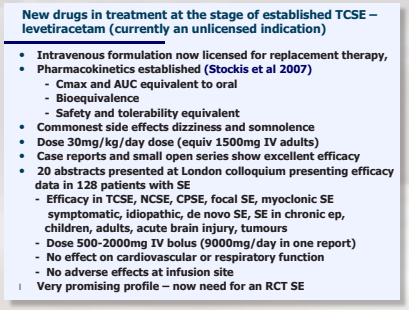



มีการศึกษาแบบ RCTs เช่นกัน *(slide 3)* ใน stage ของ established SE ซึ่งเป็น stage ที่เกิดขึ้นหลังจากการฉีด benzodiazepine แล้วและยังไม่สามารถคุมอาการชักได้ แม้จำนวนของ RCTs จะน้อยแต่ได้ผลสรุปว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการที่จะให้ยาแบบที่1 (DZP+PHT) vs PB หรือแบบที่ 2 (PHT vs PB) หรือแบบที่ 3 (DZP+PHT vs PHT) นอกจากนี้ข้อมูลยังพบว่าการให้ยา DZP+PHT ร่วมกันจะดีกว่าให้เฉพาะ PB และ ยา PB อย่างเดียวอาจให้ผลเหนือกว่าให้ PHT อย่างเดียว (การบรรยายในช่วงนี้ผู้บรรยายได้เสนอข้อมูลที่เหมือนกับการบรรยายในหัวข้อแรก)

ในระยะหลังได้มีการใช้ยากันชักในรูปแบบฉีดในการรักษา SE นอกเหนือไปจากยากลุ่มเก่าที่เคยใช้ เช่น มีการเริ่มใช้ valproate ในรูปแบบฉีด *(slide 4)* การรวบรวมข้อมูลพบว่าแม้มีกว่า 20 บทความที่ตีพิมพ์แต่มีเพียงหนึ่งบทความการวิจัยที่มีการศึกษาแบบ RCT ซึ่งการศึกษานี้พบว่า valproate ในรูปแบบฉีดให้ผลดีกว่า phenytoin ในแบบฉีด ข้อมูลโดยรวมพบว่าส่วนใหญ่ของการชักจะควบคุมได้ใน 20 นาทีของ valproate แบบฉีดที่ขนาดของ 15-45 mg/kg ข้อดีของการให้ valproate นี้พบว่าผลข้างเคียงในแง่ cardiovascular toxicity น้อยกว่า phenytoin และ phenobarbital หากต้องระวังภาวะ hyperammonemia, valproate encephalopathy หรือ acute coagulation defect ในผู้ป่วยบางกลุ่มที่สงสัย mitochondrial disease หรือ Kreb's cycle enzyme defect (OTC deficiency) ข้อดีอีกอย่างคือ valproate ในรูปแบบฉีดและรูปแบบรับประทานมี pharmacokinetic parameters ที่เหมือนกัน ขณะนี้ยา valproate ก็ยังเป็นการใช้แบบ off-label indication




ยากันชักตัวใหม่อีกตัวในรูปแบบยาฉีดที่สามารถใช้รักษา established TCSE คือยา levetaracetam ซึ่งยังถือเป็น unlicensed indication (แต่เป็น licensed สำหรับ replacement therapy) *(slide 5)* ยากันชักแบบฉีด levetiracetam จะมี pharmacokinetic ที่เหมือนกับแบบรับประทานโดยผลข้างเคียงของยาที่พบบ่อยคือ dizziness และ somnolence โดยไม่มีผลต่อ cardiovascular หรือ respiratory functions ขนาดของยาที่ให้จะอยู่ที่ 30 mg/kg/day สามารถใช้ยา levetiracetam ในรูปแบบฉีดได้ในหลายกลุ่มย่อยของการชัก status epilepticus เช่นใช้ใน TCSE, NCSE, CPSE, focal SE, myoclonic status เป็นต้น ในการให้ levetiracetam ในรูปแบบยาฉีดเพื่อเป็น replacement therapy แทนยารับประทานนั้นพบว่า blood level และผลข้างเคียงของยาที่ให้ใน 2 รูปแบบไม่มีความแตกต่างกัน จึงมีข้อแนะนำในการให้ยานี้ในรูปแบบยาฉีดโดยให้ในขนาดเท่ากับยารับประทานเดิม โดยใช้วิธี infusion เป็นเวลา 15 นาทีสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยารูปแบบรับประทานได้




มีบทความทางการแพทย์จาก Depositario-Cabacar et al ที่ศึกษาคนไข้ย้อนหลังโดยพิจารณาการใช้ยา levetiracetam เพื่อรักษาอาการ acute exacerbation of seizure ในผู้ป่วยเด็กจำนวน 9 คน โดยการศึกษานี้พบว่ามีการให้ยา levetiracetam ในขนาดสูงมากที่ประมาณ 150 mg/kg/day จะสามารถหยุดอาการ acute exacerbation of seizure ได้ โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็เคยใช้ยา levetiracetam ที่ขนาดต่ำมาก่อนและคนไข้กลุ่มนี้ก็ไม่พบผลข้างเคียงของการใช้ยาในขนาดสูง

