



Epilepsy Digest

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

Vol.1, January - April, 2016

Electronic file

ENTER

สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย

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

Epilepsy Society of Thailand

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

Tel. (662) 716-5114 Fax. (662) 716-6004

E-mail: Epilepsy09@gmail.com www.thaiepilepsysociety.com



Epilepsy Digest

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

Vol.1, January-April, 2016

CONTENTS



บรรณาธิการแถลง พ.ญ.กมลวรรณ กัตถุญวงศ์	1
Hot topic: Wearing devices พ.อ.(พิเศษ) ดร. น.พ.โยธิน ชินวลัญช์	2
Epilepsy continuum: อันตรกิริยาของยากันชัก ศ.นพ.คณิตพงษ์ ปราบพาล	7
สรุปการบรรยายพิเศษ Prof. A Simon Harvey พ.ญ.กมลวรรณ กัตถุญวงศ์	12
Adult interesting case: ทีมแพทย์จากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	17
Highlight from International conference I : พ.ญ.ศิริรัตน์ สุวรรณโชติ	22
Highlight from International conference II : พ.ญ.ณัฐรจี วิวรรณดิฐกุล	38
EEG Quiz: น.พ.อภิสิทธิ์ บุญเกิด	46
Lesson from my epileptic patients: น.พ.รังสรรค์ ชัยเสวิกุล	50
Photo Gallery:	52
ประชาสัมพันธ์ท้ายเล่ม : การประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 20 สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย และ EEG workshop	58

เรียนท่านสมาชิกสมาคมโรคลมชักฯ และท่านผู้สนใจทุกท่าน

Epilepsy Digest ฉบับนี้เป็นฉบับแรกประจำปี พ.ศ. 2559 นี้ ออกมาต้อนรับปีใหม่ไทยในช่วงหลังสงกรานต์พอดี หลายๆท่านคงจะได้พักผ่อนในช่วงวันหยุดยาวกันไปบ้างแล้วและพร้อมที่จะกลับมาทำงานดูแลผู้ป่วยกันเหมือนเดิมนะคะ

ต้องขอขอบพระคุณท่านอาจารย์หลายๆ ท่านที่ให้ความเมตตา ทำงานหนักเพิ่มมากขึ้นเพื่อให้พวกเรามีบทความดีๆ ไว้เพิ่มพูนความรู้กันในฉบับนี้ค่ะ.....ท่านอาจารย์โยธิน ชินวลัญช์ ส่งบทความเกี่ยวกับเรื่องความรู้ใหม่ๆ เกี่ยวกับเครื่องมือที่ใส่ติดตัวคนไข้เพื่อประโยชน์ทางการแพทย์ในช่วง hot topic ท่านอาจารย์คณิตพงษ์ ปราบพาล ส่งบทความเรื่องอันตรายกิริยาของยากันชักบทแรกมาเป็นน้ำจิ้มให้อ่านกันก่อนอยู่ในช่วง Continuum in epilepsy ขอขอบคุณ พ.ญ.ศิริรัตน์ สุวรรณโชติ และ พ.ญ.ณัฐรจี วิวรรณดิษฐกุล ที่กำลังศึกษาต่อเพิ่มเติมที่ Children's National Medical Center Washington DC ได้สละเวลาช่วยสรุปบทความจากการประชุมต่างประเทศมาให้เราอ่านกันจะอยู่ในช่วง Highlight from international conference ส่วนเมื่อเดือนมีนาคม พ.ศ. 2559 ที่ผ่านไปไม่นาน มีการประชุมวิชาการ Interhospital epilepsy conference ที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยเป็นเจ้าภาพ สืบเนื่องจากงานประชุมครั้งนี้จะมีการสรุปการบรรยายวิชาการของ Prof. A Simon Harvey ซึ่งเป็นแขกรับเชิญของทางสมาคม ฯ ท่านมาบรรยายในเรื่อง update on the management of seizures and neurodevelopmental problems in tuberous sclerosis complex และยังมีการสรุป Interesting case discussion ของทางทีมจุฬา ฯ มาให้ผู้ที่สนใจได้ศึกษาอ่านกันอีกทีนะคะ ท่านอาจารย์อภิสิทธิ์ บุญเกิด ได้ส่ง EEG quiz มาให้พวกเราได้ลับฝีมือกันอีกเช่นเคย เรามีคอลัมน์ใหม่ใน epilepsy digest ของปีนี้ที่จะมี ผู้เขียนบทความรับเชิญสลับกันมาให้ความรู้หรือเปิดมุมมองใหม่ๆ ให้พวกเรานะคะ ฉบับนี้ท่านอาจารย์รังสรรค์ ชัยเสวีกุลมี บทความดีๆมาฝากเราค่ะ

.....ปิดท้ายภาพสวยๆ ที่ photo gallery จะเป็นภาพอะไร ติดตามได้ที่ท้ายเล่มค่ะ

ขอบพระคุณค่ะ

พ.ญ. กมรวรรณ กัตัญญวงค์

บรรณาธิการ

บรรณาธิการ: พ.ญ. กมรวรรณ กัตัญญวงค์ **ผู้ช่วยบรรณาธิการ:** พ.ญ. กนกวรรณ บุญญพิศิษฐ์
กองบรรณาธิการ

พ.ญ. อาภาศรี ลุสวัสต์ | พ.ญ. กาญจนา อ้นวงศ์ | พ.ญ. พาสิริ สิทธินามสุวรรณ | น.พ. ชูศักดิ์ ลิ้มทัฬ
พ.ญ. ศศิวิมล โฆษขุนพันธ์ | น.พ. คณิตพงษ์ ปราบพาล | น.พ. ชัยยศ คงคดิธรรม
น.พ. สรวี วิวรรณ | น.พ. กฤษณชัย ชมโท | น.พ. ชากร จันทรสกุล



อุปกรณ์ที่ผู้ป่วยสวมใส่ในการตรวจวัดความผิดปกติของสมอง (Wearing the detectives)

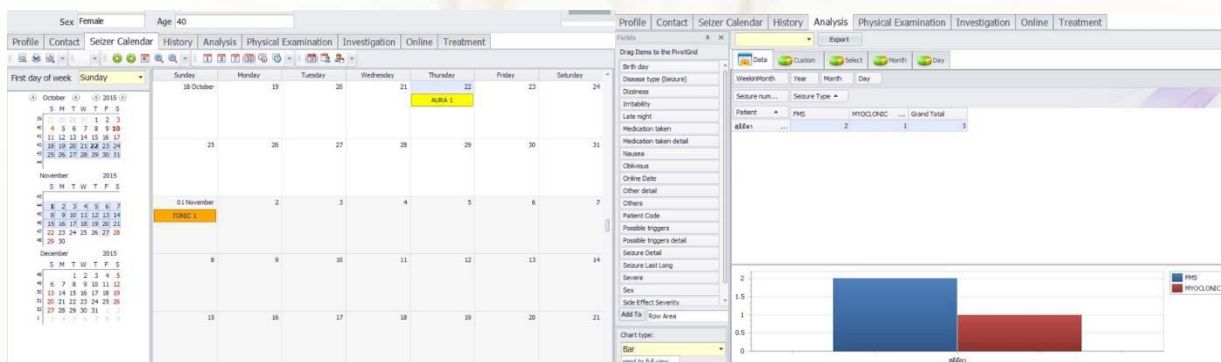
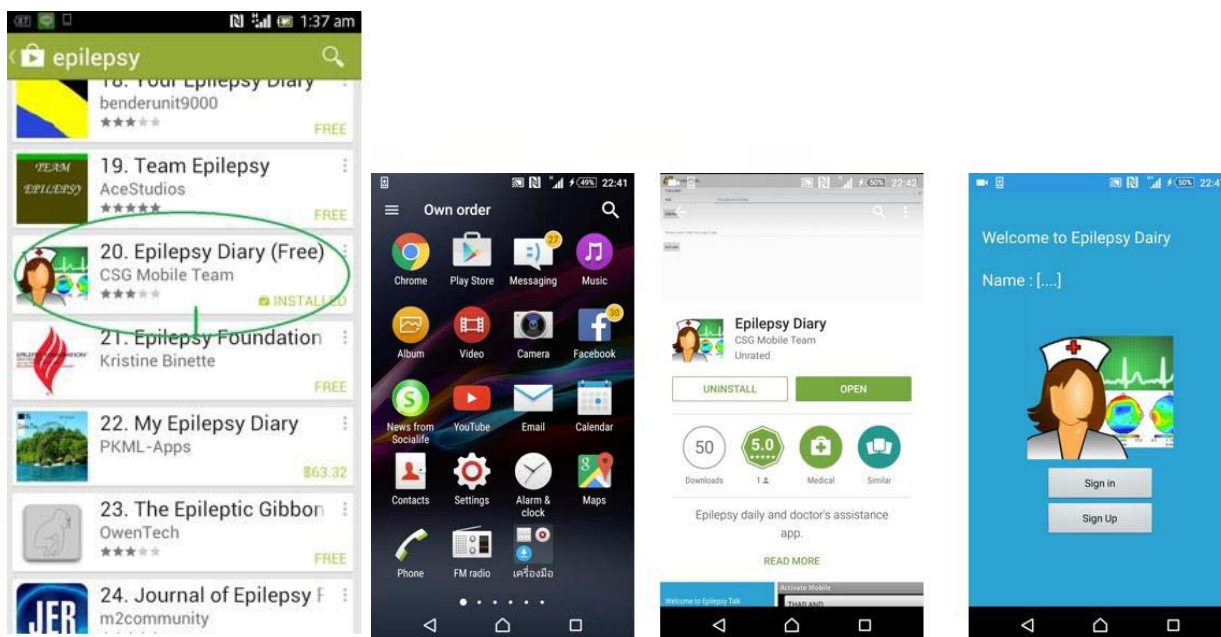
พ.อ.(พิเศษ) ดร.น.พ.โยธิน อินวณิช

ริสแบนด์ สมาร์ทวอตช์ และเครื่องมือในการตรวจวัดอาการชักและความผิดปกติของประสาทวิทยาเป็นเครื่องมือที่อาจจะมีคามแม่นยำใช้ในการตรวจวัดและช่วยในการรักษาผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางสมอง ถ้าหากนาฬิกาข้อมือที่คุณใส่อยู่สามารถที่จะเตือนว่าจะมีอาการชักที่เกิดขึ้นและทำให้ผู้ป่วยสามารถที่จะเข้าไปอยู่ในบริเวณที่ปลอดภัยหรือหาคนช่วย หรือริสแบนด์ที่สามารถบอกอาการที่เป็นมากขึ้นของโรคปาร์กินสันจะทำให้แพทย์สามารถวางแผนการรักษาได้ สิ่งเหล่านี้เป็นเหมือนในนิยายวิทยาศาสตร์ที่ปัจจุบันได้เป็นจริงแล้วในการใช้ตรวจวัดผู้ป่วยและผู้ที่มีความเสี่ยงทางประสาทวิทยา การใช้อุปกรณ์ที่สวมใส่ในการตรวจวัดและสามารถให้การเตือนเมื่อผู้ป่วยมีความผิดปกติที่เกิดขึ้น จะไม่เหมือนกับวิธีการเก่าๆที่จะต้องมีการจดบันทึก เช่น ในสมุดบันทึกอาการชักในปฏิทิน ในริสแบนด์และในโทรศัพท์มือถือ app สามารถที่จะบันทึกอาการที่เป็นได้ทันทีในขณะที่นั้นทำให้ได้ข้อมูลที่เป็นละเอียดและถูกต้องในวันนั้นๆ ข้อมูลที่ได้ก็จะเป็นข้อมูลที่ถูกต้อง ข้อมูลเหล่านี้ที่ถูกต้องอาจจะเป็นข้อมูลที่สามารถใช้ในการเตือนผู้ป่วยว่าจะเกิดเหตุการณ์ผิดปกติที่จะเกิดขึ้น

