



# EPILEPSY DIGEST

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

*"Epilepsy in women and elderly"*

## CONTENTS

บรรณาธิการแถลง

1

Epilepsy Highlight:

- สรุปการประชุม AES 2009, USA

2

Continuum:

- สรุปการบรรยายของ Professor Michael A. Rogawski, งานประชุมวิชาการประจำปีสมาคมโรคลมชัก เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2552

5

Special Article

- หลักสูตรเรียน EEG ทาง internet

6

Current Practices and Quizzes.

ประจำฉบับ ม.ค.-มี.ค. 2553

9

FAQ

9

เล่าสู่กันฟัง

- เมื่อผมรักษาหมอที่เป็นโรคลมชัก

11

## HEAD OFFICE

สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย  
Epilepsy Society of Thailand

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 7  
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่  
ห้วยขวาง บางกะปิ กรุงเทพฯ 10310  
7<sup>th</sup> 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

ในช่วงกว่าทศวรรษที่ผ่านมา ถือเป็นช่วงเวลาของการพัฒนาชนิดก้าวกระโดดของวงการโรคลมชัก ซึ่งเห็นได้จากยากันชักชนิดใหม่ๆ ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างจากเดิม และความก้าวหน้าทางการรักษาโรคลมชักอื่นๆ ตลอดจนความรู้ทาง basic neuroscience ที่ก้าวหน้าขึ้นเรื่อยๆ ใน *Digest* ฉบับนี้ อ.จ. กนกวรรณ ได้กรุณาสรุปข้อมูลที่ update ที่สุด จากการประชุมใหญ่ประจำปีของ American Epilepsy Society 2009 เมื่อปลายปีที่ผ่านมา ซึ่งมี topic ที่น่าสนใจมากมาย เช่น การค้นพบ gene ที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคลมชักมากกว่า 100 gene ซึ่งนำไปสู่การรักษาใหม่ๆ เช่น การค้นพบยา Rapamycin เป็นต้น นอกจากนี้ใน *section Continuum* อ.จ. กนกวรรณ ได้กรุณาสรุปการบรรยายของ Prof. Rogawski ในการประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมที่ผ่านมาในหัวข้อ "New Molecular Targets for AEDs" และ "Women's Issue in Epilepsy: Molecular Underpinning of Catamenial seizure exacerbation" ส่วน *special article* ฉบับนี้ อ.จ. คณิตพงษ์ ได้เล่าประสบการณ์ตรงของอาจารย์ในการเรียน EEG ผ่านหลักสูตร EEG ทาง internet สำหรับผู้ที่สนใจจะเพิ่มพูนทักษะการอ่าน EEG ภายในเล่มครับ

ท้ายสุดนี้ผมขอประชาสัมพันธ์งาน *EEG workshop* ณ ร.พ. ประสาทฯ และงานประชุมวิชาการประจำปีของสมาคม ณ โรงแรม Novotel สยาม ในวันที่ 20-21 และ 22-23 กรกฎาคม 2553 นี้ และ *Epilepsy course for neurology residents/ pediatric neurology resident* ซึ่งจัดเป็นครั้งแรกในปีนี้ ระหว่างวันที่ 20-22 สิงหาคม 2553 แล้วพบกันที่งานประชุมนะครับ 🍀

คณะบรรณาธิการ

# EPILEPSY HIGHLIGHT:

## บันทึกการประชุม American Epilepsy Society Annual Meeting 2009

..... พ.ญ. กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์

ปัจจุบันมีการค้นพบ gene มากกว่า 100 gene ที่มีส่วนในการทำให้เกิดโรคลมชัก โดย gene ที่พบมักเป็น gene ที่ควบคุมการสร้างโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของ ion channels และ neurotransmitter transporter ชนิดต่างๆ ความรู้ที่ได้จะนำไปสู่การพัฒนาการวิจัยใหม่ที่มีผลต่อการรักษาโรคลมชัก เช่น gene therapy หรือ การพัฒนายาที่มีฤทธิ์โดยตรงต่อส่วนของ molecule ที่มีความผิดปกติ

ตัวอย่างของความก้าวหน้าของการวิจัยเกี่ยวกับ gene ซึ่งนำมาใช้กับ ผู้ป่วยโรคลมชัก ได้แก่

1 การศึกษาเกี่ยวกับ mTOR pathways ซึ่งเริ่มจากการค้นพบว่า cytomegalic neuron ที่พบในบริเวณที่มี cortical dysplasia มีปริมาณของโปรตีน pS6 สูง และการศึกษาต่อมาพบว่าปริมาณของ pS6 ที่สูงนั้นเกิดจากการทำงานที่มากขึ้นของ PI3K-mTOR pathway ซึ่งเป็นส่วนของ signaling pathways ในเซลล์ มีผลทำให้เซลล์มีขนาดใหญ่กว่าปกติมาก และน่าจะเป็นสาเหตุของ large cytomegalic neuron ที่พบใน tuberous sclerosis และ cortical dysplasia (Ljungberg, et al. Ann Neurol 2006)

ปกติ mTOR pathway จะถูกควบคุมด้วยโปรตีน TSC (tuberin, harmatin) และ PTEN ซึ่งจะคุมให้ mTOR pathway ทำงานลดลง ในโรค tuberous sclerosis ซึ่งเกิดจาก mutation ของ gene ที่คุมการสร้างโปรตีน TSC ทำให้เกิดการขาดโปรตีน TSC ส่งผลทำให้เกิดความผิดปกติของ neuron และเกิดโรคลมชักขึ้น จากความเข้าใจในกลไกของ mTOR pathway ดังกล่าวทำให้เกิดการค้นพบยา Rapamycin ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง mTOR pathway

การทดลองในสัตว์โดยใช้ NS PTEN knocked out mice หรือ TSC knocked out mice ซึ่งหนูทดลองทั้งสองชนิด มีอาการชักที่รุนแรงเนื่องจากความผิดปกติของเซลล์ประสาทที่เกิดจาก mTOR pathway ทำงานมากกว่าปกติ ยา Rapamycin สามารถหยุดการเกิดการชักในหนูทดลองชนิดดังกล่าวได้และสามารถหยุดการเกิด interictal epileptiform activities ได้เกือบทั้งหมด (Sumner, et al 2009, Zeng, et al Ann Neurol 2008;63:444) ปัจจุบันเริ่มมีการวิจัยโดยใช้ Rapamycin ทางคลินิกเป็น clinical trial ขนาดเล็กในผู้ป่วย tuberous sclerosis ซึ่งคาดว่าจะทราบผลการวิจัยในอนาคตอันใกล้ (Franz, et al. Ann Neurol 2006;59:490)

2 การศึกษาเกี่ยวกับ mTOR pathway อาจนำไปสู่การทราบกลไกการเกิดโรคลมชักและการยับยั้งการเกิด epileptogenesis ในผู้ป่วยกลุ่ม tuberous sclerosis และ cortical dysplasia เนื่องจากในการศึกษาโดยใช้ TSC knockout mice การให้ Rapamycin เป็นระยะแก่หนูทดลองสามารถยับยั้งการเกิดโรคลมชักในหนูได้ในระยะยาว

3 ส่วนท้ายของการบรรยาย ผู้บรรยายได้กล่าวถึงการค้นพบ animal models สำหรับ infantile spasm ซึ่งเดิมการวิจัยเกี่ยวกับการรักษาอาการชักชนิดดังกล่าวทำได้ยากมาก เนื่องจากยังไม่เคยมี animal model สำหรับใช้ในการทดลองมาก่อน ปัจจุบันมีการพบ animal model ใหม่ถึง 6 ชนิดที่มีอาการชักคล้ายกับ infantile spasm ในเด็กและน่าจะนำไปสู่ความก้าวหน้าในการวิจัยเกี่ยวกับ infantile spasm ในอนาคต

## Merritt-Putnam Symposium

### Beyond seizures: mechanism underlying epilepsy spectrum disorders

Merritt-Putnam Symposium เป็น symposium ใหญ่ ที่จัดขึ้นทุกปีใน AES เพื่อระลึกถึง Dr. Houston H Merritt และ Dr. Tracy J. Putnam ผู้บุกเบิกการวิจัยเกี่ยวกับยารักษาโรคลมชักและเป็นผู้ค้นพบยา phenytoin มีหัวข้อและผู้บรรยายที่น่าสนใจทุกปี

