



EPILEPSY DIGEST

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

"Highlight of the highlights"

CONTENTS

บรรณาธิการแถลง

1

Epilepsy Highlight: No. 1

- Link between photosensitivity and idiopathic generalized epilepsy

2

Epilepsy Highlight: No. 2

- Practical prescribing and long-term efficacy and safety of zonisamide

3

Epilepsy Highlight: No. 3

- Management of Epilepsy in Special Population

6

Epilepsy Highlight: No. 4

- New Insight into epilepsy management in children

8

HEAD OFFICE

สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย Epilepsy Society of Thailand

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

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

Tel.&Fax: (662) 716-5994

E-mail: e.s.t.07@hotmail.com

E-mail: c_nabangchang@yahoo.com

www.thaineuro.org

บรรณาธิการแถลง

ก่อนอื่น ทางคณะบรรณาธิการต้องขอภัยท่านผู้อ่านเป็นอย่างสูง ในความล่าช้าของ Epilepsy digest ฉบับนี้ จากภารกิจต่างๆ ของทางสมาคม โดยเฉพาะการจัดประชุมประจำปีของสมาคมและ EEG workshop ตลอดจนการอบรม epilepsy course for neurology resident/pediatric neurology fellow เมื่อเดือน ก.ค. และ ส.ค. ที่ผ่านมา

Epilepsy digest ฉบับนี้ถือเป็นฉบับพิเศษซึ่งสรุปสาระที่น่าสนใจจากการประชุม 9th European Congress on Epileptology ที่ประเทศกรีซ และสรุปการบรรยายของ professor Leppik ในการประชุมวิชาการประจำปีของสมาคม

สิ่งที่ผมคิดว่าน่าสนใจมากในการประชุมนี้คือ การค้นพบแอนติบอดีหลายชนิดที่เกี่ยวกับโรคลมชัก เช่น voltage gate potassium channel (VGKC), glutamic acid decarboxylase (GAD) และ NMDA receptor (NMDAR) antibody ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบได้ในผู้ป่วยที่มีการชักถาวรที่ไม่พบสาเหตุจาก investigations ต่างๆ ที่เหมาะสมแล้ว และเป็นที่น่ายินดีที่แอนติบอดีต่างๆ เหล่านี้ สามารถตรวจได้แล้วในประเทศไทย โดยอาจารย์เมธา อภิวัฒน์ากุล จากสถาบันประสาทวิทยา (email: api-wattanakul.metha@gmail.com): ซึ่งเป็นห้องปฏิบัติการแห่งแรกในเอเชียที่ตรวจแอนติบอดีเหล่านี้ได้ ส่วนรายละเอียดของกลุ่มโรคดังกล่าวกรุณาอ่านได้ในเล่มครับ ท่านผู้อ่านท่านใดพบผู้ป่วยที่มีการชักกลุ่มนี้และต้องการตรวจแอนติบอดีดังกล่าวหรือต้องการทราบรายละเอียดเพิ่มเติม กรุณาติดต่ออาจารย์เมธาได้ตาม email ข้างต้น ถ้าเราร่วมมือกันค้นหาและส่งตรวจแอนติบอดีในกลุ่มผู้ป่วยที่น่าสงสัยว่าจะมีการชักจากภาวะนี้ ผมเชื่อว่าประเทศไทยอาจจะมีรายงานการวิจัยเกี่ยวกับโรคในกลุ่มนี้เป็นที่แรกในเอเชียก็เป็นได้ครับ

คณะบรรณาธิการ

EPILEPSY HIGHLIGHT: NO. 1

สรุปการประชุม 9th European congress on epileptology ณ ประเทศกรีซ ในวันที่ 30 มิถุนายน 2010 ใน Session ของ Photosensitivity: from focal abnormality to generalized seizures

..... • พ.ญ. กมรวรรณ กัตัญญวงศ์

Links between photosensitivity and idiopathic generalized epilepsy โดย Stephani U (Germany)

photoparoxysmal response หรือ PPR ที่พบใน EEG นั้น ถือเป็น interaction ระหว่าง exogenous และ endogenous factors ซึ่ง exogenous คือ แสงที่มากระตุ้น และ endogenous คือ ปัจจัยภายในของแต่ละบุคคลอันได้แก่ genetic factor ซึ่งพบว่าอาจเกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant รวมถึงอายุ เพศ และช่วงเวลาของวันโดยเวลากลางวันจะมีอุบัติการณ์ที่มากกว่า นอกจากนี้ PPR ยังเกิดจากการกระตุ้นจากแสงในบางความถี่ การจ้องสีบางสี หรือ pattern บางอย่าง ขอบเขตของ PPR มีหลายมุมมองอาจดูจาก spreading ของ spike activity ที่ cortex หรือจากการคงอยู่ของ response หลังจากแสงกระตุ้นหมดไปแล้ว หรือจาก provocation of clinical signs

ในแง่ของ clinical reaction กับ PPR นั้นพบว่า

- บางคนพบ PPR ขณะทำ EEG โดยไม่มีอาการแสดงเลย หรือบางคนอาจมีเพียง mild subjective symptoms
- บางคนมี spontaneous seizure อยู่ก่อนแล้วและเมื่อทำ EEG พบมี PPR response
- บางคนมี isolated visual induced seizure ในบางสถานการณ์ได้
- บางคนอาจมี orbitofrontal myoclonus
- บางคนมี eyelid myoclonus ซึ่งสามารถพบในคนไข้กลุ่ม eyelid myoclonus with absence
- บางคนจะมีอาการกระตุกแบบ myoclonus ซึ่งพบได้ทั้ง focal และ generalized myoclonus โดยจะมี loss of consciousness หรือไม่ก็ได้
- PPR สามารถที่จะพบได้ใน seizure หลายชนิดเช่น tonic seizure, absence seizure, generalized tonic clonic seizure หรือ partial seizure

หากพิจารณาเฉพาะในกลุ่ม generalized epilepsy ตัวกลุ่ม idiopathic generalized epilepsy จะพบ photosensitivity ได้มากกว่ากลุ่ม symptomatic/cryptogenic epilepsy ตัวอย่างได้แก่ grand mal on awakening, JME, JAE, CAE ซึ่งโดยเฉลี่ยจะพบ photosensitivity ได้มากกว่า 50% ในส่วนของ focal epilepsy ก็พบ photosensitivity ได้เช่นกันแต่เปอร์เซ็นต์ที่พบอาจน้อยกว่า เช่นใน Rolandic epilepsy

จะพบ photosensitivity ได้ ประมาณ 23% หากพิจารณาในแง่ของเพศของคนไข้พบว่าคนไข้ JAE ที่เป็นเพศชายจะมี photosensitivity มากกว่าคนไข้หญิงที่เป็น JAE ส่วนเพศหญิงที่เป็นโรคลมชัก grand mal on awakening จะมี photosensitivity ที่มากกว่าเพศชายที่เป็นโรคลมชัก มีการศึกษาความชุกของ PPR พบว่า ความชุกของ PPR ในผู้ใหญ่ปกติเท่ากับ 1.6% ผู้ใหญ่ที่มีลมชักเท่ากับ 9% และความชุกของ PPR ในเด็กปกติเท่ากับ 7% ส่วนเด็กและวัยรุ่นที่มีลมชัก PPR มีความชุกอยู่ที่ประมาณ 20%

Photosensitivity as a focal epileptic phenomenon โดย Siniatchkin M (Germany)

มีข้อสงสัยว่า PPR เป็น focal หรือ generalized paroxysmal phenomenon ซึ่งพบว่า ถ้าเป็น primary generalized phenomenon มักจะพบใน IGE มีข้อสรุปที่ว่า PPR เกิดจาก occipital excitation ซึ่งจะประกอบไปด้วย network ในหลายส่วนได้แก่ occipital cortex, parietal cortex และ premotor/motor cortex โดยถ้า network นี้มีการเปลี่ยนแปลงเป็น seizure นั้นจะพบว่ามี involvement ของ thalamus ด้วย

How to prevent the local increase of cortical excitability in photosensitive subjects?

โดย Kasteleijn-Nolst Trenite D (Netherlands)

ซึ่งข้อสรุปมีดังนี้

- 1 อย่าหยุดยักกันชักในผู้ป่วยที่มีประวัติ visually induced seizure โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรต้องดูการตอบสนองของ EEG ด้วยการทำ IPS ในระหว่างค่อยๆ ลดขนาดของยากันชักและหลังจากหยุดยักกันชัก
- 2 หากพบว่าเกิดความผิดปกติเวลาจ้องมองอะไรเป็นพิเศษ ให้ปิดตาข้างหนึ่งและมองไปยังทิศทางอื่น
- 3 เลือกจอ TV ที่เหมาะสม (LCD จอเล็กจะปลอดภัยกว่า) รวมถึงการเลือก screen contrast และเลือกรายการ TV
- 4 หลีกเลี่ยงภาวะเครียด เหนื่อยและอดนอน
- 5 สัตว์ส่วนของ retina ที่ถูกกระตุ้น จะเป็นปัจจัยสำคัญของการเกิดอาการชัก

EPILEPSY HIGHLIGHT: NO. 2

สรุปการบรรยาย "Practical prescribing and long-term efficacy and safety of zonisamide" ของ Prof. Ilo E Leppik, University of Minnesota and MINCEP Epilepsy care, USA: งานประชุมวิชาการประจำปีสมาคมโรคลมชัก เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2553

