



EPILEPSY DIGEST

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

"Many faces of epilepsy"

CONTENTS

บรรณาธิการแถลง

1

Epilepsy Highlight: No. 1

- Highlight in Epilepsy 2011

2

Epilepsy Highlight: No. 2

- IV Valproate in Status epilepticus

6

Epilepsy Highlight: No. 3

- Pitfall in Epilepsy Surgery

11

Epilepsy Highlight: No. 4

- Anti-epileptic drugs of 2nd generation

14

Epilepsy Highlight: No. 5

- Antiepileptic medication choice in the management of epilepsy

16

บรรณาธิการแถลง

EPILEPSY DIGEST ฉบับนี้ลงสรุปบทความจากการบรรยายวิชาการโดยวิทยากรจากต่างประเทศ 3 ท่านในงานประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมที่ผ่านมาใน Theme "The many faces of epilepsy" ซึ่งครอบคลุมความรู้ใหม่ๆ ที่ทันสมัยในหลายแง่มุมของวิทยาการด้านโรคลมชักและได้รับการตอบรับเป็นอย่างดี ซึ่งเห็นได้จากจำนวนผู้เข้าร่วมประชุมที่มีเป็นจำนวนมากตลอดการประชุมทั้ง 3 วัน โดยหัวข้อที่นำมาสรุปจะมีทั้งความรู้ในเชิงกว้างและเชิงลึกซึ่งน่าจะเป็นที่สนใจของท่านผู้อ่านในหลายๆ กลุ่มที่อาจจะไม่สามารถมาร่วมประชุมหรือเข้าฟังการประชุมไม่ได้ทั้งหมด บางบทความอาจจะยังไม่ใช่สิ่งที่คุ้นเคยและดูซับซ้อนสำหรับผู้่านบางท่านแต่ น่าจะได้รับความสนใจเป็นอย่างยิ่งสำหรับผู้่านหลายๆ ท่าน เนื่องจากมีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคลมชักมากขึ้นและมีสถาบันที่สามารถให้การรักษาโรคลมชักโดยการผ่าตัดมากขึ้น เช่นในหัวข้อ pitfall in epilepsy surgery ซึ่ง Dr. Tim Wehner ได้บรรยายและให้ตัวอย่างผู้ป่วยไว้อย่างน่าสนใจและอาจารย์ภาควิชาได้กรุณาสรุปการบรรยายไว้อย่างละเอียด ครอบคลุมและเข้าใจง่าย นอกจากนี้ยังมีบทความวิจัยที่น่าสนใจในช่วงปีที่ผ่านมาใน "Highlight in Epilepsy 2011" โดย อาจารย์คณิตพงษ์ ปราบพาล ซึ่งอาจารย์ได้ทุ่มเทเวลาและกำลังเป็นอย่างยิ่งเพื่อช่วย update งานวิจัยด้านโรคลมชักที่น่าสนใจลงในวารสารของเราอย่างต่อเนื่องเสมอมา

เนื่องจากจะมีการปรับเปลี่ยนคณะบรรณาธิการใหม่ในวารสารฉบับหน้าโดยมีอาจารย์กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์ เป็นบรรณาธิการ อาจารย์กมลวรรณ กตัญญูวงศ์ และ อาจารย์คณิตพงษ์ ปราบพาล เป็นรองบรรณาธิการ คณะบรรณาธิการชุดนี้ขอขอบคุณในความกรุณาของอาจารย์หลายๆ ท่านที่ช่วยสนับสนุนบทความทางวิชาการ เพื่อลงในวารสารอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอตลอดมา ทำให้ทางสมาคมสามารถออกวารสาร epilepsy digest เพื่อเป็นสื่อในการเผยแพร่ความรู้ด้านโรคลมชัก และการเผยแพร่ข่าวสารของทางสมาคมแก่แพทย์และผู้สนใจในวงกว้างได้อย่างต่อเนื่องจนถึงปัจจุบัน คณะบรรณาธิการขอขอบคุณอาจารย์ทุกท่านเป็นอย่างสูงมา ณ ที่นี้

คณะบรรณาธิการ

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

EPILEPSY HIGHLIGHT: NO. 1

Highlight in epilepsy 2011

..... น.พ. คณิตพงษ์ ปราบพาล

งานประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมโรคสมองซีกแห่งประเทศไทย ซึ่งจัดขึ้นที่โรงแรมสยามซิตี้ ระหว่างวันที่ 20-22 กรกฎาคม 2554 ได้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี โดยมีแพทย์และบุคลากรทางสาธารณสุขเข้าร่วมประชุมเป็นจำนวนมาก อย่างไรก็ตามมีแพทย์อีกจำนวนหนึ่งที่ไม่สามารถเข้าร่วมได้ ข้าพเจ้าซึ่งรับหน้าที่ในการบรรยายในหัวข้อ highlight in epilepsy 2011 จึงได้สรุปการบรรยายมาดังนี้ครับ

การเลือกหัวข้อการบรรยาย ข้าพเจ้าพยายามที่จะเลือกวารสารที่มีค่า impact factors ที่ขนาดสูงก่อน จากนั้นพยายามที่จะเลือกเอางานวิจัยที่เป็นของคนไทย โดยวารสารที่ลงเกี่ยวกับ epilepsy อย่างเดียวที่มีค่า IF สูงสุด ปีนี้คงเป็น Epilepsia โดยใน highlight ปี 2011 ผมแบ่งหัวข้อออกเป็น 6 หัวข้อได้แก่

- 1 consensus และ guideline โดยเฉพาะของ ILAE และ US
- 2 genetic and epilepsy ซึ่งมีหัวข้อที่น่าสนใจเกี่ยวข้องกับ HLA และการแพ้ยาและ gene ที่เป็น risk ในการเกิดโรคสมองซีก
- 3 refractory epilepsy เป็นงานวิจัยเกี่ยวกับ predictor สำหรับผู้ป่วยที่อาจจะต้องต่อยาเกินขนาดและการศึกษาแบบ systemic review และ meta-analysis ที่เกี่ยวกับ epilepsy surgery
- 4 new drug trial เกี่ยวกับยาใหม่ซึ่งได้รับการรับรองโดย US-FDA ในปี 2011 และนอกจากนั้นยังมีการศึกษา pharmacokinetics and clinical application ของผู้ป่วยเด็กในประเทศไทย
- 5 new device trial and diet therapy
- 6 topic review ที่น่าอ่านมากโดยเฉพาะ immunity and inflammation in epilepsy และ Beyond seizure: mechanism underlying epilepsy spectrum disorder โดยจะพยายามสรุปที่สำคัญดังนี้

Consensus และ guideline ในปีนี้ไม่มี guideline ใหม่ นอกจาก guideline ในการดูแลผู้ป่วย alcohol withdrawal ของ EFNS ซึ่งสามารถหาอ่านได้ที่ website ของ EFNS แต่ที่จะกล่าวถึงในที่นี้คือ consensus ของ ILAE ที่เกี่ยวกับ focal cortical dysplasia และ US เกี่ยวกับ infantile spasm

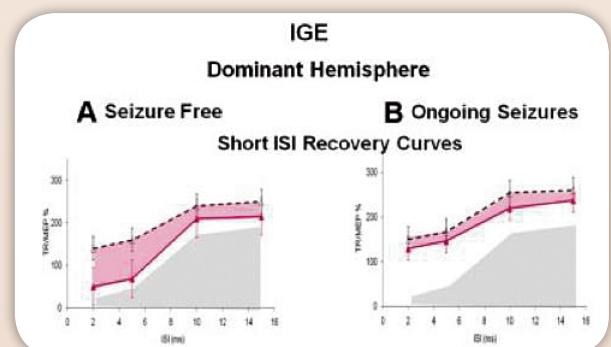
เรื่องแรกคือ The clinicopathological spectrum of focal cortical dysplasia: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission ซึ่งลงใน epilepsy 2011;52:158-74 เริ่มตั้งแต่มีการบรรยายถึง FCD โดย Taylor ในปี 1971 จากนั้นมีข้อมูลต่างๆ มากขึ้นเรื่อยๆ โดยเฉพาะทางด้าน pathology และ neuro-imaging จึงได้มีการรวบรวมข้อมูลและจัดเป็น international consensus classification จาก ILAE เป็นครั้งแรก เพื่อช่วยในการวินิจฉัยและการให้ presurgical counseling โดย classification นี้ มีความแตกต่างกับที่ Palmini ลงบทความไว้ใน Neurology ปี 2004 ซึ่งเดิมแบ่งออกเป็น 2 type โดยใน consensus นี้แบ่ง FCD ออกเป็น 3 type ใหญ่แต่มีข้อย่อยลงไปในแต่ละ type โดย type 1 เป็น malformation ที่มี abnormal cortical layer เดียวๆ โดยแบ่งเป็น type ย่อยอาศัยลักษณะการเรียงตัวของ cell ส่วน type 2 เป็น malformation ที่มีการ disrupted cortical lamination และมี specific cytologic abnormalities ได้แก่ dysmorphic neuron หรือ balloon cell ส่วน type 3 เป็น malformation ที่มี lamination abnormality ร่วมกับ epileptogenic lesion อื่น เช่น hippocampal sclerosis, tumor, vascular malformation หรือ lesion อื่นที่เกิดในวัยเด็ก เรื่องที่ 2 เป็น Special report เรื่อง Infantile spasm: A U.S. consensus report ลงใน Epilepsia 2010;51:2175-89. โดยเป็นการรายงานถึง consensus ของผู้เชี่ยวชาญด้าน infantile spasm ของ US โดยมีจุดประสงค์ ที่สำคัญได้แก่

- 1 review the current state of infantile spasm ด้าน pathophysiology ซึ่งมีหลาย model ทั้งด้าน immune activation model หรือ loss of interneuron model ใน ARX mouse หรือ model ของ TTX เพื่ออธิบายการเกิด desynchronization หรือ NMDA-CRH อธิบาย stress induced excitability เป็นต้น
- 2 assess scientific evidence ของการตรวจและรักษาในอดีตจนถึงปัจจุบันและมาวิเคราะห์เพื่อวางแนวทางในการวินิจฉัยและวินิจัยแยกโรค
- 3 ทบทวนการรักษา infantile spasm และมีการวาง timeline ของการรักษาและแนวทางในการปรับยา และเป้าหมายในการรักษา

Genetic in epilepsy ในปีนี้หัวข้อเกี่ยวกับ genetic ที่น่าสนใจ ได้แก่ HLA กับการแพ้ยา และ genetic กับการเกิดลมชัก โดยงานวิจัยเรื่องแรกในหัวข้อนี้คือ carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan ลงใน N Engl J Med 2011;364:1126-33. เป็นงานวิจัยที่เกี่ยวกับ HLA B*1502 โดยที่ผ่านมาเป็นงานวิจัยที่ทำการศึกษเกี่ยวกับ HLA-B*1502 กับการแพ้ยา carbamazepine เป็นแบบ retrospective โดยนำผู้ป่วยที่แพ้ยา CBZ มาเจาะตรวจ HLA-B*1502 แต่งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแบบ prospective โดยรวบรวมเอาผู้ป่วยที่เป็นชาวฮั่นเท่านั้นที่จะต้องให้ยา CBZ จากโรคต่างๆ มา screen HLA-B*1502 ก่อนที่จะพิจารณาให้ยา ในช่วงกค. 2007-เมย. 2010 จำนวน 4855 คน โดยมีผู้ป่วยที่ใช้ยา carbamazepine ในการรักษาโรคดังนี้ 14.2% เป็น epilepsy, 54.1% เป็น neuralgia, 11.7% เป็น diabetic related neuropathic pain, 3.6% เป็น tinnitus, 2.8% เป็น bipolar and other psychitric disorder พบว่าในจำนวน 4855 คนมี positive gene 372 คน ซึ่งจะแนะนำให้กินยาอื่นนอกจาก CBZ ที่เหลืออีก 4120 คน กิน CBZ ผลการศึกษาพบว่าคนที่ HLA-B*1502 negative ที่กินยา CBZ ไม่มีรายใดเกิด SJS/TEN เมื่อมีการเปรียบเทียบกับที่ผ่าน มาพบว่า incidence ของการเกิด SJS/TEN ในปี 2007-2010 เป็น 0 จากการศึกษานี้ได้ยืนยันว่า HLA-B*1502 มีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS/TEN การเจาะตรวจสามารถที่จะลดความเสี่ยงในการเกิด SJS/TEN จากการให้ยา carbamazepine งานวิจัยที่สองในหัวเรื่องนี้ ชื่อ HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome reaction in European ลงใน N Engl J Med 2011;364:1134-43. โดยเป็นการศึกษาในกลุ่มประชากรยุโรปเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่าง CBZ induced hypersensitivity syndrome จำนวน 23 คน, maculopapular exanthem จำนวน 43 คน, SJS/TEN 12 คน และ control group จำนวน 3987 คน นำมาตรวจ HLA alleles ตลอดตั้งแต่ proximal single-nucleotide polymorphism โดยวิธี imputation จากนั้นมีการ confirm ด้วย high resolution sequence-based HLA typing จากการศึกษาพบว่า HLA-A*3101 สัมพันธ์กับการเกิด hypersensitivity syndrome โดยมี odd ratio 12.41 และการเกิด maculopapular exanthem มี odd ratio 8.33 เกิด SJS/TEN มี odd ratio 25.93 โดยสรุปในประชากรกลุ่มยุโรปเหนือ ถ้ามี HLA ตัวนี้จะมีโอกาสเกิดความเสี่ยงที่จะแพ้ CBZ จาก 5% เพิ่มขึ้นเป็น 26% การที่ไม่มี HLA ตัวนี้มีความเสี่ยงลดลงจาก 5% ลดลงเป็น 3.8% เรื่องที่สามเป็น critical review and invited commentary ชื่อว่า epilepsy and the new cytogenetics ลงใน Epilepsia 2011;52:423-32. เป็นการ review เกี่ยวกับการศึกษา chromosome ที่ผิดปกติในผู้ป่วยลมชักโดยการ review นี้ได้บรรยายถึงวิธีการตรวจด้วยวิธีต่างๆ ในปัจจุบันที่นิยมใช้ใน genome-wide analysis ได้แก่ array comparative genomic hybridization และ single nucleotide polymorphism genotyping ซึ่งมีข้อดีแตกต่างกันในการหา microchromosomal aberrations ที่เป็น microdeletion แต่การหา microduplication จะต้องใช้ FISH ร่วมด้วย นอกจากนั้น