อุปกรณ์รุ่นแรกได้มีการพัฒนาเพื่อจะได้ผู้ป่วยโรคลมชักโดยเป็นระบบที่จะมีอาการเตือนให้คนข้างเคียงหรือคนในครอบครัวทราบว่าผู้ป่วยจะมีการอาการชักที่เกิดขึ้น ปัจจุบันเครื่องมือได้มีการพัฒนาที่ซับซ้อนมากขึ้นสามารถที่จะบันทึกอาการชักจากการเปลี่ยนแปลงในอิริยาบถการเดินและอาการอื่นๆ ที่เกิดขึ้นก่อนจะเกิดอาการชัก

การใช้อุปกรณ์เหล่านี้ในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชัก

ผู้ป่วยโรคลมชักโดยปกติแล้วจะมาติดตามการรักษากับแพทย์ทุกๆ 1- 3 เดือน ถ้าผู้ป่วยมีอาการที่แย่ลงหรือมีอาการชักที่มากขึ้นแพทย์มักจะมีการปรับยาเพื่อคุมอาการชัสดังนั้นถ้ามีอุปกรณ์เหล่านี้ในการบันทึกวัดจำนวนของอาการชักจะทำให้การรักษามีประสิทธิภาพที่ดีขึ้นอุปกรณ์เหล่านี้จะให้ข้อมูลที่แม่นยำดีกว่าที่บ่งบอกว่าผู้ป่วยมีอาการชักมากน้อยแค่ไหนและแพทย์ก็จะทราบว่ายาตัวไหนที่จะเหมาะกับผู้ป่วยในรายนั้น ปัจจุบันได้มีการพัฒนาซอฟต์แวร์ในเมืองไทยใช้เองแล้วและมีการใช้ที่หน่วยโรคลมชัก ร.พ.พระมงกุฎเกล้า ซึ่งสามารถดาวน์โหลดได้จากเครื่องมือที่ใช้ระบบแอนดรอยด์และในอนาคตอันใกล้ก็สามารถใช้ในระบบ iPhone ได้ ในซอฟต์แวร์ระบบนี้ผู้ป่วยสามารถที่จะบันทึกอาการชักในขณะนั้นในแต่ละวันรวมทั้งอาการผิดปกติหรือผลข้างเคียงจากยาที่เกิดขึ้น ในโทรศัพท์มือถือและข้อมูลเหล่านี้ก็จะส่งเข้าไปที่ server ซึ่งจะเชื่อมโยงโดยตรงกับข้อมูลของผู้ป่วยในระบบข้อมูลของแพทย์ในทันทีทำให้แพทย์สามารถให้การรักษาหรือแก้ไขภาวะที่เกิดขึ้นได้ทันที นอกจากนี้ระบบนี้ยังมีการเชื่อมโยงไปถึงระบบฐานข้อมูลทำให้แพทย์ทราบถึงความเป็นไปของผู้ป่วยทำให้การรักษามีประสิทธิภาพดีขึ้น นอกจากนี้ระบบยังมีการเชื่อมโยง ไปยังระบบโซเชียลเน็ตเวิร์ค เช่น facebook, twitter เป็นต้นทำให้ผู้ป่วยสามารถที่จะสื่อสารระหว่างผู้ป่วยด้วยกันเองและแพทย์ผู้เชี่ยวชาญได้ดีขึ้น



อุปกรณ์เหล่านี้จะสามารถบันทึกอาการชักที่เกิดขึ้นได้ทั้งในขณะตื่นและขณะนอนหลับ โดยบันทึกการเคลื่อนไหวของแขนขาในขณะที่มีผู้ป่วยมีอาการชัก ต่อมาในการพัฒนาการของเครื่องมือก็สามารถที่จะบันทึกถึงอาการชักแบบอื่นๆ ด้วยโดยเครื่องมือที่สามารถวัดการเปลี่ยนแปลงความถี่ของผิวหนังซึ่งสะท้อนถึงการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าสมองของผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบเหม่อลอย ที่มีมักจะชักอยู่นานประมาณ 2 นาทีรวมทั้งผู้ป่วยจะมีอาการส่งเสียงหรือเคลื่อนไหวเล็กน้อยและรวมทั้งบันทึกการเปลี่ยนแปลงของการเต้นของหัวใจ ซึ่งเรามักจะพบว่าหัวใจมักจะมีการเปลี่ยนแปลงที่เด่นชัดขึ้นในขณะที่มีอาการชัก นอกจากนี้อุปกรณ์เสริมเช่นการวางขั้วไฟฟ้าที่บริเวณศีรษะเพื่อบันทึกคลื่นไฟฟ้าสมองโดยตรง โดยมีการประดิษฐ์อุปกรณ์ที่สามารถสวมใส่ได้สะดวกโดยมีขั้วไฟฟ้าที่บันทึกคลื่นไฟฟ้าสมองจากศีรษะโดยตรง

อุปกรณ์การตรวจวัดอาการทางระบบการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยที่เป็นโรค multiple sclerosis ในปีที่แล้ว บริษัทไบโอเจน เป็นบริษัทที่ผลิตอุปกรณ์ในการรักษาผู้ป่วยโรคนี้ได้ร่วมมือกับบริษัท Google-X ในการศึกษาการใช้ริสแบนด์ฟิสิกส์ในการติดตามการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยเพื่อคุณภาพของการเดินและการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยเพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้ ในปีที่แล้วได้มีการแจกอุปกรณ์นี้ให้แก่ผู้ป่วยที่เป็นโรค multiple sclerosis 250 ราย เพื่อติดตามการเคลื่อนไหวการนอนหลับ นอกจากนี้มีการพัฒนาตัวซอฟต์แวร์ ใน iPad ที่สามารถที่จะบันทึกการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ แต่อย่างไรก็ตามตัวริสแบนด์นี้ยังไม่ซับซ้อนเพียงพอในการที่จะบันทึกแอมพลิจูดของการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยคงต้องจะมีการพัฒนาต่อไป จากผลการศึกษาที่ตีพิมพ์ในวารสาร journal of bio-medical materials and engineering โดยการใช้อุปกรณ์ ที่ติดที่สันรองเท้าในผู้ป่วย multiple sclerosis 8 ราย เปรียบเทียบกับผู้ป่วยปกติ 6 ราย เพื่อการเปลี่ยนแปลงของการเคลื่อนไหวและการเดิน จากการศึกษาพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยเกี่ยวกับเรื่องการเดินเปรียบเทียบกับคนปกติ อุปกรณ์นี้จะใช้ในการศึกษาภาวะการถดถอยของการเดินในผู้ป่วยโรคได้ นอกจากนี้มีการนำอุปกรณ์นี้ไปศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคกล้ามเนื้อ muscular dystrophy เพื่อการเปลี่ยนแปลงของอาการของตัวโรคและช่วยให้แพทย์เข้าใจในการรักษาผู้ป่วยและการปรับยาให้กับผู้ป่วย

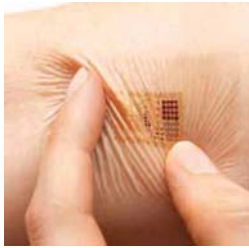
ในการศึกษาปี 2014 ตีพิมพ์ในวารสาร Journal of Visualized Experiments ในการศึกษาโดยใช้ iPad ติดด้านหลังของผู้ป่วยมีการตรวจวัดความจำของสมองหรือการตรวจ cognitive performance test เพื่อจะช่วยในการวัดความผิดปกติของผู้ป่วย multiple sclerosis เปรียบเทียบอาการถดถอยของการเคลื่อนไหวของผู้ป่วย เปรียบเทียบกับปกติของเรื่องความจำของสมอง คือตั้งใจเอาอุปกรณ์มาติดในผู้ป่วยเพื่อวัดความยืดหยุ่นของร่างกาย วิธีการตรวจเหล่านี้คงได้มีการพัฒนาเพื่อไปใช้ในการตรวจวัดการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยวัดความเร็วของการเดินการทรงตัวและความยืดหยุ่นของร่างกายในผู้ป่วยที่เป็นโรค multiple sclerosis ซึ่งจะทำให้แพทย์เข้าใจถึงการเปลี่ยนแปลงของโรคมากขึ้น และจะได้มีการปรับเปลี่ยนการรักษาเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

อุปกรณ์ที่สวมใส่ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน



เมื่อเร็วๆ นี้ นักวิจัยในประเทศอิสราเอล ได้ร่วมมือกับมูลนิธิ Michael J Fox ได้มีการพัฒนาระบบคอมพิวเตอร์ที่สามารถที่จะวิเคราะห์อาการเคลื่อนไหวต่างๆ 300 อิริยาบถในแต่ละวันของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน ข้อมูลจะถูกเก็บมาจากอุปกรณ์สมาร์ตวอตช์ซึ่งเชื่อมต่อกับสมาร์ทโฟนเพื่อใช้วิธีการวิเคราะห์และสังเกต เช่นผู้ป่วยลุกจากเก้าอี้ได้ยากง่ายแค่ไหน ลุกจากเตียงหรือยกสิ่งของ การเปิดขวด การใช้อุปกรณ์เครื่องครัวในบ้าน ข้อมูลเหล่านี้จะช่วยทำให้แพทย์ใช้ในการวิเคราะห์อาการความรุนแรงของผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ ถึงแม้ว่าในขณะนี้จะมีจำนวนผู้ป่วยไม่มากนักที่ใช้อุปกรณ์เหล่านี้ได้ แต่ในอนาคตอันใกล้จะมีการใช้อุปกรณ์ในจำนวนที่มากขึ้น แม้กระทั่งบริษัท Apple ได้มีการพัฒนาซอฟต์แวร์ที่ใช้ใน iPhone เรียกว่า **Parkinson mPower** จะเก็บข้อมูลของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน software ตัวนี้สามารถที่จะวัดความยืดหยุ่นของผู้ป่วยโดยการวัดว่าผู้ป่วยสามารถที่จะพิมพ์ได้เร็วมากน้อยขนาดไหน ผู้ป่วยสามารถบันทึกเสียงในแต่ละวันที่จะช่วยทำให้นักวิจัยสามารถดูการเปลี่ยนแปลงเรื่องของการสั่น ที่จะบ่งบอกถึงอาการเปลี่ยนแปลงของผู้ป่วย โดยการใช้การเชื่อมต่อ iPhone กับจีพีเอสทำให้ทราบถึงการเคลื่อนไหวและความเร็วของการเคลื่อนไหวของผู้ป่วย และยังสามารถที่จะวัดการทรงตัว software ตัวนี้สามารถที่จะดาวน์โหลดจาก Apple store