..... • พ.ญ. สุจิตา เย็นจันทร์

การเลือกใช้ยากันชักสำหรับผู้ป่วยโรคลมชักมีหลักการที่สำคัญดังต่อไปนี้

- ยากันชักที่ใช้ร่วมกันควรจะมียกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่แตกต่างกัน เพื่อสามารถเสริมฤทธิ์ซึ่งกันและกันให้ควบคุมอาการชักให้ดียิ่งขึ้น
- การให้การวินิจฉัยกลุ่มอาการของโรคลมชัก (epilepsy syndrome) การผิดพลาดอาจนำไปสู่การเลือกใช้ชนิดของยากันชักที่ไม่ถูกต้อง ซึ่งอาจจะส่งผลให้อาการชักรุนแรงมากขึ้น
- การเลือกให้ยากันชักจำเป็นที่จะต้องเลือกให้ถูกต้องเหมาะสมกับชนิดของอาการชักนั้นๆ
- ยากันชักชนิดต่างๆ มีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงที่แตกต่างกัน จำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องพิจารณารายละเอียดต่างๆ ก่อนการเลือกให้ยา หรือเมื่อใช้ยาร่วมกันหลายชนิด
- ควรเลือกยากันชักที่มีความเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละบุคคล โดยพิจารณาถึงความแตกต่างของ pharmacokinetics และ pharmacodynamics ของยากันชักนั้นๆ

สำหรับยา zonisamide เป็นยากันชักที่มีมานาน แต่ยังไม่ค่อยเป็นที่รู้จักแพร่หลาย ซึ่งยานี้ควรจะได้รับพิจารณาเลือกใช้เป็นตัวต้นๆ สำหรับเป็นยาเสริม (add on therapy) ก่อนที่จะเลือกยากันชักชนิดอื่นที่มีผลข้างเคียงเรื่องอาการง่วงซึม หรือยากันชักที่มีโอกาสก่อให้เกิดอาการดื้อยา (tolerance) นอกจากนี้ยา zonisamide ยังมีข้อบ่งชี้ในการใช้เป็นยาหลักชนิดเดียว (monotherapy) สำหรับกลุ่มอาการของโรคลมชักบางชนิดซึ่งให้ผลในการรักษาดี

ผู้บรรยายมีประสบการณ์ 25 ปีในการใช้ยา zonisamide ดังนี้

- ในปี 1984 ผู้บรรยายได้รับทุนสนับสนุนจากบริษัท Parke-Davis สำหรับงานวิจัยเกี่ยวกับผลการใช้ยา zonisamide ในผู้ป่วยโรคลมชัก
- ในช่วงเวลานั้นผู้บรรยายมีผู้ป่วยประมาณ 15 รายจากงานวิจัย ซึ่งรักษาโรคลมชักด้วย zonisamide ได้ผลดี โดยผู้ป่วย 2 รายที่เป็น Baltic myoclonic epilepsy มีการตอบสนองต่อการรักษาดีเยี่ยม (Henry TR, Leppik IE, Gumnit RJ, Jacobs MP. Progressive myoclonic epilepsy treated with zonisamide. Neurology 1968; 38 (6): 926-931.)
- จากนั้นบริษัท Dainippon ได้มาสนับสนุนให้ยา zonisamide แก่ผู้บรรยายเพื่อใช้ในการงานวิจัยแทนบริษัทเดิม
- ในที่สุดยา zonisamide ได้รับการจดทะเบียนบัญชียาในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี 2001
- ผู้ป่วยบางรายของผู้บรรยายได้รับการรักษาด้วย zonisamide ต่อเนื่องนานกว่า 20 ปี

ปัจจุบันข้อมูลเรื่องความปลอดภัยของยาได้รับการยอมรับทั้งในประเทศญี่ปุ่นและประเทศสหรัฐอเมริกา โดยเริ่มมีรายงานการศึกษาแบบ placebo-controlled trials ตั้งแต่ปี 1995 และหลังจากที่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี 2001 ปัจจุบันมีผู้ป่วยมากกว่า 200,000 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยานี้ ทำให้พบว่ายามีประสิทธิภาพแบบ broad-spectrum และมีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาในระยะยาวเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ เมื่อรวบรวมข้อมูลจากทั่วทุกที่พบว่าผู้ป่วยใช้ยา zonisamide มากกว่า 2 ล้านคนต่อปี

สำหรับโครงสร้างทางเคมีของยา zonisamide จะอยู่ในกลุ่มของ methanesulfonamide ซึ่งมีโครงสร้างกลุ่ม sulfamoyl ร่วมกับยา acetazolamide และมีโครงสร้างคล้ายคลึงกับยา Topiramate กลไกการออกฤทธิ์ของยามีหลายกลไกดังนี้

- ยับยั้งการกระตุ้นแบบ repetitive firing ที่ voltage-sensitive sodium channel
- ลดการนำกระแสที่ voltage-sensitive T-type calcium channel แต่ไม่ลดการนำกระแสที่ L-type calcium channel
- ยับยั้ง neuronal hypersynchronization

ยา zonisamide ออกฤทธิ์คล้ายกับ phenytoin และ carbamazepine โดยยับยั้งการกระจาย (propagation) ของ seizures และคล้ายกับ sodium valproate โดยยับยั้ง epileptogenic focus activity และในสัตว์ทดลองพบว่ายานี้ออกฤทธิ์แบบ broad spectrum

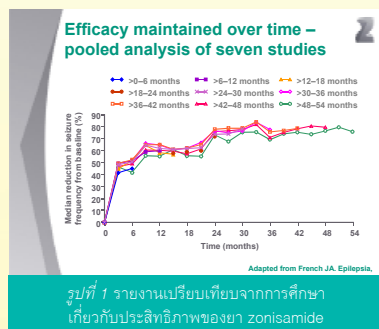
ในแง่ pharmacokinetics ยา zonisamide ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว มี peak plasma concentrations ใน 2-4 ชั่วโมงหลังการรับประทานยา ระดับยาในกระแสเลือดเป็นลักษณะ linear curve และถึง steady state ที่ประมาณ 2 สัปดาห์ ยานี้จับกับ plasma proteins โดยเฉพาะ albumin ประมาณเพียง 40% ทำให้ลดความกังวลในการให้ยากับผู้ป่วยที่มีปัญหาการเปลี่ยนแปลงของระดับ albumin ในร่างกาย แต่ยาสามารถจับกับเม็ดเลือดแดงได้ดีมาก มี metabolism โดยกระบวนการ acetylation ผ่าน cytochrome P450 isoenzyme 3A4 (CYP3A4) แล้วขับผ่านทางปัสสาวะ โดย 35% ขับออกในรูปแบบยา zonisamide, 15% ขับออกในรูปแบบ N-acetyl ZNS และ 50% ขับออกในรูปแบบ glucuronide ของ metabolite นี้

กรณีที่ใช้ยาเป็นแบบ monotherapy ยาจะมีค่าครึ่งชีวิต (t1/2) ประมาณ 52-62 ชั่วโมง หากใช้นี้ร่วมกับ phenytoin ค่าครึ่งชีวิตจะเหลือประมาณ 27 ชั่วโมง, หากใช้นี้ร่วมกับ carbamazepine หรือ phenobarbital ค่าครึ่งชีวิตจะเหลือประมาณ 38 ชั่วโมง และหากใช้นี้

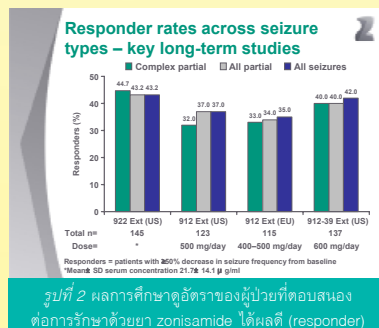
ร่วมกับ sodium valproate ค่าครึ่งชีวิตจะเหลือประมาณ 46 ชั่วโมง ยา zonisamide ไม่ออกฤทธิ์กระตุ้นหรือยับยั้ง metabolism ของยาอื่น สามารถวัดระดับยาในกระแสเลือดได้เนื่องจากยาจับกับเม็ดเลือดแดงได้ดี และระดับของยาที่รักษาได้ผล (therapeutic range) อยู่ที่ 20-40 µg/ml

การติดตามผลการใช้ยาในระยะยาวพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ระยะยาวก็มีลักษณะเช่นเดียวกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในการศึกษา แบบ double-blind studies ในช่วงแรก และเป็นลักษณะที่แสดงถึง กลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักโดยทั่วไป สัดส่วนของผู้ป่วยเพศชายมากกว่า ผู้ป่วยเพศหญิงเล็กน้อยประมาณ 54: 46 ทั้งนี้อาจเป็นเพราะเพศชายมี โอกาสเกิดโรคลมชักจากอุบัติเหตุหรือการได้รับบาดเจ็บที่ศีรษะมากกว่า เพศหญิง และค่าเฉลี่ยอายุของผู้ป่วยที่ได้รับยา zonisamide เท่ากับ 33 ปี (ช่วงอายุตั้งแต่ 2-79 ปี)

เมื่อรวบรวมผลรายงานเปรียบเทียบการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพ ของยา zonisamide 7 รายงานโดยติดตามการให้ยาทั้งในระยะสั้น ภายในเวลา 6 เดือน และในระยะยาวนานที่สุดถึง 54 เดือน พบว่ายา มีประสิทธิภาพที่สามารถลดอัตราการเกิดอาการชักได้ประมาณ 40% ในช่วงแรก และเมื่อใช้ยาต่อเนื่องนานขึ้น พบว่ายามีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น สามารถลดอัตราการเกิดอาการชักได้ถึงเกือบ 90% ดังรูปที่ 1

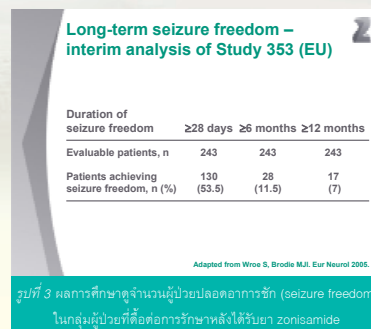


รูปที่ 1 รายงานเปรียบเทียบจากการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา zonisamide ชักชนิดต่างๆ เช่น complex partial seizure, partial seizures ทุกชนิด และ อาการชักทุกชนิดในผู้ป่วยโรคลมชักจากทวีปยุโรป และในประเทศ สหรัฐอเมริกาเมื่อให้ยาในขนาด 400-600 มิลลิกรัมต่อวัน หรือระดับของ ยาในกระแสเลือดอยู่ในระดับเฉลี่ย 21.7+/-14.1 µg/ml พบว่ามีอัตราของ ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา zonisamide ได้ผลดีเฉลี่ยประมาณ 40% จากทั้ง 4 รายงานการศึกษา ดังรูปที่ 2