ยังบรรยายว่ามีการค้นพบ microchromosomal mutation ของ nicotinic cholinergic receptor $\alpha 4$ และ mutation ของ genes ที่ encoding subunits of potassium channels เป็นต้น ซึ่งพบได้ทั้ง sporadic epilepsies และ familial epilepsies และยังพบ microchromosomal ที่ผิดปกติอื่นๆ อีกมาก นอกจากนั้นยังมีการพบตำแหน่งที่ง่ายในการเกิด recurrent rearrangement ของ local genomic architecture ได้แก่ ตำแหน่งส่วน proximal 15q และ 16p ซึ่งพบว่ามีความสำคัญในการเกิด idiopathic epilepsies โดยเฉพาะการเกิด microdeletion ของ 15q11.2, 15q13.3 และ 16p13.11 ซึ่ง microdeletion ของ 15q11.2 และ 15q13.3 เกิด primary generalized epilepsy และ microdeletion ส่วน 16p13.11 เกิดทั้ง generalized และ localization epilepsies นอกจากนั้นยังพบว่าคนที่มี gene ผิดปกติตัวนี้จะมีโอกาสที่จะเกิดอาการชักได้ รายละเอียดหาอ่านได้ใน epilepsy

Refractory epilepsy ในหัวข้อ refractory epilepsy นั้น เมื่อเดือนมิถุนายน 2010 ทาง ILAE ได้ให้คำนิยามไว้ซึ่งลงตีพิมพ์ใน Epilepsia ซึ่งผมได้นำเสนอเมื่อปีที่ผ่าน มา และในปีนี้มีงานวิจัยที่น่าสนใจเพื่อใช้ในการทำนายผู้ป่วยที่จะต้องการรักษา โดยก่อนหน้านี้ มีงานวิจัยของ Prof Kwan และ Bodie ที่ลงใน N Engl J Med 2000 ซึ่งคิดว่าทุกคนคงได้อ่านงานวิจัยนี้แล้ว เพราะเป็นงานวิจัยที่มี citation มาก เรื่องแรกในหัวข้อนี้เป็นงานวิจัยเรื่อง Predicting seizure control: cortical excitability and antiepileptic medication ลงใน Ann Neurol 2010;64:64-73. การศึกษานี้เป็นการศึกษาโดยใช้ transcranial magnetic stimulation ตรวจ cortical excitability ในผู้ป่วยลมชักเพื่อใช้ในการทำนายการตอบสนองต่อยาชักหรือทำนายผู้ป่วยที่จะมี refractory epilepsy การศึกษานี้ทำในผู้ป่วย IGE 55 ราย focal epilepsy 44 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มี seizure free จะมีการลดลงของ cortical excitability ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการมี motor threshold ที่สูงขึ้นจากภาพที่ 1 พื้นที่สีม่วงคือผู้ป่วยเส้นประสาทบนคือระดับ cortical excitability ก่อนการรักษาด้านล่างคือหลังให้ยารักษา จะพบว่าผู้ป่วยที่มี seizure free จะมีความแตกต่างกัน ดังภาพ A ส่วนภาพ B คือผู้ป่วยที่ยังมี ongoing seizure ซึ่งจะเห็นว่าไม่ค่อยแตกต่างกัน



ภาพที่ 1 แสดง premedication and postmedication short and long interstimulation interval recovery curve for seizure free and ongoing seizure groups ใน IGE

เรื่องที่สองในหัวเรื่องนี้ชื่อ surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis ลงใน Epilepsy Research 2010;89:310-8. เป็นการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis ของการทำ epilepsy surgery เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มี lesion กับ non-lesion ระหว่างเดือน มกราคม 1995 ถึงธันวาคม 2007 จากการศึกษาพบว่า เมื่อรวมเอาส่วนทั้ง temporal และ extratemporal มี 35 study ผู้ป่วย lesion 2860 คน non-lesion 697 คน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีรอยโรค (non-lesional) มี seizure free 43% เทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่มีรอยโรค (lesional) มี seizure free 68% โดยมี overall odd ของ seizure free หลังการผ่าตัดในผู้ป่วย lesional epilepsy สูงกว่า non-lesional epilepsy เท่ากับ 2.5 เท่า เมื่อ focus ในกลุ่ม TLE พบว่า odd ของ seizure free หลังการผ่าตัดในผู้ป่วย lesional epilepsy สูงกว่า non-lesional epilepsy เท่ากับ 2.7 เท่า ส่วนใน extra TLE เท่ากับ 2.9 เท่า โดย outcome เหมือนกันเมื่อเปรียบเทียบเด็กกับผู้ใหญ่

New drug trial และ diet therapy ยากันชักในปัจจุบันมีมากมาย จนถึง third generation และยังคงมีการพัฒนาไปถึง fourth generation ในปีที่ผ่านมามียากันชักบางชนิดที่ได้รับการ approve โดย U.S. FDA และนอกจากนั้นในหัวข้อนี้จะมีคำแนะนำงานวิจัยโดยคนไทย เรื่องแรกได้แก่การศึกษาเกี่ยวกับยา retigabine เนื่องจากเป็นยากันชักที่ได้รับการ approve จาก U.S. FDA ตัวล่าสุดการศึกษานี้ชื่อว่า randomized double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy ลงใน Neurology 2011;76:1555-63. ในช่วงปีที่ผ่านมายากันชักที่ผ่าน U.S. FDA ได้แก่ ezogabine หรือ retigabine ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อ potassium channel ข้อบ่งชี้คือ adjunctive treatment ในผู้ป่วย partial seizure ที่มีอายุมากกว่า 18 ปี การศึกษานี้เป็นการศึกษาล่าสุดของยา retigabine ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ RCT โดย add on therapy เพื่อดู efficacy และ safety ของยา นาน 32 wks ในผู้ป่วย partial onset epilepsy อายุ 17-75 ปี ทั้งหมด 306 คน จากการศึกษาพบว่า retigabine มี median seizure reduction 44.3% เทียบกับ placebo 17.5% ในระยะ treatment period และในระยะ maintenance พบว่ามี median seizure reduction 54.5% เทียบกับ placebo 18.9% เรื่องที่สองในหัวเรื่องนี้เป็นการศึกษาของคนไทยโดยอาจารย์ อนันต์นิตย์ วิสุทธิพันธ์ เรื่อง Pharmacokinetics and clinical application of intravenous valproate in Thai epileptic children ลงใน Brain & Development 2011;33:189-94. เป็นการศึกษา pharmacokinetics ของ IV valproate ในผู้ป่วยเด็กที่ชักแบบ SE ที่ไม่ตอบสนองต่อ PHT หรือ PB หรือเป็น repetitive seizure ที่ได้รับยา PB หรือ PHT หรือผู้ป่วย SE ที่แพ้ยากลุ่ม aromatic โดยให้ยา IV valproate 15-20 mg/kg ขนาด 3 mg/kg/min ต่อด้วย 6mg/kg ทุก 6 ชั่วโมง โดยวัด valproate level ก่อนให้ยาที่ 0.5, 1, 2, 4, 5, 6 ชั่วโมง พบว่า มี median maximum concentration ที่ 30 นาที medium volume of distribution 0.2 L/kg, median T1/2 9.5 ชั่วโมง median clearance 0.02 L/h/kg หลังจากให้ยา 8 ใน 11 คน ไม่มี recurrent seizure และมีระดับแอมโมเนียในเลือดสูงขึ้นชั่วคราวโดยไม่มีอาการในผู้ป่วย 2 ราย

New device trial and diet therapy เรื่อง device trial ในลมชัก ที่เด่นๆ ในปีนี้มี 3 อย่างได้แก่ vagus nerve stimulation, responsive neurostimulation และ deep brain stimulation การศึกษาเกี่ยวกับ Vagus nerve stimulation ที่จะนำเสนอคือเรื่อง efficacy of vagus nerve stimulation over time: review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treat with VNS >10 years ลงใน Epilepsy & Behavior 2011;20:478-83. ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ retrospective ในผู้ป่วยรักษาด้วย vagus nerve stimulation นานกว่า 10 ปี โดยพบว่ามีค่า mean age ของการทำ vagus nerve stimulation ประมาณ 10.4 ปี ผลการศึกษาพบว่า percentage seizure reduction จะลดลงเมื่อเทียบกับ baseline แต่จะเข้าสู่ plateau หลังจาก 2 ปี และหลังจาก 4 และ 10 ปีจะมีการลดลงของ seizure frequency เพียงเล็กน้อย แม้การศึกษานี้ จะยาวนานกว่า 10 ปี แต่ก็มี limitation เนื่องจาก ความเป็น retrospective ทำให้มีข้อมูลบางส่วนขาดหายขาด protocol ในการเปลี่ยนค่า parameter ของอุปกรณ์ และ protocol การปรับยากันชักเป็นต้น มี new device อีก 2 ชนิดได้แก่ responsive neurostimulation และ deep brain stimulation แต่การศึกษา responsive neurostimulation เป็น unpublished randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial ในผู้ป่วย 191 คน พบว่ามีผู้ป่วย 47% ที่มีการลดลงของการชัก 50% ซึ่งได้มีเขียนไว้ใน website <http://www.neuropace.com/about/news/091207.html>. อ่านได้ใน review ที่เขียนใน Curr Treat Options Neurol 2010;12:443-53. ส่วนการศึกษาเกี่ยวกับ deep brain stimulation ชื่อ Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy ลงใน Epilepsia 2010;51:899-908. ศึกษาการรักษาด้วยวิธี deep brain stimulation โดยใช้ device ของบริษัท Medtronic ซึ่งเป็น device ที่ approve ให้ใช้ใน PD และ ET ซึ่งจะฝังที่ anterior nuclei of thalamus โดยมี pulse generator อยู่ที่ clavicle ซึ่ง mechanism of action จะ related กับ stimulation ที่ limbic system แต่ mechanism ที่ชัดเจนยังไม่ทราบแน่ชัด การศึกษานี้เป็นแบบ prospective randomized, double-blind trial ในผู้ป่วย refractory partial epilepsy ที่มี seizure activity > 6/month และ fail ยาอย่างน้อย 3 ตัว จำนวน 110 คน จากการศึกษาพบว่ามี seizure free อย่างน้อย 2 ปี เท่ากับ 3.6%, seizure free อย่างน้อย 1 ปี เท่ากับ 7.3%, seizure free อย่างน้อย 6 เดือน เท่ากับ 13%, มี median seizure frequency reduction มากกว่า 90% เท่ากับ 16% และมี quality of life ที่ดีขึ้น ส่วนผลแทรกซ้อน ไม่พบ symptomatic hemorrhage หรือ infection ส่วน mood หรือ cognition ไม่มีความแตกต่างกัน ส่วนงานวิจัยที่เป็นงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับ ketogenic diet ในการรักษาลมชักมีดังนี้

การศึกษา ketogenic diet ในผู้ใหญ่ แต่จำนวนผู้ป่วยยังน้อยคือ 12 คน เรื่อง Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy สามารถหาได้จาก Epilepsy & Behavior 2011;52:781-87. ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่น่าสนใจได้แก่ งานวิจัยชื่อ long-term outcome of children treated with the ketogenic diet in the past ลงใน Epilepsia 2010;51:1277-82. เป็นงานวิจัยแรกที่ศึกษาผลของการรักษาด้วย ketogenic diet ในผู้ป่วยอายุ 0.3-17.8 ปี ในระยะเวลาโดยมี median duration 1.4 ปี ในผู้ป่วยทั้งหมด 101 ครอบครัวแต่มีข้อเสียคือ retrospective และการใช้ questionnaire นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยการใช้ ketogenic ในการรักษา infantile spasm เรื่อง Infantile spasm treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infant ลงใน Epilepsia 2010;51:1403-7. และยังมีการศึกษาเปรียบเทียบ short term และ long term ของ ketogenic ในผู้ป่วย intractable infantile spasm เรื่อง comparison of short-versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasm ลงใน Epilepsia 2011;52:781-7. สุดท้ายเป็นงานวิจัยที่ยาวนานถึง 12 ปี ในผู้ป่วยที่เป็น fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children และ prolonged perisylvian refractory status epilepticus trigger by fever of unknown cause สามารถหาอ่านใน Epilepsia 2010; 51:2033-7. ได้ถ้าสนใจ [6. Topic review](#) ซึ่ง topic review ที่น่าสนใจลงใน supplement issue 2 ฉบับนี้ได้แก่ เรื่อง Immunity and inflammation in epilepsy และ Beyond seizure: mechanism underlying epilepsy spectrum disorder เรื่องแรกคือ Immunity and inflammation in epilepsy ลงใน Epilepsia 2011;52 (suppl. 3):1-53. เป็น supplementary ที่น่าสนใจ เนื่องจากมีข้อมูลมากขึ้นเกี่ยวกับ immunity และ inflammation ใน epilepsy จึงมีการประชุมเกี่ยวกับหัวข้อนี้จากสมาคมต่างๆ เช่น Commission European affairs of the ILAE, AES, และ AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ได้เป็นหัวข้อต่างๆ ดังนี้ [Immune-mediated epilepsies, Systemic and neurological autoimmune disorder associated with seizure or epilepsies, Autoantibodies and epilepsies, Vaccinations and febrile seizures, Inflammation in epilepsy: clinical observation, Molecular cascades that mediated the influence of inflammation on epilepsy, Antiepileptic drugs and the immune system, Immuno- and antiinflammatory therapy in epileptic disorders](#) โดยสรุปในปัจจุบันมีการพบ inflammatory maker และ auto Ab ในลมชัก ในบทนี้มีการทบทวนชนิดของลมชักบางชนิดทั้งกลไกการเกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับ immune ที่ทำให้เกิดโรคโดยเฉพาะกับ Rasmussen's encephalitis, West syndrome, Landau-Kleffner syndrome and continuous spike waves during sleep เป็นต้น ในหัวเรื่อง Systemic and neurological autoimmune disorder associated with seizure or epilepsies เป็นการทบทวนโรคที่เป็น autoimmune ได้แก่ MS, DM, celiac disease, SLE, thyroid ทั้ง 5 โรคมีข้อมูลว่าจะมีทั้ง systemic และ brain

inflammation ที่มีความจำเพาะกัน นอกจากนั้นยังพบว่า specific autoAb โดยเฉพาะ seizure และ MS หรือ seizure กับ SLE มีข้อมูลมากขึ้นเรื่อยๆ ทั้งกลไกการเกิดโรคและ clinical presentation นอกจากนั้น ในปัจจุบันมีข้อมูลที่สำคัญพบว่า epilepsy มี autoimmune ที่จำเพาะกับ antigen ที่อยู่บนผิวของ neuronal cell, epilepsy ที่สัมพันธ์กับ autoimmune แบ่งออกเป็น 1) โรคที่ส่วนใหญ่ localized ที่ temporal lobe ซึ่งอาจจะลุกลามไปนอก temporal lobe ได้เช่น limbic encephalitis เช่นพบ Ab ต่อ VGKC complex, AMPA, GABA_B receptor, encephalopathy ที่ involvement ไปทั่วทั้งสมอง มักพบ Ab ต่อ NMDA อาการชักมักเกิดที่ extra temporal lobe และมีลักษณะที่จำเพาะมากซึ่งได้กล่าวถึงอย่างละเอียดในวารสารฉบับที่แล้ว