The Biostamp



อุปกรณ์นี้เป็นเหมือนแผ่นเทปเล็กๆ ขนาดเท่าแสตมป์ที่สามารถติดที่ผิวหนัง โดยพลาสติกแบนด์เอ็ด อุปกรณ์นี้พัฒนาโดย MC10 โดยมหาวิทยาลัยเคมบริดจ์ ใน อุปกรณ์นี้จะมีเซ็นเซอร์เล็กๆ ที่จะเก็บข้อมูลของการเคลื่อนไหวและกิจกรรมในสมอง และกล้ามเนื้อ จะส่งข้อมูลแบบไร้สายเข้าไปในสมาร์ทวอตช์ ในขณะนี้ได้มีการพัฒนา เครื่องมือนี้มาไว้ในผู้ป่วยโรคลมชักและโรคทางสมองอื่น เชื่อว่าจะได้เอามาใช้ในการดู การเปลี่ยนแปลงของตัวโรคและช่วยในการรักษาผู้ป่วยในอนาคตอันใกล้5

Embrace



ตอนนี้เป็นสมาร์ทวอตช์ที่ผู้ป่วยจะสวมใส่แล้วตรวจวัดอาการชักในสมองโดยใช้ หลักการบันทึกการเปลี่ยนแปลงของกระแสไฟฟ้าในบริเวณผิวหนังหรืออุปกรณ์สามารถ ตรวจจบบีคลื่นไฟฟ้าที่เป็นจุดเริ่มต้นก่อนจะเกิดการชักเกิดขึ้น เครื่องก็จะส่งสัญญาณ ไปเตือนให้ผู้สวมใส่ว่าจะมีการชักจะเกิดขึ้น จะได้เป็นการป้องกันหรือเตรียมตัวก่อนจะ เกิดอาการชักเกิดขึ้น แต่ในปัจจุบันเครื่องมือชนิดนี้สามารถบันทึกโดยเฉพาะ อาการชัก ที่มีการเคลื่อนไหวที่เป็นบอกว่าเป็นอาการชักแต่ยังไม่สามารถบันทึกการชักแบบเหม่อ ลอยหรือ absence ได้แต่การวิจัยยังดำเนินต่อไปเพื่อที่เครื่องมือชนิดนี้สามารถที่จะ ตรวจวัดอาการชักแบบเหม่อลอยได้ ถ้าผู้ป่วยมีอาการ automatisms เช่น เคี้ยวปาก (chewing) ขยับแขนไปมา (fumbling) หรือเดินไปมาขณะมีอาการชัก (wandering)

Brain Sentinel



อุปกรณ์ชนิดนี้ใช้หลักการโดยการใช้ขั้วไฟฟ้ายึดติดกับกล้ามเนื้อ bicep เพื่อจะ ตรวจวัดในการ เคลื่อนไหวของของแขน เวลามีอาการ ชักแบบ tonic-clinic seizure อุปกรณ์นี้จะช่วยในการตรวจวัดอาการชักที่มีจุดกำเนิดในส่วน of สมอง motor cortex หรือมีการกระจายของไฟฟ้าสมองมากที่ส่วนนี้ อุปกรณ์นี้ไม่สามารถตรวจวัดอาการชัก ที่เป็นชนิดชักแบบเหม่อลอยได้

Seizalarm



เป็นแอปที่ใช้ใน iwatch และ iPhone ใช้ในการส่งข้อมูลข้อความช่วยเหลือเมื่อ มีอาการเตือนจะเกิดอาการชัก นอกจากนี้มีฟังก์ชันที่ช่วยบันทึกจำนวนของการชัก ผู้ป่วย สามารถที่จะตั้งค่าให้มีการส่งข้อมูลลงในกรณีที่มีอาการเตือนอย่างเดียวยและ ผู้ป่วยสามารถที่จะระงับการส่งข้อมูลได้ถ้าไม่มีอาการชักแบบไม่รู้ตัว แต่ถ้าไม่มีระงับการ ส่งข้อมูลนั้นแสดงว่าแสดงว่าผู้ป่วยมีอาการไม่รู้ตัวไปแล้ว การส่งข้อมูลสามารถส่งเป็น ข้อความอีเมลและทางโทรศัพท์โดยสัมพันธ์กับตำแหน่ง GPS การใช้บริการแอปนี้สามารถ ดาวน์โหลดได้ฟรีแต่ใช้ได้ในเวลาจำกัดหลังจากนั้นแล้วจะต้องมีค่าเสียค่าใช้จ่ายเป็น รายเดือน ในอนาคตอาจจะมีการพัฒนา Seizalarm สามารถบันทึกอาการชักที่แบบ ชนิดเกร็งกระตุกได้

Smartwatch



อุปกรณ์การพัฒนารุ่นแรกในปี 2012 ใน San Jose, California, U.S.A. อุปกรณ์นี้จะช่วยเตือนผู้ป่วย และผู้ดูแลผู้ป่วยมีอาการชัก ส่วนใหญ่อุปกรณ์นี้จะใช้ในผู้ป่วยโรคลมชักที่มีอายุน้อยกว่า 20 ปีพบว่าช่วยในการบันทึกอาการชักในขณะนอนหลับ อุปกรณ์นี้ก็ยังคงอยู่ในช่วงขออนุญาตจาก FDA ในประเทศ สหรัฐอเมริกา ราคาอุปกรณ์จะตกอยู่ประมาณ 149 US dollar และมีค่าใช้จ่ายรายเดือนตกประมาณ 20 เหรียญต่อเดือน แต่ถ้ามีการบันทึกลงใน GPS และมีการเตือนเรื่องการทานยาด้วยมีราคาประมาณ 199 เหรียญและค่าสมาชิกรายเดือนประมาณ 30 เหรียญต่อเดือน



จะเห็นได้ว่าอุปกรณ์เหล่านี้ถ้าจะเอามาใช้ในผู้ป่วยโรคลมชักในประเทศไทยจะมีค่าใช้จ่ายที่มากพอสมควรอาจจะทำให้ผู้ป่วยโรคลมชักส่วนใหญ่ไม่สามารถที่จะซื้อหาหรือใช้อุปกรณ์เหล่านี้ได้ ดังนั้น หน่วยโรคลมชักโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ได้ร่วมมือกับศูนย์เทคโนโลยี NECTEC พัฒนาอุปกรณ์ Thai Smart watch เพื่อเป็นอุปกรณ์ในการตรวจวัดอาการชักชนิดแบบเกร็งกระตุกหรือแบบเหม่อลอย โดยในขณะนี้ได้มีการเอาอุปกรณ์เครื่องมือมาใช้ในผู้ป่วยโรคลมชักบ้างแล้ว

ในอนาคตอันใกล้การใช้อุปกรณ์ที่สวมใส่ในผู้ป่วยในการตรวจวัดอาการชักที่เกิดขึ้นจะมีการนำไปร่วมกับอุปกรณ์ที่ใช้ในการรักษาที่จะยับยั้งอาการชักไม่ให้เกิดขึ้น เช่น อุปกรณ์การตรวจวัดอาการชักอาจจะมีการทำงานร่วมกันกับอุปกรณ์ที่จะส่งกระแสไฟฟ้าไปที่สมองไปยับยั้งอาการชักหรืออาจจะทำงานร่วมกันกับอุปกรณ์ที่จะให้ยาเข้าไปผู้ป่วยเพื่อยับยั้งอาการชักที่เกิดขึ้น ในส่วนของผู้ป่วยเองการที่ผู้ป่วยทราบว่าอาการชักกำลังจะเกิดขึ้นจะทำให้ผู้ป่วยสามารถที่จะเตรียมตัวเองเพื่อหลีกเลี่ยงอันตรายที่จะเกิดจากอาการชักได้

อันตรกิริยาของยากันชัก (Antiepileptic drugs interactions)

ศ.น.พ.คณิตพงษ์ ปราบพาล

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

โรคลมชักเกิดได้หลายสาเหตุ ในผู้ป่วยโรคลมชักที่เป็นผู้ใหญ่ มักเกิดจากโรคอื่นๆ ที่ส่งผลต่อการทำงานของสมอง และทำให้เกิดอาการชัก ยากันชักที่ใช้กันบ่อยมีคุณสมบัติแบบ “narrow therapeutic” การที่เปลี่ยนแปลงระดับยากันชักในร่างกายจะส่งผลกระทบต่อการรักษาโรค โดยอาจจะเกิดความเป็นพิษของยาถ้าระดับยาสูงและทำให้ประสิทธิภาพของการรักษาลดลงเมื่อระดับยาดำ นอกจากนั้นผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคลมชักมักจะเกิดโรคอื่นๆ ร่วมได้บ่อยเมื่อติดตามไปในระยะยาว และมักจะได้รับยาอื่นๆ ร่วมในการรักษา ดังนั้นมีความจำเป็นที่ต้องทราบการเกิดอันตรกิริยาของยากันชัก อย่างไรก็ตามการเกิดอันตรกิริยาของ ในบทความนี้จะแบ่งออกเป็น 2 ตอน โดยตอนแรกที่ลงใน epilepsy digest ฉบับนี้จะบรรยายหลักการเกิดอันตรกิริยาและตอนที่ 2 จะลงใน epilepsy digest ฉบับต่อไป จะบรรยายการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากันชักแต่ละชนิดที่สำคัญและเน้นการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากันชักกับยาอื่นๆ ที่ใช้กันบ่อยในเวชปฏิบัติรวมทั้งสมุนไพร

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาประกอบมี 2 ชนิดใหญ่ๆ ได้แก่

1. Pharmacokinetics

การเกิดอันตรกิริยาแบบ pharmacokinetics จะส่งผลทำให้มีการเปลี่ยนแปลง ด้านการดูดซึมยา การกระจายยาในร่างกาย การเมตาบอลิซึมของยา และการขับยาออก ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของยาหรือสารที่ออกฤทธิ์

2. Pharmacodynamics

การเกิดอันตรกิริยาแบบ pharmacodynamics เป็นการเกิดอันตรกิริยาที่ตำแหน่งของร่างกายที่ยาออกฤทธิ์

Pharmacokinetics

การเกิดอันตรกิริยาแบบ pharmacokinetics สามารถเกิดได้ทุกตำแหน่งของร่างกาย โดยทั่วไปแพทย์และบุคลากร คุณสมบัติทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยากันชัก ควรพิจารณาตั้งแต่ขั้นตอนการดูดซึมยาที่ ทางเดินอาหาร โดยทั่วไปแล้วพบว่า การเกิดปฏิกิริยาต่อกันเริ่มตั้งแต่ขั้นตอนการดูดซึมยา ยาที่ออกฤทธิ์เนิ่น (sustain release) จะค่อยๆ ถูกดูดซึม ทำให้ระดับยาสม่ำเสมอตลอดทั้งวัน เช่น Tegretal CR® (ผู้บริโภคว่าใช้ชื่อการค้าเนื่องจากมีคุณสมบัติของยาที่ชัดเจน ส่วนยาที่ชื่อสามัญจะมีความแตกต่างกัน ในแต่ละบริษัทที่ผลิต) ส่วนยา enteric coat depakine เช่น Depakine Chrono® พบว่าไม่ได้ทำให้ค่อยๆ ดูดซึม แต่จะทำให้การดูดซึมล่าช้าออกไป (prolonged absorption) โดยเฉพาะเมื่อกินพร้อมอาหารและมีปัญหาเมื่อผู้ป่วยมีลำไส้สั้น หรือการบีบตัวของลำไส้เร็ว นอกจากนั้นการบริหารไม่ถูกวิธี เช่น การใช้ยาที่มีคุณสมบัติออกฤทธิ์เนิ่น เช่น Depakine Chrono® มาบด และให้ทางสายอาหารจะทำให้ การดูดซึมแตกต่างไปจากเดิม ส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์และลดประสิทธิผลของยา การให้ยา phenytoin ชนิดเม็ดแคปซูลมาให้ทางสาย enteral feeding จะส่งผลทำให้การดูดซึมมีการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจน (Worden Jr. JP, Wood Jr. CA, Workman CH. Phenytoin and nasogastric feeding. Neurology 1984; 34:132.)