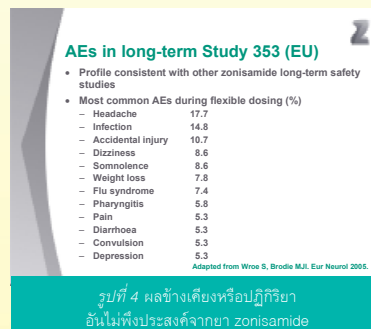
รูปที่ 2 ผลการศึกษาต่ออัตราของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา zonisamide ได้ผลดี (responder) seizure โดยไม่ค่อยได้ทำการวิจัยในผู้ป่วยที่มีอาการชักชนิด myoclonic seizure ซึ่งพบได้น้อยกว่า และมักจะจำกัดไม่ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย บางประเภทเช่น กลุ่มผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยตั้งครรภ์ และผู้ป่วยที่มีโรคร่วม หลายโรค เป็นต้น ดังนั้นประสบการณ์ทางคลินิกในการดูแลผู้ป่วยจึง เป็นสิ่งที่สำคัญมากในการที่จะบอกว่ายา zonisamide มีบทบาทในการ ใช้รักษาผู้ป่วยโรคลมชักชนิดต่างๆ ได้มากน้อยเพียงไร

ในการติดตามผลการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องการรักษาและมี อาการชักบ่อยครั้ง พบว่าหลังจากผู้ป่วยได้รับยา zonisamide มีผู้ป่วย ปลอดภัยจากการชัก (seizure freedom) ที่ระยะ 12 เดือนมากถึง 7% ดังรูปที่ 3 ซึ่งมีความสำคัญมากเพราะการปลอดภัยจากการชักหมายถึง คุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นอย่างชัดเจนของผู้ป่วย



รูปที่ 3 ผลการศึกษาจำนวนผู้ป่วยปลอดภัยจากการชัก (seizure freedom) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องการรักษาหลังได้รับยา zonisamide ได้ดีเมื่อใช้เป็นระยะเวลานานโดยยังไม่มีหลักฐานเกี่ยวกับการดื้อยา (tachyphylaxis) และมีอัตราผู้ป่วยปลอดภัยจากการชักค่อนข้างสูง สามารถลดการใช้ยาอื่น

ในแง่ผลข้างเคียงหรือปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากยา zonisamide ก็พบบ่อยกับยากันชักอื่นๆ ทั่วไป ดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 ผลข้างเคียงหรือปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากยา zonisamide จากการติดตามในระยะ ยาวพบว่าปฏิกิริยาอันไม่พึง ประสงค์จากยา zonisamide ที่พบบ่อยมักจะเกี่ยวข้องกับ อาการทางระบบสมอง เป็นส่วนใหญ่ เช่น มึนงง หรือปวดศีรษะ และจาก ประสบการณ์การใช้ยาของผู้ บรรยายในประเทศสหรัฐอเมริกา ดังรูปที่ 5 พบว่าการใช้ยานี้ในผู้ป่วย ผู้ใหญ่ที่มี partial epilepsy ใช้งานและสะดวกไม่จำเป็นต้องค่อยๆ ปรับขนาดของยาเพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ ในผู้ป่วยบางรายใช้ยาปริมาณ น้อยเพียง 100 มิลลิกรัมต่อวัน ก็รักษาได้ผล ซึ่งเวลาเริ่มใช้ยาชนิด ใหม่ให้กับผู้ป่วย มีความจำเป็นต้องให้ผู้ป่วยบันทึกอาการชักอย่าง ละเอียดทั้งชนิดของอาการ จำนวน และระยะเวลาโดยเฉพาะในช่วง 2-3 เดือนแรก เพื่อที่จะทำให้แพทย์ประเมินผลการรักษาได้ ส่วนใหญ่ ภายในช่วง 2-3 สัปดาห์แรกก็จะเริ่มเห็นว่ายาสามารถควบคุมอาการ ชักได้หรือไม่ ในกรณีที่ทำการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับยากันชักที่เพิ่งคิดค้น ขึ้นใหม่ การบันทึกอาการชักอย่างละเอียดถี่ถ้วนมีความสำคัญมากสำหรับ การประเมินประสิทธิภาพของยา เนื่องจากยา zonisamide มีค่าครึ่งชีวิต ยาวนาน จึงสามารถรับประทานยาเพียงวันละ 1 ครั้ง ซึ่งเป็นข้อดีที่จะ ทำให้ผู้ป่วยมีความสะดวกในการรับประทานยา ทำให้สามารถใช้ยา ได้อย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้การรักษาได้ผลดีมากขึ้น หากจำเป็นต้องใช้ยา ในขนาดสูงจึงจะแบ่งให้เป็นวันละ 2 ครั้ง ยานี้ออกฤทธิ์แบบครอบคลุม อาการชักได้หลายชนิด โดยในประสบการณ์ของผู้บรรยายสามารถใช้ ในผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหา myoclonic seizures รุนแรงได้ผลดี ซึ่งผู้ป่วย กลุ่มนี้มักจะมีปัญหาด้านพัฒนาการร่วมด้วย เมื่อควบคุมอาการชักได้ จะส่งผลดีต่อพัฒนาการของผู้ป่วย

Zonisamide – US experience

- Ease of use in adult partial epilepsy
 - No prolonged titration schedule
 - Efficacy in some patients at 100 mg/day
 - Once daily (QD) dosing
- Broad spectrum
 - Mixed seizures
 - Developmental delay

รูปที่ 5 ประสิทธิภาพการใช้ยา zonisamide ในประเทศสหรัฐอเมริกา

สำหรับแถบประเทศในเอเชียขนาดของยา zonisamide ที่แนะนำให้เริ่มใช้คือ 100 มิลลิกรัมต่อวัน โดยในประเทศไทย, มาเลเซีย และอินโดนีเซีย ยานี้ได้รับการจดทะเบียนให้ใช้ในกรณีเป็นยารักษาเสริมสำหรับการชัก

แบบ partial seizures ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ ส่วนในประเทศฟิลิปปินส์ ได้รับการจดทะเบียนให้ใช้ในกรณีเป็นยารักษาแบบ monotherapy สำหรับอาการชักแบบ generalized และ partial seizures ทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่

ข้อพึงระวังในการให้ยา zonisamide ในทางปฏิบัติ ดังรูปที่ 6 ได้แก่ การเริ่มต้นขนาดของยา ซึ่งควรเริ่มจากขนาดน้อยก่อน จากนั้นจึงปรับขนาดของยาตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย อธิบายผู้ป่วยถึงผลข้างเคียงหรือปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ของยา และเฝ้าระวังปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์บางกรณีซึ่งพบไม่บ่อยแต่อาจมีอาการรุนแรงได้ เช่น ผื่นขึ้นที่ผิวหนัง ภาวะเหงื่อออกน้อย (oligohydrosis) ภาวะอุณหภูมิในร่างกายสูงผิดปกติ (hyperthermia) นิวไนโต ภาวะเบื่ออาหาร น้ำหนักลด เป็นต้น

Zonisamide – US experience

- Ease of use in adult partial epilepsy
 - No prolonged titration schedule
 - Efficacy in some patients at 100 mg/day
 - Once daily (QD) dosing
- Broad spectrum
 - Mixed seizures
 - Developmental delay

รูปที่ 6 ข้อพึงระวังในการให้ยา zonisamide

ข้อแนะนำสำหรับการปฏิบัติเพื่อลดโอกาสในการเกิดปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากยา zonisamide ดังรูปที่ 7 กล่าวคือผลข้างเคียงที่แสดงอาการทางระบบสมองโดยส่วนใหญ่จะขึ้นกับขนาดของยา กรณีที่ไข้ยาในขนาดสูงมาก

ก็มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงมากขึ้น ในกรณีที่ใช้ยากันชักหรือยารักษาโรคอื่นร่วมกันหลายชนิดอาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา ส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงรุนแรงมากขึ้น จึงควรระวังระดับของยากันชักแต่ละชนิดในกระแสเลือดไว้เพื่อเป็นค่าพื้นฐานเพื่อใช้ในการพิจารณาปรับขนาดของยาแต่ละตัว จากประสบการณ์ของผู้บรรยายในกรณีที่ไข้ยา zonisamide เป็นยาเสริม เมื่อปรับขนาดของยา zonisamide ได้ถึง 200 มิลลิกรัมต่อวัน ควรจะปรับลดขนาดของยากันชักชนิดอื่น หรือพิจารณาหยุดยากันชักตัวที่ไม่ได้ผลในการรักษาผู้ป่วย ทั้งนี้ในผู้ป่วยที่มีโรคลมชักชนิดต่อต้านถ้าใช้ยากันชักร่วมกันหลายชนิดก็ไม่ว่าจำเป็นที่จะต้องหยุดยาอื่นทั้งหมดอาจจะให้ยาร่วมกัน 2-3 ชนิดที่สามารถควบคุมอาการชักได้ โดยที่ผู้ป่วยยังคงทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ การปรับให้ยาในขนาดสูงตั้งแต่แรกแก่ผู้ป่วยบางรายอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงอย่างรวดเร็วโดยยังไม่ทันเห็นประสิทธิภาพของการรักษา ก่อให้เกิดทัศนคติที่ไม่ดีต่อยา ทำให้ผู้ป่วยตัดสินใจหยุดการใช้ยาและมีผลกระทบต่อการรักษา

เนื่องจากยา zonisamide มีโครงสร้างร่วมกับยาในกลุ่ม sulphonamide ดังนั้นจึงอาจก่อให้เกิดปฏิกิริยาแพ้ยาแบบผื่นที่ผิวหนังได้ในผู้ป่วยบางรายที่มีประวัติแพ้ยาดังกล่าว ซึ่งอัตราการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยานี้เกิดขึ้นโดยรวมประมาณ 3% ของผู้ป่วยที่ไข้ยา zonisamide ดังนั้นจึงควรซักประวัติการแพ้ยาของผู้ป่วยอย่างละเอียด เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาดังกล่าว มีรายงานการศึกษาเรื่อง Absence of cross-reactivity between sulphonamide antibiotics and sulphonamide nonantibiotics