โดยสรุปลักษณะทางเภสัชวิทยาของยากันชักแบบฉีดเข้าเส้นที่สำคัญคือคุณสมบัติ solubility และค่าความเป็นกรดด่าง นอกจากนั้นในส่วนของ pharmacokinetic ที่สำคัญของยาในรูปแบบฉีดคือ rate of action และ risk of accumulation

ผู้บรรยายให้ความสำคัญว่ายากันชักตัวใหม่ๆ ในรูปแบบยาฉีดนั้นยังเป็น off-label use แต่อย่างไรก็ตามก็เริ่มมีข้อมูลที่มีการศึกษาและได้รับการตีพิมพ์มากขึ้นในยากลุ่มนี้

# CONTINUUM: NO 4

## สรุปการบรรยายของวิทยากรรับเชิญ Professor Simon Shorvon จาก UCL Institute of Neurology, London UK ในการประชุมประจำปีครั้งที่ 14 ของสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย เรื่อง Pathophysiology, causes and treatment of tonic-clonic status epilepticus in adults

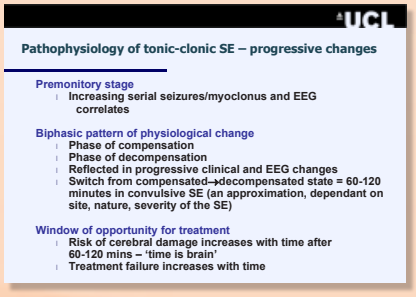
*พ.ญ. กมรวรรณ กตัญญูวงศ์*

### *Tonic clonic status epilepticus (TCSE)*

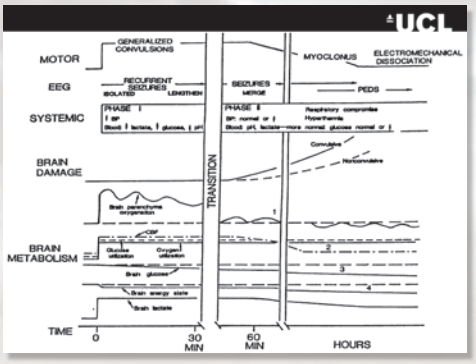
มี incidence ที่พบมากขึ้นประมาณ 18-36 ราย/ประชากร 100,000 รายต่อปี ซึ่ง SE จะพบได้สูงในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยที่มีปัญหาการเรียน ผู้ป่วยที่มีรอยโรคในสมองโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่สมองส่วนหน้า พบว่า 65% ของคนไข้ SE จะไม่มีประวัติโรคลมชักนำมาก่อนแต่กลับพบ SE ร่วมไปกับปัญหาอื่นๆ เช่น vascular, trauma, infection หรือ metabolic causes ส่วนในคนไข้ที่มีประวัติโรคลมชักอยู่ก่อนแล้ว TCSE ก็เกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น จากการลดยาหรือหยุดยากันชัก มีการเจ็บป่วยอื่นร่วม มีปัญหาด้าน metabolic หรือมีการดำเนินของโรคลมชักหรือโรคอื่นๆ ที่มากขึ้น หากพิจารณาในเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคลมชักอยู่ก่อนในผู้ป่วยผู้ใหญ่จะพบ SE ได้ประมาณ 5% และในผู้ป่วยเด็กจะพบ SE ได้ 10-25% อัตราตายอยู่ที่ 10-20%

### *Pathophysiology of TCSE (slide 1,2)*

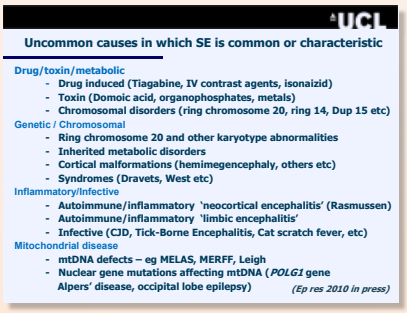
ผู้บรรยายกล่าวแยกเป็น 2 ช่วง คือ ใน premonitory stage และช่วงที่มีการเปลี่ยนแปลงในระบบต่างๆ ที่เรียกว่า biphasic pattern of physiologic change พบว่าในช่วงของ premonitory stage ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการชักกลับเป็นซ้ำหรือมีชักแบบ myoclonic ที่เป็นมากขึ้น ในระยะนี้มักมีการเปลี่ยนแปลงให้เห็นจากคลื่นไฟฟ้าสมอง ถ้าหากเริ่มรักษาตั้งแต่ระยะนี้จะดีกว่ารักษาในเวลาที่นานออกไป ส่วนในระยะถัดไปคือการเปลี่ยนแปลงของระบบต่างๆ ของร่างกายซึ่งจะเริ่มจากช่วง compensation ไปจนถึง decompensation