ในปีหัวข้อของ Merritt-Putnam symposium กล่าวถึง การมองโรคลมชักให้ครอบคลุมในทุกด้านมากขึ้น เนื่องจากผู้ป่วยโรคลมชักมักจะมี comorbidities อื่นๆ ร่วมด้วย เช่น ปัญหาด้านพฤติกรรม ปัญหาด้านจิตเวช ปัญหาด้านความจำและ cognitive function มีอัตราการฆ่าตัวตาย และอัตราการตายสูงกว่าคนทั่วไป ซึ่งอาจเรียกโดยรวมเป็น epilepsy spectrum disorder โดยที่โรคลมชักอาจเป็นเพียงส่วนหนึ่งของปัญหา ที่เห็นได้ชัดของผู้ป่วย แต่เมื่อมองผู้ป่วยอย่างละเอียดแล้ว จะพบว่ายังมีปัญหาอื่นๆ ซ่อนอยู่ comorbidities เหล่านั้นอาจมีสาเหตุและพยาธิกำเนิดที่เกี่ยวข้องกับโรคลมชัก และจำเป็นต้องได้รับการรักษาเช่นเดียวกัน

เนื้อหาสำคัญใน symposium กล่าวถึง การวิจัยเกี่ยวกับกลไกร่วมที่อาจจะสามารถอธิบายได้ทั้งโรคลมชัก และโรคที่เป็น comorbidities ต่างๆ ได้ ซึ่งอาจช่วยให้แพทย์สามารถพัฒนาการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักได้ครอบคลุมในทุกด้าน

Symposium เริ่มด้วย Dr. Anne T Berg บรรยายถึงผลกระทบของโรคลมชักต่อพฤติกรรม, cognition, หน้าที่ทางสังคม, อัตราการตาย โดยจากการศึกษาหลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคลมชักมีปัญหาด้านพฤติกรรม cognition ปัญหาโรคทางจิตเวช อัตราการฆ่าตัวตาย และอัตราการตายสูงกว่าคนทั่วไป และมีปัญหาการเรียน การทำงานทำ การมีครอบครัวมากกว่าคนทั่วไป ซึ่งปัญหาเหล่านี้ในผู้ป่วยโรคลมชักอาจเกิดจากหลายปัจจัยได้แก่

- Stigma จากโรคลมชัก
- ผลจากยากันชัก
- ผลจากการชักและ interictal activities
- ผลจาก underlying pathology ที่เป็นสาเหตุของโรคลมชัก

Comorbidities ต่างๆ ที่พบในผู้ป่วยโรคลมชัก อาจมีกลไกร่วมที่อาจจะสามารถอธิบายได้ทั้งโรคลมชัก และโรคที่เกิดร่วมกันได้ symposium ในชั่วโมงต่อไป เราจะกล่าวถึงกลไกการเกิดปัญหาด้านต่างๆ ในผู้ป่วยโรคลมชัก

## Molecular mechanisms of cognitive and behavioral co-morbidities of epilepsy in children

Dr. Amy Brook-Kayal ได้บรรยายถึงกลไกการเกิด cognitive dysfunction ในเด็กที่เป็นโรคลมชักว่า อาจเกิดได้จากหลายกลไก ตัวอย่างเช่น

- Altered neurogenesis* จากการวิจัยเดิมพบว่า dentate granule cells ใน hippocampus มีการสร้างมากขึ้นหากมีการเรียนรู้และสิ่งแวดล้อมที่เหมาะสม การศึกษาใน animal model
- 1.1. หลายชนิดพบว่าเกิดการเกิดอาการชักใน animal model ที่อายุน้อยมีผลเปลี่ยนแปลงการสร้างของ dentate granule cells ซึ่งอาจส่งผลต่อ cognitive function (McCabe et al, 2000, Porter, et al 2004)

- Increased inhibitory neurotransmission* การเกิด plasticity ของ neurotransmitter system เกิดขึ้นในช่วง early postnatal period และเป็นช่วงที่สำคัญที่สุดที่สมองมีการพัฒนาเพื่อการ
- 1.2. เรียนรู้ การเกิดอาการชักในช่วงเวลานี้ จึงมีความสำคัญต่อ cognitive function เป็นอย่างมาก

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองและทางคลินิกพบว่า การเปลี่ยนแปลงของ inhibitory neurotransmitter มีผลต่อ cognitive function ตัวอย่างเช่น

การทำงานที่มากขึ้นของ GABA<sub>A</sub> receptor จะลดการเกิด long term potentiation ทำให้ความจำไม่ดี และลดการเกิดความกังวล (Delcero, et al 1992)

- ใน immature neuron GABA<sub>A</sub> receptor ทำหน้าที่เป็น excitatory ทำให้เกิด depolarization ของเซลล์ ซึ่งมีบทบาทสำคัญสำหรับ calcium dependent process เช่น การเกิด neuronal proliferation, migration, targeting และ synaptogenesis เมื่ออายุมากขึ้น GABA<sub>A</sub> receptor จึงจะเปลี่ยนมาทำหน้าที่เป็น inhibitory ทำให้เกิด hyperpolarization ของเซลล์ (Ben Ari, et al 1997) การเกิดอาการชักทำให้ GABA<sub>A</sub> receptor ใน immature neuron เปลี่ยนหน้าที่เป็น inhibitory เร็วกว่าปกติทำให้ออกาสการเกิด neuronal proliferation, migration และ synaptogenesis มีน้อยลงส่งผลต่อ cognitive function (Galanopoulou, et al 2008)

Altered excitatory neurotransmission

- การเกิด excitatory signal ของเซลล์ประสาทใน hippocampus ผ่านทาง NMDA และ AMPA receptor มีความสำคัญมากสำหรับการเกิด long term potentiation และการเรียนรู้ ส่วนในการทดลองเพิ่มเติมพบว่า mutant mice ที่ไม่มี subtype บางชนิดของ AMPA หรือ NMDA receptor มีปัญหาในการเรียนรู้และความจำ (Nakazawa, et al. 2002) การเกิดอาการชัก ในขณะที่หนูทดลองมีอายุน้อย ทำให้เกิดการลดลงของปริมาณ NMDA และ AMPA receptor ที่ผิวเซลล์ประสาท ส่งอาจผลกระทบต่อการเรียนรู้ (Cornejo, et al 2007)
- 1.3.

- Changes in regulatory and neuromodulatory pathways พบว่า cAMP response element binding protein (CREB) เป็นโปรตีนที่มีความสำคัญ ในการควบคุมให้เกิด gene expression หลังมีการกระตุ้นเซลล์ประสาททำให้เกิด neuronal plasticity และ long term potentiation จากการทดลองในหนู พบว่าการเกิด febrile seizure ชั่วๆ ทำให้การ phosphorylation ของ CREB ลดลงและส่งผลกระทบต่อความจำ (Chang, et al. 2003)
- 1.4.