เมื่อให้ยากันบางชนิดเช่น phenytoin ร่วมกับยา antacid จะทำให้การดูดซึมยากันชักลดลง แต่ลดลงน้อยกว่าร้อยละ 15 แต่เมื่อให้ยา gabapentin ร่วมกับยา antacid mixture ที่มีส่วนประกอบของ magnesium จะทำให้การดูดซึมยา gabapentin ลดลงถึงร้อยละ 40 (Yagi T, Naito T, Mino Y, et al. Impact of concomitant antacid administration on gabapentin plasma exposure and oral bioavailability in healthy adult subjects. Drug Metab Pharmacokinet 2012; 27: 248-54.)

ในขั้นตอนการนำยาบางชนิดจากลำไส้เข้าสู่กระแสเลือดต้องอาศัยตัวนำพา เช่น ยา gabapentin ต้องอาศัยตัวนำพาชื่อ “L-type amino acid transporter” เมื่อมีการแย่งจับกับตัวนำพา โดยยาหรือสาร อาจส่งผลต่อระดับยาในเลือด อย่างไรก็ตามยังไม่มีผลชัดเจนในทางคลินิก

การกระจายยา

เมื่อยาเข้าสู่ในกระแสเลือดจะมีการกระจายของยาสู่ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ ซึ่งขึ้นกับปัจจัยที่สำคัญ ได้แก่ การไหลเวียนเลือด ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution) การจับกับโปรตีน ปริมาตรการกระจายยา คือ ปริมาณสารน้ำที่ใช้ในการละลายยาให้ มีความเข้มข้นเท่ากับในพลาสมา เมื่อยากระจายตัวไปในร่างกาย ในกรณีที่ยาตัวใดมีค่าปริมาตรการกระจายยาน้อยกว่า 1 ลิตร/กก. แสดงว่าความเข้มข้นของยาในเนื้อเยื่อน้อยกว่าในเลือด ถ้าปริมาตรการกระจายยามากกว่า 1 ลิตร/กก. แสดงว่าความเข้มข้นของยาในเนื้อเยื่อสูงกว่าในเลือด ยากันชักส่วนใหญ่จะมีค่าปริมาตรการกระจายยา อยู่ระหว่าง 0.5 ถึง 1.2 ลิตร/กก. คิดประมาณยาที่อยู่ในเนื้อเยื่อประมาณร้อยละ 50 ถึง 120 ของ ในเลือด ยกเว้นยา valproate จะมีค่าปริมาตรการกระจายยาดำมาก (0.15 ลิตร/กก.) ซึ่งแสดงว่ายายาอยู่ในเนื้อเยื่อน้อย ปริมาตรการกระจายยาของยากันชักแต่ละตัวแสดงใน ตารางที่ 1 ในเลือดยาจะจับกับอัลบูมิน ขั้นตอนนี้เป็นขั้นตอนที่สำคัญที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา ยาที่มี ความสามารถจับกับอัลบูมินมากกว่าร้อยละ 90 ของปริมาณยาทั้งหมด ทำให้เกิดการแย่งกับยาอื่นที่มีคุณสมบัติจับกับอัลบูมิน ทำให้มียาที่ถูกแย่งจับกับอัลบูมินจะอยู่ในรูปแบบอิสระมากขึ้นเช่น ยา phenytoin กับยา valproate ซึ่งยาทั้ง 2 ตัวมีความสามารถจับกับอัลบูมินได้ดี

ยากันชัก	ปริมาตรการกระจายยา (ลิตร/กิโลกรัม)	การจับกับอัลบูมิน (ร้อยละ)
Carbamazepine	0.8-2.0	75
Phenytoin	0.5-0.8	90
Clonazepam	1.5-4.4	85
Midazolam	1.0-2.5	95
Phenobarbital	0.51-0.61	55
Valproate	0.13-0.19	90
Lamotrigine	0.9-1.3	55
Levetiracetam	0.5-0.7	<1
Oxcarbazepine	0.8-1.9	60
MHD	0.7-0.8	40
Topiramate	0.6-0.8	15
Zonisamide	1.0-1.9	50
Gabapentin	0.65-1.04	<1
Pregabalin	0.67	<1
Lacosmide	0.6-0.7	<15

แต่ความสามารถในการจับระหว่างยา valproate กับอัลบูมิน ดีกว่า phenytoin ดังนั้น ยา valproate จะแย่ง phenytoin จับกับอัลบูมิน ทำให้ระดับยา phenytoin ในรูปแบบอิสระมากขึ้น แต่ความสำคัญทางคลินิกน้อยเนื่องจากระดับยา phenytoin ในรูปแบบอิสระจะเพิ่มขึ้นไม่มากเพราะการแย่งจับนั้นไม่มากจนทำให้เกิดการการออกฤทธิ์ต่อร่างกายประกอบกับระดับยาในรูปแบบอิสระจะมีการขับออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว (Zacca G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. Epileptic Disord 2014;16:409-32.)

ในทางตรงข้ามยา valproate จะยับยั้งเอนไซม์ P450 3A4 แต่ยา phenytoin จะผ่านการการเมตาบอลิซึม P450 2C9 เป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นยา valproate ส่งผลต่อเมตาบอลิซึมของยา phenytoin ไม่มาก โดยทั่วไปการเกิดอันตรกิริยาที่อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์มากขึ้น นอกจากนั้นยังส่งผลต่อการแปลผลระดับยาในเลือดของผู้ป่วย เนื่องจากระดับยาที่เจาะได้ในประเทศไทยปัจจุบันที่ใช้ในสถานพยาบาลทั่วไป (จนถึงมีนาคม 2559) เป็นการวัดระดับยาที่จับกับอัลบูมิน แต่ยาที่ออกฤทธิ์เป็นยาในรูปแบบอิสระ (free form) ทำให้เกิดความเข้าใจผิดได้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ อัลบูมินในเลือดน้อย หรือกรณีที่ได้รับยากันชักที่มีคุณสมบัติจับกับอัลบูมิน สูงมากกว่า 2 ชนิด

พึงระลึกเสมอว่าการเกิดอันตรกิริยาของยากันชักนั้นยากที่จะทำนาย ทั้งนี้ขึ้นกับในผู้ป่วยแต่ละคน มีปัจจัยหลายอย่างมาเกี่ยวข้องเช่น ยาแต่ละชนิด พันธุกรรมของผู้ป่วย เอนไซม์ในการทำปฏิกิริยากับยา โรคที่ผู้ป่วย เป็นต้น

การเมตาบอลิซึมที่ตับ

การเมตาบอลิซึมยาที่ตับจะใช้เอนไซม์ที่สำคัญได้แก่ cytochrome P450, uridin-glucuronyl transferase และ epoxide hydrolase ตารางที่ 2 (แสดงการเมตาบอลิซึมของยากันชักในแต่ละตัว)

ยากันชัก	เอนไซม์หลักที่ใช้ในการเมตาบอลิซึมหรือตำแหน่งหลักที่ขับยาออก	เอนไซม์อื่นๆที่ใช้ในการเมตาบอลิซึม	เมตาบอไลต์ที่ยังคงออกฤทธิ์
Carbamazepine	CYP3A4	CYP2C8, CYP1A2 และ UGT2B7	Carbamazepine-10,11 epoxide
Clobazam	CYP3A4 และ CYP2C19	CYP2C18 และ CYP2B6	Desmethyl-clobazam (norclobazam)
Clonazepam	CYP3A4	-	-
Gabapentin	ไต	-	-
Lacosamide	CYP3A4, CYP2C9 และ CYP2C19	ไต (40%)	-
Lamotrigine	UGT1A4	-	-
Levetiracetam	ไต (> 75%)	hydrolysis (25%)	-
Oxcarbazepine	Glucuronide conjugation (>50%)	ไต (< 30%)	Mono-hydroxyderivative (licarbazepine)
Perampanel	CYP3A4	glucuronide conjugation	-
Phenobarbital	CYP2C9 และ N-acetylation	CYP2C19, CYP2E1 และ ไต (25%)	-
Phenytoin	CYP2C9 และ CYP2C19	CYP2C18 และ CYP3A4	-
Pregabalin	ไต	-	-
Topiramate	ไต (> 40-80%)	CYP isoform 20-60%	-
Valproate	CYP2C9 (40-50%) และ GUT (40-50%)	-	-
Zonisamide	CYP3A4 และ N-acetylation (>50%)	ไต (30%)	-

การกระตุ้นเอนไซม์เมตาบอลิซึมที่ตับ

ยากันชักที่มีฤทธิ์ในการกระตุ้นเอนไซม์ได้แก่ phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, oxcarbazepine, topiramate (> 200 มก./วัน), perampanel (> 8 มก./วัน จะมีความแรงในการกระตุ้นเอนไซม์น้อย ถ้ามามากกว่า 12 มก./วัน จะทำให้ระดับยาคุมกำเนิดที่มีส่วนผสมของ levonorgestrel ลดลง 40%), lamotrigine (> 300 มก./วัน)

ความสำคัญของยากันชักที่กระตุ้นเอนไซม์จะส่งผลอย่างมากในกรณีให้ร่วมกับยาอื่นที่ผ่าน first-part metabolism เป็นส่วนใหญ่ เนื่องจากจะมีการลดลงของ oral bioavailability เช่นยา felodipine หรือ nisodipine เป็นต้น

การกระตุ้นเอนไซม์เมตาบอลิซึมโดยยาที่ตับจะส่งผลกับเอนไซม์ที่ผลิตใหม่ จะไม่ส่งผลกับเอนไซม์ที่มีอยู่แล้ว (Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, et al. *Enzyme induction with antiepileptic drugs: Cause for concern?* *Epilepsia* 2013; 54:11-27.) ดังนั้นอาจจะใช้เวลาหลายวัน จึงจะมีฤทธิ์ในการกระตุ้นเอนไซม์เต็มที่ เมื่อเริ่มใช้ยาที่มีฤทธิ์การกระตุ้นเอนไซม์ควรจะระมัดระวังเมื่อเริ่มให้และตอนหยุดยา เพราะเมื่อเริ่มให้ยาที่ยามีฤทธิ์การกระตุ้นเอนไซม์จะทำให้ยาอื่นที่ผ่านเมตาบอลิซึมเอนไซม์ตัวเดียวกันลดระดับลงทำให้ผลการรักษาไม่ดี ในทางตรงข้ามเมื่อถึงเวลาลดยา ยาที่มีฤทธิ์การกระตุ้นเอนไซม์จะทำให้ยาอื่นที่ผ่านเมตาบอลิซึมเอนไซม์ตัวเดียวกันมีระดับสูงขึ้นจนเป็นพิษได้ การพิจารณาถึงความสำคัญของการใช้ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์อีกจุดหนึ่งได้แก่ การกระตุ้นเอนไซม์ตัวเดียวกันหรือไม่ ตารางที่ 2 ยกตัวอย่างเช่น ยา carbamazepine จะกระตุ้นเอนไซม์เมตาบอลิซึม P450 3A4 ดังนั้นอาจจะส่งผลกับยาลดไขมันในกลุ่ม statin, dihydropyridine calcium antagonist และ steroid