How to handle AEs

- CNS AEs are generally dose- and titration-related
- Pharmacodynamic toxicity
 - Total drug burden: AED + other
 - Blood levels of baseline AEDs
- Rational strategy for zonisamide titration
 - Reduce baseline AED doses
 - Remove AEDs
- Titrate zonisamide upward
 - Rate of titration – tolerability-dependent

รูปที่ 7 ข้อแนะนำสำหรับการปฏิบัติเพื่อลดโอกาสในการเกิดปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากยา zonisamide

ผู้ป่วยได้รับยาที่ไม่ใช่ยาปฏิชีวนะซึ่งมีโครงสร้างร่วมกับยาในกลุ่ม sulphonamide โดยเปรียบเทียบกลุ่มที่เคยมีประวัติแพ้ยา กับกลุ่มที่ไม่เคยมีประวัติแพ้ยาปฏิชีวนะ sulphonamide มาก่อน และยังเปรียบเทียบการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาแบบผื่นที่ผิวหนังหลังจากผู้ป่วยได้รับยา Penicillin โดยเปรียบเทียบกลุ่มที่เคยมีประวัติแพ้ยา กับกลุ่มที่ไม่เคยมีประวัติแพ้ยาปฏิชีวนะ sulphonamide มาก่อนเช่นเดียวกัน พบว่าผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้ยาปฏิชีวนะ sulphonamide ในจำนวนที่ได้รับยา sulphonamide non-antibiotics มีปฏิกิริยาการแพ้ยาเกิดขึ้นในภายหลัง 9.9% และในจำนวนที่ได้รับยา Penicillin มีปฏิกิริยาการแพ้ยาเกิดขึ้นในภายหลัง 14.6% แสดงว่าโอกาสเกิดการแพ้ยาเป็นผลจากการได้รับสารที่กระตุ้นให้เกิดอาการแพ้มากกว่าที่จะเป็นจากโครงสร้างของยา sulphonamide เอง

สำหรับปัญหาภาวะเหงื่อออกน้อยและภาวะอุณหภูมิในร่างกายสูงผิดปกติ ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่ามียาจำนวนผู้ป่วยจำนวน 13 ราย ในช่วงเวลา 3 ปี โดยคิดเป็นอุบัติการณ์ประมาณ 1 ต่อ 4,590 รายต่อปี รายงานจากประเทศญี่ปุ่นพบว่าในผู้ป่วยเด็กมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะดังกล่าวประมาณ 1 ต่อ 10,000 รายต่อปี บั๊จยเสี่ยงพบว่ามักเกิดในผู้ป่วยเด็กมากกว่าผู้ใหญ่ หรือในผู้ป่วยที่มีกิจกรรมที่ต้องใช้พลังงานมาก หรือผู้ป่วยที่อาศัยอยู่ในภูมิประเทศที่มีอากาศร้อน ทั้งนี้ควรเตือนบิดามารดา หรือผู้ดูแลผู้ป่วยให้ระมัดระวังภาวะดังกล่าว และควรแนะนำให้ผู้ป่วยดื่มน้ำอย่างเพียงพอ

ในการเกิดการเกิดนิวไนโตหลังจากได้รับยา zonisamide มีรายงานรวบรวมข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับปัญหานี้ โดย Bennett WM และคณะ ซึ่งลงตีพิมพ์ในวารสาร Neurology 2002; 58 (suppl 3): A298-9 โดยมีจำนวนผู้ป่วยมากกว่า 750 รายจากงานวิจัย 5 ผลงาน พบว่ามีผู้ป่วย 40 ราย (4%) ที่ได้รับการยืนยันว่าเป็นนิวไนโตโดยผู้ป่วย 12 ราย (1.2%) มีอาการจากนิว และผู้ป่วย 28 ราย (2.8%) ตรวจพบจากการตรวจทางรังสีวิทยาโดยไม่มีอาการ เมื่อติดตามการให้ยาในระยะยาวพบว่ามีโอกาสการเกิดนิวไนโตใหม่ค่อนข้างต่ำ โดยมีอุบัติการณ์การเกิดประมาณ 18 ต่อ 1,000 รายต่อปี และมี relative risk ประมาณ 5-9 เท่าของประชากรทั่วไป ซึ่งบั๊จยเสี่ยงเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูงมากกว่า 600 มิลลิกรัมต่อวัน หรือได้รับยาเป็นระยะเวลานาน ดังนั้นจึงควรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยถึงบั๊จยเสี่ยงดังกล่าว ประเมินผู้ป่วยก่อนการเริ่มยาว่ามีโรคร่วมหรือมีโอกาสในการเกิดนิวไนโตมากน้อยเพียงไร รวมถึงประวัติคนในครอบครัว ถ้ามีความเสี่ยงสูงก็ควรทำการตรวจทางรังสีวิทยา เช่น การตรวจเอกซเรย์ อัลตราซาวนด์ หรือสแกนด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ รวมทั้งการส่งตรวจปัสสาวะของผู้ป่วยเพื่อดูว่ามี microscopic hematuria หรือไม่ เมื่อเริ่มไข้ยา zonisamide กับผู้ป่วย ควรแนะนำให้ผู้ป่วยดื่มน้ำเปล่าให้เพียงพอ จนมีค่า specific gravity ของปัสสาวะเท่ากับ 1.010 และควรหมั่นส่งปัสสาวะของผู้ป่วยตรวจทุก 3-6 เดือน

โดย Strom BL และคณะที่ลงตีพิมพ์ในวารสาร NEJM 2003; 349: 1628-35 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ retrospective study ดูความเสี่ยงในการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาแบบผื่นที่ผิวหนังภายใน 3 วันหลังจากที่

ส่วนภาวะเบื่ออาหาร และน้ำหนักลดอาจเป็นผลดีต่อผู้ป่วยบางราย ในขณะที่เป็นผลเสียต่อผู้ป่วยรายอื่น ซึ่งมีรายงานพบว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักลดลงโดยเฉลี่ยน้อยกว่า 5 กิโลกรัมหลังจากได้รับยา zonisamide และการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักมักจะเป็นในช่วงแรก จากนั้นมักจะคงที่เมื่อเวลาผ่านไป

กล่าวโดยสรุปได้ว่าจากประสบการณ์การใช้ยา zonisamide มาเป็นระยะเวลานาน ยานี้มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการชักชนิดต่างๆ ได้ผลดี มีความปลอดภัยสูงและผู้ป่วยสามารถทนยาได้ดี ทั้งนี้ควรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเฝ้าระวังการเกิดปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์บางประการ และให้การรักษาอย่างเหมาะสมและทันทั่วทั้งที่เมื่อเกิดปัญหาขึ้น

EPILEPSY HIGHLIGHT: NO. 3

Management of Epilepsy in Special Population

อ. คณิตพงษ์ ปราบพาล

บทความนี้เป็นบทความที่ข้าพเจ้าได้สรุปจากการประชุม European Congress of epileptology ครั้งที่ 9 ที่ Rhodes ประเทศ Greece ข้าพเจ้าได้เข้าฟังเรื่องการชักในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้หญิงและการใช้ยาใน epileptic syndrome โดยสรุปได้ดังนี้

โรคลมชักในผู้ป่วยสูงอายุ

มีการศึกษาด้าน epidemiology ของ comorbidity ใน epilepsy ของประเทศ UK ระหว่างปี 1995-1998 โดยเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่เป็น epilepsy และไม่เป็น อายุระหว่าง 16-64 ปี และ มากกว่า 64 ปี พบว่าผู้ป่วยที่เป็น epilepsy เป็นโรคทาง psychiatric มากกว่าประชากรทั่วไป 2 เท่า (Gaitatzis A, et al. Epilepsia 2004; 45: 1613-22), somatic disorder เพิ่มขึ้นยกเว้น musculoskeletal และ connective tissue; neurodegenerative เช่น dementia และ AD (PR, 6.3 และ 8 ตามลำดับ); upper GI bleed (PR 4.3); โรคทาง cardiology และ cerebrovascular disorder, และการเกิด fracture, pneumonia, chronic lung disease และ diabetes สูงกว่าประชากรทั่วไป นอกจากนี้ยังพบว่า late-onset epilepsy ยังพบการเกิด subsequence stroke ได้ โดยมี relative hazard of stroke (95% CI 2.4-3.4) (Cleary P, et al. Lancet 2004; 363: 1184-86)

การที่พบ epilepsy ร่วมกับ stroke ทำให้เกิดปัญหาดังนี้

1. AEDs: restoration after stroke มีข้อมูลพบว่า PHT, PB และ BZD ทำให้เกิดการ recovery จาก stroke ได้ไม่ดี (Broilowsky 1986) นอกจากนั้นยังทำให้เกิดผลในด้านลบต่อ functional outcome (Goldstein 1990; 1995)
2. เกิด drug interaction ระหว่างยาที่ใช้ในการรักษาโรคทั้ง 2 ชนิด เช่น การเกิด drug interaction ระหว่าง warfarin กับยากันชักที่มี metabolism ผ่านทาง CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2 เช่น PB, PHT, CBZ ส่วนยา VPA อาจจะมีการเพิ่มขึ้นของ anti-coagulant effects โดยการแย่งจับกับ warfarin binding site และ VPA ยังยับยั้ง metabolism CYP2C9

3. มีข้อมูลว่ายากันชัก PHT และ CBZ จะทำให้ระดับของไขมันและ oxidative stress สูงขึ้น (Mintzer et al. Ann Neurol 2009; 69: 448-56) และพบว่าผู้ป่วยที่กินยากันชักระยะยาวทำให้เกิดการหนาตัวของ IMT ที่ CCA (Tan et al; Epilepsia 2009)

ความสัมพันธ์ระหว่าง neurodegenerative disease เช่น dementia กับผู้ป่วย epilepsy มีดังนี้