## Epilepsy and psychiatric disorder: the bidirectional relation?

Dr. Andres M. Kanner ได้บรรยายถึงความสัมพันธ์ระหว่าง การเกิดโรคลมชักและโรคทางจิตเวชดังนี้

จากการวิจัยในห้องทดลองพบหลักฐานว่า comorbidity ระหว่างโรคลมชักและโรคทางจิตเวช สามารถพบร่วมกันได้ในสัตว์ทดลอง เช่น

- ใน GAERS mice model ซึ่งเป็น animal model สำหรับโรคลมชัก พบว่าหนูมีการกินน้ำตาลน้อยลง (มีความอยากอาหารน้อยลง) และออกไปอยู่นอกกรงน้อยลง (มีความกังวลมากขึ้น) ก่อนและหลัง ที่เกิดอาการชัก
- animal models สำหรับการศึกษาโรคลมชักบางชนิด เช่น GPER type 3 และ 9 มีทั้งอาการชักและ มีอาการของโรคซึมเศร้า การศึกษาในหนูชนิดนี้พบว่า มีทั้งปัญหาของ noradrenergic และ serotonin transmission และมี การลดลงของ presynaptic และ postsynaptic GABA activity การให้ยากลุ่ม SSRI ในหนูชนิดนี้สามารถลดอาการชักในหนูได้ ซึ่งกลไกที่ serotonin สามารถหยุดการชักได้คาดว่าเกิดผ่าน 5HT<sub>1A</sub> receptor (Clinkers R, et al. Journal of Neurochemistry 2004)

ผู้บรรยายได้กล่าวถึงกลไกบางชนิดที่สามารถอธิบายทั้งการเกิดโรคลมชักและโรคซึมเศร้า ได้แก่

- Hypothalamic pituitary adrenal hyperactivity
- การเพิ่มขึ้นของ glutamatergic transmission



## The serotonergic axis: shared mechanism in seizures, depression and SUDEP

Dr. George B Richerson ได้บรรยายถึงความเกี่ยวข้องของกลไกการเกิดโรคลมชัก โรคซึมเศร้าและการเกิด SUDEP โดยที่ภาวะทั้งสามอาจมีความเกี่ยวข้องกันที่ความผิดปกติของ serotonin axis ดังนี้

ในภาวะปกติ serotonergic neuron มีหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับ

- อารมณ์
- ระดับ seizure threshold
- การควบคุมการหายใจ โดยเฉพาะ hypercapnic ventilatory response และการควบคุมการตื่นขึ้น เมื่อมีการคั่งของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์

การที่ serotonin transmission ทำหน้าที่ลดลงเป็นหนึ่งในกลไกที่ทำให้เกิดทั้งโรคลมชักและโรคซึมเศร้า และการเพิ่มของ serotonin สามารถลดอาการชักได้ในการทดลองใน animal model หลายชนิด

ความผิดปกติของ serotonin transmission อาจเป็นกลไกหนึ่งที่ทำให้เกิด SUDEP ในผู้ป่วยโรคลมชัก โดยเกี่ยวข้องกับการเกิด apnea ทั้งช่วงการชักและหลังการชัก แต่ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันสมมติฐานนี้

## Epilepsy and Dementia: Converging mechanism

Dr. Jeffrey L Noebels กล่าวถึงกลไกร่วมที่อาจจะอธิบายปัญหาด้านความจำในผู้ป่วยโรคลมชักชนิด temporal lobe epilepsy และความเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพที่พบได้ในผู้ป่วย Alzheimer's disease

## Diagnosis and management of the non-ictal component of epilepsy: Implications from novel clinical and basic neurosciences

หัวโหม่งท้ายสุดของ symposium บรรยายโดย Dr. Frances E. Jensen ซึ่งเป็น course director กล่าวสรุปถึงความก้าวหน้าในความรู้เกี่ยวกับกลไกร่วมในการเกิดโรคลมชัก และ comorbidities อื่นๆ และแนวทางการนำความรู้เกี่ยวกับกลไกเหล่านี้มาพัฒนาการรักษา โรคลมชัก และ comorbidities ที่พบร่วมกับโรคลมชัก

## **Annual course: *Selecting patients for epilepsy surgery***

เป็น course ที่ทบทวนเกี่ยวกับ indication ของการเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมสำหรับการรักษาโรคลมชัก ด้วยการผ่าตัดและขั้นตอนต่างๆ ในการประเมินผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดรักษาโรคลมชัก วิธีการผ่าตัดรักษาโรคลมชักและ outcome ในการผ่าตัดรักษาโรคลมชักในปัจจุบัน เป็นการทบทวนความรู้เกี่ยวกับการผ่าตัดรักษาโรคลมชักที่ดีสำหรับประสาทแพทย์ที่มีความสนใจด้านโรคลมชัก

## **Presidential Symposium: *It takes a village: Solving the treatment gap***

เป็น symposium เกี่ยวกับสถานการณ์ปัจจุบันเกี่ยวกับโรคลมชักทั่วโลก และปัญหาของการรักษาโรคลมชักในประเทศกำลังพัฒนา รวมถึงกลยุทธ์ในการพัฒนาการรักษาโรคลมชักในประเทศกำลังพัฒนา

## **Lennox lecture: *The future of epilepsy therapy***

เป็น lecture สำคัญประจำปี ซึ่งในปีนี้บรรยายโดย Dr. Micheal A Rogawski, MD., Ph.D. เนื้อหาครอบคลุมถึงการค้นพบยาและแนวทางการรักษาโรคลมชักใหม่ๆ เช่น neurostimulation

## **Pediatric state of the art symposium: *Treatable metabolic epilepsies***

เป็น symposium เกี่ยวกับความรู้ใหม่ๆ ในการรักษาโรคลมชักในเด็กที่มีสาเหตุมาจาก metabolic disorder ตัวอย่างเช่น pyridoxine dependent seizure, glucose transporter deficiency

## **Plenary II: *The postictal and interictal periods: What are we missing?***

เป็น symposium ที่กล่าวถึงความสำคัญของระยะ postictal และระยะ interictal ซึ่งเดิมคิดว่ามี ความสำคัญน้อยเมื่อเทียบกับช่วงที่ผู้ป่วยมีอาการชักแต่ปัจจุบันพบว่า การเปลี่ยนแปลงของสมอง ในช่วง preictal และ postictal มีความสำคัญต่อความจำและ cognitive function ในผู้ป่วยโรคลมชัก รวมทั้ง interictal spike ก็มีผลต่อ cognitive function ในสัตว์ทดลองได้

## **ILAE symposium: *Redefining treatment resistant epilepsy***

เป็น symposium เกี่ยวกับการกำหนดคำจำกัดความของ treatment resistant epilepsy ซึ่งน่าจะมีการกำหนดคำจำกัดความและตีพิมพ์โดย ILAE ในอนาคตอันใกล้

การกำหนดคำจำกัดความของ treatment resistant epilepsy จะมีประโยชน์ทั้งทางด้านการวิจัยและ ทำให้การตัดสินใจส่งต่อผู้ป่วยเพื่อทำการผ่าตัดรักษาโรคลมชักทำได้เร็วขึ้น

## **Plenary III: *ICU monitoring***

เป็น symposium ที่มีความน่าสนใจมาก กล่าวถึงประโยชน์ของ EEG ในการ monitor ผู้ป่วยใน ICU ซึ่งพบว่า prevalence ของการเกิด subclinical seizure ในผู้ป่วยหนักใน ICU สูงกว่าที่คาด และอาจมีผลต่อ outcome ของผู้ป่วย การศึกษาเกี่ยวกับลักษณะของ subclinical seizure และผลการรักษา subclinical seizure ต่อ outcome ของผู้ป่วยใน ICU

อาจจะส่งผลทำให้ outcome ของผู้ป่วยที่มี alteration of consciousness ใน ICU ดีขึ้นในอนาคต และเป็นประโยชน์ใหม่ของการตรวจ EEG

ในการประชุมวิชาการประจำปีของปีนี้ ในวันที่ 21-23 กรกฎาคม 2553 ทางฝ่ายวิชาการสมาคม จะจัดให้มีการบรรยายในหัวข้อนี้ โดย อาจารย์ยายาท ตีสุตจิต และ อาจารย์โยธิน ชินวลัญญ์ โปรดติดตามได้ ในการประชุม

ท่านสามารถรับฟังการบรรยายในหัวข้อทั้งหมดที่กล่าวข้างต้นและเลือกชมสไลด์จากการบรรยายได้ที่ website ของ American Epilepsy Society ตาม link ด้านล่างนี้

<http://www.aesnet.org/go/professional-development/educational-opportunities/archived-aes-symposia>

# CONTINUUM:

## สรุปการบรรยายของ Professor Michael A. Rogawski, Department of Neurology, University of California:

งานประชุมวิชาการประจำปีสมาคมโรคลมชัก เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2552

..... **พ.ญ. กมรวรรณ กัตัญญวศ์**

### New Molecular targets for AEDs

Molecular targets ที่กล่าวถึงจะครอบคลุมถึงยากันชักตัวใหม่บางตัวที่มีกลไกการออกฤทธิ์ใหม่ๆ ได้แก่ Gabapentin, Pregabalin, Levetiracetam เท่านั้น