ใช้เวลาโดยประมาณ 60-120 นาทีเท่านั้น โดยขึ้นกับชนิดและความรุนแรงของ SE สมองจะยิ่งมีโอกาสถูกทำลายได้มาก หากพ้นช่วงเวลานี้ไป เวลาดังกล่าวนี้จึงถือเป็น time of brain ขณะที่มี SE นั้นจะมีภาวะของการเคลื่อนที่ของ calcium เข้าเซลหรือ calcium influx ซึ่งจะทำให้เกิด excitotoxic cell death ขึ้นได้ นอกจากนั้นไม่ว่าจะเป็นช่วง early หรือ late phase ของ SE จะพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของ gene expression ซึ่งจะทำให้มีการตอบสนองต่อการรักษาเปลี่ยนแปลงไป ได้ร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงของ GABAa receptors นอกจากนั้นในแง่ของ histology จะพบว่ามี synaptic reorganization มี sprouting ของ mossy fiber รวมทั้งอาจมี neurogenesis เกิดขึ้น มีการศึกษาเก็บข้อมูลสาเหตุของ SE ในหลายๆ ที่เช่น จาก Rochester USA, Switzerland, Bologna Italy โดยส่วนใหญ่จะพบว่าสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจาก acute symptomatic cause มากกว่า remote symptomatic และ idiopathic causes ส่วนการเก็บข้อมูลของผู้บรรยายเองก็พบลักษณะที่คล้ายคลึงกันคือ SE นั้นเกิดร่วมกับการเจ็บป่วยอื่นๆ และสามารถพบเป็น presenting symptom ได้ถึง 59%



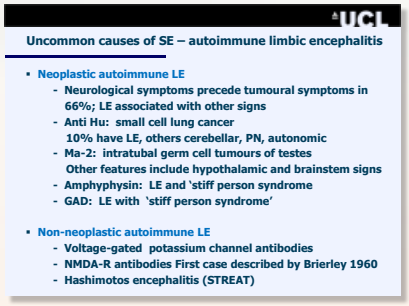

***ตัวอย่างสำหรับ uncommon causes แต่สามารถพบ SE ได้บ่อย ได้แก่*** *(slide 3)*




❶ Drug, toxin, metabolic causes ซึ่งยาที่สามารถทำให้เกิด SE ได้แก่ Tiagabine, isoniazid, IV contrast agents, theophylline, antidepressants เป็นต้น สำหรับยา tiagabine นั้นมีรายงานว่าสามารถพบ nonconvulsive status epilepticus ได้มากกว่ายาตัวอื่นๆ แต่กลไกที่ทำให้เกิด SE นั้นยังไม่ชัดเจนว่าจะเป็นจาก toxic encephalopathy หรือ GABA-ergic effect ส่วน toxin จากสารจำพวก organophosphates หรือสารโลหะทำให้เกิด SE ได้เช่นกัน

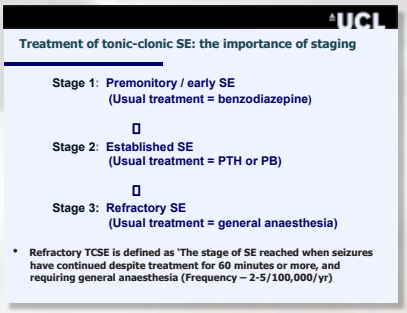
❷ ปัญหา chromosome หรือ genetic disorders บางอย่างอาจต้องเฝ้ามองหาเช่น ring chromosome 20 ในโรคนี้ผู้ป่วยจะมีโรคลมชักร่วมกับมีปัญหาด้าน behavior หรือ mild learning disability อยู่ก่อน ลักษณะของอาการชักที่จะเป็น SE นั้นอาจจะพบ prolonged confusional states with or without automatism ลักษณะของ EEG จะพบ long trains of theta activity โดยไม่พบ clinical abnormalities อื่น สำหรับ syndromes อื่นที่สามารถพบ SE โดย SE อาจเป็น character ของ syndromes นั้นได้ เช่น Dravets syndrome, West syndrome