Topic review เรื่องที่สองเรื่อง Beyond seizure: mechanism underlying epilepsy spectrum disorder ลงใน Epilepsia 2011; 52 (suppl 1): 1-46. epilepsy อาจจะกล่าวได้ว่าเป็น spectrum disorder เนื่องจากมีลักษณะเป็น multifaceted, multifactorial และ ยังมีความหลากหลายในผู้ป่วยแต่ละคนโดยมีหัวข้อเรื่องดังนี้

- 1) [Epilepsy as a spectrum disorder: implications from novel clinical and basic neuroscience,](#)
- 2) [Epilepsy, cognition, and behavior: the clinical picture](#)
- 3) [Molecular mechanism of cognitive and behavioral comorbidity of epilepsy in children,](#)
- 4) [Depression and epilepsy: a bidirectional relation?,](#)
- 5) [The serotonin axis: share mechanisms in seizure, depression, and SUDEP,](#)
- 6) [A perfect storm: converging paths of epilepsy and alzheimer's dementia intersect in the hippocampal formation โดยสรุปใน supplementary นี้กล่าวถึง](#)

- ❶ ความสัมพันธ์ระหว่าง epilepsy กับโรคต่างๆ การมี pathophysiology ร่วมกันโดยเฉพาะ psychiatric disorder หรือ neurodegenerative disease บางโรค
- ❷ ข้อมูลของ epilepsy ที่เชื่อมโยงกับ spectrum of behavioral, psychiatric และความผิดปกติของ cognition ซึ่งอาจเกิดจาก brain structural ที่ผิดปกติทำให้มีการลดลงของ functional reserve หรือการที่เกิดมี subclinical electrical activity เป็นเวลานานก่อให้เกิด brain reorganization หรือ brain damage
- ❸ การเกิด mutation ของ gene ที่ทำให้เกิด epilepsy ร่วมกับกลุ่มอาการต่างๆ

ส่วนอื่นๆ น่าสนใจสามารถหาอ่านได้ใน Epilepsia นอกจากนั้นยังมี topic review อีกมากที่น่าสนใจ นอกจากที่ลงใน Epilepsia แล้วยังมีที่ลงใน Lancet Neurology

จากที่ได้เขียนมานี้ถ้าท่านใดสนใจหรือต้องการ full text สามารถ email มาขอผมได้ที่ pkanitpo@medicine.psu.ac.th ครับ

EPILEPSY HIGHLIGHT: NO. 2

IV Valproate in Status epilepticus

บรรยายโดย Tim Wehner M.D.

พญ. อาภาศรี ลุสวัสดิ์

ผู้บรรยายได้สรุปข้อมูลที่สำคัญของภาวะชักต่อเนื่อง แนวทางในการใช้ยากันชักชนิดต่างๆ ที่ใช้รักษาภาวะนี้และหลักฐานทางวิชาการที่สนับสนุนแนวทางการรักษา และได้ทบทวนการศึกษา randomized controlled trial ที่สำคัญของ IV valproate (VPA) ในการรักษาภาวะชักต่อเนื่อง (SE)

คำนิยามของภาวะชักต่อเนื่อง

ภาวะชักต่อเนื่อง คือ การชักที่ต่อเนื่องมากกว่า 30 นาที หรือการมีชักซ้ำก่อนที่จะฟื้นคืนสติ (ILAE) คำนิยามในทางปฏิบัติใช้สำหรับการชักที่นานเกิน 5 นาที ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่อาการชักมักจะไม่หยุดเอง

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ของภาวะชักต่อเนื่องพบมากในกลุ่มอายุเด็กที่อายุน้อยกว่า 1 ปี และผู้ใหญ่ที่อายุมากกว่า 60 ปี สำหรับกรุงเทพมหานครพบประมาณ 10 รายต่อวัน อัตราพิการและอัตราตายขึ้นอยู่กับโรคที่เป็นสาเหตุ ภาวะแทรกซ้อนของการชักต่อเนื่องที่ยาวนาน ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตต่ำ ภาวะไข้สูง ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และภาวะแทรกซ้อนของการรักษา

สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะชักต่อเนื่อง **เรียงจากมากไปน้อย** ดังนี้

- 1 Acute symptomatic (hypoxic brain insult, cranial trauma, acute stroke, infection, drug intoxication, electrolyte disturbance)
- 2 Remote symptomatic
- 3 Withdrawal from BDZ / Phenobarbital
- 4 Withdrawal or change in anticonvulsants
- 5 Idiopathic generalized epilepsy

Status epilepticus severity score

ในปีค.ศ. 2008 Rosetti และคณะ ทำการศึกษา Status Epilepticus Severity Score (STESS) เพื่อพยากรณ์ผลการรักษาของภาวะชักต่อเนื่อง โดยกำหนดปัจจัยที่สำคัญ 4 ชนิดคือ อายุ ประวัติของการชักมาก่อน ลักษณะอาการชัก และภาวะขาดสติต่อเนื่อง ประเมินก่อนและหลังรักษา ผลการศึกษาพบว่า favorable STESS (ค่า STESS=0-2) สามารถพยากรณ์อัตราการรอดชีวิต และอัตราการฟื้นตัวดีขึ้นกลับไปเท่ากับก่อนมีอาการชักได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$) สรุปว่า ในผู้ป่วยที่มี STESS ที่ดีมีโอกาสสูงที่จะรอดชีวิตและกลับเป็นปกติได้ ดังนั้นควรจะมีแนวทางการรักษาภาวะชักอย่างต่อเนื่องในกลุ่มที่มีพยากรณ์โรคที่ดีที่ชัดเจนมากขึ้น

Status epilepticus severity score: STESS

■ Level of Consciousness	
- alert, somnolent, confused	0
- stuporous, comatose	1
■ Worst Seizure Type	
- simple/complex partial, absence, myoclonic*	0
- tonic-clonic	1
- nonconvulsive subtle (coma)	2
■ Age	
- < 65 years	0
- > 65 years	2
■ History of Seizures	
- yes	0
- no	1

*In idiopathic generalized epilepsy, excluding post anoxic

แนวทางการดูแลผู้ป่วยสำหรับ Generalized convulsive status epilepticus (GCSE) ในผู้ใหญ่

ภาวะชักต่อเนื่องจะแบ่งระยะเป็น impending SE/Frank SE และ Refractory SE/Subtle SE ปัจจุบันข้อมูลทางวิชาการสนับสนุนที่ชัดเจนในการรักษามีแต่ในระยะแรกของภาวะชักต่อเนื่องเท่านั้น แต่ไม่มีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนถึงการเลือกยาเมื่อเกิด refractory SE ในปีค.ศ. 2008 Wasterlain CG และคณะได้เสนอแนะแนวทางการรักษา GCSE ดังนี้

กระบวนการดูแลผู้ป่วยภาวะชักต่อเนื่องในผู้ใหญ่

ในระยะ Impending/established SE เริ่มด้วยยา PHT 20 mg/kg หรือ fosPHT 20 mg PE/kg และถ้ายังมีชักต่อเนื่อง ให้ยาเพิ่มอีก 10 mg/kg และดูแลต่อตามกระบวนการ ควรเลือกยาอื่นแทน PHT หรือ fosPHT ในกรณีดังต่อไปนี้

- เลือกใช้ยา IV VPA 40-60 mg/kg หรือ Phenobarbital (PB) 20 mg/kg แทนในกรณี
- 1 มีประวัติใช้ยาไม่ได้ เช่น แพ้ยา PHT/ Benzodiazepine (BDZ)
- 2 progressive myoclonic epilepsy (PME) หรือ juvenile myoclonic epilepsy (JME) ซึ่ง PHT/ fosPHT จะไม่ได้ผลและอาจจะกระตุ้นให้ชักมากขึ้นได้
- 3 ภาวะ tonic SE ซึ่งพบบ่อยใน Lennox Gastaut Syndrome (LGS) ซึ่งอาจจะแย่ลงหลังจากให้ BDZ

- เลือกใช้ยา levetiracetam (LEV) แทน ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น acute intermittent porphyria ซึ่งต้องหลีกเลี่ยงยาที่เป็น cytochrome P450 inducer
- ให้ load ยากันชักทางปากหรือทวารหนักแทน ถ้าเป็นภาวะชักแบบ simple focal SE ซึ่งการรักษาด้วยการให้ยากันชัก IV ไม่มีความจำเป็น

ในระยะ refractory SE แนะนำให้ IV VPA เริ่มด้วยขนาด 40 mg/kg และถ้าภาวะชักยังคงต่อเนื่องให้เพิ่มได้อีก 20 mg/kg การให้ยาแบบ continuous IV infusion (CIV) มักจะเริ่มด้วยขนาดต่ำกว่าก่อนและค่อยๆ ปรับเพิ่มเพื่อให้หยุดชักและเท่าที่ผู้ป่วยทนได้ สำหรับยา ketamine ต้องแน่ใจว่าไม่มีภาวะความดันโลหิตสูงหรือภาวะหัวใจเต้นเร็ว สำหรับยาอื่น ๆ ที่สามารถเลือกใช้ได้แก่ felbamate, topiramate, lidocaine, ยาระงับความรู้สึกแบบสูดดม (inhalation anesthetics) เป็นต้น ขนาด และ pharmacokinetics ของยากันชักส่วนใหญ่จะต้องปรับให้เหมาะสมตามสภาพของตับและไตของผู้ป่วย หรือ ระวังปฏิกิริยากับยาตัวอื่นด้วย (drug interactions) ในผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะ refractory SE อาจต้องใส่ systemic and pulmonary artery catheterization เพื่อให้สารน้ำและยาเพิ่มความดันโลหิต (vasopressors) นอกจากนี้ ผู้บรรยายได้สรุปแนวทางมาตรฐานการดูแลภาวะชักต่อเนื่อง แต่ละระยะโดยอาศัยหลักฐานทางวิชาการที่มีอยู่ในปัจจุบันดังนี้ (Aldredge และคณะในปีค.ศ. 2001, Treiman และคณะในปีค.ศ. 1998, Meierkord และคณะในปีค.ศ. 2010)

มาตรฐานปัจจุบัน

นาฬิกา 0-10

- ช่วยป้องกันทางเดินหายใจและตามหลัก ABCD ของการช่วยฟื้นคืนชีพเบื้องต้น
- แขนงเส้นเพื่อส่งเลือดสำหรับตรวจวิเคราะห์ และให้น้ำเกลือและยา
- พิจารณาให้วิตามินบี 1 (thiamine) กลูโคส และยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสม

(ระดับของหลักฐานทางวิชาการ = good clinical practice)

- การให้ BDZ ทางเส้นเลือด โดยใช้
 - Diazepam (DZP) 10mg (0.2mg/kg at 5mg/min)
 - สามารถหยุดภาวะชักต่อเนื่องประมาณ 60% แต่มีโอกาสชักกลับมาใหม่ประมาณ 50% หลังจากได้ยาไป 30 นาที เนื่องจากเกิด redistribution ในไขมันและกล้ามเนื้ออย่างรวดเร็ว
 - สามารถให้ทางทวารหนักได้

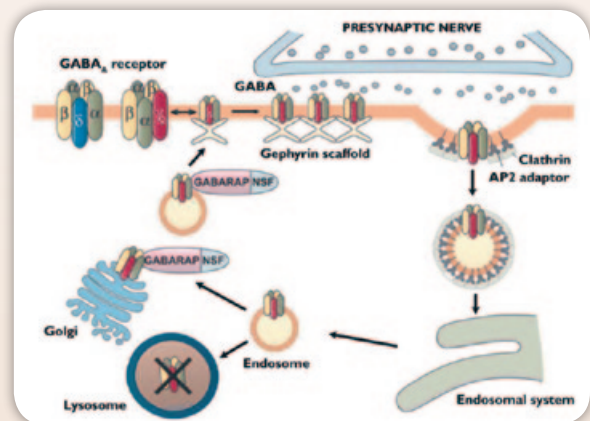
- Lorazepam (LZP) 4mg (0.1mg/kg at 2mg/min)
 - สามารถหยุดชักประมาณ 60% ของภาวะชักต่อเนื่อง
 - ผลของยาจะยาวนานกว่า DZP
- Midazolam (MDZ) 10mg IM or buccally (ใช้เฉพาะในเด็กเท่านั้น)

(ระดับหลักฐานทางวิชาการ คือ Class A สำหรับ GCSE และนำไปใช้ใน Complex partial status epilepticus (CPSE) และ subtle SE ร่วมด้วย)

GABA Receptor Trafficking reduces efficacy of

Benzodiazepines in SE

Wasterlain และ Chen ได้อธิบาย ภาวะ GABA receptor trafficking ซึ่งหมายถึง ภาวะที่ GABA receptor หยุดทำงานเมื่อเกิดภาวะชักต่อเนื่องนานๆ มีผลให้ GABA ซึ่งเป็น neurotransmitter ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการชักไม่สามารถยับยั้งภาวะชัก ทำให้เกิดภาวะ NMDA receptor overexpressed แทน จึงเป็นสาเหตุทำให้การชักยังคงต่อเนื่องต่อไป และนอกจากนี้ BDZ ซึ่งอาศัย GABA receptor ในการออกฤทธิ์จะใช้ไม่ได้ผลด้วย ดังนั้นจึงมีคำแนะนำการใช้ยากันชักที่ออกฤทธิ์ในหลาย receptor ทั้ง GABA agonist NMDA antagonist และอื่นๆ ในช่วงระยะ refractory SE



จากรูปแสดงการเกิด receptor trafficking ในช่วงเปลี่ยนแปลงจากภาวะชักสั้นๆ (single seizure) เป็นภาวะชักต่อเนื่อง (SE) หลังจากการชักซ้ำๆ หลายครั้งจะมีการหลั่งของสาร GABA ออกมาเป็นจำนวนมากยัง synaptic membrane ของ GABA_A receptor ทำให้เกิดการสร้าง clathrin-coated pits (CI) ภายใน receptor ทำให้ receptor ไม่ทำงาน (inactivate) ทำให้ GABA ไม่สามารถจับได้ จึงทำให้ไม่สามารถยับยั้งการชักได้

นาทียี่สิบ 10-30

ถึงแม้ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลทางวิชาการที่จะสนับสนุนในการเลือกยากันชักชนิดที่ 2 ต่อจาก BDZ ในภาวะชักที่เกิดต่อเนื่องในช่วง 10-30 นาที จากรายงานของ Treiman และคณะในปีค.ศ. 1998 และ Aldredge และคณะในปีค.ศ. 2001 พบว่าการใช้ยาดังต่อไปนี้เป็นตัวที่สองต่อจาก BDZ สามารถหยุดชักได้ประมาณ 80-90%

- Phenytoin (PHT) 20mg/kg ไม่เร็วกว่า 50mg/min ในผู้ใหญ่ และ 1 mg/kg/min ในเด็ก ระวังภาวะ purple glove syndrome (2%) ต้องแยกสาย IV ขณะให้ยาเพื่อป้องกันการตกตะกอน
- Fosphenytoin (fosPHT) 20mg PE /kg ไม่เร็วกว่า 150 mg PE/min
- Phenobarbital (PB) 10-20mg/kg, maximum 100mg/min ระวังภาวะ cardiac arrhythmia, hypotension, respiratory depression

หลักฐานทางวิชาการ Class A/B for GCSE, extrapolated for CPSE, ไม่มีการเปรียบเทียบกับการใช้ IV formulations ของยากันชักตัวอื่น

Before you administer generalized anesthesia... is it really status epilepticus?