1. ผู้ป่วย AD มีโอกาสเกิด epilepsy สูงถึง 10 เท่า (Hauser et al, 1990)
2. epilepsy มีความสัมพันธ์กับ early onset AD ที่เกิดจาก presenilin หรือ APP gene mutation (Mendo et al 2003; Janssen et al 2000)
3. การเกิด epilepsy จะเป็น independent factors ของ new-onset dementia ใน 3 ปีหลังจากการเกิด stroke (HR 3.81; 95% CI 1.13-12.82) (Cordonnier et al, 2007)
4. ทั้ง 2 โรคสัมพันธ์กับการเกิด hippocampal atrophy
5. การมี pre-existing vascular pathology อาจจะเป็น predisposing factor ของทั้ง seizure และ stroke
6. เพิ่ม risk ของ late posttraumatic seizure associated with inheritance of APOE e4 (Diaz-Arastia et al 2003)
7. ยากันชักมีผลต่อ cognitive function ได้

การวินิจฉัย epilepsy ในผู้สูงอายุ

1. ควรสงสัย seizure ในผู้ป่วยที่มีอาการของ episodic impairment of consciousness หรือ episodic neurological dysfunction
2. seizure สามารถทำให้เกิด fluctuation ของ cognitive function และ nocturnal episodes of neurological dysfunction
3. ผู้สูงอายุอาจจะมี non epileptic paroxysmal event คล้ายกับ seizure ได้
4. EEG หรือ MRI อาจพบความผิดปกติแบบ non specific ในผู้ป่วย epilepsy

EEG ในผู้สูงอายุ

1. การเปลี่ยนแปลงใน normal senescence และ normal variants

มี alpha frequency ลดลง rhythm ช้าลง อาจจะมี sporadic slow activity ในช่วง theta และ delta range ร่วมกับมี background ที่น้อยกว่า 8 Hz ลักษณะอื่นๆ ที่พบได้แก่

- Temporal transient มีลักษณะเป็น slow wave 2-5 Hz, symmetric, left side predominate, accentuated with drowsiness พบได้ในผู้ป่วยร้อยละ 35 ที่มีอายุมากกว่า 50 ปี และบางครั้งจะพบมี poorly defined sharp wave ร่วมด้วย
- Benign variants สามารถพบ

a) BECTS (SSS)

: adult, during drowsiness and light sleep, low voltage (<50 microvolts), biphasic spike with an abrupt ascending and descending limb, maximum in the temporal and ear lead, bilateral

b) Wicket spikes พบใน anterior or middle temporal area, negative polarity, accentuation of the ongoing background, mainly in older individual

c) SREDA (subclinical rhythmic EEG discharges in the elderly)

: mainly in wakefulness, lack of evolution, may be misinterpreted as ictal pattern

2. EEG ใน dementia และ confusional stage

EEG ใน dementia มักจะปกติ หรืออาจจะมีลักษณะของ background slowing และ disorganization หรืออาจจะมี การลดลงของ beta activity ได้

EEG ใน Alzheimer อาจพบว่ามี slow activities บางครั้งพบ sharp wave หรือ epileptiform discharge ซึ่งจะสัมพันธ์กับการเกิด myoclonic jerk ส่วน EEG ใน fronto-temporal lobe dementia มักจะปกติ หรืออาจจะมี การลดลงของ fast activity (Lindau et al, 2000) EEG ใน Huntington's dementia มีความผิดปกติโดยมีลักษณะที่สำคัญคือ flat tracing with virtual absence of rhythmic activity

EEG ใน delirium และ confusion ซึ่งเป็นลักษณะของ diffuse encephalopathy EEG เป็นลักษณะของ slowing of background activity, diffuse fast activity with drug intoxication, FIRDA หรือ triphasic wave

3. inhibitory seizure และ TIA และ transient epileptic amnesia (TEA) VS TGA

สืบเนื่องจากคำนิยามใหม่ของ TIA ซึ่งมีอาการน้อยกว่า 1 ชั่วโมง ส่วนใหญ่เกิดและหายในเวลาไม่กี่นาที โดยไม่มีความผิดปกติให้เห็นจาก neuro-imaging ดังนั้นเป็นการยากมากในการแยกระหว่าง TIA กับ inhibitory seizure

Inhibitory seizure เป็นลักษณะของ inhibitory phenomena เช่น absence seizure หรือ atonic อย่างไรก็ตาม inhibitory seizure มักไม่มีอาการของ focal neurological deficit เช่น aphasia หรือ hemiparesis

Transient epileptic amnesia มักพบในผู้ป่วยเลยวัยกลางคน จนถึงสูงอายุ โดยต้องแยกจาก transient global amnesia โดย TEA มีอาการน้อยกว่า 1 ชั่วโมง ส่วน TGA ประมาณ 1-24 ชั่วโมง EEG ใน TEA พบ epileptiform activity ที่ temporal หรือ fronto-temporal ส่วน TGA ปกติ และ TEA มักมีอาการได้บ่อยกว่ามาก

สรุปการเลือกใช้ยาในผู้สูงอายุ

การที่จะตัดสินใจในการรักษา first unprovoked seizure ให้ระลึกว่าการวินิจฉัยถูกต้องหรือไม่เนื่องจากมีโรคหรือภาวะที่มีอาการคล้ายชักได้ และการชักซ้ำจะสูงในกรณีที่เป็น symptomatic seizure และการชักในผู้สูงอายุมักเป็น symptomatic ส่วนการเลือกยาตัวใดนั้นขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยพิจารณาตาม

: age-related etiologies

: age-related difference in pharmacokinetics

: age-related difference in pharmacodynamics

: comorbidities, comedications, compliance problem

การเลือกใช้ยาใน idiopathic generalized epilepsy

การใช้ยาตาม new EMEA guideline

syndrome: AE-EO (<3 years), CAE, JAE, MEI, MAE, JME, EMA, FMA, ELMA

: valproate ยังคงเป็นยาตัวแรกที่เลือกใช้

: alternative: lamotrigine (LTG less effective in myoclonic jerk)

Levetiracetam ดีใน JME

ESM ดีในการรักษา absence ไม่ใช่ใน GTCS

ยาอื่นๆ ZNS, AZM, BZD และ TPM อาจจะนำมาใช้ได้

: inappropriate AEDs เช่น CBZ และ OXC (control GTCS), GBP (worse absence and myoclonic seizure) VGB, TGB (may induced absence status)

การรักษาลมชักในผู้หญิงที่ตั้งครรภ์

มีการบรรยายถึงการรักษาลมชักในผู้หญิงที่ตั้งครรภ์ตามหัวข้อดังนี้

1. AED กับ การเกิด major congenital malformation (MCM) จากการศึกษาก่อนเกิด major malformation ในมารดาที่ตั้งครรภ์ที่กินยากันมีความหลากหลายตั้งแต่ 3.7%-9.0% (samren 1997 Olafsson 1998, Canger 1999, Kaneko 1999, Samren 1999)
2. การเกิด major congenital malformation ในขนาดยาต่างๆ จากการศึกษาก่อนเกิด Morrow et al 2008 พบว่าขนาดยาที่สูงยิ่งมีโอกาสที่จะเกิด MCM ได้มาก

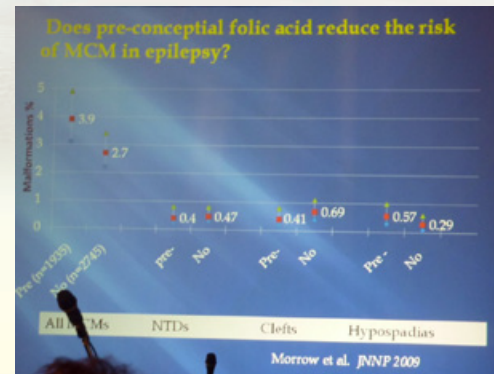
- ระดับยาเกินขนาดที่สูงกับความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิด major congenital malformation (UK & Ireland Epilepsy and Pregnancy Registry 2010)
- แสดงชนิดของ major congenital malformation กับชนิดของ AEDs

Are there types of MCM associated with individual AEDs?
The UK & Ireland epilepsy and Pregnancy register (Kennedy et al ECE 2010)

AED	Number at Risk	NTDs	Clefts	Hypospadias	Other
No AED	463	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)
CBZ	1497	4 (0.3%)	6 (0.4%)	15 (1.0%)	9 (0.6%)
VPA	1129	13 (1.2%)	13 (1.2%)	10 (0.9%)	20 (1.8%)
LTG	1587	4 (0.3%)	1 (0.1%)	7 (0.4%)	10 (0.7%)
Phy. therapy	8	7 (0.5%)	7 (0.5%)	13 (1.0%)	15 (1.1%)

- มีความสัมพันธ์ของ major malformation กับจำนวนของยากันชัก และพบว่าการใช้ยา valproate ร่วมกับยากันชักชนิดอื่นจะเพิ่มความเสี่ยงมากขึ้น

- ผลของ folic acid กับการเกิด major congenital malformation จากการศึกษาของ Morrow JI et al JNNP 2009 พบดังภาพ จากการศึกษาพบว่า 83.3% ได้ folic acid ขณะตั้งครรภ์ แต่มีแค่ 41.3% ได้รับก่อนการตั้งครรภ์ และ 70.9% ได้รับขนาด 5 mg, 21.3% ได้ขนาด 0.4 mg มีเพียง 32% ได้ขนาดตามมาตรฐานที่กำหนด



EPILEPSY HIGHLIGHT: NO. 4

Tuesday 29, June , 2010

14.30-16.00

New Insight into epilepsy management in children: proposed by the European Pediatric Neurology Society.

..... พ.ญ. อาภาศิริ ลุสวัสดิ์

Epilepsy as a presentation of neuro-metabolic disorders.