❸ Inflammatory หรือ autoimmune ภาวะ SE จากโรค Rassmussen encephalitis ถือว่าเกิดจาก inflammatory cause ได้ ส่วนในกลุ่ม autoimmune limbic encephalitis นั้นในปีค.ศ. 1960 ได้มีรายงานผู้ป่วยเป็นครั้งแรกโดย Brierley และถัดมาในปีค.ศ. 1966 มีรายงานพบ thyroid microsomal antibody ในผู้ป่วยโรค Hashimoto's encephalitis หลังจากปี 1980 เป็นต้นไปจะมีรายงานของ antibodies อีกหลายตัว ที่เป็นทั้ง intracellular (เช่น GAD, CRMP-5, Ma-2, Hu/ANNA-1) และ extracellular antibodies (เช่น VGKA, NMDA-R) สำหรับอาการของผู้ป่วยที่เป็น autoimmune limbic encephalitis นั้นจะพบอาการของ subacute encephalopathy โดยมี memory disturbance และมี behavioural problems ไม่ว่าจะเป็น personality change หรือ psychiatric disorder อาการชักโดยส่วนใหญ่มักจะเป็น SE หากทำ MRI brain จะพบ high T2 signal ที่ hippocampus การตรวจ CSF ในบางครั้งอาจจะมี oligoclonal bands ได้ การรักษาจะตอบสนองดีหรือไม่ขึ้นอยู่กับ underlying cause ซึ่งในโรคกลุ่มนี้อาจแบ่งได้เป็น neoplastic หรือ non-neoplastic autoimmune limbic encephalitis *(slide 4)* ซึ่งในกลุ่ม neoplastic ตัว antibody ที่พบมักจะเป็นกลุ่ม intracellular antibodies และประมาณ 66% จะตรวจพบอาการทางระบบประสาทก่อนที่จะมีอาการของ tumor ส่วนกลุ่มที่เป็น non-neoplastic ส่วนใหญ่จะพบ extracellular antibodies ผู้บรรยายได้ยกตัวอย่างของผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่เป็น Hashimoto's encephalitis ซึ่งมีอาการ SE ตามด้วยอาการ psychosis, seizure, behavior change ตรวจพบมี cerebellar และ brain stem signs ในผู้ป่วยรายนี้มี high titers ของ thyroid microsomal antibodies ผู้ป่วยตอบสนองต่อการให้ IVIG และ steroids รวมถึงภายหลังให้การรักษาด้วย rituximab ในผู้ป่วยตัวอย่างรายดังกล่าวยังต้องมีการรักษาต่อเนื่องและได้รับ immunotherapy เป็นระยะและอยู่ในภาวะ asymptomatic ผู้ป่วยอื่นๆ ที่ผู้บรรยายยกตัวอย่างได้แก่ผู้ป่วย limbic encephalitis with voltage gated potassium channel antibodies ซึ่งในโรคนี้มีรายงานครั้งแรกในปีค.ศ. 2001 โดยผู้ป่วยอาจจะมีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางในตำแหน่งอื่นนอกจากความผิดปกติที่ limbic areas ในบางรายงานทางการแพทย์อาจจะพบ oligoclonal band ใน CSF ได้หรืออาจตรวจพบอาการ neuromyotonia ส่วนการรักษาถ้าเป็นในสถาบันของผู้บรรยายจะมีการใช้ steroids, IVIG, plasma exchange, azathioprine, rituximab ตัวอย่างอื่นๆ ของผู้ป่วยของ limbic encephalitis ที่สามารถมี SE ได้แก่ ผู้ป่วยที่มี NMDA-R antibodies โดยเริ่มมีรายงานในผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่อปีค.ศ.2007 โดย Dalmau et al ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเป็นเพศหญิง มีการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วของอาการ psychosis, delusion, amnesia, seizures, stupor หรือ coma อาการแสดงของผู้ป่วยอาจจะต้องเฝ้าระวัง paraneoplastic syndromes แม้บางคนอาจไม่สามารถจะหา tumor ได้ก็ตาม (โดยเฉพาะผู้ป่วยชาย) ในปีค.ศ.2008 Dalmau et al ได้รายงาน case series คนไข้ 100 คน โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ 59% ตรวจพบเจอ tumor ได้โดยพบ ovarian teratoma ได้มากสุด ในรายงานทางการแพทย์ชิ้นนี้พบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิต 25% และรอดชีวิต 75% โดยผู้ป่วยที่รอดชีวิตอาจมีปัญหา mild neurological deficit