หลังจากเกิดภาวะชักต่อเนื่องนานกว่า 30 นาทีมักจะต้องให้ยาที่มีผลกดระบบประสาทมากขึ้น เพื่อให้หยุดชัก เช่น การให้ยาระงับความรู้สึก อย่างไรก็ตามก่อนที่จะตัดสินใจให้ยาสลบ (generalized anesthesia) ควรมั่นใจว่าเป็นภาวะชักต่อเนื่องจริง

ลักษณะที่น่าสงสัยว่าไม่ใช่อาการชักจริง (non-epileptic status)

- ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้นเลย
- มีลักษณะชักกระตุกแบบเป็นๆ หายๆ
- หลังแอน
- ขยับสะโพก (Pelvic thrusting)
- หลับตา
- ในผู้หญิงตั้งครรภ์ที่สุขภาพแข็งแรงดีมาก่อน

นาทียี่สิบ 30 ขึ้นไป

- admit ผู้ป่วยเข้า ICU และให้ยาระงับความรู้สึกหลังจากใส่ท่อและเครื่องช่วยหายใจแล้ว ได้แก่
 - Thiopental/Pentobarbital
 - Propofol
 - Midazolam
- เฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนรวมทั้งภาวะกรด ภาวะอุณหภูมิร่างกายต่ำหรือสูง ภาวะความดันโลหิตต่ำ ภาวะไตวาย ภาวะสมองบวม
- พยายามค้นหาและรักษาสาเหตุของภาวะชักต่อเนื่อง

หลักฐานทางวิชาการ: good clinical practice/expert recommendation for GCSE

ไม่มีหลักฐานทางวิชาการเปรียบเทียบในการดูแลผู้ป่วยชักต่อเนื่องช่วงที่นานกว่า 30 นาที (refractory SE: RSE) มีเพียงแต่ systematic review ของ Claassen และคณะ ในปีค.ศ. 2002 ดูเหมือน Pentobarb จะได้ผลดีกว่ายาอื่นเล็กน้อยแต่ทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำมากกว่ายาชนิดอื่นแต่ไม่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย เนื่องจาก pentobarbital ที่ใช้ต้องทำให้เกิด EEG suppression ในขณะที่ Midazolam และ propofol ใช้เพียงการกดอาการชักเท่านั้น (seizure suppression) สรุปว่าการใช้ยารักษาชักที่เป็น continuous IV ในภาวะชักต่อเนื่องในระยะ RSE โดยทำให้เกิด EEG suppression อาจจะได้ผลดีกว่า แต่เนื่องจากมีข้อจำกัดของวิธีการศึกษาจึงควรใช้วิธีการศึกษาที่ชัดเจนในประเด็นนี้

สรุป สิ่งที่ยังไม่รู้จักเกี่ยวกับการดูแลภาวะชักต่อเนื่อง (Treiman et al 1998, Aldredge et al 2001 McIntyre J et al 2005, Mpimbaza J et al 2007)

- IV DZP และ LZP มีประสิทธิภาพมากกว่า placebo และมีผลข้างเคียงน้อยกว่า ซึ่งใช้ในการรักษา GCSE ในระยะแรกในผู้ใหญ่
- การให้ buccal midazolam มีประสิทธิภาพเท่ากับ rectal DZP ในการรักษา GCSE ช่วงแรกในผู้ป่วยเด็กที่ไม่สามารถแทงเส้นเลือดดำเพื่อให้ยาได้
- การให้ IV DZP ตามด้วย IV PHT มีประสิทธิภาพเท่ากับการให้ IV LZP หรือ IV PB ใน GCSE
- การให้ IV PHT อย่างเดียวได้ผลไม่ดีกว่าการให้ PB อย่างเดียว และการให้ LZP อย่างเดียว ในการรักษา GCSE ช่วงแรก
- 35-40% ของผู้ป่วยที่มีภาวะชักต่อเนื่องจะไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยาในกลุ่มแรก (first line) และต้องใช้ยาในกลุ่ม 2 (second line)

สรุป สิ่งที่ยังไม่รู้เกี่ยวกับการดูแลภาวะชักต่อเนื่อง

- Second line treatment ชนิดใดที่ดีที่สุดสำหรับ GCSE และ CPSE
- IV VPA, IV LEV, IV lacosamide ดีกว่า (ทั้งประสิทธิภาพและผลข้างเคียง) PHT และ PB หรือไม่
- การให้ยาระงับความรู้สึกเพื่อรักษาภาวะชักต่อเนื่องควรให้ถึงระดับใด (จนถึงระดับ burst suppression หรือไม่ และต้องให้นานแค่ไหน)

Intravenous Valproate in Status epilepticus

ในปัจจุบันการใช้ยา IV VPA เป็นแบบ off-label สำหรับภาวะชักต่อเนื่อง

Pharmacokinetics of IV VPA (Sinha&Naritoku, 2000, Wheless et al, 2004, Peters & Pohlmann-Eden, 2005, Venkataraman&Wheless 1999)

คำแนะนำทั่วไปของการให้ IV VPA แบบ infusion เริ่มด้วยขนาด 15mg/kg อัตราเร็ว 20mg/min, max daily dose 60 mg/kg การให้ยาสามารถ loading ได้ด้วยขนาด 20mg/kg ในอัตราเร็ว 3mg/kg/min ซึ่งปลอดภัยในภาวะชักแบบ cluster หรือ status แต่ก็สามารถ loading ได้ในขนาดที่มากขึ้นในอัตราที่เร็วขึ้น (30mg/kg อัตรา 6mg/kg/min) อย่างปลอดภัย การให้ยาคิดใน maintenance dose 2mg/kg/h สามารถให้ได้จนถึง 10 วัน และยังไม่มียารายงานถึงภาวะความดันโลหิตต่ำในการศึกษาแบบ systemic study แต่มีรายงานผู้ป่วยถึงภาวะความดันโลหิตต่ำในเด็ก 1 ราย และผู้ป่วยอายุ 1 ราย

Pharmacokinetics of IV Valproate in Thai children

(Visudtibhan et al, 2009)

จากการศึกษา pharmacokinetics ของ IV VPA ในเด็กไทยโดย อนันต์นิษฐ์ วิสุทธิพันธ์ และคณะในปีค.ศ. 2009 จำนวน 11 ราย อายุระหว่าง 1-15 ปี ที่ได้รับยา IV VPA ในขนาด loading 20mg/kg ผลการศึกษา volume distribution=0.20 (0.15-0.53) L/kg ผู้ป่วย 2 รายเกิดภาวะ asymptomatic hyperammonemia ระดับยา VPA หลังให้ยาอยู่ในช่วง therapeutic ตั้งแต่ชั่วโมงที่ 1 หลังจากการ loading

Randomized Studies of Valproate ทั้งหมด 5 การศึกษา

Misra และคณะ ในปีค.ศ. 2006 ศึกษาเปรียบเทียบการตอบสนองต่อยา phenytoin (PHT) หรือ valproate (VPA) ในผู้ป่วยที่มีภาวะชักต่อเนื่อง จำนวน 68 ราย อายุ 1-85 ปี เกณฑ์คัดออก คือ NCSE, ตั้งครรภ์ มีข้อห้ามในการใช้ยา PHT หรือ VPA, arrhythmia, hypotension, immediate surgery

โดยการสุ่มเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับยา VPA ขนาด 30 mg/kg จำนวน 35 ราย หรือกลุ่มที่ 2 ได้รับยา PHT ขนาด 18 mg/kg จำนวน 33 ราย เป็นยากันชักตัวแรก อัตราการคุมชัก (primary endpoint) สำหรับการใช้เป็นยากันชักตัวแรก (first line) กลุ่ม VPA 66% และ PHT 42% สำหรับการให้ยากันชักเป็นครั้งที่ 2 (second line) กลุ่ม VPA สามารถคุมชัก 79% (9 ราย) และ PHT 25% (4 ราย) อัตราการกลับชักซ้ำภายใน 24 ชั่วโมง (secondary endpoint) ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตาราง) สรุปผลการศึกษา พบว่าสาเหตุของการชักส่วนใหญ่คือ CNS infection, ซึ่งไม่ต่างกันทั้ง 2 กลุ่ม จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ VPA ได้ผลดีมีมากกว่า แต่จำนวนไม่มากพอในการสรุปว่ามีนัยสำคัญทางสถิติผลข้างเคียงใกล้เคียงกันทั้งสองกลุ่ม ผู้ป่วย 16 รายเสียชีวิต คิดเป็น 23% พบว่าโรคที่เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะชักต่อเนื่องเป็นปัจจัยหลักที่ทำให้เสียชีวิต

Clinical seizure cessation after infusion and 24-hour seizure freedom in patients with status epilepticus after VPA, PHT, VPA-PHT, and PHT-VPA

Primary outcome	Status aborted	Status not aborted	SE	One-sided p value
VPA	23 (65.7%)	12 (34.3%)	0.08	0.046
PHT	14 (42%)	19 (58%)	0.09	
VPA-PHT	3 (25%)	9 (75%)	0.12	0.004
PHT-VPA	15 (79%)	4 (21%)	0.09	

Secondary outcome	24-h seizure freedom	Recurrence within 24 h		
VPA	8 (57%)	6 (43%)	0.13	0.32
PHT	10 (43.4%)	13 (56.6%)	0.10	
Combination	11 (61%)	7 (39%)	0.11	

VPA = valproate; PHT = phenytoin; VPA-PHT = valproate followed by phenytoin; PHT-VPA = phenytoin followed by valproate.

Gilad และคณะในปีค.ศ. 2008 ศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาและผลข้างเคียงของยา VPA และ PHT ในการรักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ชักต่อเนื่อง (status epilepticus: SE) จำนวน 27 ราย หรือมีอาการชักมากกว่า 1 ครั้งในช่วงเวลา 6 ชม. (acute repetitive seizure: ARS) จำนวน 47 ราย แบบ randomized prospective โดยแบ่งเป็นกลุ่ม VPA จำนวน 49 ราย และกลุ่ม IV PHT จำนวน 25 ราย เกณฑ์การคัดออกคือ ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ VPA หรือ PHT ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะชักต่อเนื่อง คือ ระดับยากันชักต่ำ (60%) เกิดภาวะเส้นเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (23%) ผลการศึกษาพบว่าอัตราการหยุดชักหลังให้ยาด้วยยาอย่างใดอย่างหนึ่ง (primary endpoint) เท่ากับ 88% ไม่พบผลข้างเคียงใน 24 ชม. แรกหลังให้ยาเลยในกลุ่ม VPA และพบ 3% ในกลุ่ม PHT (arrhythmia, vertigo, hyponatremia) สรุปว่า IV VPA ดูเหมือนจะเป็นยากันชักที่ปลอดภัยและได้ผลดีในภาวะชักต่อเนื่องและชักถี่ในผู้ใหญ่

Agarwal และคณะ ในปีค.ศ. 2007 ศึกษาเปรียบเทียบผลการตอบสนองต่อยา VPA หรือ PHT ในการรักษาภาวะต่อเนื่องเมื่อใช้เป็นยากันชักตัวที่ 2 ในผู้ป่วยจำนวน 100 ราย อายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป และได้รับ BDZ (20mg DZP) แล้วมีอาการชักต่อเนื่อง เกณฑ์การคัดออก ภาวะตั้งครรภ์ มีข้อห้ามใช้ยา PHT/VPA, อายุ น้อยกว่า 2 ปี immediate surgery โดยการแบ่งแบบสุ่ม เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม VPA 20mg/kg หรือ กลุ่ม PHT 20mg/kg เพื่อใช้เป็น second line treatment ผลการศึกษาพบว่า อัตราการควบคุมการชักได้ภายใน 20 นาทีหลังได้ยาและไม่กลับชักซ้ำภายใน 12 ชั่วโมง (primary endpoint) และภาวะแทรกซ้อนของการรักษา รวมทั้งผลลัพธ์ก่อนกลับบ้าน (secondary endpoint) ไม่แตกต่างกัน ทั้งสองกลุ่ม (ตาราง group A=VPA)

Chen และคณะ ปีค.ศ. 2011 ศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยา IV VPA เทียบกับ DZP infusion เป็นยาแก้ชักตัวที่สอง (second line) ในผู้ใหญ่จำนวน 66 คน ที่มีภาวะชัก GCSE อายุเฉลี่ย 41 ± 21 ปี เกณฑ์การคัดออก คือ สัญญาณชีพไม่คงที่ มีปัญหาด้านการทำงานของตับ ภาวะตั้งครรภ์ การให้มนบุตร immediate surgical intervention ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าเกณฑ์การศึกษาไม่ตอบสนองต่อยา DZP IV 2 dose (0.2mg/kg) ภายในช่วงเวลา 10 นาที มาก่อน จะถูกสุ่มเพื่อแบ่งกลุ่ม (Randomized open label) เป็น 2 กลุ่ม กลุ่ม 1 ให้ DZP IV bolus 0.2mg/kg ตามด้วย 4mg/h IV drip และปรับเพิ่มทุก 3 นาที จนกระทั่งหยุดชัก หรือ กลุ่ม 2 ให้ VPA IV bolus 30mg/kg ตามด้วย IV drip 1-2 mg/kg/h เป็นเวลา 6 ชั่วโมง หลังจากหยุดชักแล้วลดยาลงภายใน 24 ชั่วโมง จากผลการศึกษาพบว่าโรคที่เป็นสาเหตุของการชักต่อเนื่อง เกิดจาก viral encephalitis, previous epilepsy, stroke ในผู้ป่วยที่เป็น encephalitis และระยะเวลาของภาวะชักต่อเนื่องที่นานจะมีพยากรณ์โรคไม่ดี อัตราการควบคุมชัก เป็น primary outcome รายละเอียดของผลการศึกษาแสดงในตาราง สรุปว่าในการใช้ยาแก้ชักตัวที่ 2 สำหรับคุมภาวะชักต่อเนื่องแบบเกร็งกระตุกทั้งตัวทั้ง IV infusion DZP และ VPA สามารถควบคุมชักได้มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน ผลข้างเคียงในด้านการกดการหายใจ และภาวะความดันโลหิตต่ำไม่พบใน VPA แต่พบบ้างในกลุ่ม DZP