ในปี ค.ศ. 1857 เริ่มมีการใช้ Potassium bromide เป็นยากันชักชนิดแรกโดยแพทย์ประจำพระองค์ของพระราชินีวิกตอเรียแห่งอังกฤษ ซึ่งพระนางมีอาการของโรคลมชักในช่วงเวลาที่มีรอบเดือน ถัดมาในปี ค.ศ. 1904 ประสาทแพทย์ชาวเยอรมันได้เริ่มมีการใช้ Phenobarbital ในการควบคุมอาการชักซึ่งพบว่าได้ผลดีกว่ากลุ่ม bromides ต่อมาในปี ค.ศ. 1938 Merritt และ Putnam เริ่มมีการใช้ยากันชักตัวใหม่ซึ่งลดผลข้างเคียงโดยไม่มีกรดความรู้สติ ได้แก่ Phenytoin โดยการค้นพบนี้เริ่มมาจากการทดลองในแมวที่พบว่า phenytoin นั้นสามารถป้องกันอาการชักได้

จนถึงปัจจุบันพบว่ามียากันชักในตลาดถึง 24 ชนิดและมียากันชักที่สามารถใช้ในการรักษาภาวะ Status epilepticus ถึง 5 ชนิด ซึ่งยาบางชนิดนั้นก็ใช้เพียงบางประเทศเท่านั้น

กลไกการออกฤทธิ์ของยากันชักรุ่นเก่า ส่วนใหญ่มักจะเป็นการออกฤทธิ์ที่ Na<sup>+</sup> channels บางชนิดออกฤทธิ์ส่งเสริม GABA system และยาบางชนิดลดอาการชักโดยการยับยั้งที่ postsynaptic excitatory system เป็นหลัก ส่วนยากันชักกลุ่มใหม่บางชนิด มีการพัฒนามาเพื่อการออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อกลไกของการเกิดโรคลมชักเพียงบางชนิด เช่น Retigabine ออกฤทธิ์ที่ K<sup>+</sup> channel ซึ่งใช้รักษาโรคลมชักในกลุ่ม Infantile familial neonatal seizure ส่วนยากันชักรุ่นใหม่บางชนิดมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างไปจากยากันชักรุ่นเก่าดังที่จะได้สรุปไว้ดังนี้

Gabapentin และ Pregabalin มีกลไกการออกฤทธิ์ผ่าน  $\alpha 2\delta$  subunit ของ Ca<sup>2+</sup> channels โดยจะยับยั้งไม่ให้ Ca<sup>2+</sup> เข้าเซลล์ ส่งผลให้

ไม่มีการ release สาร glutamate ซึ่งเป็น excitatory neurotransmitter ผ่านไปยัง postsynaptic membrane ได้ ยากันชัก 2 ชนิดนี้ยังมีคุณสมบัติอื่นที่สามารถใช้เป็นยาระงับอาการปวดได้ด้วย โดยกลไกในการควบคุมอาการปวดก็จะผ่าน  $\alpha 2\delta$  subunit เช่นกัน แต่โครงสร้างส่วนย่อยของ subunit จะต่างกัน หากมี mutation ที่  $\alpha 2\delta$  subunit คุณสมบัติของยา Gabapentin และ Pregabalin ก็จะสูญเสียไป

Levetiracetam เป็นยากันชักชนิดใหม่ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ไม่เหมือนยากันชักรุ่นเก่า โดยเชื่อว่าออกฤทธิ์ผ่านโปรตีนที่ชื่อว่า SV<sub>2</sub>A ซึ่งจะอยู่ใน synaptic vesicle ในบริเวณของ nerve terminal มีการพบว่าผู้ป่วยที่เป็น temporal lobe epilepsy จาก hippocampal sclerosis จะมี SV<sub>2</sub>A ที่ลดลง นอกจากนี้ในสัตว์ทดลองที่มี status epilepticus ยังพบว่า SV<sub>2</sub>A ก็ลดลงเช่นกันทั้งในช่วงหลังชักใหม่ๆ และช่วง chronic epilepsy phase แม้พบว่า SV<sub>2</sub>A โมเลกุลมีส่วนเกี่ยวข้องกับควบคุมอาการชักแต่ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าหลังจาก Levetiracetam จับกับ SV<sub>2</sub>A นี้แล้วด้วย mechanism ใดที่ระงับชักได้

ความก้าวหน้าทางการแพทย์ทำให้มีการค้นพบว่า Potassium Channel โดยเฉพาะ KCNQ ใน subunit ต่างๆมีความเกี่ยวข้องกับโรคทางระบบประสาท ซึ่งตัว potassium channel นั้นเปรียบเสมือนกับเบรกของคนปกติ โดยทำหน้าที่ควบคุมไม่ให้มีการกระตุ้นที่มากเกินไป ในปี 1998 มีการค้นพบ mutation ของ KCNQ2 ในโรคลมชักที่พบในเด็กทารก ซึ่งผลของ mutation นี้ทำให้กลไกปกติของร่างกายในการรักษาสมดุลของ membrane potential เสียไป ยากันชักรุ่นใหม่ชื่อ Retigabine จะออกฤทธิ์ที่ KCNQ 2/3 channels ซึ่งส่งผลให้ channel นี้เปิดทำให้ K<sup>+</sup> นั้นออกจากเซลล์ ซึ่งส่งผลให้มีการควบคุมของ membrane potential ไปในทางที่เข้าสู่สมดุล โดยสรุปคือกลไกการออกฤทธิ์ของยากันชักรุ่นใหม่ที่แตกต่างกันจะทำให้มีตัวเลือกในการใช้ยากันชักที่มากขึ้น

## Women's issues in epilepsy: molecular underpinnings of Catamenial (menstrual) seizure exacerbations

มักมีคำถามว่าในผู้ป่วยโรคลมชักทำไมในช่วงเวลาที่มีประจำเดือนหรือมีความเครียดอาการชักจึงแย่ลง ซึ่งพบว่าถ้ามีการเปลี่ยนแปลงของระดับของฮอร์โมนในร่างกายจะสามารถทำให้มีการกระตุ้นภาวะชักได้ มีข้อสันนิษฐานว่า "endogenous neurosteroid" มีผลลดความเสี่ยงต่อการเกิดอาการชักได้

### Catamenial epilepsy

คือโรคลมชักในเพศหญิงที่ความถี่ของการชักเพิ่มขึ้นในช่วงเวลาของการมีรอบเดือน มีการศึกษาโดย Herzog และคณะในปี 1997 ซึ่งพบว่ากว่าร้อยละ 70 ของผู้หญิงที่เป็น intractable complex partial seizure จะมีความถี่ของการชักที่เพิ่มขึ้นในช่วงระหว่างการมีประจำเดือน และถ้าย้อนกลับไปในอดีตในปี ค.ศ. 1942 Hans Selye ค้นพบว่าฮอร์โมน progesterone นั้นมีคุณสมบัติเป็น anticonvulsant และถัดมาในปี ค.ศ. 1956 Laidlaw ได้กล่าวว่า catamenial epilepsy นั้นน่าจะเกิดจากการหลังของฮอร์โมน progesterone ที่ลดลง ตัวฮอร์โมน progesterone ถือเป็น steroid hormone precursors ตัวหนึ่งซึ่งเมื่อผ่านกลไกของร่างกายและการทำงานของ enzyme บางตัว (5 $\alpha$ -reductase) สารตั้งต้นอย่าง progesterone ก็สามารถเปลี่ยนไปเป็นสารที่ชื่อ allopregnanolone ซึ่งจัดเป็น neurosteroid ตัวหนึ่ง และคุณสมบัติของ neurosteroid นี้จะมี positive modulation ต่อ GABA<sub>A</sub> receptors ที่อยู่บริเวณ perisynaptic area ซึ่งจะส่งผลให้เกิด inhibitory state ของ membrane potential และตัว neurosteroid นี้จะไม่มีบทบาทต่อ nuclear hormone receptor ในอวัยวะอื่นๆ เช่นต่อมหมวกไต มีสารบางชนิดเช่น finasteride สามารถที่จะยับยั้งการเปลี่ยนจาก progesterone ไปเป็น allopregnanolone ได้โดยไป inhibit ตัว enzyme 5 $\alpha$ -reductase