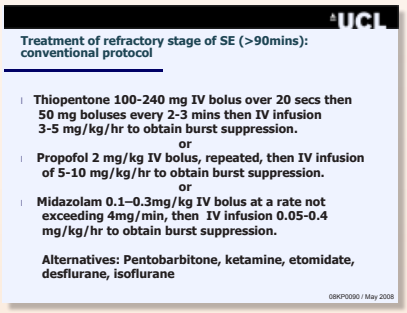



❹ Mitochondrial diseases ไม่ว่าจะเป็น defect ที่ mtDNA เช่นในโรค MELAS, MERRF, MNGIE สามารถพบ SE ได้ หรือ nuclear gene mutation affecting mtDNA เช่น POLG1 mutations ก็สามารถพบ SE ได้เช่นกัน สำหรับ POLG1 mutations สามารถพบ spectrum ของโรคได้หลายรูปแบบเช่น occipital lobe epilepsy ชนิดที่เป็น adult onset ซึ่งมีรายงานครั้งแรกในปีค.ศ. 2008 โดยผู้ป่วยจะมี CPSE, GTCSE แต่ไม่พบ EPC เมื่อมีอาการแสดงของ SE แล้วผู้ป่วยมักอยู่ในช่วง terminal event การเลือกใช้ยากันชักในกลุ่มนี้ต้องระวังเพราะ valproate สามารถทำให้เกิดภาวะตับวายได้ นอกจากนั้น spectrum ของ POLG1 mutation ยังสามารถพบได้ใน Alper's disease ซึ่งมีรายงาน case พบว่าผู้ป่วยมีปัญหาเรื่อง GI disturbance ก่อนโดยที่มีผล LFT ที่ปกติ ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดและพบ duodenal obstruction ภายหลังการผ่าตัดพบมี GTSE และภายหลังพบ EPC ทำ MRI brain พบมีความผิดปกติที่ occipital lobe ผู้ป่วยรายนี้เสียชีวิตใน 6 เดือนถัดมา

### ขั้นตอนในการรักษา SE




ผู้บรรยายได้กล่าวถึงการรักษา SE ซึ่งจะมี 3 stage *(slide 5)* โดยทั่วไป ใน stage 1 premonitory หรือ early SE นั้นจะใช้ยากลุ่ม benzodiazepine เมื่อถึง establishes SE จะใช้ phenytoin หรือ phenobarbital ส่วนเมื่อเป็น refractory SE นั้น การรักษาส่วนใหญ่ก็จะใช้ยาในกลุ่ม anesthetic drugs สำหรับการรักษานอกโรงพยาบาลในกรณีที่มีชักนั้น ส่วนใหญ่แนะนำให้ใช้ buccal หรือ intranasal midazolam ซึ่งยาตัวนี้มีสามารถดูดซึมเข้าร่างกายได้อย่างรวดเร็วจากคุณสมบัติ water soluble และยังสามารถผ่านเข้าสมองได้อย่างเร็วเช่นกันเมื่อยาสามารถเปลี่ยนคุณสมบัติเป็น lipid soluble มีรายงานทางการแพทย์ในปีค.ศ. 1999 ตีพิมพ์ในวารสาร Lancet เป็นการศึกษาแบบ RCT เปรียบเทียบระหว่างการใช้ buccal midazolam กับ rectal diazepam ในผู้ป่วยเด็กที่ชักต่อเนื่องนานกว่า 5 นาที พบว่า midazolam สามารถหยุดชักได้ 75% ในขณะที่ diazepam สามารถทำให้หยุดชักได้ 53% นอกจากนั้นในปีค.ศ.2005 มีรายงานจาก McIntyre et al ที่ตีพิมพ์ผลการศึกษาแบบ multicenter RCT ในการให้ buccal midazolam และ rectal diazepam ในขนาด 0.5 mg/kg ในการชักจำนวน 219 ครั้ง ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีทั้งที่เป็น acute seizures และ SE ที่ไปที่แผนกฉุกเฉิน โดยเฉลี่ยใช้เวลาที่ 30-47 นาทีก่อนเริ่มการรักษา โดยจำนวนนี้มี 31% ที่ได้รับการรักษาเบื้องต้นก่อนถึงโรงพยาบาล การศึกษานี้มีข้อสรุปว่า buccal midazolam นั้นได้ผลดีกว่า rectal diazepam สำหรับ stage 2 ที่เป็น established SE และเป็น stage ที่เป็น post benzodiazepine therapy พบว่ามีผู้ทำการศึกษาวิจัยแบบ RCT ที่ไม่มากนัก โดยมี 2 การศึกษาแบบ RCTs ที่ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ diazepam ร่วมกับ phenytoin กับการให้ phenobarbital อย่างเดียว และมีเพียงหนึ่งงานวิจัยแบบ RCT ที่เปรียบเทียบผลระหว่างการให้ phenytoin และ phenobarbital และอีกหนึ่งงานวิจัยแบบ RCT ที่ศึกษาการให้ diazepam ร่วมกับ phenytoin กับการให้ phenytoin อย่างเดียว สำหรับข้อสรุปจากการศึกษาแบบ RCTs ใน stage 2 ดังกล่าวข้างต้นนี้พบว่าไม่มีข้อแตกต่างกันในทางสถิติ แต่พบว่าการให้ diazepam ร่วมกับ phenytoin นั้นดีกว่าการให้ phenobarbital อย่างเดียว และดูเหมือนถ้าเปรียบเทียบระหว่างการให้ phenobarbital หรือ phenytoin จะพบว่ายาตัวแรกอาจจะมีข้อดีกว่า ผู้บรรยายกล่าวถึงยา phenytoin และยา phenobarbital ว่าเป็นยาที่เป็น licensed medications สำหรับ SE แต่ยาทั้งสองทำให้เกิดปัญหาทั้ง cardiovascular และ cerebral depression ได้ทั้งคู่ นอกจากนั้นยังมี interaction กับยาตัวอื่นๆ ได้อีก ปัจจุบันมียาตัวอื่นที่สามารถใช้ใน stage 2 นี้แต่ยังเป็น unlicensed alternatives medications ได้แก่ยา valproate และ levetiracetam โดยยาทั้ง 2 ตัวมีข้อมูลทางการแพทย์ที่เป็น open case series ขนาดใหญ่และมีหนึ่งการศึกษาแบบ RCT เปรียบเทียบระหว่าง valproate กับ phenytoin ซึ่งข้อมูลการศึกษาที่กล่าวเบื้องต้นพบว่ายาสามารถควบคุมการชักได้ไม่ต่างจากยารุ่นเก่าและยังไม่พบปัญหาเกี่ยวกับ cardiovascular toxicity, hypotension นอกเหนือจากนั้นยา levetiracetam ยังไม่พบ enzyme induction effect หรือ drug interactions กับยาตัวอื่นๆ สำหรับใน stage 3 ซึ่งเป็น stage of refractory SE นั้นพบว่ายังไม่มีการศึกษาแบบ RCT มีเพียงหนึ่งการศึกษาที่เป็น retrospective open comparative study เท่านั้น มี meta-analysis จากการรวบรวมข้อมูลของ Classen et al ในปีค.ศ.2002 พบว่าอัตราตายของผู้ป่วยจะสูงมากหากเกิด refractory SE แล้ว, แม้ผู้ป่วยจะได้ยา pentobarbital หรือ propofol อัตราตายก็ยังจะสูงเช่นกัน breakthrough seizures และ withdrawal seizures นั้นสามารถเกิดขึ้นได้และจะพบในกลุ่มที่ได้ midazolam มากกว่าได้ยากันชักอื่น สำหรับภาวะ hypotension นั้นจะพบได้บ่อยในกลุ่มที่ได้รับ pentobarbital สำหรับขนาดของยาที่ให้ใน stage 3 refractory SE นั้นเป็นดังรายละเอียดใน slide ที่ 6