การยับยั้งเอนไซม์เมตาบอลิซึมที่ตับ

การยับยั้งเอนไซม์เมตาบอลิซึมส่งผลทันที โดยจะทำให้ยาที่ให้ร่วมมีการเปลี่ยนแปลงระดับ “steady state” ใหม่ทันที ซึ่งตรงข้ามกับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์เมตาบอลิซึมที่จะใช้เวลา การยับยั้งเอนไซม์เมตาบอลิซึมจะมากขึ้นเรื่อยๆ ตามระยะเวลาและการเพิ่มของความเข้มข้นของยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์เมตาบอลิซึมโดยจะมีระดับของ steady state ใหม่ที่ระยะเวลา 5 เท่าของครึ่งชีวิตของยาที่ถูกยับยั้งการเมตาบอลิซึม

ตัวอย่างเช่น เมื่อให้ยา valproate ร่วมกับ lamotrigine ยากันชักที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ได้แก่ valproate ซึ่งเป็น “broad spectrum enzyme inhibitor” โดยจะยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 และ uridin-glucuronyl transferase (UGT enzyme) ประมาณอย่างละ 50% ตารางที่ 2 โดยเฉพาะเอนไซม์ UGT ได้แก่ UGT1A4 และ UGT2B7 ส่วนเอนไซม์ cytochrome P450 ได้แก่ CYP2C9 (ส่วนใหญ่), CYP2C19 (เป็นส่วนน้อย) และ CYP 3A4 (เป็นส่วนน้อย) ยา valproate ไม่ส่งผลกับเอนไซม์ CYP1A2, CYP2D6 และ CYP2E1 ดังนั้นการให้ยาอื่นร่วมกับ valproate ไม่ได้จะมีผลกระทบทุกตัวขึ้นกับเอนไซม์ที่ใช้ร่วมกันเช่น ยา valproate ส่งผลกับ clobazam, carbamazepine, felbamate, ethosuximide, lacosamide, perampanel น้อยมาก แต่จะส่งผลยับยั้งการเมตาบอลิซึมของกับ lamotrigine (เมตาบอลิซึมโดย UGT1A4) ดังนั้นจึงควรระมัดระวังอย่างยิ่งเมื่อให้ร่วมกัน ซึ่งมีแนวทางการปรับยาที่ชัดเจนเมื่อให้ยา valproate ร่วมกับ lamotrigine จะทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยา lamotrigine ยาวจาก 3-5 วันเป็น 2-3 สัปดาห์ ผลของยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 จะคงอยู่นานหลายวันหลังจากหยุดยา อย่างไรก็ตามถ้าเมตาบอลิซึมของยาที่อยู่ในรูปที่สามารถออกฤทธิ์ (active form) และคงมีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 จะส่งผลกระทบต่อการทำงานของเอนไซม์น้อย ในกรณีตรงข้ามถ้า cytochrome P450 เมตาบอลิซึมเป็นรูปแบบที่เป็นพิษ (toxic form) เมื่อกินร่วมกับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์ cytochrome P450 จะทำให้เกิดพิษสูงและนาน ยาบางตัวมีฤทธิ์ในการกระตุ้นให้ร่างกายสลายตัวเอง (autoinduction) เช่น carbamazepine จะมี

คุณสมบัติเกิดการเหนี่ยวนำให้ร่างกายสลายตัวยาเอง ในช่วงเวลา 2 ถึง 4 สัปดาห์หลังได้รับยา ดังนั้นควรปรับยา carbamazepine อย่างระมัดระวังใน 4 สัปดาห์แรกเพราะการปรับยาจะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในสัปดาห์ที่ 3 ถึง 4 หลังกินยาได้

การนำพายาเข้าสู่ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์

การนำพายาเข้าสู่สมองอาศัยการควบคุมโดยโปรตีนที่จำเพาะ โปรตีนที่สำคัญได้แก่ P-glycoprotein มีรายงานมีการแสดงออกของ P-glycoprotein และ transporter protein อื่นๆที่สมองส่วน epileptogenic zone ในผู้ป่วยที่ดื้อต่อการรักษา นอกจากนั้นมียานวิจัยที่พบ โดย P-glycoprotein ที่ตำแหน่งอื่นๆ เช่นในทางเดินอาหาร ซึ่งทำให้รบกวนการดูดซึมยา การกระจายของยาในร่างกาย และการขับถ่ายยา ทำให้ระดับยาที่ออกฤทธิ์ในการรักษาลดลง สารหรือยาที่ส่งผลกระทบต่อ P-glycoprotein ทำให้เกิดอันตรกิริยาและส่งผลกระทบต่อการรักษาโรคลมชักได้ เช่น ยา talinolol ซึ่งเป็น selective beta-blocker จะทำให้การแสดงออกของ P-glycoprotein และ transporter protein อื่นๆ สูงขึ้นได้ แต่ความสำคัญทางคลินิกยังไม่ชัดเจน

Pharmacodynamic

ยา 2 ชนิดอาจจะมีอันตรกิริยาต่อกันที่ตำแหน่งออกฤทธิ์ ถ้าเสริมฤทธิ์กันเรียกว่า “synergistic interaction” ถ้าต้านฤทธิ์กันเรียกว่า “antagonistic interaction” ซึ่งสามารถทำให้ผลการรักษาดีขึ้นหรืออาจทำให้เกิดความเป็นพิษได้เช่นเดียวกัน การประเมินผลด้าน pharmacodynamics ในทางเวชปฏิบัติแบบ observation study ยาก การประเมินต้องทำเป็นแบบ randomized controlled trial จึงน่าเชื่อถือมากที่สุด การนำการเกิดอันตรกิริยาแบบ pharmacodynamic ชนิด synergistic interaction มาใช้เพื่อประโยชน์ในการรักษานั้นยังไม่มีกฎที่ตายตัว แต่จะอาศัยหลักกลไกการออกฤทธิ์มาประยุกต์ใช้ เพื่อให้ได้ synergistic interaction ควรเลือกยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน และเลี่ยงยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่เหมือนกันเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยา กลไกการออกฤทธิ์ ซึ่งสามารถหาอ่านโดยละเอียดได้ที่หนังสือ การรักษาโรคลมชัก ในสถานการณ์จำเพาะที่พบบ่อย

Update on the management of seizures and neurodevelopmental problems in tuberous sclerosis complexes

บรรยายโดย **Prof A Simon Harvey**

Director of Children Epilepsy Program Royal Children Hospital, Melbourne, Australia

ในการประชุม Interhospital Epilepsy Conference ครั้งที่ 1 เดือนมีนาคม พ.ศ. 2559

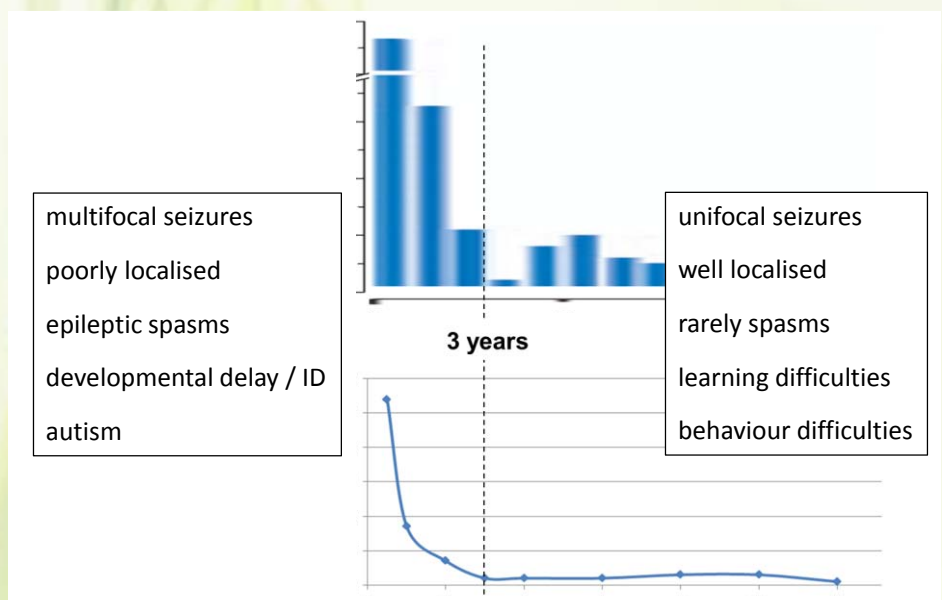
สรุปเนื้อหาสำคัญโดย พ.ญ.กมลวรรณ กตัญญูวงศ์
กุมารแพทย์โรคระบบประสาทในเด็ก คณะแพทยศาสตร์ เชียงใหม่

Tuberous sclerosis complexes (TSC) นั้นเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติด้านพันธุกรรมที่มีอุบัติการณ์ประมาณ 1/6,000 ของทารกแรกเกิด การแสดงออกด้านคลินิกพบได้ในหลายระบบและแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละคน ในส่วนของระบบประสาทวิทยาความผิดปกติของผู้ป่วยพบได้ตั้งแต่ในระยะแรกเช่น พบมีโรคลมชัก มีปัญหาด้านภาษา พฤติกรรมและการเรียนรู้ เช่น language disability, intellectual disability (ID พบได้ร้อยละ 50), autistic spectrum disorder (ASD พบได้ร้อยละ 50) ในส่วนของภาพถ่าย x-ray นั้นอาจจะพบลักษณะของ cortical tubers, abnormal white matter, radial bands, SENS และ SEGAs เป็นต้น ในด้านพยาธิวิทยาของก้อนเนื้อในสมองพบมี dyslamination, dysmorphic neurons หรือพบ balloon cells

อาการชักในผู้ป่วย TSC

ผู้ป่วย TSC นั้นพบมีอาการชักได้บ่อยถึงร้อยละ 60-90 และอาการชักนี้เป็นอาการนำสำคัญของผู้ป่วยสู่การวินิจฉัยโรค TSC ได้ถึงร้อยละ 70 และมีช่วง peak ของอาการชักได้ทั้ง infancy และ childhood peak ถ้าเป็นช่วงวัยทารกจะพบมากที่อายุประมาณ 3-5 เดือน พบว่ามากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่มีอาการชักจะเป็นชนิด focal seizures และมากกว่าร้อยละ 50 จะเป็น infantile spasms (IS) ในกลุ่มของ IS นี้บางที่อาจเริ่มด้วย subtle focal seizure และภายใน 1-2 เดือนก็จะเริ่มมี IS ตามมา ผู้ป่วยที่มี uncontrolled seizure, IS และ early-onset seizure นั้นจะสัมพันธ์กับพัฒนาการที่ไม่ดีในกลุ่ม ID, ASD

มีการใช้อายุ 3 ปีเป็นตัวตัดสินว่าหากเกิดอาการชักก่อนหรือหลังอายุ 3 ปีนี้ลักษณะของอาการชักและพัฒนาการของผู้ป่วยจะเป็นเช่นไร [ภาพที่ 1](#)



Update on management of TSC ที่วิทยากรให้การบรรยายมีหัวข้อหลักๆ อยู่ 7 ประการซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

1. TSC surveillance and management guidelines

มี guidelines สำหรับหรับการวินิจฉัย ฝ้าติดตามและดูแลผู้ป่วย TSC จากในหลายประเทศ เกณฑ์การวินิจฉัยแบ่งเป็น

- **Genetic diagnosis** พบ pathological mutation ของ TSC 1 หรือ TSC2
- **Clinical diagnosis** ใช้ criteria โดยใช้ 2 major หรือ 1 major+ 2 minor clinical manifestation