ผลจากการศึกษา catamenial epilepsy model พบว่าการควบคุมอาการชักในช่วงที่มีประจำเดือนด้วยยาที่มีฤทธิ์ neurosteroids (เช่นยากันชักชนิดใหม่ที่ชื่อ ganaxolone ซึ่งมีโครงสร้างที่คล้ายกับ allopregnanolone) จะได้ผลดีกว่ายากันชักที่เป็น conventional AEDs เพราะ catamenial seizure exacerbations และ AED insensitivity เกิดขึ้นจาก

- 1 ในช่วงที่กำลังจะมีประจำเดือนจะมีการลดลงของ neurosteroid
- 2 จะมีการเพิ่มขึ้นเพียงชั่วคราวของ GABA<sub>A</sub>  $\alpha$ 4 expression ซึ่งจะส่งผลโดยรวมให้เกิด reduced synaptic inhibition
- 3 จะมีการลดลงของ synaptic GABA<sub>A</sub> receptor ( $\alpha$ 1,  $\gamma$ 2L,  $\gamma$ 2S)
- 4 จะมีการลดลงของ  $\delta$  expression ซึ่งเกิดจาก prolonged neurosteroid exposure ซึ่งจะไม่สามารถมีการ compensate ได้ทันที่

ข้อดีของยากันชัก ganaxolone คือตัวของมันจะเป็น neurosteroid ที่ไม่มี hormonal activity และ จะเป็น form ที่คงที่จะไม่มีการเปลี่ยนกลับไปเป็น intermediate hormone เช่น natural hormone ขณะนี้มีข้อมูลในแง่ของ clinical trial ของยา ganaxolone (phase 2) ที่สามารถลดความถี่ของการชักใน uncontrolled partial seizure

นอกจากปัญหาของช่วงของการมีรอบเดือนที่ก่อปัญหาทำให้ความถี่ของการชักเพิ่มขึ้น ยังพบว่าในภาวะของการตั้งครรภ์และหลังการคลอดก็ยังมีส่วนที่เกี่ยวข้องที่ทำให้เกิดอาการชักเพิ่มขึ้นทั้งนี้เนื่องจากระดับของฮอร์โมนที่เปลี่ยนไปโดยเฉพาะการลดลงของ progesterone และการเปลี่ยนแปลงของ GABA<sub>A</sub> receptor ซึ่งในประการหลังนั้นยังพบว่าเกี่ยวข้องกับภาวะ depression หลังการคลอดอีกด้วย

โดยสรุป neurosteroid น่าจะมีบทบาทสำคัญเพิ่มขึ้นในแง่ seizure protection และสามารถมีข้อบ่งชี้ของการใช้ในผู้ป่วยซึ่งต้องยา conventional AEDs นอกจากนี้ยังเชื่อว่า neurosteroid น่าจะมี anti-epileptogenic activity ด้วย

# SPECIAL ARTICLE:

## หลักสูตรเรียน EEG ทาง internet

..... ผศ. นพ. คณิตพงษ์ ปราบพาล

ปัจจุบันการใฝ่หาความรู้อย่างต่อเนื่องเป็นสิ่งที่สำคัญมาก การหาความรู้ไม่ได้ตั้งแต่การเรียนเป็นหลักสูตรทั้งเข้าชั้นเรียนตามสถาบันต่างๆ การเรียนด้วยตนเอง และการเรียนเป็นหลักสูตรทาง internet ก็เป็นที่นิยม ความรู้ที่ได้ไม่แพ้ในการเรียนแบบอื่น เหมาะสำหรับผู้ที่ไม่มีความรู้หรือมีเหตุจำเป็นบางอย่าง ขำพเจ้าก็ใช้วิธีการเรียนแบบนี้ในการเพิ่มพูนทักษะและความรู้ และพบว่าได้ประโยชน์มาก จึงอยากจะแนะนำวิธีการแบบนี้ให้กับสมาชิกหรือผู้สนใจ

VIREPA หรือ virtual epilepsy academy (สามารถเข้าไปดูได้ที่ <http://virepa.epilepsy-academy.org/homepage/de/1.html>) มี course ให้เลือกดังนี้

- 1 Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy ซึ่งจัดเป็น course ที่ 2 แล้ว
- 2 EEG in the Diagnosis and Management of Epilepsy IV ซึ่งจัดเป็น course ที่ 4 ซึ่ง course นี้เข้าพเจ้าได้เรียนแล้ว



- 3 Genetics of Epilepsy ซึ่งจัดเป็น course ที่ 5
- 4 Neuroimaging III

ในส่วนของ *EEG in the Diagnosis and Management of Epilepsy IV* ประกอบไปด้วย

- 1 introduction to the VIREPA E-learning platform
- 2 introduction to the EEG course
- 3 basic technology I
- 4 basic technology II
- 5 interictal & ictal EEG pattern I
- 6 interictal & ictal EEG pattern II
- 7 provocation methods: hyperventilation, photic stimulation

- 8 maturational aspects
- 9 childhood epilepsy & EEG
- 10 sleep
- 11 special studies, monitoring & management of epilepsy
- 12 differential diagnosis; non epileptic events
- 13 final task

จากการเรียนเป็นที่สนุกและได้รับความรู้มาก แต่ผู้เรียนต้องผ่านการ training EEG มาอย่างน้อย 4 เดือนและต้องมี certificate ของการจบ neurology ก่อนจึงจะเข้าสมัครได้ การเรียนแบ่งเป็น course และมีการเก็บคะแนนตลอดเวลาเพื่อประเมินการเรียนรู้ ถ้าท่านใดสนใจจะขอลายละเอียดเพิ่มเติมสามารถขอได้ที่ [pkanitpo@medicine.psu.ac.th](mailto:pkanitpo@medicine.psu.ac.th)

# Digest Articles Reviewed: Epilepsy in elderly

ผศ. นพ. คณิตพงษ์ ปรามพาล

ข้าพเจ้าได้รวบรวมงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยลมชักสูงอายุในวารสารทางการแพทย์ที่สำคัญๆ ได้แก่ *Epilepsia*, *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *Epilepsy research*, *Epilepsy & Behavioral*, *Seizure*, *New England Journal of Medicine* ในเดือนมกราคม 2552 ถึงวันที่ 3 มีนาคม 2553 และได้รวมเอางานวิจัยที่ลงเป็น online ด้วยทั้งเป็นแบบ In Press, Corrected Proof รวมเป็น 9 เรื่อง แบ่งเป็น *Epilepsia* 4 เรื่อง *Epilepsy research* 1 เรื่อง *Epilepsy & Behavioral* 4 เรื่อง ส่วนวารสาร *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *Seizure* และ *New England Journal of Medicine* ไม่ได้ลงงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับ epilepsy in elderly

## งานวิจัยที่ลงในวารสาร *Epilepsia* มีดังนี้

- 1 *Surgery for temporal lobe epilepsy associated with mesial temporal sclerosis in the older patient: A long-term follow-up* โดย Murphy M และคณะ doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02430.x

จุดประสงค์ของงานวิจัยนี้คือประเมินผลของการทำ temporal lobectomy ในผู้ป่วยลมชักที่เป็น hippocampal sclerosis ที่มีอายุมากกว่า 50 ปี การศึกษานี้ทำใน Victorian Epilepsy Center, St. Vincent's Hospital, Melbourne วิธีการผ่าตัดตามแบบของ Spencer and Spencer โดยแพทย์ที่ทำการผ่าตัดคนเดียวได้แก่ Murphy M. มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทั้งหมด 21 คนอายุเฉลี่ย 54.9 ปี (50-72 ปี) ผลที่ได้จะนำ

มาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 50 ปี (อายุเฉลี่ย 34.7 ปี) จำนวน 103 คน ผลการศึกษาติดตามนานประมาณ 10 ปี ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 20 คนจาก 21 คนมี Engel classes I และ II (Engle classes I 83% Engle classes II 14%) เทียบกับกลุ่มอายุที่น้อยกว่า 50 ปี มี Engle classes I และ II ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนั้นผลแทรกซ้อนที่ได้รับก็ไม่มีความแตกต่างกัน จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยลมชักอายุมากกว่า 50 ปี (ไม่เกิน 70 ปี) และเป็น hippocampal sclerosis มีผลการรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่อายุน้อย