Mehta และคณะ ปีค.ศ. 2007 ศึกษาผลการตอบสนองและผลข้างเคียงของยา IV VPA เทียบกับ DZP infusion ในการควบคุมอาการชักต่อเนื่องในระยะ refractory SE ในผู้ป่วยเด็ก 40 รายที่ไม่ตอบสนองต่อยา DZP 0.2mg/kg และ PHT 25mg/kg แบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยการสุ่ม (open-label, randomized controlled) กลุ่ม 1 ได้รับ IV VPA 30 mg/kg ถ้าไม่ได้ผลให้เพิ่มอีก 10mg/kg และตามด้วย infusion ในอัตรา 5mg/kg/h และกลุ่ม 2 ให้ IV DZP infusion เริ่มต้นด้วยอัตรา 10mcg/kg/min และปรับตามอาการทุก 5 นาที จนถึงในอัตราสูงสุด 100mcg/kg/min ถ้าควบคุมชักได้ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้ยาต่อไปอีก 6 ชั่วโมงแล้วค่อยๆ ลดยาลง ถ้าอาการชักไม่สามารถควบคุมได้ในแต่ละกลุ่มจะถูกเปลี่ยนเป็น Thiopental IV drip แทน จากผลการศึกษา (ตาราง) สามารถคุมชักได้ 80% ในกลุ่ม VPA และ 85% ในกลุ่ม DZP โดยใช้เวลา 5 นาทีในการคุมชักในกลุ่ม VPA และ 17 นาที ในกลุ่ม DZP ($P < 0.001$) ในกลุ่ม VPA ไม่มีผู้ป่วยที่ต้องใส่เครื่องช่วยหายใจหรือมีภาวะความดันโลหิตต่ำ ในขณะที่กลุ่ม DZP ประมาณ 60% ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ และ 50% เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำหลังจากเริ่มยา สรุปว่า IV VPA สามารถใช้ในการรักษาภาวะชักต่อเนื่องชนิด RSE ได้มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ IV DZP infusion และไม่มีผลข้างเคียงในด้านกดการหายใจและความดันโลหิตต่ำ

Alvarez และคณะ ในปีค.ศ. 2011 ศึกษาข้อมูลย้อนหลัง 4 ปี จากทะเบียนผู้ป่วยที่มีภาวะชักต่อเนื่องในโรงพยาบาลที่ได้รับยาแก้ชักตัวที่สองต่อจาก BDZ จำนวนทั้งหมด 187 ครั้ง โดยไม่มีการสุ่ม แบ่งเป็น valproate (VPA) 20mg/kg 59 ราย, phenytoin (PHT) 20mg/kg 70 ราย และ levetiracetam (LEV) 20mg/kg 58 ราย ผลการศึกษาพบว่า อัตราการควบคุมชักไม่สำเร็จ 25.4% ในกลุ่ม VPA, 41.4% ในกลุ่ม PHT และ 48.3% ในกลุ่ม LEV โดยที่จำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มของยาใกล้เคียงกัน แต่ร้อยละผู้ป่วยที่มีโรคที่รุนแรงที่เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะชักต่อเนื่อง (deadly etiology) พบในกลุ่ม PHT มากกว่า และ ร้อยละผู้ป่วยที่มีภาวะชักต่อเนื่องที่รุนแรง (severe SE) พบในกลุ่ม LEV มากกว่าหลังจากปรับข้อมูลโดยแบ่งกลุ่มตามปัจจัยที่อาจมีผลต่อ outcome (deadly etiology, STESS > 3) ดังกล่าวแล้ว ผลปรากฏว่า อัตราการควบคุมชักไม่สำเร็จของกลุ่ม LEV ยังคงมากกว่ากลุ่ม VPA [odds ratio (OR) 2.69; 95% confidence interval (CI) 1.19-6.08] ชนิดของยากันชักตัวที่ 2 ในการรักษาภาวะชักต่อเนื่องไม่ได้มีผลต่ออัตราความพิการและอัตราตายในผู้ป่วย แต่โรคที่เป็นสาเหตุ ความรุนแรงของภาวะชักต่อเนื่อง จะเป็นปัจจัยสำคัญในการพยากรณ์ผลลัพธ์การรักษามากกว่า

ในปัจจุบันมีการศึกษามากกว่า 30 เรื่องทั้งแบบ case series หรือ controlled และมีผู้ป่วยมากกว่า 1000 ราย ที่ได้เข้าร่วมในการศึกษาเหล่านั้น โดยมีอัตราความสำเร็จในการรักษาประมาณ 60-88%

ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงในทุกการศึกษา แต่พบภาวะ transient hyperammonemia, elevated transaminase บ้างอาจพบภาวะ transient thrombocytopenia และ leukopenia บ้างมีรายงานถึงภาวะ VPA-related encephalopathy ผลข้างเคียงเล็กน้อยที่พบ ได้แก่ dizziness, infusion-related discomfort มีรายงานเป็นแบบ single case reports: เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำในเด็ก 1 ราย และผู้ชายสูงอายุ 1 ราย ต้องระงับการใช้ยา ร่วมกับ meropenem เนื่องจากระดับ VPA จะลดลงอย่างรวดเร็วหลังจากให้ยา meropenem

สรุป

- หลักฐานทางวิชาการระดับ class I สำหรับการรักษา GCSE มีเพียง BDZ เท่านั้น
- การให้คำแนะนำในการใช้ยากันชักตัวที่ 2 โดยทั่วไปขึ้นกับผลข้างเคียงที่จะเกิดร่วมด้วย
- หลักฐานทางวิชาการของ IV VPA ที่ได้ผลและปลอดภัยในการใช้ยาแก้ชักตัวที่ 2 สำหรับ GCSE และ CPSE มากขึ้นเรื่อยๆ ผลข้างเคียงด้านเมตาบอลิซึมของยาเป็นเพียงชั่วคราวและมักไม่ค่อยเกิดอาการทางคลินิก ควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีโรคตับและเด็กที่มีโรคทาง inborn error metabolism

EPILEPSY HIGHLIGHT: NO. 3

Pitfall in Epilepsy Surgery.

บรรยายโดย Tim Wehner M.D.

..... • พญ. อาภาศรี ลุสวัสดิ์

ผู้บรรยายได้สรุปการใช้ข้อมูลด้านการวินิจฉัยจุดกำเนิดชัก รวมทั้งจุดอ่อนในแต่ละทางเลือกของวิธีการตรวจวินิจฉัย และได้ยกตัวอย่างผู้ป่วยที่น่าสนใจในแต่ละจุดอ่อนซึ่งมีประโยชน์ในการช่วยตัดสินใจรักษาผู้ป่วยโรคลมชักได้เป็นอย่างดี

ความสำคัญของการผ่าตัดโรคลมชัก

จากข้อมูลของ Rosenow & Lueder ในปี ค.ศ. 2001 พบว่าผู้ป่วยโรคลมชักที่ส่งตัวมาเพื่อผ่าตัดโรคลมชัก เป็นผู้ป่วยกลุ่มชักเฉพาะที่ประมาณ 60% และที่เข้าเกณฑ์ที่ต้องต่อยากันชัก (pharmacoresistant) ประมาณ 15% และประมาณ 50% ของผู้ป่วยที่ต้องต่อยากันชักจะสามารถรักษาด้วยการผ่าตัดโรคลมชักได้ โดยในปัจจุบันการผ่าตัดโรคลมชัคนับว่าเป็นการรักษาที่ประสบความสำเร็จมากเมื่อเทียบกับโรคระบบประสาทอื่นๆ โดยใช้หลักการของ number needed to treat ดังตารางจากการศึกษาของ Bussiere และ Wiebe ในปี ค.ศ. 2005 แสดงให้เห็นว่าการรักษา refractory Temporal lobe epilepsy (TLE) ด้วยการผ่าตัด temporal lobectomy ต้องการจำนวนผู้ป่วย (number needed to treat) เพียง 2 ราย เทียบกับการรักษาโรคระบบประสาทอื่นๆ เช่น ruptured intracranial aneurysm ซึ่งรักษาด้วยการ coiling/clipping ต้องใช้ NNT ถึง 14 ราย จึงจะเห็นผลความสำเร็จในการทำให้เกิด minimal disability

การเลือกผู้ป่วยที่จะผ่าตัด

ผู้ป่วยโรคลมชักที่เข้ารับการประเมินเพื่อผ่าตัดจะมีลักษณะและมีพยากรณ์โรคหลังผ่าตัดของผู้ป่วยแบ่งเป็นกลุ่มต่างๆ ดังนี้

กลุ่มที่ตัดสินใจผ่าตัดง่ายและได้ผลดี "Good/easy"	กลุ่มที่ต้องประเมินและตัดสินใจผ่าตัดยากขึ้น "Tough"	กลุ่มที่รักษาด้วยการผ่าตัดได้ผลไม่ค่อยดี "Desperate"
■ สุขภาพแข็งแรง ■ มี epileptogenic imaging lesion ตรงกับ EEG ■ มีความเสี่ยงต่ำต่อการผ่าตัด ■ ใช้ยาน้อยชนิดก่อนผ่าตัด ■ มีโอกาสหยุดชักหลังผ่าตัด 50-75%	■ Normal MRI/non-localizing EEG ■ Epileptogenic zone overlaps eloquent cortex ■ มีโอกาสหยุดชักหลังผ่าตัด 25-50%	■ มีอาการชักบ่อยและมีผลข้างเคียงมากจากการชัก ■ Diffuse etiology (trauma, genetic) ■ ใช้ยากันชักหลายตัวแล้วไม่ได้ผล ■ โอกาสหยุดชักหลังผ่าตัด < 25%

การเลือกผู้ป่วยที่ผ่าตัดโรคลมชัก มีโอกาสผิดพลาดได้ทั้งสองทางคือ ได้รับการผ่าตัดช้าเกินไปหรือตัดสินใจผ่าตัดเร็วเกินไป

Type 1 error คือ ไม่ได้รับการประเมินเพื่อผ่าตัด เนื่องจาก

- แพทย์ตัดสินใจรอให้ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาหลายตัวก่อน
- แพทย์ไม่สามารถแยกแยะว่าเป็น focal epilepsy
- ผลการตรวจ MRI ปกติ
- ความเข้าใจผิดระหว่าง symptomatogenic zone (ตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชัก) และ epileptogenic zone (ตำแหน่งกำเนิดชัก)

Type II error: การตัดสินใจผ่าตัดรวดเร็วเกินไป เนื่องจาก

- ตัดสินใจจาก lesion ทันที
- ไม่สนใจประวัติจากผู้ป่วย

ตัวอย่างที่ 1 การตัดสินใจจาก lesion เร็วเกินไป

ผู้ป่วยชายอายุ 49 ปี มาครั้งแรกด้วยอาการชักในปี ค.ศ. 2006 ลักษณะชักเกร็งกระตุกทั้งตัวหลังจากดื่มสุราปริมาณมาก ผู้ป่วยสามารถเลิกดื่มสุราได้ ต่อมาในปี ค.ศ. 2007 มาด้วยอาการชักเกร็งกระตุกทั้งตัวโดยไม่มีปัจจัยกระตุ้น หลังจากนั้นรักษาด้วย carbamazepine (CBZ) และ levetiracetam (LEV) แต่ไม่ได้ผล ตรวจพบ MRI มี left temporal cavernoma. ในครั้งแรกแพทย์เจ้าของไข้ส่งมาให้ศัลยแพทย์ระบบประสาทเพื่อผ่าตัดก้อนเนื้อที่ผิดปกติออก ศัลยแพทย์พิจารณาแล้วว่าเป็นการผ่าตัดเพื่อรักษาโรคลมชักจึงได้ส่งต่อมายังอายุรแพทย์ด้านโรคลมชักเพื่อการประเมินก่อนผ่าตัด

ลักษณะอาการชักคือ oral and manual automatism, reduced level of awareness ซึ่งเข้าได้กับ complex partial seizure และเมื่อชักประวัติย้อนหลังผู้ป่วยมีอาการมานานหลายปีก่อนปี ค.ศ. 2006 แสดงให้เห็นว่าอาการชักในปี ค.ศ. 2006 ไม่น่าใช่อาการชักที่เกิดจากปัจจัยกระตุ้น (provoked seizure) เท่านั้น

ผู้ป่วยได้รับการประเมินโดยการตรวจ VDO-EEG พบว่า ictal onset มี focal spike ในตำแหน่ง right anterior temporal 90% และ left anterior temporal 10% ในการชักแบบ automotor 10 ครั้ง จาก MRI พบ hippocampal sclerosis ในด้านขวา ร่วมกับ cavernoma ในด้านซ้าย

จากตัวอย่างผู้ป่วยรายนี้แสดงให้เห็นว่าการตัดสินใจผ่าตัดเพื่อรักษาโรคลมชักต้องอาศัยข้อมูลการตรวจพิเศษจาก ictal EEG monitoring และ MRI ที่จะประกอบการตัดสินใจผ่าตัดในตำแหน่งกำเนิดชักที่ถูกต้อง

ในการศึกษาของ von Oertzen ในปี ค.ศ. 2002 ได้ศึกษาผู้ป่วย 90 ราย ที่ได้รับการผ่าตัด และเปรียบเทียบผลการวินิจฉัยจาก MRI 3 แบบกับผลชิ้นเนื้อจากการผ่าตัด คือ 1. Standard protocol อ่านโดย non-expert, 2. Standard protocol อ่านโดย expert, และ 3. Specific protocol อ่านโดย expert ผลการศึกษาพบว่าการใช้ **epilepsy protocol** MRI มี high specificity ต่อการวินิจฉัยโรคที่เป็นสาเหตุของโรคลมชักทุกโรค ได้แก่ hippocampal sclerosis (HS), tumor, migration disorder (MD) และ vascular malformation (VM) แต่สำหรับ MRI แบบ standard protocol มี low specificity ซึ่งพบการวินิจฉัยผิดพลาดค่อนข้างมาก สรุปว่าผลการอ่านที่ถูกต้องขึ้นกับการเลือกใช้ MRI protocol ที่เหมาะสมร่วมกับประสบการณ์ของรังสีแพทย์ที่อ่านผลได้ ดังนั้น ในการประเมินเพื่อผ่าตัดโรคลมชัก การใช้ Standard MRI ยังไม่เพียงพอ นอกจากนี้ ใน ปีค.ศ. 2005 Knake ได้รายงานถึงประโยชน์ของการใช้ MRI 3T (plus surface coil) ที่ดีกว่าการใช้ MRI 1.5 T ได้แก่

- ▣ พบ lesion ใหม่ได้ถึง 65% ในกลุ่มที่เคยวินิจฉัยว่า non-lesion มาก่อน
- ▣ ได้ข้อมูลเพิ่มเติมประมาณ 50%
- ▣ มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการรักษาประมาณ 37.5%

ตัวอย่างที่ 2 การตัดสินใจจาก lesion เร็วเกินไป

ผู้ป่วยหญิงอายุ 26 ปี ชักครั้งแรกอายุ 10 ปี ลักษณะแบบเกร็งกระตุกทั้งตัวชักครั้งที่ 2 แบบเดียวกันเมื่ออายุ 17 ปี และรักษาด้วยยา phenytoin ต่อมา มีลักษณะอาการชักแบบใหม่ คือ ได้กลิ่นหวนๆ รู้สึกท้องอืด เหม่อไม่รู้ตัว เคี้ยวปาก พูดไม่รู้เรื่อง มีอาการประมาณ 2 ครั้งต่อสัปดาห์ และ ไม่สามารถคุมชักได้ด้วยยากันชักทั้งหมด 4 ชนิด neuropsychological test พบว่าระดับสติปัญญาอยู่ในเกณฑ์ค่อนข้างต่ำ จากการตรวจ MRI พบ lesion ที่ตำแหน่ง right temporal lobe ลักษณะ heterogeneous คิดถึง DNET, ganglioglioma, MCD แต่ไม่พบความผิดปกติของ mesial temporal structure. ผลการตรวจ VDO-EEG: ขณะมีอาการชัก 1 ครั้ง ลักษณะ aura, automatism พบ spike ที่ตำแหน่ง SP2 (90%) Sp1 (10%) (ดังแสดงในภาพ EEG) ศัลยแพทย์ได้ทำการรักษาโดยการผ่าตัดแบบ stereotactic lesionectomy ผลพยาธิพบเป็น developmental tumor with features of both DNET and ganglioglioma, adjacent gyri suggest cortical dysplasia.