Wolf N. (Netherland)

Neurometabolic disease ทำให้เกิด epilepsy ได้อย่างไร pathogenesis ที่อธิบาย ได้แก่

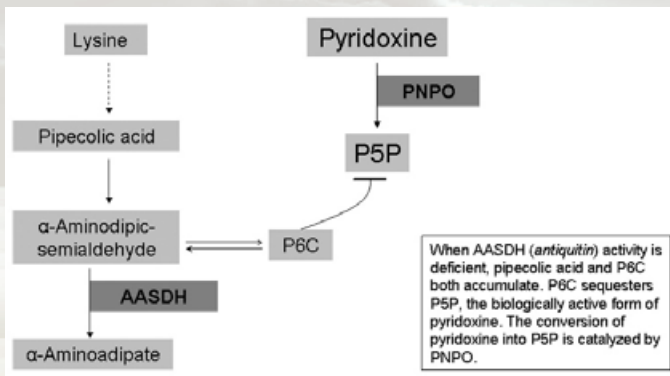
- เกิดจากการขาดแคลนพลังงานของเซลล์ประสาท (Energy deficit) เช่น mitochondrial disorder
- ทำให้เกิดความผิดปกติของการทำงานของเซลล์สมอง (Deficit-in neuronal function)
- เกิดพิษต่อเซลล์ประสาท (Toxic) เช่น GAMT deficiency
- ทำให้เกิดภาวะ Congenital malformation

Neurometabolic syndrome ที่มีลักษณะพิเศษที่น่าสนใจ

ในกลุ่มทารกแรกเกิด การรักษาอาการชักในกลุ่มนี้ค่อนข้างยาก มีเพียงบางโรคที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิตามินซึ่งเด็กจะมาพบแพทย์ด้วยอาการซึมและชัก และมักไม่ตอบสนองต่อยากันชักแต่ตอบสนองต่อการให้วิตามินอย่างชัดเจน ได้แก่ pyridoxine dependent seizure และ pyridoxal phosphate dependent seizure ซึ่งแตกต่างกันในกลไกการเกิดโรค พันธุกรรม และการรักษา

pyridoxine dependent seizure เด็กจะมีอาการชักที่ไม่ตอบสนองต่อยากันชัก แต่ตอบสนองต่อวิตามินบี 6 อย่างชัดเจน จากการมี 2-amino-adipic semi-aldehyde และ pipercolic acid เพิ่มขึ้น เนื่องจากขาดเอนไซม์ alpha-aminoadipic-semialdehyde dehydrogenase (AASDH: antiquitin) และสัมพันธ์กับ mutation ของ ALDH7A1 gene. ALDH7A1 gene กำหนดการสร้างโปรตีน antiquitin ซึ่งมีหน้าที่ในกระบวนการสร้าง cerebral lysine catabolism pathway

โรค pyridoxal phosphate dependent seizure เด็กแรกเกิดจะมีอาการซึมและชัก จะพบภาวะ lactic acidosis และ hypoglycemia ได้บ่อย มี CSF 3-orthomethyl dopa เพิ่มขึ้น แต่ CSF homovanillic acid (HVA) 5-hydroxyindoleacetic acid (5 HIAA) ลดลง และเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของเอนไซม์ L-amino acid decarboxylase activity ทำให้มีผลต่อ glycine cleavage enzyme ทั้งหมดเป็นผลจากการขาดเอนไซม์ pyridox (am) ine 5'-phosphate oxidase (PNPO) ซึ่งมีหน้าที่เปลี่ยน pyridoxine phosphate and pyridoxamine phosphate เป็น pyridoxal phosphate (ดังภาพ) และในปัจจุบันพบว่าสัมพันธ์กับ mutation ของ PNPO gene ซึ่งเป็นตัวกำหนดการสร้างเอนไซม์ PNPO การรักษาโรคนี้ด้วย vitamin B6 จะไม่ได้ผลต้องให้ยา pyridoxal phosphate ดังนั้นในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ pyridoxine dependent seizure ที่รักษาด้วยวิตามิน B6 ไม่ได้ผล ควรคิดถึงภาวะ pyridoxal phosphate dependent seizure ด้วย

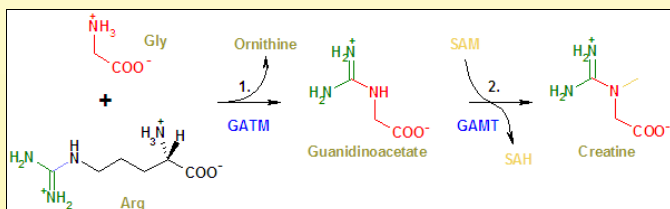


Metabolic pathways implicated in pyridoxine and pyridoxal-5-phosphate dependent epilepsy. AASDH= alpha-aminodipic-semialdehyde dehydrogenase (antiquitin); P6C= delta-piperidine-6-carboxylate; PNPO= pyridox(am)ine oxidase; P5P=pyridoxal-5-phosphate

ในกลุ่มเด็กเล็ก

Guanidinoacetate-methyltransferase (GAMT) deficiency

ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ Autosomal recessive เกิดจากความผิดปกติของการสร้าง creatine จากการขาด enzyme Guanidinoacetate-methyltransferase มีผลให้ guanidine-acetate ปริมาณมากขึ้น (ดังภาพ) (guanidine-acetate เป็น marker ที่สำคัญในการใช้วินิจฉัยโรคนี้โดยจะมีปริมาณที่มากขึ้นใน tissue หรือ body fluid) เมื่อทำ MRS จะพบว่า creatine peak ลดลง MRI จะพบ signal change ในบริเวณ basal ganglion ผู้ป่วยจะมีอาการของ extrapyramidal encephalopathy และ intractable seizure โดยเฉพาะอาการชักแบบ atonic โดยจะไม่มี ความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจหรือกล้ามเนื้อลาย ถึงแม้ creatine จะเป็นสารสำคัญในกล้ามเนื้อก็ตาม การ supplement ด้วย creatine monohydrate ช่วยแก้ไขภาวะ creatine deficiency ได้ แต่การรักษา ภาวะ Guanidine acetate เกินซึ่งมี neurotoxic ยังไม่ได้ผล อย่างไรก็ตามอาการของผู้ป่วยดีขึ้นบ้างทั้งทางด้าน development และ epilepsy หลังจากให้ creatine supplement



The pathway for the synthesis of creatine

Arg - Arginine; GATM - Glycine amidinotransferase; GAMT - Guanidinoacetate N - methyltransferase; Gly - Glycine; Met - Methionine; SAH - S-adenosyl homocysteine; SAM - S-adenosyl methionine.

Glucose transporter protein type 1 (GLUT1) deficiency

ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant มีอาการชักในช่วงอายุเด็กเล็ก (90% เกิดอาการชักในช่วงอายุ 1-4 เดือน) และไม่ตอบสนองต่อยาชัก ลักษณะอาการชักเป็นแบบ atypical absence , generalized tonic-clonic, myoclonic, atonic การเจริญเติบโตของศีรษะช้าลง พัฒนาการด้านสติปัญญาและกล้ามเนื้อด้อย มีความผิดปกติของการเคลื่อนไหว spasticity, ataxia, dystonia, dysarthria, opsoclonus มีอาการผิดปกติทางระบบประสาทที่เกิดเป็นพักๆ และมักจะมากขึ้นในช่วงก่อนอาหาร เกิดจากความผิดปกติของ glucose transport เข้าสมอง ตรวจวินิจฉัยด้วยการตรวจน้ำไขสันหลังว่ามีภาวณ้ำตาลต่ำในสมองหรือไม่ โดยพิจารณาจาก CSF glucose < 40 mg/dL, low ratio of CSF glucose concentration to blood glucose concentration และ normal blood glucose concentration การรักษาด้วย Ketogenic diet เป็นวิธีการรักษาที่ดีที่สุด

สำหรับโรคนี้ ควรจะให้การรักษาตั้งแต่เนิ่นๆและต่อเนื่องจนโตเป็นผู้ใหญ่ อาการชักจะควบคุมได้ดีในภาวะ ketosis

Alpers disease เป็น mitochondrial disorder ที่มี polymerase-gamma gene (POLG 1) mutation เกิดอาการช่วงอายุเด็กเล็ก ลักษณะเด่นของอาการชักคือ เป็นแบบ acute, subacute epilepsy continua focal motor, ตรวจ MRI จะพบ increased T2 signal บริเวณ thalamus. EEG จะมีลักษณะพิเศษคือ high amplitude, sharp-slow/ slow-polyspike บริเวณ posterior region อาการอื่นๆ คือ พัฒนาการช้า หรือ ถดถอย hypotonia, spasticity, dementia ร่วมกับ ความผิดปกติด้านตับ เช่น ภาวะ jaundice, cirrhosis ตับวาย และภาวะ optic atrophy ซึ่งมักจะรุนแรงจนตาบอด เป็นต้น สิ่งที่ต้องระวังในโรค mitochondrial คือ การใช้ยา valproate เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับวายได้

เมื่อไรควรคิดถึงโรค neuro metabolic ?

- ในเด็กทารกที่มีอาการชักแบบ myoclonic, spasms, intractable seizures
- เด็กเล็กที่เป็น west syndrome, all refractory epilepsy.

Epilepsy as a presentation of autoimmune diseases.