- 2 *De novo epileptic confusion in the elderly: A 1-year prospective study.* โดย Veran O และคณะ doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02410.x

สืบเนื่องจาก nonconvulsive status epilepticus (NCSE) เป็นโรคที่วินิจฉัยได้ยากโดยเฉพาะในผู้สูงอายุ การวินิจฉัยจำเป็นต้องทำ EEG งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปีที่มีอาการสับสนโดยไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน วิธีการศึกษาเป็นแบบ prospective นาน 1 ปี ผลการศึกษามีผู้ป่วยจำนวน 44 คนโดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มได้แก่ NCSE และ non-epileptic confusion มี 7 คนที่เป็น NCSE พบว่าทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทั้ง อายุ อาการแสดง การได้รับยา การมี myoclonia หรือ การเกิด eyelid myoclonia การเกิด tachycardia หรือการกระวนกระวาย ส่วนการเกิดอาการในระยะเวลาน้อยกว่า 24 ชั่วโมง เพศหญิง (ซึ่งพบใน NCSE 100%) การไม่ตอบสนองต่อคำสั่งง่ายๆจะพบในผู้ป่วยที่เป็น NCSE มากกว่า NEC และทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในอัตรา การเสียชีวิต ภาวะทุพพลภาพ การที่ต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาล สรุป

จากการศึกษาที่ได้พบว่า NCSE พบได้ 16% ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะ  
สับสนโดยไม่ทราบสาเหตุ

### 3 *Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: A comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine* โดย Saetre E และคณะ *Epilepsia* 2009; 50:184-49.

เป็นการศึกษาผลกระทบของ lamotrigine และ sustained-release carbamazepine ต่อ EKG ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปีที่เป็น newly diagnosis epilepsy การศึกษาแบบ randomized double blind นี้ทำในประเทศนอร์เวย์ติดตามผลนาน 40 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 108 คน มีผู้ที่ออกจากการศึกษาทั้งหมด 33 คน เหลือ 75 คน พบว่าทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันของการเปลี่ยนแปลง EKG ส่วนระดับความเข้มข้นของ carbamazepine จะสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลง QTc interval

### 4 *New-onset geriatric epilepsy care: Race, setting of diagnosis, and choice of antiepileptic drug* โดย Hope OA และคณะ *Epilepsia* 209; 50: 1085-93.

เป็นการศึกษาดูการรักษานิวออนเซตชักสูงอายุนานกว่า 66 ปีที่เป็น new onset epilepsy มีผู้ป่วย 9682 คน เป็นการศึกษาถึงความแตกต่างของการรักษาในแต่ละสถานที่ของการตรวจรักษาโรคลึนในประเทศสหรัฐอเมริกา

## งานวิจัยที่ลงในวารสาร *Epilepsy and behavioral* มีดังนี้

### 1 *Seizure in the elderly: Impact on mental status, mood, and sleep* โดย Haut SR. และคณะใน *Epilepsy & Behavior* 2009; 14: 540-4. เป็นการศึกษาถึง comorbidities ในผู้ป่วยลมชักสูงอายุโดยข้อมูลในด้าน mood (โดยใช้ Prime-MD Patient Health Questionnaire Depression and Anxiety Module; PHQ) , sleep (โดยใช้ Medical Outcomes Study Sleep Scale) และ mental status (โดยใช้ Blessed information Memory and Concentration; BIMC) เปรียบเทียบกับกลุ่มคนปกติที่มีอายุ เพศ เท่ากัน พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นลมชักมี BIMC PHQ และ sleep score แย่กว่ากลุ่มควบคุม โดยพบว่าการมี mental status ที่แย่ไม่สัมพันธ์กับการรับยากันชักหรือ mood ที่ผิดปกติ

### 2 *The Psychological impact of epilepsy in older people* โดย van Elst LT และคณะใน *Epilepsy & Behavior* 2009; 15; S17-S19. เป็นการทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้องด้าน psychological ในผู้ป่วยลมชักสูงอายุโดยทบทวนในด้าน epidemiological, clinical presentation, etiology, diagnosis, special psychological problems และการรักษา

### 3 *Best clinical and research practice in epilepsy of older people: focus on antiepileptic drug adherence* โดย Ettinger A และ Bker GA ใน *Epilepsy & Behavior* 2009; 15: S60-S63 เป็นการทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวกับการรักษาและผลกระทบทางด้าน physical, social, และ psychological ในผู้ป่วยลมชักสูงอายุ

### 4 *Prevalence and cost of nonadherence to antiepileptic drugs in elderly patients with epilepsy* โดย Ettinger A และคณะใน *Epilepsy & Behavior* 2009; 14: 324-9. เป็นการศึกษาแบบ retrospective ดูการรักษาแบบ nonadherence ในการใช้ยากันชักในผู้สูงอายุที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ในระยะเวลา 1 มกราคม คศ. 2000 ถึง 31 มิถุนายน คศ. 2006 ได้ผู้เข้าร่วมการศึกษา 1268 คน พบว่าเป็นแบบ nonadherence (คำนวณโดยใช้ medical possession ration < 0.8) 41% สำหรับผู้ป่วยในมีค่า nonadherence สูงกว่าถึง 872 \$ ในแผนกฉุกเฉินและแผนกผู้ป่วยนอกอื่นมีค่าสูงกว่าถึง 143 \$ และ 1741 \$ ตามลำดับ และมีมูลค่าการรักษาโดยรวมสูงกว่าถึง 2674 \$

## งานวิจัยที่ลงในวารสาร *Epilepsy Research* มีดังนี้

### 1 *Factors associated with impaired quality of life in younger and older adults with epilepsy* โดย Canuet L และคณะ ลงใน *Epilepsy Res* 2009; 83: 58-65 เป็นการศึกษาเปรียบเทียบปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลมชักสูงอายุ (อายุมากกว่า 60 ปี) กับผู้ป่วยลมชักที่อายุน้อย (อายุตั้งแต่ 18 ปีถึง 60 ปี) โดยใช้ Quality of Life in Epilepsy Inventory for Adult-31 และ Beck Depression Inventory II ได้ผู้ป่วยทั้งหมด 114 คนแบ่งเป็นผู้ป่วยสูงอายุ 45 คน อายุน้อย 69 คนพบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างคะแนนรวม QOLIE-31 ในผู้ป่วยสูงอายุมีความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่เป็นลมชักกับ overall QoL (ซึ่งเป็น subscale ของ QOLIE-31) คุณภาพชีวิตผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยจะสัมพันธ์อย่างมากกับอาการซึมเศร้า

จากที่กล่าวมานี้เป็นงานวิจัยของลมชักในผู้สูงอายุโดยคัดเลือกมาจากวารสารที่มีค่า impact factors สูง ถ้าท่านใดสนใจ full text หรือแนะนำติชมสามารถเขียนมาได้ที่ [pkanitpo@medicine.psu.ac.th](mailto:pkanitpo@medicine.psu.ac.th) ครับ



# Current practices and Quizzes

ฉบับ เดือน ม.ค.-มี.ค. 2553

พญ. อภาศิริ ลุสวัสถ์

## โจทย์ A

เด็กหญิงอายุ 8 ปี

CC: มาปรึกษาเรื่องโรคลมชัก

ชักครั้งแรกอายุ 2 ปี ขณะนอนหลับตัวเกร็ง ตาแข็ง กัดฟัน น้ำลายไหล มือหงิก 2-3 นาที จนถึงอายุ 6 ปี

อายุ 7 ปี ลักษณะชักเปลี่ยนไป ลักษณะกระโดดไปข้างหน้า กระโดดวนไปมา นาน 2 นาที มีอาการทุกวันๆ ละ 1-2 ครั้ง รักษาที่โรงพยาบาลอาการชักไม่ดีขึ้น ยังมีอาการอยู่ตลอด

PHx คลอดปกติ น้ำหนักแรกคลอด 3800 กรัม

พัฒนาการด้านกล้ามเนื้อปกติตามวัย พูดได้ตอนอายุ 3 ปี ปัจจุบันเรียนป.2 แต่ยังไม่อ่านไม่ได้ สะกดคำไม่ได้ ถนัดมือซ้าย

FHx บุตรคนที่ 1/2 น้องชายปกติ ไม่มีโรคลมชักในครอบครัว ไม่มีคนในครอบครัวถนัดมือซ้าย

PE: Head circumference 55 cm (97th percentile) BW: 30 kg. (75<sup>th</sup> percentile)

HT: 130cm (50th percentile) good consciousness

CN: normal except VF: right homonymous hemianopia

Motor: grade 5/5 DTR 2 + all, BBK absent

Cerebellar: normal

ขณะตรวจร่างกายเด็กมีอาการเกร็งแขนขาลักษณะงอข้อศอกแนบชิดลำตัว เขม่อตาค้าง มองไปรอบๆ ประมาณ 30 วินาที หลังชักดูงเล็กน้อย กลับเป็นปกติ

General: Heart -Lung normal

Abdomen Liver-spleen not palpable

No skin lesion.