### สาเหตุที่การรักษาภาวะ SE แล้วไม่ประสบผลสำเร็จอาจเกิดได้จาก

1. การให้ยากันชักที่ไม่เพียงพอในช่วงที่มีชักแรกๆ
2. ไม่มีการให้ maintenance dose ของยากันชัก
3. มีปัญหาอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น hypoxia, hypotension, cardio-respiratory failure, metabolic disturbance
4. ไม่หาสาเหตุหรือไม่สามารถรักษาสาเหตุพื้นฐานที่ทำให้ผู้ป่วยชักได้
5. เกิด medication complications ตามมา
6. วินิจฉัยผิด

# Reviewed article

## Non-convulsive Status Epilepticus

น.พ. คณิตพงษ์ ปราบพาล

สวัสดีปีใหม่ครับ ใน epilepsy digest ฉบับนี้มี Theme เกี่ยวกับ nonconvulsive status epilepticus ใน 1 ปีที่ผ่านมา (27 มค.2553 ถึง 27 มค. 2554) โดยผมได้ค้นจากฐานข้อมูล pubmed โดยใช้คำตามดัชนีเป็น status epilepticus จำกัดเฉพาะภาษาอังกฤษ จากนั้นได้มีการอ่านบทคัดย่อแล้วเลือกเอาเฉพาะที่เกี่ยวกับ nonconvulsive status epilepticus ผลการค้นได้จำนวน article ทั้งหมด 6 article โดยแบ่งเป็น review article 2 article และ original 4 article

**Original article**

มี 3 ใน 4 ของ original article เป็นการศึกษาโดยการตรวจเพื่อวินิจฉัย nonconvulsive status epilepticus ส่วนการศึกษาที่ 4 เป็นการศึกษาการใช้ยากันชักตัวใหม่ในการรักษา nonconvulsive status epilepticus ซึ่งทั้งหมดจะบรรยายไว้โดยย่อดังต่อไปนี้

1. *Continuous video-EEG monitoring increases detection rate of nonconvulsive status epileptics in the ICU*
   *โดย stutter et al. Epilepsia in press.*