5 สัปดาห์ต่อมาผู้ป่วยมีอาการชักกลับมาอีก ลักษณะเหมือนเดิม MRI หลังผ่าตัดพบว่าไม่มี mass effect แล้ว อย่างไรก็ตามผู้ป่วยยังคงมีอาการชักหลังผ่าตัดลักษณะเดิม แพทย์จึงได้ประเมินอาการชักใหม่ด้วยวิธี invasive (grid only) พบว่าตำแหน่งที่เป็น onset มีตำแหน่งที่อยู่หน้ากว่าที่คิดไว้มาก (ดังภาพ) ดังนั้นในการผ่าตัดครั้งแรกไม่ได้ตัดส่วนที่เป็น true onset ออก จึงได้ทำการผ่าตัด right anterior temporal lobectomy and extension of the lesionectomy หลังผ่าตัด 5 ปีไม่มีชักอีกเลย

ตัวอย่างที่ 3 Paradoxical TLE

ชายอายุ 40 ปี มีประวัติ meningitis เมื่ออายุ 10 เดือน และมี febrile convulsion ชักครั้งแรกอายุ 27 ปี ลักษณะเกร็งกระตุกทั้งตัว

ปัจจุบันลักษณะชัก คือ เปลี่ยนสีหน้า ไม่ตอบสนอง มีเกร็งแขนข้างขวาและกำมือ ศีรษะหันไปทางซ้ายเกือบตลอดเวลาชักและเริ่มมีอาการเป๊ะของมือทั้งสองข้าง ขยับเสื้อผ้า ถอดเสื้อและพูดบ่อยๆ ขณะมีอาการชักว่า "over there over there" มีอาการ 5 ครั้งต่อเดือน อาการชักครั้งหลังเข้าได้กับ complex partial seizure และ บ่งบอกถึง lateralization ของ lesion น่าจะอยู่ด้านซ้าย จากการตรวจคลื่นสมองพบว่ามี anterior temporal pattern ด้านขวา และ MRI พบ bilateral hippocampal sclerosis ด้านขวามากกว่าซ้าย ในปีค.ศ. 2004 Mintzer ได้ศึกษาเพื่อหาคำอธิบายลักษณะอาการชักที่เหมือน lateralization ในด้านตรงข้ามกับ lesion ใน MRI โดยการทบทวนผู้ป่วยย้อนหลัง 5 ราย ที่มี scalp VEEG pattern ไม่ตรงกับข้างที่มี hippocampal sclerosis (discordance) จาก 109 รายที่ได้ทำ bilateral depth implantation จากผลการศึกษาสรุปว่า การใช้ depth electrode สามารถพบ ictal onset ตรงกับด้านที่มีความผิดปกติของ hippocampus ทุกราย และไม่พบ ictal onset ในด้านที่ MRI ปกติเลย ผู้ป่วยทุกรายได้รับการผ่าตัดด้านที่มีความผิดปกติของ hippocampus และ 4 ใน 5 รายไม่มีชักอีกเป็นเวลา 2 ปีหลังผ่าตัด โดยอธิบายว่า ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของสมองอย่างรุนแรงข้างใดข้างหนึ่ง (severe hippocampal sclerosis) อาจจะมีอาการชักที่กระจายไปยังด้านตรงข้ามได้ (paradoxical temporal lobe epilepsy) การตัดสินใจผ่าตัดในผู้ป่วยที่ discordance ของผล scalp EEG กับ MRI สามารถหาข้อมูลเพิ่มเติมจาก depth electrode และด้านที่มีความผิดปกติใน imaging มักจะพบเป็นตำแหน่งกำเนิดชักมากกว่าด้านที่แสดงอาการชัก

ตัวอย่างที่ 4 ผู้ป่วย Nonlesional TLE

ชายอายุ 35 ปี ชักครั้งแรก ปีค.ศ. 1996 ตอนอายุ 20 ปี ลักษณะชักเป็นชนิดเกร็งกระตุกทั้งตัวขณะหลับ เริ่มรักษาด้วยยากันชัก VPA และยังคงมีอาการชักทุก 2-3 เดือน จากปีค.ศ. 1998 ถึง 2002 ไม่มีอาการชักเลย ต่อมาในปีค.ศ. 2002 กลับมาชักซ้ำเมื่อตอนนอน และบางครั้งไม่มีปัจจัยกระตุ้น และในปีค.ศ. 2005 ลักษณะชักเป็นแบบ complex partial seizure เกิดเป็นชุดๆ และไม่ตอบสนองต่อยากันชัก ผลการตรวจ EEG พบ focal spike over the **right temporal region** จาก MRI **ไม่พบ** lesion ในรายนี้จึงจัดเป็น nonlesional temporal lobe epilepsy แพทย์ผู้รักษาจึงได้ประเมินผู้ป่วยต่อด้วย PET scan และ surface rendered composite SPM map กลับพบว่า มี extensive left temporal lobe hypometabolism (ดังภาพ) แพทย์จึงตัดสินใจทำ invasive EEG monitoring พบว่ามี ictal onset ที่บริเวณ right temporal ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดในตำแหน่ง right temporal lobe ผลพยาธิวิทยาหลังผ่าตัดพบเป็น ganglioglioma at right temporal lobe สรุปในผู้ป่วยรายนี้จัดเป็น non-lesional focal epilepsy ซึ่งมี discordance ของ EEG และ PET scan จึงได้ใช้ invasive EEG monitoring ในการพิจารณาจุดกำเนิดชักและสามารถผ่าตัดรักษาโรคลมชักตรงตำแหน่งที่กำเนิดชักได้

ตัวอย่างที่ 5 ผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อยาที่เกิดร่วมกับ benign focal epilepsy of childhood

เด็กหญิงอายุ 11 ปี เคยมี febrile status epilepticus เมื่ออายุ 15 เดือน ต่อมามีอาการชักแบบ CPS ที่ไม่ตอบสนองต่อยา (ลักษณะ คลื่นไส้ ไม่รู้ตัว พฤติกรรมก้าวร้าว) มีอาการเดือนละ 1 ครั้ง ตั้งแต่อายุ 6 ปี ลักษณะอาการชักแบบกระตุกครึ่งซีกตอนกลางคืนปีละ 1-2 ครั้ง ตอนอายุ 6 ปี ได้รับการผ่าตัด left anterior temporal lobectomy ผลพยาธิ hippocampal sclerosis, dysplastic foci in parahippocampal gyrus, subpial gliosis in lateral temporal lobe หลังผ่าตัดไม่มีอาการชักแบบ CPS อีกเป็นเวลา 5 ปีแต่ยังคงมีอาการชักแบบกระตุกครึ่งซีกปีละ 1-2 ครั้ง Interictal EEG หลังจากการผ่าตัดไป 2.5 ปี: spike over the left centro-temporal area และ ictal EEG: rhythmic spike over the left centro-temporal area ซึ่งเข้าได้กับ benign focal epilepsy of childhood with centro-temporal spike

ในหลายการศึกษาได้รายงานผู้ป่วยเด็กที่มีอาการชักที่เกิดจากทั้ง BFEC ร่วมกับมี focal lesion ในสมองส่วนต่างๆ และ ยังพบ BF epileptiform discharge ในเด็กที่มีลักษณะอาการชักแบบ mesial temporal lobe ที่เกิดจาก hippocampal sclerosis และ frontal lobe epilepsy ด้วย เช่น ในการศึกษาของ Degen ในปีค.ศ. 1999 (4 ราย) Pan ในปีค.ศ. 2004 (2 ราย) Altenmuller ในปีค.ศ. 2007 (1 ราย) และ Wehner ในปีค.ศ. 2010 (3 ราย) ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้เป็นกลุ่มที่คุมอาการชักด้วยยาไม่ได้ผลและสามารถรักษาอาการชักสำเร็จได้ด้วยวิธีผ่าตัด ถึงแม้ว่าจะยังคงมีโรคลมชักชนิด BFEC ร่วมอยู่ด้วยก็ตาม Wehner สรุปว่าข้อควรระวัง คือในการติดตามอาการชักของผู้ป่วยเหล่านี้ หลังผ่าตัดควรแยกอาการชักที่เกิดจาก BFEC กับ breakthrough seizure ซึ่งเป็นผลจากการรักษาด้วยการผ่าตัดไม่ได้ผล เพื่อประเมินผลสำเร็จของการผ่าตัดได้อย่างชัดเจน

สรุป หลุมพรางในการผ่าตัดรักษาโรคลมชัก (ซึ่งเป็นเพียงบางอย่างที่กล่าวถึงเท่านั้น) จากการบรรยายครั้งนี้ได้แก่

- ความพยายามที่จะไขยากันชักทุกอย่างที่โอกาสสำเร็จมีน้อย
- การแยกผู้ป่วยที่มี normal MRI ออกจากการส่งประเมินการผ่าตัดซึ่ง
 - ทั้งการจัดทำ MRI protocol ที่เหมาะสมและการทบทวนภาพรังสีร่วมกับข้อมูลของ VEEG จะช่วยในการพบ lesion มากขึ้น
 - การพบ PET hypometabolism ด้านใดด้านหนึ่งเพียงด้านเดียวสามารถกำหนดการผ่าตัดได้ถ้า VEEG เข้ากันได้ (โดยเฉพาะใน TLE)
- การใช้เพียงรอยโรคที่เห็นชัดเจนว่าเป็นจุดกำเนิดชัก (epileptogenic lesion) บางครั้งมี dual pathology, hippocampal sclerosis+ได้
- การแยกผู้ป่วยที่มี multifocal abnormalities ใน routine interictal EEG ออกจากการประเมินผ่าตัด
- Scalp propagation pathways อาจทำให้เข้าใจผิดได้ เช่น paradoxical temporal lobe epilepsy
- ภาวะของโรคลมชักเฉพาะที่ที่รักษายากแต่สามารถผ่าตัดได้ อาจพบร่วมกับภาวะโรคลมชักที่รักษาง่ายในผู้ป่วยคนเดียวกันได้ ●

EPILEPSY HIGHLIGHT: NO. 4

สรุปการบรรยาย **Lunch symposium**

เรื่อง **Anti-epileptic drugs of 2nd generation**

บรรยายโดยวิทยากร **Professor Philippe Ryvlin** จาก **Institute for child and adolescent with epilepsy, Lyon, France**

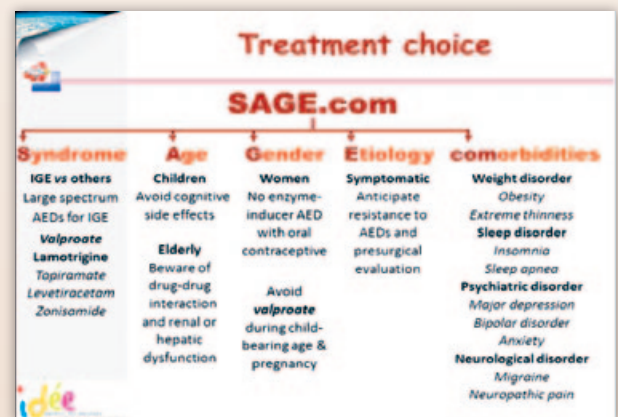
..... **พ.ญ. กมรวรรณ กัตัญญวศ์**

ยากันชักนั้นมีการพัฒนาการมาโดยลำดับ โดยก่อนปีค.ศ. 1981 นั้นยาที่ถือว่าใหม่ที่สุดในขณะนั้นคือยา valproate (VPA) และ carbamazepine (CBZ) มีการทำการศึกษาที่ตีพิมพ์ใน The New England Journal of Medicine ในปี 1985 เปรียบเทียบระหว่างยา CBZ, phenobarbital (PB), phenytoin (PHT) และ primidone (ในการศึกษานี้ไม่ได้รวมยา VPA เข้าไว้ในการศึกษาด้วย) ซึ่งผลสรุปในขณะนั้นพบว่าแม้ว่ายากันชักจะทำให้มีการควบคุมชักได้อยู่ในระดับหนึ่ง แต่ผลยังไม่เป็นที่น่าพอใจด้วยคนไข้ยังต้องทนกับผลข้างเคียงบางอย่างซึ่งจำเป็นต้องมีการพัฒนายากันชักรุ่นใหม่ต่อไป หากพิจารณายากันชักในอีก 30 ปีต่อมา (ค.ศ. 2011) พบว่ามียากันชักเพิ่มอีกกว่า 18 ชนิด ซึ่งมีการศึกษาถึง mechanism ของยากันชักเหล่านี้พบว่า ออกฤทธิ์ได้แบบ broad spectrum มากขึ้น ยาบางตัวพบว่ามีทั้ง primary mechanism of action และยังมีกลไกบางอย่างที่คาดว่าจะออกฤทธิ์ด้วย (putative mechanism of action)

วิทยากรได้กล่าวถึง mechanism ของ levetiracetam (LEV) ที่ถือเป็นยากันชักรุ่นที่ 2 โดยเชื่อว่า LEV จับกับ synaptic vesicle 2A (SV2A) ซึ่งมีผลต่อการ release neurotransmitter จาก presynaptic area ใน animal model ถ้าทำให้เกิด SV2A knock-out synapse จะส่งผลให้เกิดมีการชักในสัตว์ทดลองมากขึ้น แต่เหตุผลที่ LEV ทำให้เกิดการคุมชักได้นั้นยังไม่เป็นที่แน่ชัด