Vincent A. (UK)

ภาวะความผิดปกติของการสร้างแอนติบอดีต่อโปรตีนของผิวเซลล์ (membrane protein) มีผลทำลายระบบประสาทส่วนปลาย แต่ถ้ามีการสร้างแอนติบอดีต่อ ion channels, receptor หรือโปรตีนที่เกี่ยวข้องจะทำลายระบบประสาทได้ทั้งส่วนกลางและส่วนปลาย ปัจจุบันพบแอนติบอดีหลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทและมะเร็ง (onconeural / paraneoplastic) ได้แก่ VGKC (voltage gate potassium channel), GAD (glutamic acid decarboxylase), NMDAR (NMDA receptor) Antibody

VGKC antibody สามารถทำให้เกิดโรคทั้งระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย ซึ่งเกี่ยวข้องกับกลไกและตำแหน่งของการจับของแอนติบอดี ได้แก่

1. Juxtaparanode of myelinated axon: 25% พบในโรค Marfan/neuromyotonia
2. Molecular layer of hippocampus: 57% พบในโรค limbic encephalitis/ epilepsy

Limbic encephalitis ผู้ป่วยจะมีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง มีลักษณะอาการทางจิตเวช ความจำเสื่อม และอาการชัก ใน MRI จะพบ increase signal at temporal area ในปัจจุบันพบว่าสัมพันธ์กับโรค small cell lung cancer (SCLC), Breast, Testicular tumor ซึ่งมักจะมีการพยากรณ์โรคไม่ดี แต่มีผู้ป่วยหลายรายที่พบ VGKC antibody แต่ไม่สัมพันธ์กับมะเร็ง โดยทั่วไปในกลุ่ม non-neoplastic จะตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย immunotherapy เช่น steroid, IVIG มีความจำเป็นต้องรักษาในระยะยาว ผู้ป่วยมักจะไม่มีอาการชักอีกขณะได้ยากันชักปริมาณน้อย

Epilepsy โรคลมชักที่สัมพันธ์กับ VGKC antibody อาจเป็นชนิด temporal lobe seizure ที่รักษาได้ด้วย IVIG หรือ extra-temporal seizure ก็ได้ซึ่งอาการมักจะไม่พบความผิดปกติของ cognitive function ร่วมด้วย MRI ในช่วงแรกอาจตรวจไม่พบความผิดปกติและมักจะ progress ต่อไปเป็น limbic encephalitis หลังจากการให้ immunotherapy แอนติบอดีจะลดลงอย่างรวดเร็วและอาการชักมักจะหยุดได้

โดยทั่วไป VGKC antibody ปริมาณสูงจะพบบ่อยในผู้ใหญ่ที่อายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไป ในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง แต่พบว่ามียารายงานผู้ป่วย 1 รายเป็น เด็กหญิงอายุ 13 ปีพบปริมาณแอนติบอดีต่อ K channel ขนาดต่ำๆ ได้รับการวินิจฉัยเป็น non-paraneoplastic limbic Encephalitis และพบ bilateral hippocampal sclerosis (Epileptic disorder 2009) ในปัจจุบัน มีรายงานว่า VGKC antibody ในเด็กเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ

GAD antibody: พบมากในผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยโรค stiff person syndrome, cerebellar ataxia, limbic encephalitis

แอนติบอดีชนิดนี้พบบ่อยในเพศหญิงที่อายุน้อย มักมาด้วยอาการของ temporal lobe epilepsy และวินิจฉัยว่าเป็น limbic encephalitis (Annual Neurology 2010)

NMDAR antibody (NMDA receptor antibody) มีรายงานของ Dalmau และคณะ ในปีค.ศ. 2008, 2009 พบว่าสัมพันธ์กับ ovarian tumor ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้หญิงอายุน้อย บางรายไม่มีเนื้อเอกซเรย์ร่วมด้วย ประมาณ 25% พบในเด็ก (Brain 2010)

Nieshumann และคณะ รายงานการพบ NMDAR antibody ในผู้ป่วยหญิงที่อายุน้อยที่มีอาการชักใหม่ไม่ทราบสาเหตุ 5 จาก 23 ราย (Archive Neurology 2009) จึงแนะนำให้คิดถึงโรคนี้ในผู้หญิงอายุน้อยที่มีอาการชักที่ไม่ทราบสาเหตุด้วย

Florance และคณะ รายงานลักษณะทางคลินิกของเด็กที่มี NMDAR antibody 26 ราย อายุระหว่าง 23 เดือนถึง 18 ปี พบว่าอาจสัมพันธ์กับการติดเชื้อหรือการได้รับวัคซีนมาก่อน บางรายมี encephalitis ที่มาด้วยความผิดปกติของพฤติกรรม พุดน้อยลง ร่วมกับการเคลื่อนไหวผิดปกติ มีอาการชักร่วมด้วย 77% ส่วนอาการอื่นๆ ไม่แตกต่างจากในผู้ใหญ่ (ANNUAL NEUROLOGY 2009)

ตัวอย่างรายงานผู้ป่วย 1 ราย เป็นเด็กหญิง อายุ 12 ปี มาด้วยอาการไม่พูด (mutism) มีอาการทางจิต ความจำเสื่อม และการเคลื่อนไหวผิดปกติ ชนิด choreoathetoid movement, facial grimacing ชัก ตรวจพบว่ามี NMDAR antibody รักษาด้วยยา steroid and plasma exchange แล้วดีขึ้น

สรุป การตรวจ VGKC, NMDAR, GAD antibody มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีอาการชักที่ไม่สามารถหาสาเหตุได้ ถึงแม้การรักษาด้วยการให้ immunotherapy อาการจะดีขึ้น แต่ก็พบภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวด้วย เช่น hippocampal sclerosis โรคในกลุ่มนี้สามารถพบในเด็กได้

Genetics insights to early onset epileptic encephalopathies.
Bahi Buisson (France)

Epileptic encephalopathy (EE) เป็นภาวะencephalopathies เกิดขึ้นหลังจากมีอาการชักจัดเป็น electroclinical syndrome ส่วนใหญ่จะเกิดรุนแรงในช่วงอายุเด็กเล็ก และมักจะสัมพันธ์กับภาวะพัฒนาการทางสติปัญญาที่ช้าลงด้วย

Early onset epileptic encephalopathies ที่พบในเด็กทารกและเด็กเล็ก ได้แก่

Neonate: Ohtahara syndrome, early myoclonic encephalopathy (EME)

Infancy: Epilepsy of infancy with migrating focal seizure, West syndrome, Dravet syndrome, Myoclonic encephalopathy in non-progressive disorder.

สาเหตุของ early onset epileptic encephalopathies แบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ

1. Structural/metabolic ซึ่งอาจสัมพันธ์กับความผิดปกติของพันธุกรรม
2. Genetics เป็นผลโดยตรงจากความผิดปกติทางพันธุกรรม โดยที่อาการชักเป็นลักษณะเด่นของโรค
3. Unknown เป็นโรคที่ยังไม่ทราบสาเหตุ อาจจะเกี่ยวข้องกับพันธุกรรม หรือ โรคอื่นที่มีลักษณะพิเศษที่ยังไม่ทราบก็ได้

ความสัมพันธ์ระหว่างยีนกับอาการชักที่เกิดขึ้นในแต่ละกลุ่มอายุ และ epileptic syndrome ได้แก่

- STXP1/ARX: EE with SB (epileptic encephalopathies with suppression burst)
- CDKL5/ARX: West syndrome, myoclonic seizure
- SCN1A/PCDH19: SMEI, GEFS+, EFMR (epilepsy and mental retardation limited to females)

ARX related EE: ARX gene อยู่บนโครโมโซม X ตำแหน่ง p22 ซึ่งมีหน้าที่กำหนดการสร้าง transcription factor ที่มีความสำคัญในการพัฒนาของสมองส่วนหน้า Forebrain และ ARX มีความสำคัญในการพัฒนา interneuron ของทาร์กในครรภ์ การ mutation ของ ARX gene ทำให้เกิดโรคที่มี phenotype ได้หลายแบบ คือ โรคลมชัก ความผิดปกติของการสร้างสมอง (Cerebral malformation) ภาวะสติปัญญาช้า และ generalized dystonia.

จากการศึกษาของ Guerrini ในเด็กชายที่มีอาการชักแบบ cryptogenic infantile spasm 115 ราย พบว่ามี ARX mutation (expansion of trinucleotide repeat that codes for 1st poly A tract) จำนวน 6 ราย คิดเป็น 5.2% อายุอยู่ระหว่าง 2-14 เดือน ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญคือ มีอาการชักแบบ infantile spasm และสติปัญญาช้าระดับรุนแรง และมีภาวะ generalized dystonia จาก MRI พบ small foci of abnormal cavitation in basal ganglia (Neurology 2007) ดังนั้นจึงแนะนำให้ควรส่งตรวจ ARX mutation ในผู้ป่วยเด็กชายที่มีอาการชักแบบ infantile spasm และมีภาวะสมองพิการชนิดการเคลื่อนไหวผิดปกติ (dyskinetic cerebral palsy) โดยไม่มีสาเหตุจากความผิดปกติระหว่างการคลอดที่ชัดเจน

Kato M รายงานถึง การที่ ARX mutation มี expansion ของ polyaniline ยาวมาก จะสัมพันธ์กับโรคลมชักชนิด EIEE (Early infantile epileptic encephalopathies เป็นโรคลมชักที่รุนแรงเกิดในช่วงทารกและสามารถกลายเป็น West syndrome เมื่อเด็กอายุมากขึ้น). (Am J Hum Genet 2007) ความผิดปกติของ ARX gene defect ทำให้เกิดอาการทางคลินิกแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ

1. Malformation: เป็นความผิดปกติแบบ missense และ premature termination in homeobox
2. Non-malformation: เป็นความผิดปกติแบบ missense mutation outside the homeobox and expansion of polyaniline.

ความผิดปกติของยีน CDKL5

พบในเด็กผู้หญิงมากกว่า มักมีลักษณะทางคลินิกของ Early onset severe infantile spasm, hypsarrhythmia, profound global developmental delay, autistic, tactile hypersensitivity, Rett-like features (Am J Hum Gen 2003, J Med Genet 2006).