## คำถาม

- 1 จงให้การวินิจฉัยอาการชักตาม ILAE 1981 seizure classification
- 2 จงให้การวินิจฉัยโรค ตาม ILAE epilepsy and epileptic syndrome 1989 classification
- 3 จากประวัติ ตรวจร่างกาย และ อาการชักของผู้ป่วยบอก lateralization ของ epileptic foci อย่างไร
- 4 การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมในผู้ป่วยรายนี้

# FAQ

น.พ. รังสรรค์ ชัยเสวีกุล

## Q คำถาม

ยากันชักมีผลทำให้มวลกระดูกลดลงหรือไม่อย่างไร และมีวิธีการป้องกันรักษาอย่างไร

## A คำตอบ

มีรายงานแพทย์จำนวนมากพบว่าผู้ป่วยโรคลมชักที่รับประทานยากันชักต่อเนื่องเป็นเวลานานมีผลทำให้มวลกระดูกลดลง โดยพบว่ายากันชักทั้งประเภท liver enzyme inducer เช่น phenytoin และ non-inducer เช่น sodium valproate มีผลข้างเคียงทำให้มวลกระดูกลดลงในผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่มีโรคหรือภาวะอื่นที่อาจทำให้มวลกระดูกลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติหรือค่าปกติของมวลกระดูกในช่วงวัยเดียวกันทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ทั้งในผู้ชายและผู้หญิง และพบได้ตั้งแต่รับประทานยากันชักต่อเนื่องตั้งแต่ 6 เดือน ถึง 1 ปี ขึ้นไป พบทั้งในชาวยุโรป อเมริกา เอเชีย และประเทศไทย

# FAQ

น.พ. รังสรรค์ ชัยเสวกุล

ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดว่ายากันชักทำให้มวลกระดูกลดลงได้อย่างไร มีสมมุติฐานอยู่หลายอย่าง ได้แก่ ยากันชักบางชนิดอาจเหนี่ยวนำให้ liver enzyme ทำงานมากขึ้น มีผลทำให้เร่งการทำลาย vitamin D ส่งผลให้การดูดซึมแคลเซียมลดลง ยากันชักบางชนิดอาจมีผลโดยตรงต่อการสร้างและละลายกระดูกของเซลล์กระดูก (osteoblast และ osteoclast) เป็นต้น

วิธีป้องกันและรักษาผลข้างเคียงลดมวลกระดูกของยากันชักนั้นยังไม่มีแนวทางเป็นพิเศษ ผู้เชี่ยวชาญจึงแนะนำให้ใช้แนวทางเดียวกับการป้องกันและรักษาภาวะมวลกระดูกลดลงจากภาวะ post menopausal syndrome ยังไม่มีงานวิจัยเกี่ยวกับการให้แคลเซียมและวิตามินดีเสริมในผู้ป่วยที่ต้องรับประทานยากันชักเป็นเวลานานว่าจะสามารถป้องกันภาวะมวลกระดูกลดลงหรือไม่ อย่างไรก็ตาม การส่งเสริมให้ผู้ป่วยได้รับแคลเซียมและวิตามินดีพอเพียงและมีการออกกำลังกายประเภท weight bearing ท่ามกลางแสงแดดอ่อนๆ ยามเช้าหรือยามเย็นก็เป็นแนวทางปฏิบัติที่ค่อนข้างดีไปรวมทั้งผู้ป่วยโรคลมชักควรจะมีปฏิบัติอย่างสม่ำเสมอซึ่งก็อาจจะช่วยป้องกันหรือลดภาวะมวลกระดูกลดลงได้โดยไม่มีผลข้างเคียงและค่าใช้จ่ายน้อย

## Q คำถาม

โรคลมชักมีผลต่อปัญหาทางด้านจิตใจและอารมณ์อย่างไร

## A คำตอบ

งานวิจัยพบว่าผู้ป่วยโรคลมชักจะมีปัญหาทางด้านจิตใจและอารมณ์มากกว่าที่พบในประชากร จำแนกเป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ ได้แก่

- Affective disorders ได้แก่ mania, depression, dysthymia, cyclothymia, bipolar affective disorder
- Anxiety disorders ได้แก่ generalized anxiety disorder, panic disorder, obsessive-compulsive disorder

ผู้ป่วยโรคลมชักจะพบว่ามีความผิดปกติทางอารมณ์ได้ทั้งในช่วง prodrome, ictal, post ictal และ interictal period ภาวะซึมเศร้าของผู้ป่วยโรคลมชักอาจจะมีลักษณะไม่เหมือนกับภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้เป็นโรคลมชัก จึงอาจทำให้การวินิจฉัยโดยใช้เกณฑ์มาตรฐานการวินิจฉัยโรคลมชักไม่สามารถวินิจฉัยได้ ผู้ป่วยโรคลมชักที่ซึมเศร้ามักจะไม่ปรึกษาแพทย์ และแพทย์ก็มักจะเข้าใจผิดว่าเป็นผลข้างเคียงของยากันชัก ได้มีงานวิจัยว่าอาจใช้เกณฑ์วินิจฉัยโดยเฉพาะสำหรับโรคลมชักช่วยในการวินิจฉัย ได้แก่ Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E) และ Beck Depression Inventory (BDI-II) และยังพบภาวะผิดปกติทางอารมณ์อื่นๆ ที่มีลักษณะไม่เหมือนกับที่พบในผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้เป็นโรคลมชัก เช่น chronic intermittent interictal dysphoric syndrome ซึ่งเป็นภาวะ dysthymic-like disorder พบในผู้ป่วยโรคลมชัก โดยมีความแตกต่างจาก typical dysthymia ในผู้ป่วยจิตเวชที่ไม่ได้เป็นโรคลมชักในเรื่อง duration และ severity เป็นต้น จึงควรต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในมิติต่างๆ ของความผิดปกติทางอารมณ์ชนิดต่างๆ ที่พบในผู้ป่วยโรคลมชัก เช่น ลักษณะเฉพาะ การวินิจฉัย และการดูแลรักษา

## Q คำถาม

ผู้ป่วยโรคลมชักที่มีปัญหาทางด้านจิตใจและอารมณ์ร่วมด้วยจะมีผลต่อการดูแลรักษาโรคลมชักอย่างไร

## A คำตอบ

มีรายงานพบว่าผู้ป่วยโรคลมชักที่มีปัญหาทางด้านจิตใจและอารมณ์ร่วมด้วยหรือมีการใช้ recreational drug เป็นปัจจัยที่ทำให้บางรายไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากันชัก และส่งผลให้การรักษาด้วยการผ่าตัดสมองไม่ได้ผลในบางราย

ดังนั้นจึงแนะนำว่าการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักนั้นควรให้ความสำคัญและให้การดูแลรักษาปัญหาทางด้านจิตใจและอารมณ์ที่เกิดขึ้นด้วย และควรประเมินภาวะนี้ก่อนพิจารณาให้การรักษาด้วยการผ่าตัดสมอง