ผู้ป่วย TSC นั้นต้องมีการดูแลร่วมจากผู้เชี่ยวชาญหลายสาขาเช่น ผู้เชี่ยวชาญด้านหัวใจ ผิวหนัง ทันตกรรม จักษุ ประสาทวิทยา ไต พัฒนาการ และ พันธุศาสตร์

ในแง่ของพันธุกรรมของโรค TSC นั้น หนึ่งในสามของผู้ป่วยมีการถ่ายทอดในครอบครัวแบบ autosomal dominant และสองในสามของผู้ป่วยเป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นใหม่แบบ de novo ส่วนใหญ่แล้วจะพบ mutation ในผู้ป่วยประมาณร้อยละ 85 โดยความผิดปกติที่ TSC1 gene (hamatin gene) จะอยู่ที่ chromosome 9 พบได้ร้อยละ 15-20 ของผู้ป่วย ส่วน TSC2 gene (tuberin gene) นั้นอยู่ที่ chromosome 16 พบได้ร้อยละ 60-70 ผู้ป่วยมีความผิดปกติที่ TSC2 นี้มักจะมียโรคลมชักที่มีความรุนแรงมากกว่า รวมถึงปัญหาด้าน behavior ก็จะมีมากกว่าเช่นกัน นอกจากนั้นยังพบมีร้อยละ 15 ของคนไข้ TSC ที่ไม่พบ mutation ของยีน ทำให้เกิดการคาดเดาว่าอาจมีความผิดปกติของ TSC3 gene ขึ้น อย่างไรก็ตามการศึกษาวินิจฉัยขณะนี้ยังไม่สามารถที่จะหาความผิดปกติของ TSC3 นี้ได้

2. Genetic testing and counselling in TSC

การชักประวัติเป็นสิ่งที่สำคัญควรชักให้ครบถ้วนถึง 3 generation ที่เกี่ยวข้อง โดยการชักประวัตินั้นต้องรวมทั้งประวัติอาการชัก ความฉลาดทางสติปัญญา พัฒนาการที่ผิดปกติ ปัญหา cysts หรือ tumor ที่ไต มะเร็งสมอง หรือปัญหาเกี่ยวกับปอดเช่น pneumothorax ส่วนการตรวจร่างกายควรรวมถึงการตรวจร่างกายในพ่อแม่หรือพี่น้องของผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งความผิดปกติเกี่ยวกับสีของผิวหนังแบบ hypopigmentation skin การพบลักษณะผิวหนังที่ยกนูนแบบ plaque ลักษณะที่ผิดปกติของเล็บและฟัน

3. Treatment of IS in TSC

Vigabatrin (VGB) นั้นสามารถควบคุมอาการชักแบบ IS ได้ดี โดยเฉพาะหากพบว่าสาเหตุของ IS นั้นมาจาก TSC VGB นั้นสามารถคุมอาการชักชนิดนี้ได้ร้อยละ 75-100 นอกจากนั้นการศึกษาจากทางประเทศฝรั่งเศสยังพบว่า VGB นั้นดีกว่า hydrocortisone ในแบบ short term มีรายงานพบว่า VGB นั้นดีกว่ายากันชักตัวอื่นๆในการรักษา focal seizure ใน TSC ด้วยเช่นกัน

มีการศึกษา UKISS study ที่มีการทำ RCT ระหว่างการใช้ยา steroid และยา VGB เพื่อควบคุมอาการชักแบบ IS ที่มาจากสาเหตุต่างๆกัน โดยสาเหตุของ IS จาก TSC จะไม่นับรวมอยู่ในการศึกษานี้ พบว่า IS สามารถควบคุมได้เร็วกว่าอย่างมีนัยสำคัญที่ day 14 ของการรักษาถ้าผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม steroid/ACTH เมื่อเปรียบเทียบกับ VGB

กล่าวอีกแง่หนึ่งถ้าเป็น IS ที่เป็น cryptogenic cause นั้น การใช้ steroid รักษาจะให้ผลดีกว่าและยังช่วยเรื่อง effect ในด้าน development ด้วย ในขณะที่ VGB เชื่อว่ามี effect ทางลบและมีผลต่อ development มากกว่า มีการศึกษาทางการแพทย์ใหม่ๆ เพิ่มขึ้นในช่วงหลังและข้อมูลยืนยันว่าอาการชัก IS ที่สาเหตุไม่ใช่จาก TSC จะมีการใช้ยา VGB และ steroid ร่วมกันและสามารถทำให้ควบคุมชักแบบ IS ได้เร็วกว่าให้ steroid อย่างเดียว ส่วนประสบการณ์ของวิทยาการเองนั้น ท่านจะเลือกใช้ VGB และ steroid ในผู้ป่วย TSC ด้วยโดยจะถอย steroid ออกในภายหลัง

4. Pretreatment of TSC ด้วย VGB

มีข้อมูลว่า EEG ในผู้ป่วย TSC อาจจะพบมี focal spike หรือพบ subclinical focal seizure ก่อนที่ EEG จะเปลี่ยนเป็น hypsarrhythmia ในภายหลังได้ ข้อมูลการศึกษาจาก Jozwiak และคณะที่ตีพิมพ์ในบทความ Eur J Ped Neuro 2011 เปรียบเทียบระหว่างการให้ VGB เมื่อเริ่มมีอาการชัก กับ ให้ VGB ตั้งแต่ EEG เริ่มพบความผิดปกติก่อนเกิดอาการชัก โดยพบว่า หากมีการให้ VGB ก่อนที่ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการชักจริงนั้น สามารถที่จะช่วยลดอุบัติการณ์ของการพัฒนาไปเป็น IS ในอนาคตได้ แต่การใช้ VGB ก่อนที่จะมีอาการชักจริงนั้นในทางกลับกันจะไม่ส่งผลต่อการลดอุบัติการณ์ไปเป็น focal seizure การศึกษานี้เป็นการศึกษาต่อเนื่องเป็นระยะ 2 ปี โดยแนะนำทำ EEG แรกที่ประมาณ 6 สัปดาห์ หลังจากนั้นอาจจะทำซ้ำทุกเดือนในช่วงแรกและเริ่มให้ VGB ตั้งแต่มี EEG ที่ผิดปกติพบ interictal epileptiform discharges เป็นต้นไป โดยขนาดของ VGB นั้นทางวิทยาการก็แนะนำว่าเป็นขนาดเหมือนกับที่ใช้ในการรักษาชักแบบ IS ที่เราให้ปกติ นั่นคือบางคนอาจใช้ 50 mg/kg/day หรือ 75-100 mg/kg/day ก็ได้ หาก EEG นั้นยังพบความผิดปกติใน follow up EEG study ในครั้งหลังๆ อยู่ไม่ได้หมายความว่า เป็นความล้มเหลวของการให้ยาแต่ในทางคลินิกผู้ป่วยจะไม่มีอาการชักแบบ IS ซึ่งถือเป็นการตอบสนองที่ดี ไม่เกิดความยุ่งยากในการรักษาต่อเนื่องในอนาคต นอกจากนั้นการศึกษานี้ยังพบว่า seizure freedom ก็มากกว่าอีกกลุ่มที่การประเมิน 2 ปี รวมทั้งภาวะ developmental delay ก็พบน้อยกว่า และระดับ IQ ก็สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

วิทยาการได้กล่าวว่าใน TSC นั้น อาการชักพบเป็นอาการนำผู้ป่วยมาโรงพยาบาลเพื่อการวินิจฉัยได้ถึงร้อยละ 70 ส่วนอีกร้อยละ 30 ไม่มีอาการชักเป็นอาการนำ บางรายอาจได้รับการวินิจฉัยก่อนคลอดจากการทำ u/s พบ rhabdomyoma ในหัวใจหรือ u/s พบความผิดปกติที่สมอง ผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็มีความสำคัญ ควรจะต้องมีการส่งต่อพบกุมารแพทย์ระบบประสาทในเด็ก ให้แพทย์ได้มีโอกาสอธิบายและ ให้ข้อมูลกับผู้ป่วยครอบครัวและให้การรักษาดังกล่าวเบื้องต้น การให้ยา VGB ในกรณีที่ให้ตั้งแต่ก่อนมีอาการชักนั้น ให้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 1-2 ปี อาจจะมีการตรวจ retinal examination หรือตรวจ baseline ERG ก่อนเริ่มยาในกรณีที่อยู่ในสถาบันที่สามารถให้การตรวจเพิ่มเติมนี้ได้

Potential VGB toxicity พบว่า VGB อาจทำให้เกิด intramyelinic edema MRI สามารถพบมี reversible diffusion changes ได้ แต่ในส่วน risk ของการมี retinopathy นั้นเป็น irreversible process ผู้ป่วยผู้ใหญ่จะพบที่ประมาณร้อยละ 30 แต่ในผู้ป่วยเด็กนั้นถือว่าพบได้น้อยกว่า อย่างไรก็ตามการเลือกใช้ยา VGB ให้คำนึงถึงประโยชน์ที่ยาอาจจะช่วยในเรื่อง ID, ASD และ DRE การช่วยลด risk ของ retinopathy จากการให้ยา VGB ยังไม่มีข้อมูลยืนยันที่แน่นอน เช่นอาจจะใช้ช่วงเวลาของยา VGB ในการรักษาที่สั้นลง หรือลด light exposure มีข้อมูลจากสัตว์ทดลองว่ามีการให้ taurine supplement เพื่อช่วยในเรื่อง retinal degeneration แต่ก็ลดระดับของ VGB level ไปเช่นกัน

5. TSC associated neuropsychiatric disorders (TAND)

ID พบได้ทั้งที่ประมาณร้อยละ 45-64 และพบ ASD ได้ที่ร้อยละ 16-55 ส่วน neurodevelopmental problems อื่นๆ พบได้เกือบถึงร้อยละ 90 เช่น specific learning difficulties, speech & language disabilities, behavior disorder (ADHD), sleep difficulty, aggression, anxiety, depression, low self esteem ปัจจัยที่ส่งผลเกี่ยวกับเรื่อง TAND คือ จำนวน tuber load , WM abnormality, genotype, seizure, EEG disturbance, AEDs

ในต่างประเทศ มีการแนะนำทำ TAND checklist ซึ่งอาจจะประเมินเพียงบางส่วนในการ follow up ผู้ป่วยทุกๆ ไป หรือประเมินครบทุกด้านอย่างน้อยหนึ่งครั้ง ในแต่ละช่วงอายุของพัฒนาการที่สำคัญ เช่นช่วงอายุ 1-3, 3-6, 6-9, 12-16, 18-25 ปี ภาพที่ 2

6. mTOR inhibitors in children with TSC

ในผู้ป่วย TSC ที่มีความผิดปกติของยีนจะทำให้การควบคุม mTOR pathway นั้นผิดปกติ เกิด upregulation ทำให้มี neuronal และ astrocytic proliferation and growth ทำให้ neuronal signaling ผิดปกติ ทำให้เกิดความผิดปกติ axon growth และ dendritic arborisation ยา rapamycin เป็นยาที่ใช้รักษามะเร็งและเป็นยากดภูมิคุ้มกันชนิดหนึ่ง การใช้ยา rapamycin ใน TSC นั้นเพื่อจะลด mTOR activity ที่สูงอย่างผิดปกติ โดยการใช้ยานี้ ขนาดที่ใช้จะไม่สูงเหมือนในแง่การรักษาแบบเคมีบำบัด ส่วนใหญ่ indication ของการใช้ rapamycin จะเป็นการใช้ควบคุมและรักษา SEGA หรือ visceral tumors rapamycin ยังมีผลในแง่ของ behavior และ learning (clinical trial) การรักษา seizure (clinical trial) ผลของยาต่อการคุมอาการชักนั้นมี variable ของการตอบสนองในแง่ทำให้อาการชักลดลง และใช้เป็น topical สำหรับ facial angiomias