มีการศึกษาจากทีมของ Otoul et al ที่ตีพิมพ์ในวารสาร Clin neuropharmacol ในปี 2008 เป็นการศึกษาเปรียบเทียบยากันชักรุ่นใหม่เทียบกับยาหลอก (placebo) ในแง่ efficacy ซึ่งจะดูจาก การลดลงของอาการชัก (>50% response) และยังดูที่ tolerability โดยจะดูจาก withdrawal ของการใช้ยากันชักตัวนั้นๆ การศึกษานี้พบว่า ในแง่ของ efficacy นั้น LEV และ topiramate (TPM) จะมี efficacy สูงกว่ายากันชักตัวใหม่อื่นๆ เช่น tiagabine (TGB), oxcarbazepine (OXC), lamotrigine (LTG), zonisamide (ZNS) และ gabapentin (GBP) ส่วนในแง่ tolerability นั้นพบว่า GBP, LTG และ LEV จะมี อัตราของการ withdrawal ของยาน้อยกว่ายาตัวอื่นๆ

นอกจากนั้นยังมีการศึกษาผลข้างเคียง (side effect) ของยากันชักรุ่นใหม่ เช่นที่ตีพิมพ์ใน วารสาร Expert review in neurotherapeutics 2010 พบว่าในยากันชักรุ่นใหม่ๆ ทุกตัว ไม่ว่าจะอย่างไรก็ตามก็จะมีผลข้างเคียงเช่น ด้าน general medical, psychiatric/psychological และ CNS issues มากหรือน้อยแตกต่างกันไป มีการศึกษาถึงผลของ adverse effects ของยากันชักกับ quality of life ซึ่งโดยสรุปจะกล่าวว่าการมีผู้ป่วยที่มี refractory seizure ที่ประสบปัญหาในการคุมชักอยู่แล้ว การ balance ในการให้ยากันชักนั้นมีความสำคัญมาก ผู้ป่วยบางรายอาจจะยังมีการชักอยู่บ้างแต่จากการให้ยาที่ไม่ได้มี adverse effects ที่มากจนเกินไป อาจจะทำให้ผู้ป่วยมี quality of life ที่ดีกว่าได้ วิทยากรเน้นหลักการในการเลือกยากันชักนั้นเป็นไปตาม mnemonic code ของคำว่า SAGE.com (ตารางที่1) คือ เลือกตาม syndrome, age, gender, etiology และ comorbidities



ตารางที่ 1

มีการอ้างอิงการศึกษาของ Kwan P และ Brodie MJ ที่ตีพิมพ์ในวารสาร N Engl J Med 2000 ซึ่งทราบอยู่แล้วว่า ในผู้ป่วย newly diagnosed epilepsy จะมีอยู่ส่วนหนึ่งถึงประมาณ 36% ที่จะเป็นกลุ่ม drug resistant ซึ่งคนไข้กลุ่มนี้นั้นไม่ตอบสนองต่อยากันชักตัวแรก ยาตัวที่สอง หรือกระทั่งยากันชักอื่นๆ อีก เป็นที่น่าสนใจว่ายากันชักรุ่นใหม่จะมีผลอย่างไรต่อคนไข้กลุ่ม refractory epilepsy นี้มีการรวบรวมการศึกษาที่ทำมาในอดีตแบบ

RCT (Rheims et al, Epilepsia 2011) และใช้ systematic review และ meta-analysis วิเคราะห์เพื่อหาถึง factors ที่จะเป็นตัวบ่งชี้ถึงการตอบสนองของยากันชัก แต่การศึกษาเหล่านี้ตัววิทยากรชี้ให้เห็นถึงปัจจัยที่ต้องระวังในการแปลผล เพราะการศึกษาที่แล้วมานั้นมีทั้งที่เป็นกลุ่มคนไข้ที่อยู่ครบตลอดการศึกษานั้นๆ และกลุ่มคนไข้ที่มีการ drop out เพราะ side effects ของยาที่ใช้ในการศึกษา หากเราไม่ระวังในการแปลผลการศึกษาเราจะจับไม่ได้ถึงข้อมูลที่ซ่อนอยู่ ซึ่งถือว่าเป็น impact of last observation carried forward (LOCF) เช่นหากเราจะใช้ความถี่ของอาการชักเป็นตัว response rate จะพบว่าคนไข้ที่อยู่ครบในการศึกษาจะมีความถี่ของการชักเมื่อเสร็จสิ้นการศึกษาที่อาจจะดูเหมือนมาก แต่ในกลุ่มที่ drop out นั้นความถี่ของอาการชักนั้นอาจจะดูเหมือนน้อยแต่ความจริงเป็นเพราะว่าการนับความถี่ของอาการชักซึ่งถือเป็น response rate นั้นสิ้นสุดตรง drop out ไปแล้ว โดยสรุปถ้า LOCF สันเกินไปอาจเกิดอคติในการแปลผลได้

ส่วน meta-analysis ในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษาคบนั้น (กลุ่ม completer) การแปลผลต้องระวังเช่นกันเพราะในการศึกษาสำหรับยากันชักรุ่นใหม่การศึกษาเหล่านี้มักเป็นการศึกษาผลการตอบสนองของยากันชักชนิดนั้นๆ เองกับ placebo มากกว่าจะเป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยารุ่นใหม่ด้วยกันเอง การสรุปหรือให้ข้อมูลบางอย่างจากการศึกษาก็มักจะเป็นในแง่ให้ประสิทธิภาพที่ดีเสมอ

ในแง่ impact ของยากันชักกับ sudden unexpected death in epilepsy patient (SUDEP) มีการทำ meta-analysis จากทีมของวิทยากรซึ่งเป็นการรวบรวมการศึกษา phase III RCT ของยากันชักรุ่นใหม่ที่ผ่านมา มา (ข้อมูลอยู่ระหว่างกำลังรอตีพิมพ์) พบว่า risk ของ SUDEP นั้นเพิ่มขึ้นถึง 7 เท่าในคนไข้ที่ได้รับยา placebo เมื่อเทียบกับคนไข้ที่ได้รับยากันชักจริง ดังนั้นวิทยากรจึงแนะนำว่าแม้ว่าในผู้ป่วยที่มีโรคลมชักที่จัดว่าเป็นกลุ่ม refractory epilepsy การให้ยากันชักนั้นอาจจะไม่ทำให้เกิด seizure free แต่ก็ยังดีกว่าที่จะไม่ให้ยากันชักเลยเพราะมีโอกาสที่จะเกิด SUDEP สูง

วิทยากรยังได้กล่าวถึงผลสรุปของการศึกษาวิจัยในแง่ของยากันชักในบางการศึกษา เช่น ของ SANAD study ซึ่งตีพิมพ์ในวารสาร Lancet ปี 2007 เป็นการศึกษาเปรียบเทียบ effectiveness ของยา CBZ, GBP, LTG, OXC and TPM ในการรักษา partial epilepsy แบบ unblinded randomized controlled trial ซึ่งโดยสรุปพบว่ายากันชักที่เชื่อว่าจะทำให้เกิด cost-effectiveness คือยา LTG โดยจะมีผลดีที่ใกล้เคียงกับ OXC และดีกว่า CBZ แต่การศึกษาเปรียบเทียบของยา LTG กับ CBZ โดยผู้วิจัยคนอื่นเช่นกลุ่มของ Saetre et al ที่ตีพิมพ์ในวารสาร Epilepsia ปี 2007 โดยเปรียบเทียบ LTG กับ CBZ CR แทนที่จะเป็น regular carbamazepine กลับพบว่ามี effectiveness ที่ใกล้เคียงกัน

นอกจากนั้นวิทยากรยังได้กล่าวถึงผลการศึกษา class I/II monotherapy RCTs ในหลายๆ กลุ่มผู้วิจัย ใจความสรุปในการรักษา partial seizure คือ

- carbamazepine และ phenytoin ดีกว่า phenobarbital
- carbamazepine ได้ผลดีเทียบเท่า valproate
- oxcarbazepine ดีกว่า phenytoin ในผู้ป่วยเด็ก
- carbamazepine ดีกว่า vigabatrin
- lamotrigine ดีกว่า carbamazepine ในผู้ป่วยผู้ใหญ่
- lamotrigine และ gabapentin ดีกว่า carbamazepine ในผู้ป่วยผู้ใหญ่
- lamotrigine ได้ผลดีพอๆ กับ carbamazepine SR ในผู้ป่วยผู้ใหญ่
- levetiracetam ได้ผลดีพอๆ กับ controlled release carbamazepine

ในการเลือกใช้ยากันชักนั้นสำหรับวิทยากรแนะนำว่าการใช้ยากันชักสำหรับคนไข้แต่ละคนนั้นอาจจะต้องพิจารณาจากหลายๆ ปัจจัยเช่น syndrome, age, gender, etiology และ comorbidities ดังที่กล่าวไปแล้วในเบื้องต้น วิทยากรเน้นย้ำถึง comorbidities ที่อาจต้องระวังในการเลือกใช้ยา นอกจากนี้การเลือกใช้ยากันชักกับหญิงที่ตั้งครรภ์ก็จะต้องพิจารณาถึง teratogenicity ด้วย ซึ่งในหลายประเทศมีการลงทะเบียนหญิงที่ตั้งครรภ์และได้รับยากันชักแตกต่างกันไป ซึ่งอัตราการพบความผิดปกตินั้นแตกต่างกันไปตามยาแต่ละชนิดและขนาดของยากันชักที่หญิงตั้งครรภ์ได้รับ ซึ่งส่วนใหญ่จะพบว่า การได้รับยาที่ขนาดสูงจะมีอัตราการเกิดความผิดปกติที่มากกว่า นอกจากนั้นผลของยากันชักที่ได้รับขณะตั้งครรภ์อาจส่งผลถึง cognitive development ในอนาคตได้ด้วยเช่นกัน

โดยสรุป second generation antiepileptic drugs นั้นจะมีข้อดีกว่ายากันชักรุ่นเก่าโดยมี mechanism ที่ออกฤทธิ์แตกต่างกันไปจากยารุ่นเก่าและ ดีกว่าในแง่ของ pharmacokinetic profile โดยเฉพาะอย่างยิ่งส่วนที่เกี่ยวข้องกับ liver enzyme ซึ่งจะไม่มีปฏิกิริยากับยาตัวอื่นๆ น้อยกว่า โดยทั่วไปยาใหม่มักจะทำให้มีการควบคุมชักที่ดีขึ้น มีผลข้างเคียงที่น้อยกว่า รวมทั้งส่งผลต่อเด็กในครรภ์น้อยกว่า ยากันชักรุ่นใหม่แต่ละตัวก็มีความแตกต่างระหว่างยาใหม่แต่ละตัวทั้งในแง่ mechanism, pharmacokinetic profile, titration, efficacy และ tolerability

EPILEPSY HIGHLIGHT: NO. 5

Antiepileptic medication choice in the management of epilepsy

บรรยายโดย Dr. Andrew Bleasel, Westmead Hospital, Sydney,

Australia. ในงานประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 15 ของสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย วันที่ 21 กรกฎาคม 2554 ณ โรงแรมสยามซิตี้ กรุงเทพฯ

พ.ญ. สุจิตา เย็นจันทร์

- เรียบเรียงโดย พ.ญ. สุจิตา เย็นจันทร์ ร.พ. รามคำแหง, อาจารย์พิเศษหน่วยประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ในการรักษาโรคลมชักสิ่งที่ต้องคำนึงถึงคือ

- 1 การวินิจฉัยที่ถูกต้องว่าเป็นโรคลมชักจริงหรือไม่ และผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยากันชักจริง
- 2 ชนิดของการชัก และกลุ่มอาการชัก (epileptic syndrome)
- 3 การเลือกชนิดยากันชัก ควรพิจารณาให้เหมาะสมกับชนิดของการชักประเภทต่างๆ และคำนึงถึงปฏิกิริยาที่ไม่พึงประสงค์ รวมทั้งปฏิกิริยาร่วมกับยาชนิดอื่น
- 4 การให้ความรู้ผู้ป่วยในเรื่องของการ สาเหตุ แนวทางการรักษา และการปฏิบัติตนที่ถูกต้อง
- 5 ทบทวนแผนการรักษา ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการชักต่อต้าน (refractory seizures) หรือเมื่อจะพิจารณาหยุดยากันชัก

จากการศึกษา โดย Annegers J และคณะที่ลงตีพิมพ์ในวารสาร Epilepsia ปี 1979 พบว่าเมื่อติดตามดูผู้ป่วยกว่า 20 ครั้ง พบว่า ประมาณ 75% ของผู้ป่วยสามารถควบคุมอาการชักได้ดี เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5 ปี ดังนั้นจะมีผู้ป่วยประมาณ 25-30% ที่ยากต่อการรักษา จากการศึกษารื่อง Early identification of refractory epilepsy โดย Kwan และ Brodie ที่ลงตีพิมพ์ในวารสาร New England Journal of Medicine ปี 2000 พบว่า ผลของการรักษาผู้ป่วยใหม่ (newly diagnosed epilepsy) ด้วยยากันชักเป็นดังนี้

	Seizure free
First drug monotherapy	47%
Second drug monotherapy	13%
Third drug monotherapy	1%
Duotherapy	3%
Total seizure free	64%

จะเห็นได้ว่าเกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยใหม่สามารถรักษาได้ด้วยยากันชักตัวเดียว เมื่อเลือกชนิดยาที่เหมาะสมเป็นระยะเวลานานพอ การที่จะเปลี่ยนไปใช้ยากันชักตัวถัดไปโอกาสที่จะควบคุมอาการชักได้จะลดลงมาก การควบคุมอาการชักยังขึ้นอยู่กับปัจจัยร่วมเช่น การมีพยาธิสภาพของเนื้อสมอง การตรวจร่างกายพบความผิดปกติทางระบบประสาท การมีความพิการทางสติปัญญา มีอาการชักบ่อยในช่วงแรก หรือไม่ค่อยตอบสนองต่อยากันชัก ซึ่งถ้ามีหลายปัจจัยร่วมกันโอกาสที่จะควบคุมอาการชักได้จะน้อยกว่า 20% หากผู้ป่วยมีความผิดปกติเฉพาะที่จากการตรวจด้วยเครื่องสแกนแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง เช่น mesial temporal sclerosis หรือ focal cortical dysplasia หรือการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG) พบ focal spikes หรือ symptomatic generalized pattern ก็มีโอกาสดื้อต่อยากันชักซึ่งจะทำให้มีปัญหาแทรกซ้อนตามมามากมาย รวมถึงปัญหาด้านเศรษฐกิจ, สังคมและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและญาติ

การเลือกยากันชักในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่ามีอาการชักควรพิจารณาถึง ชนิดของอาการชักและกลุ่มอาการชัก ผลข้างเคียงของยากันชัก ปัญหาอื่นของผู้ป่วยที่อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงเฉพาะจากยา เกสซ์ซาลนศาสตร์ของยากันชัก การเลือกใช้ยากันชักชนิดเดียวหรือการใช้ยาหลายชนิดซึ่งอาจทำให้มีปฏิกิริยาร่วมระหว่างยา