เนื่องจาก status epilepticus เป็นภาวะที่พบได้บ่อยใน ICU จากงานวิจัยของผู้วิจัยที่ผ่านมาพบว่าประมาณ 82% ของผู้ป่วยที่เป็น status epilepticus ที่ admit ICU เป็น nonconvulsive status epilepticus จากสมมุติฐานว่าการใช้ Continuous Video-EEG monitoring อาจจะสามารถเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัย nonconvulsive status epilpticus งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแบบ retrospective โดยค้นข้อมูล EEG report ของผู้ป่วยทั้งหมด 537 คนที่สงสัยว่าเป็น status epilepticus โดยแบ่งออกเป็น 3 ช่วงเวลา ช่วงระยะเวลาละ 9 เดือนแบ่งเป็นทั้งหมด 3 กลุ่มโดย 2 กลุ่มแรกเป็นกลุ่มที่วินิจฉัย nonconvulsive status epilepticus ก่อนใช้วิธีการตรวจแบบ Continuous Video-EEG monitoring กลุ่มที่ 3 เป็นกลุ่มที่ใช้วิธีการตรวจแบบ Continuous Video-EEG monitoring จากการศึกษาพบว่าอัตราการตรวจพบ nonconvulsive status epilepticus สูงขึ้นหลังจากการใช้ Continuous Video-EEG monitoring แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการวินิจฉัย nonconvulsive status epilepticus ต่อเดือน ระหว่างกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 แต่จะมีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ 3 และกลุ่มที่ 2 ระหว่างกลุ่มที่ 3 และกลุ่มที่ 1 ระหว่างกลุ่มที่ 3 กับกลุ่มที่ 1 กับกลุ่มที่ 2 รวมกัน โดยสรุปพบว่า การใช้ Continuous Video-EEG monitoring จะช่วยในการวินิจฉัย nonconvulsive status epilepticus

❷ ***Used of EEG monitoring and management of non-convulsive seizures in critically ill patients: a survey of neurologists.***
*โดย Abend NS et al. Neurocrit Care 2010: 12; 382-9.*

เป็นการศึกษาการใช้ Continuous EEG (cEEG) ของแพทย์ในการดูแลผู้ป่วยในปัจจุบัน โดยสำรวจแพทย์ทางระบบประสาทที่เป็นสมาชิกของ American Epilepsy Society, American Clinical Neurophysiology Society และ Child Neurology Society ผ่านทาง email โดยการทำแบบสอบถามทาง online ใช้เวลาประมาณ 10-15 นาที มีจำนวนแพทย์ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 330 คนพบว่า 83% ของแพทย์มีการใช้ Continuous EEG monitoring อย่างน้อย 1 ครั้งต่อเดือนและ 86% มีการดูแลผู้ป่วย convulsive status epilepticus อย่างน้อย 5 ครั้งต่อปี มีการใช้ cEEG ในผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านความรู้สึกที่ลดลง 69% แต่ถ้าผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการชักมาก่อนจะมีการใช้ cEEG ถึง 89% แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมี abnormal eye movement จะใช้ถึง 85% ส่วนใหญ่จะใช้เวลาประมาณ 24 ชั่วโมง ในกรณีที่พบว่าเป็น nonconvulsive seizure หรือ nonconvulsive status epilepticus แพทย์มักให้ยากันชักเป็น phenytoin/fosphenytoin, lorazepam หรือ levetiracetam ในกรณีที่เป็น nonconvulsive seizure มักจะใช้ยา levetiracetam มากกว่ากลุ่ม nonconvulsive status epilepticus

❸ ***Nonconvulsive status epilepticus in palliative care patients***
*โดย Lorenzl S et al. J Pain Symptom Manage 2010; 40: 460-465.*

เป็นการศึกษาในสถานที่ที่เป็น paliative care center ใน Munich University Hospital ในปีคศ. 2007 เพื่อหาความชุกของ nonconvulsive status epilepticus ในผู้ป่วยที่เป็น delirium หรือผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระดับความรู้สึกตัวโดยไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดและการดำเนินโรคหลังจากการรักษา จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 290 คนมี 49 คนที่ระดับความรู้สึกตัวลดลง ในจำนวนนั้นมี 22 คนที่แสดงอาการและอาการแสดงที่สงสัย nonconvulsive status epilepticus และพบว่าผู้ป่วย 15 คนจาก 22 คนมี EEG ที่แสดง epileptiform discharges มีผู้ป่วย 9 ใน 15 คนที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากันชักและมีสามารถที่จะสื่อสารก่อนที่จะเสียชีวิตจากโรคที่เป็นอยู่เดิม จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่เป็นโรคในระยะสุดท้ายที่มีปัญหาของระดับความรู้สึกตัวที่ผิดปกติ สาเหตุหนึ่งคือ nonconvulsive status epilepticus การรักษาที่เหมาะสมสามารถที่จะทำให้ผู้ป่วยกลับมาติดต่อสื่อสารกับบุคคลรอบข้างได้ระยะหนึ่ง

❹ ***Efficacy and safety of intravenous lacosamide in refractory nonconvulsive status epilepticus***
*โดย Mayer KML et al. Acta Neurol Scand 2011; 123: 142-6.*

ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 4 คน โดยใช้ยา lacosamide ที่เพิ่งได้รับการยอมรับในการรักษาแบบ adjunctive สำหรับผู้ป่วยที่ชักชนิด partial ในผู้ใหญ่ซึ่งมีทั้งในรูปแบบยาฉีดและยาเม็ด การศึกษามีจุดมุ่งหมายเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในการรักษาผู้ป่วย nonconvulsive status epilepticus ที่ไม่ตอบสนองต่อยากันชักมาตรฐาน เช่น lorazepam หรือ fosphenytoin พบว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากันชักมาตรฐานสามารถที่จะตอบสนองต่อยา lacosamide ได้โดยไม่มีผลแทรกซ้อนต่อยา อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการศึกษาในผู้ป่วยที่จำนวนมากกว่านี้และเป็นการศึกษาชนิด prospective

## Review article

มีทั้งหมด 2 บทความดังนี้

❶ ***Nonconvulsive status epilepticus and coma***
*โดย Bauer G และ Trinka E ลงใน Epilepsia 2010;51:177-90*

โดยมีการกล่าวถึงคำนิยามต่างๆ ของคำ loss of consciousness และ coma ซึ่งนำมาสัมพันธ์กับอาการของชัก นอกจากนั้นยังได้กล่าวถึงคำนิยามของ continuous seizure types, convulsion, convulsive, nonconvulsive, subclinical, electrographic seizures

นอกจากนั้นยังได้บรรยายถึงลักษณะที่สำคัญตามหัวข้อต่อไปนี้

- *Coma with generalized epileptiform discharges (COMA-GED)*
- *Coma with lateralized epileptiform discharges (COMA-LED)*
- *Prognosis and treatment of coma with generalized or lateralized epileptiform discharges*
- *Conclusion and proposal for a pragmatic classification*

❷ ***Nonconvulsive status epilepticus and the postictal state***
*โดย Shorvon S และ Trinka E ลงใน Epilepsy Behav 2010;19:172-5*

มีเนื้อหาโดยสรุปดังนี้

อาการของ postictal เกิดจาก inhibitory system ที่แตกต่างจากการเกิด ictal activity การแบ่งแยกระหว่างอาการของ ictal และ postictal ไม่สามารถที่จะแยกได้ชัดเจนจากการเฝ้าสังเกตุอย่างเดียวแม้กระทั่งการใช้ EEG ในการช่วยแยกแยะ postictal และ ictal behavioral phenomena ในบทความนี้ได้มีการแบ่งการบรรยายหัวข้อที่น่าสนใจดังนี้

- *Elementary ictal hallucinatory states recorded during stereo-EEG during and after seizures*
- *Prolonged postictal confusional states*
- *Prolonged postictal psychosis states*
- *Epileptic and other encephalopathies*
- *Coma with or without clinical signs of nonconvulsive status epilepticus*

จากที่อ่าน review artical ทั้งสองเป็นบทความที่น่าสนใจมากและเป็นบทความที่ใหม่ล่าสุด ถ้าผู้สนใจท่านใดไม่สามารถหาบทความฉบับเต็มได้สามารถติดต่อมาได้ครับที่ e-mail: pkanitpo@medicine.psu.ac.th พบกันใหม่ฉบับหน้าครับ

EPILEPSY DIGEST
An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand
*January-April, 2011*

สนับสนุนการจัดพิมพ์โดย
sanofi aventis
Because health matters
TH.VPA.11.03.(01)

## รายนามคณะบรรณาธิการ
## Epilepsy Digest

**บรรณาธิการ**

นพ.ชาครินทร์ ณ บางช้าง

**ผู้ช่วยบรรณาธิการ**

นพ.สุรชัย ลิขสิทธิ์วัฒนกุล

**คณะบรรณาธิการ**

นพ. รังสรรค์ ชัยเสวิกุล
พญ. กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์
พันเอก นพ. โยธิน ชินวลัญช์
นพ. ทายาท ดีสุดจิต
นพ. ธนินทร์ อัศววิเชียรจินดา
พญ. อาภาศรี ลุสวัสดิ์
นพ. คณิตพงษ์ ปราบพาล
นพ. สมศักดิ์ เทียมเท่า

*January-April, 2011*

EPILEPSY DIGEST
An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย: อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 7 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ ห้วยขวาง บางกะปิ กรุงเทพฯ 10320
โทรศัพท์/แฟกซ์ (662) 716-5994 E-mail: e.s.t.07@hotmail.com, c_nabangchang@yahoo.com www.thaineuro.org

* กรณีหากไม่มีผู้รับ กรุณาส่งกลับ บริษัท ซาโนฟี่-อเวนติส (ประเทศไทย) จำกัด 87/2 อาคารซีอาร์ซีทาวเวอร์ ชั้น 24 ออลซีซั่นส์เพลส ถนนวิทยุ แขวงลุมพินี เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

Eisai Human Health Care Company
JANSSEN-CILAG
NOVARTIS NEUROSCIENCE
Pfizer
sanofi aventis Because health matters
gsk GlaxoSmithKline