ลักษณะของโรคลมชักที่เกิดจากความผิดปกติของ CDKL5 จะแบ่งเป็น 3 ระยะ ได้แก่ (Epilepsia 2008)

1. **Early epilepsy** เริ่มมีอาการชักตั้งแต่อายุ 1-10 สัปดาห์ และพบคลื่นสมองปกติ (normal interictal EEG) ทั้งๆ ที่มีอาการชักบ่อย
2. **Epileptic encephalopathy** อายุระหว่าง 6 เดือน -3 ปี จะมีอาการชักแบบ infantile spasm คลื่นสมองมีลักษณะ hypsarrhythmia
3. **Refractory epilepsy** จะมีอาการชักชนิด tonic และ myoclonic พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีลักษณะบางอย่างคล้ายกับ Rett's syndrome ได้แก่ การเจริญเติบโตของศีรษะช้าลง และการเคลื่อนไหวของมือซ้ำๆ (stereotype and hand apraxia) ลักษณะที่คล้าย Rett จะปรากฏเด่นชัดมากขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น

PCDH19 mutation ในปัจจุบันพบว่ามีความสัมพันธ์กับ EFMR, Dravet spectrum และ Focal epilepsy +/- MR

EFMR เป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดทางพันธุกรรมสัมพันธ์กับโครโมโซม x (x-linked mode inheritance) เป็นความผิดปกติที่พบในผู้หญิงเท่านั้น จากรายงานผู้ป่วยเพศหญิงที่มี PCDH19 mutation ในการศึกษาของ Debbins (2008), Scheffer IE (2008), Hynes (2010) รวม 185 ราย พบว่า 42 ราย มีลักษณะของ Rett syndrome 57 ราย มีภาวะ autism 86 ราย มีโรคลมชัก อาจมีหรือไม่มีสติปัญญาอ่อนร่วมด้วย (51 ราย เริ่มชัก ก่อนอายุ 3 ปี) แต่ไม่พบ mutation ของ Rett syndrome หรือ autism เลย จึงแนะนำว่าควรส่งตรวจหาความผิดปกติของยีนนี้ในผู้ป่วยเพศหญิงที่มีอาการชักเริ่มต้นในวัยเด็กเล็กและมีสติปัญญาอ่อน

Dravet syndrome ในเพศหญิง ลักษณะทางคลินิกของโรค epileptic encephalopathy ที่เกิดจาก PCDH 19 มีลักษณะคล้ายกับ Dravet syndrome คือ พัฒนาการของผู้ป่วยมักจะปกติก่อนจะมีอาการชัก มักสัมพันธ์กับชักจากไข้สูงและชักที่ไม่มีไข้ (febrile and afebrile seizure) ในอายุต่ำกว่า 1 ปี อาการชักมักจะถูกระงับด้วยไข้ พัฒนาการด้านสติปัญญา พฤติกรรม และการพูดจะช้าลงหลังจากชัก แต่มีลักษณะที่แตกต่างจาก Dravet syndrome คือ ไม่ค่อยมีอาการชักหลายแบบ ไม่ค่อยมี myoclonic jerk หรือ atypical absence จากรายงานการศึกษาของ Depinne (2009) พบผู้ป่วย Dravet syndrome ที่ตรวจไม่พบ SCN1A mutation ประมาณ 16% ที่มี PCDH19 mutation.

Focal epilepsy +/- MR โรคลมชักที่เกิดใน PCDH19 mutation พบอาการชักแบบเฉพาะที่และอาจมีหรือไม่มีสติปัญญาอ่อนร่วมด้วย

STXBP1/MUN (18-1) (syntaxin binding protein1) เป็นยีนที่กำหนดการสร้างโปรตีนที่ใช้ในกระบวนการ synaptic vesicle release ของเซลล์ประสาท Sasoshi พบความผิดปกติของยีนนี้ในกลุ่มผู้ป่วย EIEE 5 ราย ทุกรายมีภาวะสติปัญญาอ่อนรุนแรงมาก (Profound MR) ร่วมกับ quadriplegia มีคลื่นสมองชนิด burst-suppression อายุที่เริ่มชักตั้งแต่ 10 วันถึง 3 เดือนหลังคลอด มีการเปลี่ยนแปลงจาก EIEE กลายเป็น West syndrome ที่อายุ 3-9 เดือน (Nature Genet 2008) Hamdann รายงานว่าจากการตรวจหา mutation ของ STXBP1 ในกลุ่มผู้ป่วยสติปัญญาช้า 95 ราย (25 เป็น non-syndromic epilepsy) และ autistic spectrum disorder 142 ราย พบ mutation 2 ราย โดยมีอาการชักครั้งแรกเมื่ออายุ 6 สัปดาห์ และ 2.9 ปี ลักษณะของความผิดปกติของคลื่นสมองเป็นแบบเฉพาะที่ 1 ใน 2 ราย สามารถหยุดชักได้ ทั้ง 2 ราย มีสติปัญญาช้า hypotonia โดยเฉพาะการเดิน และ tremor (Annual Neurology 2009)

สรุป ยีนใหม่ถูกค้นพบเพิ่มขึ้นทุกวัน ลักษณะอาการชักที่เกี่ยวข้องกับยีนจะอธิบายได้เมื่อสามารถค้นพบยีน ถึงแม้จะมีลักษณะ core phenotype ที่อธิบายได้ชัดเจนในแต่ละยีนที่ผิดปกติ แต่ก็มีกลุ่มโรคลมชักในกลุ่มนี้ที่มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางคลินิกได้เมื่ออายุมากขึ้น (moving syndrome) เช่น ARX-STXBP1 mutation มีการเปลี่ยนแปลงของโรคลมชักจาก EIEE ไปเป็น IS และ CDKL5 mutation จะสัมพันธ์กับการชักแบบ infantile spasm และเปลี่ยนแปลงไปเป็น myoclonic epilepsy (non-progressive encephalopathy)

Focal epilepsies with generalized manifestations. Cross H. (UK)

จากคำนิยามตาม new proposal for classification (ILAE 2009) ของ focal seizure หมายถึง อาการชักที่เกิดขึ้นจากส่วนใดส่วนหนึ่งของสมอง ซึ่งหมายถึงอาการชักนั้นเกิดจาก network จากสมองเพียงซีกเดียว ในบางรายอาจมีมากกว่าหนึ่ง network และในบางรายอาจมีลักษณะอาการชักมากกว่าหนึ่งชนิด แต่อาการชักแต่ละชนิดนั้นต้องมาจากจุดเริ่มต้นเดิม คำนิยามนี้มีความสำคัญมากโดยเฉพาะในเด็กโรคลมชักที่ต้องผ่าตัดเพื่อรักษาโรคลมชัก ถึงแม้ว่าวิธีนี้ก็ไม่ง่ายที่จะค้นหาตำแหน่งเฉพาะที่ในสมองที่กำลังพัฒนาเพื่อหาจุดกำเนิดชัก ภายใน classification เดียวกันนี้ยังรวมถึง electroclinical syndrome ซึ่งสัมพันธ์กับกลุ่มอายุของเด็ก เช่น West syndrome, Lennox Gastaut Syndrome เป็นต้น ถึงแม้จะมีพยาวิสภาพเป็นแบบเฉพาะที่ก็ตามสมองของเด็กที่อยู่ในช่วงแรกของการพัฒนา network ในสมองกระจายค่อนข้างกว้างขวางมากกว่าเป็นผลให้พบอาการชักแบบ generalized มากกว่าเมื่อเทียบกับสมองที่เจริญเติบโตเต็มที่แล้ว ตัวอย่างเช่น infantile spasm ซึ่งเป็นผลจาก focal cortical dysplasia สมมุติฐานของการที่เด็กมีอาการ spasm ที่มีความผิดปกติของคลื่นสมองทั้งสองข้างพร้อมกันเป็นผลจากพยาธิสภาพเฉพาะที่ อาจได้จากข้อมูลดังนี้คือ 1) เด็กอาจจะมีอาการชักแบบเฉพาะที่ในช่วงแรกแล้วต่อมาเปลี่ยนแปลงเป็น spasm และเปลี่ยนกลับมาเป็นเฉพาะที่เมื่อโตขึ้น 2) เมื่อผ่าตัดเอาพยาธิสภาพดังกล่าวออกแล้วอาการชักสามารถหยุดได้ ดังรายงานของ Krammer และคณะ ในปีค.ศ. 1997 พบว่ามี Infantile spasm 44 ราย (66% มีลักษณะของความผิดปกติเฉพาะที่แสดงให้เห็นจากการตรวจทางระบบประสาท อาการชัก คลื่นสมองชนิด hypsarrhythmia หรือ ภาพรังสีวินิจฉัย และ 9 ราย ได้รับการผ่าตัดรักษาโรคลมชักซึ่งพบมีความผิดปกติเฉพาะที่ ตัวอย่างของการเกิดอาการแบบ generalized ทั้งที่มีพยาธิสภาพข้างเดียวชัดเจน เช่น ในโรคลมชักที่เกิดจาก hemipoly-microgyria ซึ่งกลายเป็น generalized spike wave of slow sleep (ESES : electrical status epilepticus during slow wave sleep) โดยที่คลื่นสมองเริ่มต้นจากจุดเฉพาะที่แล้วกระจายไปยังสมองทั้งสองซีกอย่างรวดเร็ว แสดงถึง secondary bilateral synchrony. Loddenkemper และคณะ รายงานผู้ป่วยที่มี ESES 8 ราย ซึ่งเกิดจาก infarction และ malformation ที่ได้รับการผ่าตัดรักษาโรคลมชักด้วยวิธี hemispherectomy, multilobar/lobar resection พบว่าทั้งหมด ESES หายไป และ 6 ใน 8 ราย สามารถหยุดชักได้ (Neurosurgery 2009) สำหรับโรคที่ไม่มีพยาธิสภาพในสมองเฉพาะที่ชัดเจน เช่น Landau Kleffner syndrome ซึ่งมีลักษณะของโรคที่เฉพาะที่ด้านหนึ่งของสมองแต่พบว่ามีความผิดปกติแบบ ESES เช่นกัน การคิดถึงลักษณะทางคลินิกของโรคลมชักแบบ generalized ว่าอาจจะเกิดจากพยาธิสภาพเฉพาะที่นั้นมีความสำคัญเนื่องจากอาจจะเป็นคำอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติของคลื่นสมองกับการพัฒนาการของสติปัญญาของเด็กที่แย่ง และเพื่อการผ่าตัดเอาตำแหน่งจุดกำเนิดชักในการรักษาโรคลมชักในเด็กเหล่านี้



EPILEPSY DIGEST

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

July-September, 2010

สนับสนุนการจัดพิมพ์โดย

sanofi aventis

Because health matters

TH.VPA.10.10.(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 อัศววิเชียรจินดา

พญ. อาภาศรี ลุสวัสดี

นพ. คณิตพงษ์ ปราบพาล

นพ. สมศักดิ์ เทียมเท่า



July-September, 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 ออลซีซั่นเพลส ถนนวิทยุ แขวงลุมพินี เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