ในปัจจุบันยากันชักชนิดให้หลายชนิดมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน หากยาชนิดแรกไม่ได้ผลการเปลี่ยนยาเป็นชนิดอื่นอาจได้ผลควบคุมอาการได้ดีขึ้น ยากันชักรุ่นใหม่หลายชนิดถูกขับผ่านทางไต มี protein binding ต่ำและปฏิกิริยาร่วมระหว่างยากับยาชนิดอื่นน้อย มีผลข้างเคียงต่อดับ ระบบเลือดหรือระบบต่อมไร้ท่อน้อยกว่ายากันชักรุ่นก่อน การเลือกชนิดของยากันชักควรพิจารณาเลือกให้เหมาะสมกับชนิดของอาการชัก นอกจากนี้ยังควรคำนึงถึงอายุ เพศ ภาวะการเจ็บป่วยอื่นที่เกิดร่วม รวมถึงยาที่ได้รับอยู่ การตัดสินใจเลือกให้ยากันชักชนิดใดควรพิจารณาข้อมูลทางการวิจัยซึ่งผลของ RCT เกี่ยวกับการเปรียบเทียบยากันชักชนิดต่างๆ ในการรักษาอาการชักแต่ละชนิดสำหรับอาการชักชนิด Focal seizures ได้มีคำแนะนำให้ใช้ยา Carbamazepine และ Valproate ส่วนยา Topiramate, Lamotrigine, Gabapentin, Vigabatrin, และ Levetiracetam ก็มีข้อมูลว่าได้ผลดี ผลจากการศึกษา Standard And New Antiepileptic Drugs (SANAD study) โดย Marson และคณะที่ลงตีพิมพ์ในวารสาร The Lancet ปี 2007 ซึ่งมีวัตถุประสงค์ที่จะพิจารณาคัดเลือก drug of first choice ในผู้ป่วยใหม่ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชักใน SANAD study A ซึ่งศึกษาในกลุ่ม focal epilepsy สรุปว่า Lamotrigine ควรเป็น drug of first choice เนื่องจากมีผลเหนือกว่า Carbamazepine

สำหรับอาการชักชนิด Generalized seizures ส่วนใหญ่นิยมใช้ยา Valproate ส่วนยา Topiramate, Lamotrigine และ Zonisamide ก็มีข้อมูลว่าได้ผลดี ใน SANAD study พบว่าผู้ป่วยสามารถทนยา Valproate ได้ดีกว่า Topiramate และ Valproate มีประสิทธิภาพมากกว่า Lamotrigine

ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะเฉพาะเช่น ผู้ป่วยหญิงที่มีโอกาสตั้งครรภ์ แนะนำให้ใช้ Lamotrigine และ Levetiracetam ส่วนผู้สูงอายุแนะนำให้ใช้ Valproate, Lamotrigine, Levetiracetam และ Gabapentin โดยยา Lamotrigine จะต้องค่อยๆ เพิ่มขนาดของยาช้าๆ เนื่องจากมีโอกาสเกิดผื่นขึ้นได้ ส่วนยากันชักชนิดอื่นที่ใช้บ่อยเช่น Phenytoin หรือ Carbamazepine ควรระวังผลข้างเคียงของยา เช่น Phenytoin ทำให้เกิด cardiac arrhythmia หรือ Carbamazepine ทำให้เกิด hyponatremia เป็นต้น

ในกลุ่มผู้ป่วย Lennox-Gastaut syndrome (LGS) แนะนำให้ใช้ Valproate เป็นหลัก โดยยากันชักกลุ่มใหม่เช่น Topiramate และ Lamotrigine ก็มีข้อมูลว่าได้ผลดี สำหรับยา Benzodiazepine ใช้ในกรณีฉุกเฉินในอาการชักรุนแรง สำหรับยา Phenytoin, Phenytoin และ Carbamazepine อาจกระตุ้นให้อาการชักชนิด myoclonic, atonic และ atypical absence เป็นมากขึ้น หากยากันชักใช้ไม่ค่อยได้ผล การให้ ketogenic diet ก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่ง

ในกลุ่มผู้ป่วย Infantile spasm จากข้อมูลงานวิจัยเปรียบเทียบการให้ ACTH กับ prednisolone หรือการให้ ACTH ขนาดสูง 120-160 unit ต่อวันเปรียบเทียบกับให้ ACTH ขนาดต่ำ 20-30 unit ต่อวัน มีการให้ Vigabatrin ขนาดสูงถึง 99 mg/kg/d ใน tonic spasm มีการใช้ยา Valproate ร่วมกับ Benzodiazepine และยากันชักกลุ่มใหม่เช่น Topiramate, Lamotrigine และ Felbamate ในกรณีที่ยากันชักใช้ไม่ค่อยได้ผลอาจพิจารณาทำการผ่าตัด

สำหรับยา Topiramate เป็นยากันชักกลุ่มใหม่ที่เป็น broad-spectrum มีกลไกการออกฤทธิ์หลายชนิด และมีเภสัชพลศาสตร์ที่มีลักษณะเด่นหลายประการเช่น มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานประมาณ 20-30 ชั่วโมงทำให้สามารถแบ่งยารับประทานเป็นวันละ 2 ครั้ง ซึ่งทำให้ผู้ป่วยสะดวกมากขึ้น มี protein binding ต่ำประมาณ 15% และขับผ่านทางไตเป็นหลักและมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาชนิดอื่นค่อนข้างต่ำ ปัจจุบันมีข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกมากมายทั้งการให้แบบ monotherapy และ add-on therapy สำหรับในผู้ป่วยช่วงอายุต่างๆ และในกลุ่มอาการชักหลายชนิด เช่น LGS, West syndrome, Dravet syndrome, Juvenile myoclonic epilepsy, และ refractory GTCs เป็นต้น

จากการศึกษาเปรียบเทียบขนาดของการให้ยา Topiramate แบบ monotherapy สำหรับผู้ป่วยใหม่ (newly diagnosed epilepsy) ระหว่างขนาดสูงกับขนาดต่ำ โดย Arroyo และคณะที่ลงตีพิมพ์ในวารสาร Acta Neurology of Scandinavia ปี 2005 ซึ่งเปรียบเทียบขนาดของยา Topiramate ระหว่าง 50 มิลลิกรัมต่อวันกับ 400 มิลลิกรัมต่อวันพบว่าผลของการรักษาขึ้นอยู่กับขนาดของยาโดยการให้ยา Topiramate ในขนาดสูงสามารถควบคุมอาการชักได้ดีกว่าในขนาดต่ำ และขนาดยาที่เหมาะสมอยู่ที่ 100-300 มิลลิกรัมต่อวัน แต่ผู้ป่วยสามารถทนยาได้ดีกว่าที่ขนาดต่ำ ซึ่งรายงานการศึกษานี้ให้ผลคล้ายคลึงกับการศึกษาของ Gillian และคณะที่ลงตีพิมพ์ในวารสาร Neurology ปี 2003

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยา Topiramate แบบ monotherapy สำหรับผู้ป่วยใหม่ที่เป็นผู้ใหญ่กับยากันชักชนิดอื่นเช่น Double-blind RCT เปรียบเทียบการให้ยา Topiramate ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวันหรือ 200 มิลลิกรัมต่อวัน กับยา Carbamazepine 600 มิลลิกรัมต่อวันหรือ Valproate 1250 มิลลิกรัมต่อวัน ที่ระยะเวลา 6 เดือนโดย Privitera MD และคณะ ที่ลงตีพิมพ์ในวารสาร Acta Neurology of Scandinavia ปี 2003 พบว่ายาสสามารถควบคุมอาการชักได้ดีใกล้เคียงกัน และการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยา Topiramate ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวันเปรียบเทียบกับยา Phenytoin 300 มิลลิกรัมต่อวัน ที่ระยะเวลา 28 วันโดย Ramsay และคณะ ปี 2010 พบว่าได้ผลในการควบคุมอาการชักไม่แตกต่างกัน

เมื่อสรุปข้อมูลจากรายงานการศึกษาสำหรับการให้ยา Topiramate แบบ monotherapy พบว่าประสิทธิภาพในการรักษาและความสามารถทนต่อยาของผู้ป่วยเทียบได้กับยา Carbamazepine และ Valproate การให้ยา Topiramate ในขนาดสูงสามารถควบคุมอาการชักได้ดีกว่าในขนาดต่ำ แต่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้น้อยกว่า ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือความรู้สึกชาปลายประสาท ง่วงนอน น้ำหนักลด เบื่ออาหาร มึนงง และอ่อนเพลีย ส่วนอาการที่ไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานได้แก่ ความจำและสมาธิแย่ลง (cognitive impairment) อารมณ์ซึมเศร้า นั้วในไต ภาวะต่อหินเฉียบพลัน ภาวะ metabolic acidosis และภาวะเหงื่อออกน้อย สำหรับปัญหา cognitive impairment พบว่าสัมพันธ์กับการเริ่มต้นยาในขนาดสูง และปรับเพิ่มขนาดอย่างรวดเร็วจนมากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งหากค่อยๆ ปรับเพิ่มขนาดช้าๆ จะทำให้ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดีขึ้น แต่มีผู้ป่วยประมาณ 5% ที่มีปัญหานี้แม้จะได้รับขนาดต่ำน้อยกว่า 50 มิลลิกรัมต่อวัน

เมื่อมองภาพรวมพบว่ายา Topiramate เหมาะเป็นตัวเลือกสำหรับกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักที่ต้องระวังปัญหาน้ำหนักเกิน เช่น ผู้ป่วยที่มีโรคอ้วน หรือโรคเบาหวานร่วมด้วย ผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาชนิดอื่น ผู้ป่วยที่มีอาการชักหลายชนิดหรือยังไม่ได้รับการวินิจฉัยที่แน่ชัดของชนิดของอาการชัก หรือกลุ่มอาการชัก หรือผู้ป่วยที่มีโรคร่วมอื่นเช่นไมเกรน เป็นต้น

สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการชักชนิด partial seizure ช้าๆ ควรพิจารณาทบทวนการวินิจฉัยว่าถูกต้องหรือไม่ ได้ยากันชักชนิดและขนาดที่เหมาะสมหรือไม่ ผู้ป่วยรับประทานยาสม่ำเสมอหรือไม่ มีผลข้างเคียงหรืออาการที่ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นอย่างไร

ควรพิจารณาให้ยากันชักชนิดที่ 2 เสริมกับชนิดแรกหากยาชนิดแรกควบคุมอาการได้บางส่วนและผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี แต่ควรเปลี่ยนจากยาชนิดแรกเป็นชนิดที่ 2 หากยาชนิดแรกไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ หรือมีผลข้างเคียงมาก ซึ่งความเห็นของผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่แนะนำให้ใช้ second monotherapy โดยเลือกยากันชักที่มีกลไกการออกฤทธิ์ และผลข้างเคียงแตกต่างจากยาชนิดเดิม หากยากันชักชนิดที่ 2 ที่ใช้เป็น monotherapy ยังไม่ได้ผลจึงควรพิจารณาให้ยากันชักชนิดอื่นเสริม โดยเลือกยากันชักที่มีกลไกการออกฤทธิ์ และผลข้างเคียงแตกต่างจากยาชนิดเดิมมีปฏิกิริยาระหว่างยากับยาชนิดอื่นน้อย และมีข้อมูลงานวิจัย RCT แบบ add-on therapy ว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี ซึ่งมีข้อมูลในการให้ยาร่วมกันระหว่างยา Valproate กับ Carbamazepine, Valproate กับ Lamotrigine, Lamotrigine กับ Topiramate และ Clobazam ร่วมกับยากันชักชนิดอื่นในกรณีที่มีอาการชักเป็นชุด

ผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักในกลุ่ม hepatic microsomal-inducing AEDs เช่น phenytoin, phenobarbital, carbamazepine โดยผ่านทาง CYP, UGT และ epoxide hydrolase จะทำให้ metabolism ของยากันชักชนิดอื่นเพิ่มขึ้นทำให้ลดค่าครึ่งชีวิตของยา Valproate, Tiagabine, Ethosuximide, Lamotrigine, Topiramate และ Primidone ส่วนยา Benzodiazepines ซึ่ง metabolize ผ่าน CYP3A4 จะมีระดับยาในเลือดลดลงเมื่อให้ร่วมกับ Phenytoin, Carbamazepine ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักในกลุ่ม enzyme-inhibiting AEDs เช่น Valproate จะทำให้ metabolism ของยากันชักชนิดอื่นลดลง ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยาอื่นยาวนานขึ้น อาจถึงระดับเป็นพิษได้ จึงควรต้องติดตามอาการของผู้ป่วยและระดับยากันชักในกระแสเลือด ยากันชักกลุ่มใหม่หลายชนิดมีปฏิกิริยาระหว่างยากับยาชนิดอื่นน้อยกว่ายากันชักรุ่นเดิม เช่น Topiramate, Gabapentin, Levetiracetam, Lamotrigine และ Tiagabine

นอกจากนี้ยากันชักบางตัวอาจจะไปกระตุ้นอาการชักบางชนิดให้แย่ลงโดยกระตุ้นให้เกิดอาการชักถี่ขึ้น รุนแรงมากขึ้น หรือทำให้เกิดอาการชักชนิดใหม่โดยเฉพาะ myoclonus และ drop attacks เช่น

- Carbamazepine กระตุ้นอาการชักชนิด childhood absence epilepsy หรืออาการชักชนิด myoclonus ใน Juvenile myoclonic epilepsy
- Benzodiazepines กระตุ้นอาการชักชนิด tonic ใน Lennox-Gastaut syndrome
- Gabapentin กระตุ้นอาการชักชนิด absence และ myoclonic seizure

- Tiagabine กระตุ้นอาการชักชนิด absence
- Vigabatrin กระตุ้นอาการชักใน Childhood absence epilepsy และ Myoclonic seizures
- Lamotrigine กระตุ้นอาการชักใน Severe myoclonic epilepsy of infancy

ดังนั้นการเลือกยากันชักในการรักษาผู้ป่วยจึงมีความสำคัญที่จะต้องพิจารณาอย่างรอบคอบเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย 🍊





EPILEPSY DIGEST

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand
September-December, 2011

สนับสนุนการจัดพิมพ์โดย

SANOFI
TH.VPA.11.12.(01)

รายนามคณะบรรณาธิการ Epilepsy Digest

บรรณาธิการ

นพ.ชาครินทร์ ฌ บางช้าง

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

นพ.สุรชัย ลิขสิทธิ์วัฒนกุล

คณะบรรณาธิการ

นพ. รังสรรค์ ชัยเสวีกุล

พญ. กนกวรรณ บุญญพิสิฐ

พันเอก นพ. โยธิน ชินวลัญช์

นพ. ทายาท ดีสุดจิต

นพ. ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา

พญ. อาภาศรี ลุสวัสดี

นพ. คณิตพงษ์ ปราบพาล

นพ. สมศักดิ์ เทียมเท่า



September-December, 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 ซาโนไฟ-อเวนติส (ประเทศไทย) จำกัด 87/2 อาคารซีอาร์ซีทาวเวอร์ ชั้น 24 ออลซีซั่นเพลส ถนนวิทยุ แขวงลุมพินี เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