(off label) ขนาดของ rapamycin นั้นปกติจะใช้ low dose ยกเว้นผู้ป่วยนั้นได้ AED ที่เป็น enzyme inducer ร่วมด้วย ผลข้างเคียงของยาขึ้นอยู่กับขนาดของยาซึ่งส่วนใหญ่จะมีปัญหาไม่มากเช่น ผื่น แผลที่ปาก สิว เบื่ออาหาร การติดเชื้อ ความดันโลหิตสูง มีโปรตีนในปัสสาวะและท้องเสีย ควรเฝ้าระวังด้วยการตรวจระดับยา ค่าการทำงานของตับ ค่าโปรตีนในปัสสาวะ ระดับไขมัน เฝ้าดูเรื่องน้ำหนัก เป็นต้น ในความเห็นส่วนตัวของวิทยากร rapamycin เป็นยาที่ดีในแง่ทำให้มี behavior improvement ส่วนในแง่การคุมอาการชักยังมี variable ได้อยู่

7. Epilepsy surgery in children with TSC

จากการสำรวจข้อมูลของ ILAE ปี ค.ศ. 2014 ใน pediatric surgery survey มีการผ่าตัด epilepsy surgery ใน TSC ประมาณร้อยละ 8 พบว่าการผ่าตัดสามารถคุมชักได้ประมาณร้อยละ 50-60 ในผู้ป่วย TSC ที่มี focal seizure ที่เป็นกลุ่ม drug resistant หากการผ่าตัดทำได้และประสบผลสำเร็จ จะพบว่าจะช่วยเรื่องพัฒนาการได้ด้วย การผ่าตัดนั้นอาจจะค่อนข้างยากถ้าเป็นผู้ป่วยเด็กเล็ก (ที่มี IS, immature EEG, immature MRI) หรือเป็นผู้ป่วยที่มี multiple seizure foci/lesion/procedures ยังไม่มีข้อตกลงอย่างเป็นทางการแน่นอนว่าผู้ป่วยคนไหนควรเป็น surgical candidates หรือวิธีจะมองหา epileptogenic tubers/regions หรือวิธีการผ่าตัดไม่ว่าจะเป็นผ่าออกทั้ง tuber หรือผ่าตัดเอา perituber cortex ออกด้วย

จากประสบการณ์ของวิทยากรที่ทำการผ่าตัดรักษาผู้ป่วย TSC ที่ Royal Children Hospital (RCH), Melbourne ที่มี focal seizure และเป็นกลุ่ม drug resistant นั้น จะมีการผ่าตัดก้อน tuber ออกโดยไม่จำเป็นต้องเป็น unifocal lesion การผ่าตัดจะทำเฉพาะ tuberectomy หรือเฉพาะ center of tuber โดยไม่จำเป็นต้องทำผ่าตัด perituberal cortex ออกไปด้วย การศึกษาใน RCH พบว่า excitability จะอยู่ที่ core of tuber มากกว่า tuber rim

โดยสรุป วิทยากรกล่าวว่า active management of TSC in early childhood ควรจะประกอบไปด้วย

- การมี prenatal และ neonatal diagnosis ที่ดี รวมถึงการส่งต่อที่เหมาะสมและรวดเร็ว
- การทำ genetic test สำหรับ next generation ที่เหมาะสม การให้คำแนะนำที่ถูกต้องทางด้านพันธุศาสตร์
- ควรคาดการณ์และเฝ้าระวังและเริ่มการ treatment อย่างรวดเร็วใน interictal EEG abnormalities พิจารณาว่าผู้ป่วยมี focal seizure หรือ IS และให้การรักษาด้วย VGB ± steroid
- เฝ้าระวังและตรวจหาความผิดปกติด้านอื่นๆ เช่น ภาษา การเรียน พฤติกรรม การเข้าสังคมและนิสัย
- epilepsy surgery อาจจะพิจารณาเฉพาะที่ center ของ epileptogenic tubers
- ใช้ ยา modifying mTOR inhibitor ตามข้อบ่งชี้
- การให้การรักษาอย่างเหมาะสมข้างต้นจะลดจำนวนผู้ป่วยโรคลมชักที่ดื้อต่อยาและกลุ่มที่จะเปลี่ยนไปเป็น Lennox Gastaut syndrome นอกจากนั้นยังจะลดปัญหาด้านพัฒนาการ ทำให้มีจำนวนคนใช้น้อยลงที่จะเป็นกลุ่ม severe ID และ autism

Dominant hemispheric left mesial temporal lobe tumor; How do we decide with the surgical treatment?

Sirincha Pitipanyakul MD.,^{1,2} Suda Jirasakuldej MD.,^{1,2,3} Chusak Limotai MD.^{1,2}

1. Chulalongkorn Comprehensive Epilepsy Center of Excellence (CCEC), King Chulalongkorn Memorial Hospital, The Thai Red Cross Society

2. Division of Neurology, Department of Medicine

3. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

Clinical History:

A 20-year-old right handed, Thai young man presented with recent-onset epilepsy starting in August 2015. He is now the 3rd year University student. He has 2 different types of seizures type noted as follows

Seizure type consist of	Onset	Frequency
1. Aura	19 years of age	4 times in life
2. Complex partial seizure with automatism	19 years of age	2 times in life

Description of seizures

1. **Aura:** At 19 years of age, he began experiencing an episode of visual blindness running from top to down side of the visual field without loss of consciousness. This was associated with diffused headache lasting for few seconds. It disappeared after he developed complex partial seizure with automatism. He had had 4 episodes of this type.

2. **Complex partial seizure with automatism:** This occurred while driving a car where he developed an episode of loss of awareness associated with chewing, eye blinking and with or without right hand tonic posturing and left hand fumbling. This was followed by postictal confusion lasting for few minutes. No preceding aura was observed.

Lack of sleep can precipitate his seizure. He has one older brother who is healthy. He has normal birth and development. His grandfather had seizures due to a brain cyst and became seizure-free after a surgery. He has no febrile seizure, head trauma and central nervous system infection. He has no significant memory problem.

Physical examination

Vital signs and general appearance: within normal limits

Heart, lung, abdomen: within normal limits

Skin: no rash or birth marks

Neurological examination: unremarkable

Investigations

1. MRI brain



Figure 1. Small ill-defined non-enhancing hyperintense T2W/FLAIR lesion (11*14*11 mm) at left amygdala, showing nonspecific neuronal loss pattern in MR spectroscopy. Differential diagnosis is between low-grade astrocytoma and cortical dysplasia

2. EEG showed occasional epileptiform discharges over left temporal region (F7T9T3) and occasional intermittent delta slowing over left frontotemporal regions.

He was diagnosed temporal lobe epilepsy with left amygdala tumor. He was initially started on phenytoin but he developed fever with rash within a week after taking medication and likely he had hypersensitivity syndrome from phenytoin. Therefore, he was switched to levetiracetam. He is currently on levetiracetam 500 mg twice a day and has been seizure free since then.

In our case, the lesion is located at left amygdala which as shown in the MRI is much closed to the hippocampus. One might proceed with lesionectomy at left amygdala in the postulation that the left hippocampus should not be involved in generation of seizures since the patient has short history of epilepsy. While others might be concerned of continuing seizures if the left hippocampus is left unresected since we do not certainly know whether the left hippocampus is involved. The other idea might perform both lesionectomy and amygdalohippocampectomy; however, this lead to even more concern of memory decline after the surgery. After through discussion with the patient and his family, they expected both complete seizure freedom and good memory outcome. Therefore, we decided to do intracranial EEG (iEEG) monitoring in order to

clearly delineate the area of seizure onset. This study was performed with 3 strips; one 6-contact subdural strip covering left antero-mesial temporal (ATS1-6), one 6-contact subdural strip covering left antero-inferior temporal (ITS1-6), and the other 6-contact subdural strips covering left middle temporal region (MTS 1-6). Three depth electrodes were inserted into left mesial temporal region including one each 6-contact depth electrode at left amygdala (AMD 1-6) adjacent to the lesion, anterior hippocampus (AHD 1-6), and posterior hippocampus (PHD 1-6).

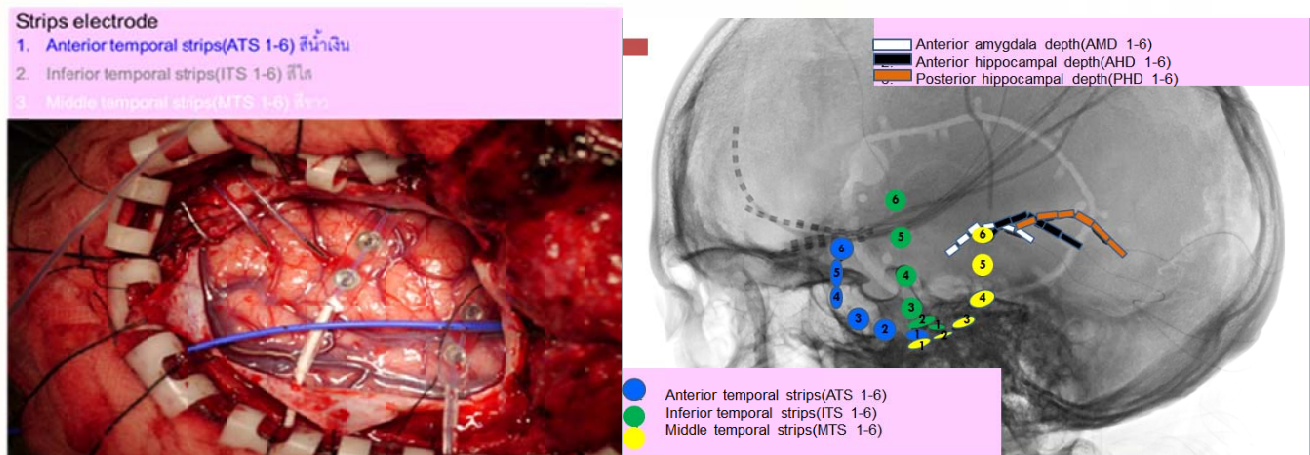


Figure 2. Intraoperative findings and diagram depicted position of subdural electrodes in relation to the lesion at left amygdala

iEEG Findings: Four habitual electroclinical seizures were captured with similar semiology and electrographic finding. Clinical seizures consisted of right-sided facial grimace followed by bimanual automatism with/without right hand tonic seizure. All ictal onset arose from the left amygdala at AMD2, 3 in the form of LVFA (40 Hz) with subsequently very rapid spread within 200-600 milliseconds to left anterior hippocampus at AHD2 and left posterior hippocampus at PHD 1, 2, and then involving left antero-mesial (ATS 1-6) and left antero-inferior temporal strip (ITS 1-6), as shown in Figure 3.