# เล่าสู่กันฟัง

รศ. นพ. สมศักดิ์ เทียมเก่า

## เมื่อผมรักษาหมอที่เป็นโรคลมชัก

หมอก็เหมือนคนทั่วไปที่มีโอกาสเจ็บป่วย และดูเหมือนมีโอกาสเจ็บป่วยด้วยโรคต่างๆ ได้ง่ายกว่าคนทั่วไป เพราะมีโอกาสสัมผัสกับเชื้อโรคต่างๆ จากการปฏิบัติงาน มีความเครียดจากภาระงานที่มากและรับฟังปัญหาของผู้ป่วย อีกทั้งการพักผ่อนที่ไม่เพียงพอ การนอนหลับไม่เป็นเวลา ต้องอดหลับอดนอน ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหรือเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดอาการชักได้ง่าย

ผมมีโอกาสรักษาคุณหมอที่เป็นโรคลมชักหลายคน ซึ่งแต่ละคนได้รับผลกระทบจากโรคลมชักแตกต่างกัน ผมจะขออนุญาตเล่าให้ท่านฟัง ดังนี้

**รายแรก**เป็นคุณหมอสูติ-นรีเวช มีอาการชักตั้งแต่เป็นนักศึกษาแพทย์ สาเหตุจากเนื้องอกในสมอง ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด อาการชักสงบได้หลายปี แต่ยังคงทานยากันชักอย่างต่อเนื่อง ผมได้แนะนำว่าควรพักผ่อนให้พอ ไม่ควรขับรถ ไม่ควรเครียดมาก หลังจากคุณหมอบจบไปทำงาน เหตุการณ์ก็ปกติดี หลังจากนั้นคุณหมอมองต้องการมาเรียนต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสูติ-นรีเวช ซึ่งเราก็คือหวังว่าจะเกิดผลเสียอะไรหรือไม่ ได้พูดคุยกันพอสมควร สุดท้ายคุณหมอก็ตัดสินใจเรียนต่อ ซึ่งระหว่างเรียนปีแรก ก็มีอาการชักเพิ่มขึ้นอย่างมาก เราเป็นห่วงอย่างมาก จึงคุยกับคุณหมอหลายครั้ง สุดท้ายคุณหมอก็ยุติการเรียน กลับไปทำงานที่โรงพยาบาลเดิม อีกไม่นานเราได้ข่าวว่าคุณหมอบประสบอุบัติเหตุขับรถไปชนกับรถสิบล้อ เนื่องจากมีอาการชักขณะขับรถ ผลลัพธ์คือเป็นเจ้าหญิงนิทรา

**รายที่สอง**เป็นคุณหมอศัลยกรรม ไม่เคยทราบมาก่อนว่าเป็นโรคลมชัก แต่เริ่มต้นด้วยมีปัญหาระหว่างปฏิบัติงานระหว่างฝึกอบรมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญศัลยกรรม บางครั้งหายตัวไป คือนอนหลับไม่ตื่น บางครั้งอยู่เวรตามตัวไม่ได้ และเริ่มสงสัยว่าจะเป็นโรคลมชักคือ มีอาการขณะกำลังผ่าตัด มีอาการเหม่อ แล้วล้มลง ย้อนไปตั้งแต่เป็นนักศึกษาแพทย์ ก็เคยมีปัญหาว่าไฟไปทำ lab ก็ไปหลับในห้อง lab หลายครั้ง จนต้องตัดคะแนนการปฏิบัติงานและสอบไม่ผ่าน เมื่อชักประวัติและตรวจ EEG ก็พบว่าเข้าได้กับโรคลมชัก จึงเริ่มให้ยารักษาอาการก็ดีขึ้น แต่ถ้าวินัยอยู่เวรอดนอน เหนื่อยก็มีอาการ สุดท้ายคุณหมอก็ยุติการฝึกอบรม และไปปฏิบัติงานเป็นแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป ล่าสุดที่ผมทราบคุณหมอมองมีความสุขมาก ไม่มีอาการชักอีกเลย

**รายที่สาม**เป็นคุณหมอสูติ-นรีเวช มีอาการชัก 1 ครั้งขณะปฏิบัติงาน ตรวจหาไม่พบสาเหตุ ผมได้พูดคุยกับคุณหมอมองว่าเป็นเพียงครั้งเดียวอย่าเพิ่งทานยากันชักเลย คุณหมอบอกผมว่า “ผมไม่กล้าเสี่ยงด้วย ถ้าผมเป็นซ้ำอีกจะขาดความมั่นใจอย่างมาก” สุดท้ายก็ทานยากันชักและไม่มีอาการชักอีก

**รายที่สี่**เป็นนักศึกษาแพทย์ เริ่มมีปัญหาคือการเรียนแย่งช่วงชั้นปีที่ 3 แต่ก็ยังหาสาเหตุของการเรียนแย่งไม่พบ ชีวิตของคุณหมอมองก็แย่มากตลอดเรียนหนังสือไม่ค่อยรู้เรื่อง ตกซ้ำชั้นหลายครั้ง กว่าจะทราบว่าเป็นโรคลมชักชนิด absence ก็เมื่อชั้นปีที่ 5 เมื่อให้ยากันชักก็เกิดผลแทรกซ้อนง่วงตลอด ต้องปรับยาหลายชนิด และเมื่อต้องอยู่เวรช่วงเป็น extern ก็เป็นปัญหามากเพราะงานหนัก มีอาการชักหลายๆ ครั้ง หลังจากวันที่อยู่เวร ชักขณะปฏิบัติงาน สุดท้ายคุณหมอมองต้องเรียนแพทย์โดยใช้เวลารอบ 12 ปีเต็ม ขณะนี้เป็น intern ที่จังหวัดแห่งหนึ่ง ชีวิตก็มีความสุขดี

จากตัวอย่างผู้ป่วย 4 รายข้างต้นที่เป็นหมอ จะเห็นได้ว่าผลกระทบที่เกิดขึ้นนั้น หนักหนาสาหัสแตกต่างกัน ส่วนอาชีพอื่น ๆ นั้นผมยังไม่เคยไม่มีโอกาสสงสัยในผลกระทบมากนัก แต่ผมเชื่อว่าผลกระทบที่เกิดขึ้นนั้นคงหนักหนาสาหัสเช่นเดียวกัน ดังนั้นเราจึงควรให้ความสำคัญต่อปัญหาดังกล่าว ในผู้ป่วยทุกคนมิใช่เพียงดูคำว่า “ชักหรือไม่ชัก” “ทานยาครบหรือไม่” เท่านั้น เป้าหมายสำคัญที่สุดคือคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วย

รศ.นพ. สมศักดิ์ เทียมเก่า  
หมอผู้โชครืดที่มีโอกาส  
รักษาคุณหมอที่เป็นโรคลมชัก

### หมายเหตุ:

ผมต้องขอโทษคุณหมอทั้ง 5 ท่าน ที่ผมไม่ได้ขออนุญาตท่านก่อนเขียนบทความนี้

ผมต้องขอขอบคุณที่ท่านให้โอกาสผมในการรักษาท่าน





# EPILEPSY DIGEST

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

January-March, 2010

สนับสนุนการจัดพิมพ์โดย  
**sanofi aventis**  
Because health matters  
TH.VPA.10.05.(01)

## รายนามคณะบรรณาธิการ Epilepsy Digest

### บรรณาธิการ

นพ.ชาครินทร์ ฌ บางช้าง

### ผู้ช่วยบรรณาธิการ

นพ.สุรชัย ลิขสิทธิ์วัฒนกุล

### คณะบรรณาธิการ

นพ. รั้งสรรค์ ชัยเสวีกุล  
พญ. กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์  
พันเอก นพ. โยธิน ชินวลัญช์  
นพ. ทายาท ดีสุดจิต  
นพ. ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา  
พญ. อาภาศรี ลุสวัสดี  
นพ. คณิตพงษ์ ปราบพาล  
นพ. สมศักดิ์ เทียมเท่า



January-March, 2010

# 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 ออลซีเอ็นเอสเพลส ถนนวิภาวดี แขวงจตุจักร เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