Seizure 1 Invasive EEG monitoring

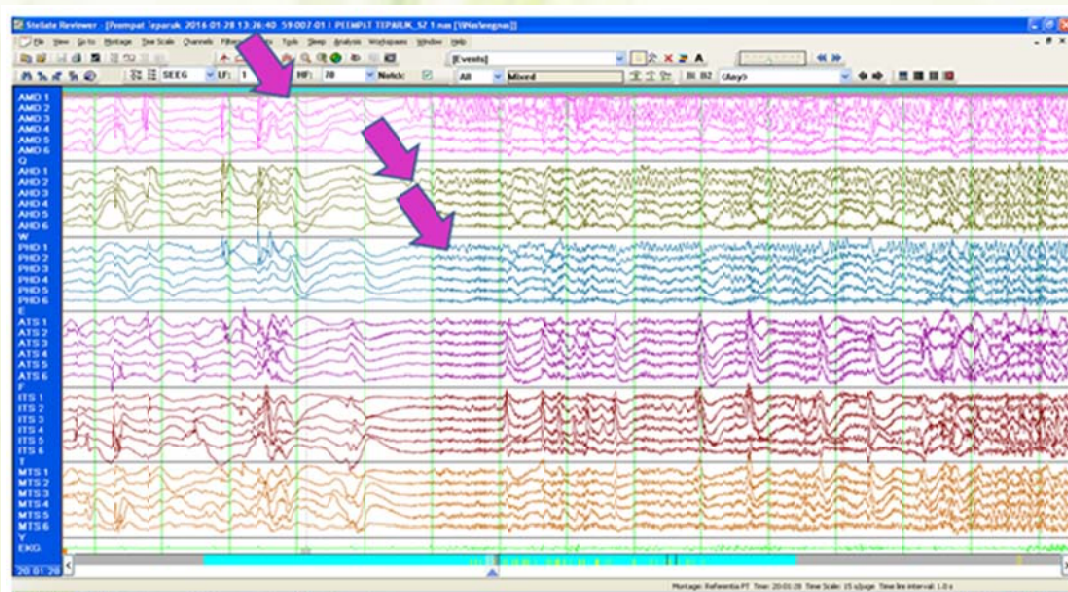


Figure 3: Ictal EEG onset from iEEG monitoring

Interictal findings: On post-op day 1 prior to the first seizure after antiepileptic drugs (AEDs) discontinuation, interictal epileptiform discharges (IEDs) were classified according to the location and divided into four groups as follows and shown in Figure 4.

- 1) 50.69% at AMD 2 (1-3) > AHD 2 (1-2) > PHD 1 in the form of spike/polyspike (positive polarity at AMD and AHD)
- 2) 45.64% of the IEDs noted at ITS 4 (4-6) with/without involvement of MTS 5-6 and ATS 5-6 in the form of isolated spike or repetitive spikes
- 3) 2.78% of the IEDs noted at AHD 2 (1-2) and PHD 1 in the form of spike and positive polarity
- 4) 0.89% of the IEDs noted at MTS 3-5 in the form of isolated spike.

High frequency oscillation (HFO) analysis revealed fast ripple frequency (> 200 Hz) at AHD 1-3, AMD 1-2, PHD 1-2, ITS 2, 4, 5 and ripple frequency (80-200 Hz) at ATS 1-6 and MTS 1-5.

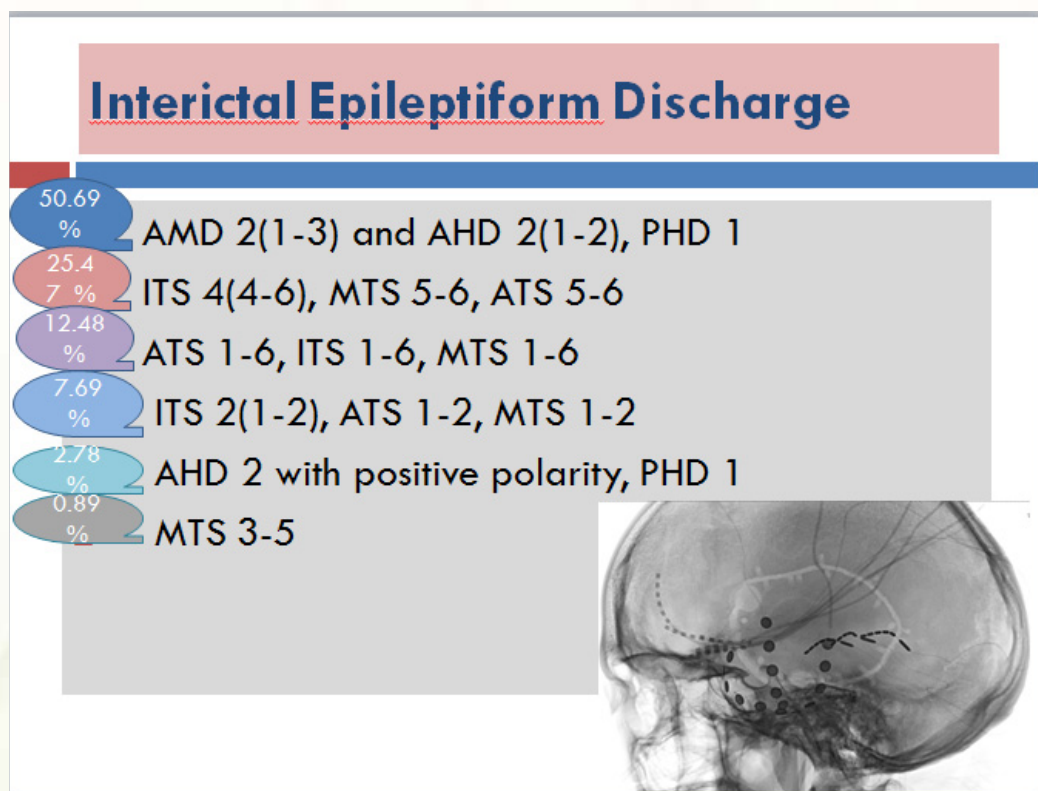


Figure 4: Interictal epileptiform discharge in invasive EEG monitoring

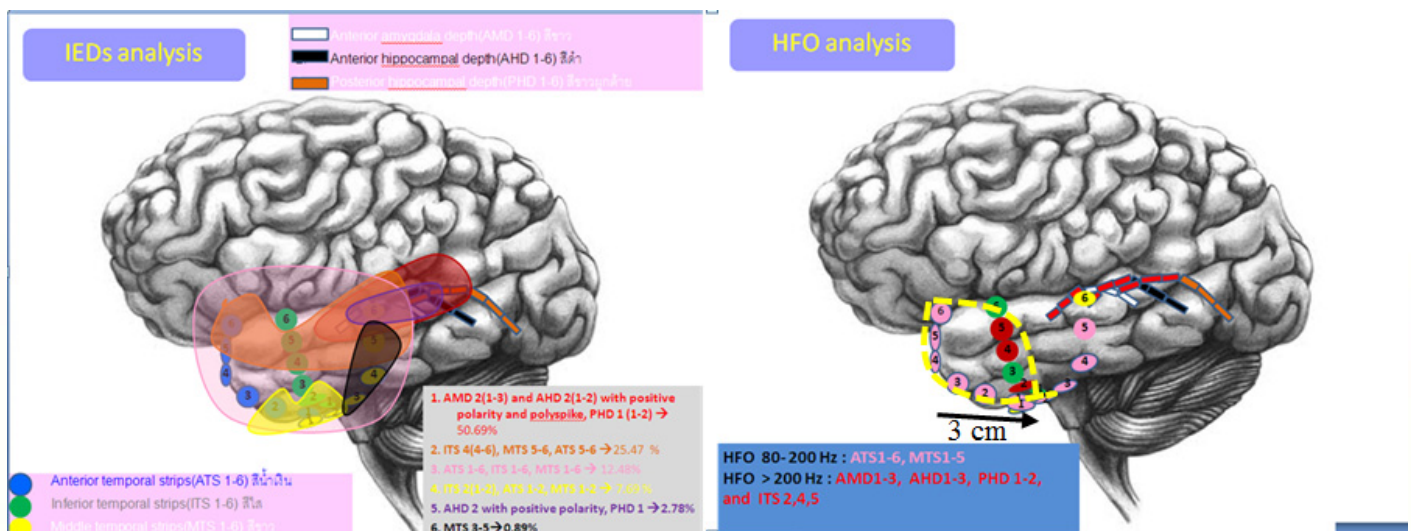


Figure 5: Diagram depicted locations of IEDs and HFO in relation to the lesion at left amygdala, and the resection line.

Based on these iEEG monitoring results, his typical electro-clinical seizures originated from left amygdala adjacent to the lesion with very rapid spread to involve anterior, posterior hippocampus, antero-mesial and antero-inferior temporal regions. In addition, apart from left amygdala, left anterior and left posterior hippocampus, as well as left antero-inferior temporal region also generated fast ripple HFO.

Surgical resection was lesionectomy, anterior-inferior temporal lobectomy (3 cm from the temporal pole and sparing ITS6 which corresponded with superior temporal gyrus) and multiple hippocampal transections were performed in order to preserve his memory function.

Multiple hippocampal transection (MHT)

MHT, supplemented with multiple subpial transection (MST) and limited cortical resection, is a relatively safe procedure that affords excellent seizure control that is equal to or exceeds results typically achieved with standard temporal lobectomy; in addition, verbal memory and stem cells are preserved. This approach is best suited in patients who are not suitable candidates for standard temporal lobectomy due to failed Wada test, dominant temporal lobe epilepsy, or absence of hippocampal sclerosis. The fiber tract of hippocampus, integral to hippocampal function run perpendicular to the length of the hippocampus, but the tracts responsible for seizure propagation run longitudinally along the length of the hippocampus (Figure 6). Even though, this is relatively safe procedure, there were few centers and limited study to evaluate the long term outcome after multiple hippocampal transections.

Patient has no major complication after operation and remains seizure-free. Antiepileptic medication is continued. Pathology show diffuse infiltrative glioma (Grade II). Neuro-oncology was consulted. Post operation MRI is arranged and neuropsychology follow up will be performed in 6 months.

American Epilepsy Society 2015

สรุปบรรยายโดย พ.ญ. ศิริรัตน์ สุวรรณโชติ

กุมารแพทย์ประสาทวิทยา สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

(กำลังศึกษาต่อเพิ่มเติม ณ Children's National Medical Center Washington DC)

Topic I: When Should Autoantibody Testing Be Performed?

บรรยายโดย **Christian G Bien** จาก Epilepsy Center Bethel, Bielefeld/ German

What is autoimmune epilepsy?

คำจำกัดความของ ILAE ได้กล่าวไว้ใน Revised organization and terminology of the epilepsies ปี 2013 ถึงสาเหตุของการเกิดโรคลมชักที่พบได้หลากหลาย เช่น 1. พันธุกรรม 2. โครงสร้างของสมองที่ผิดปกติ 3. ภาวะเมตาบอลิซึม 4. ภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติ 5. การติดเชื้อ 6. ไม่ทราบสาเหตุ ทั้งนี้สาเหตุของการเกิดโรคลมชักที่จะกล่าวถึงในบทนี้คือ เกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ

โรคลมชักที่มีสาเหตุจากภูมิคุ้มกันผิดปกติสามารถพบได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ โดยมีหลักฐานยืนยันจากการตรวจพบแอนติบอดีของร่างกาย (autoantibodies) ที่ทำให้เกิดการอักเสบของระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งในปัจจุบันมีการวินิจฉัยโรคลมชักจากสาเหตุนี้มากขึ้นเนื่องจากสามารถส่งตรวจทางภูมิคุ้มกันได้ง่ายกว่าแต่ก่อน ยิ่งไปกว่านั้นผู้ป่วยที่เกิดโรคลมชักจากภาวะภูมิคุ้มกัน (autoimmune epilepsy) ยังสามารถได้รับการรักษาด้วยการใช้ยาที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อเป้าหมาย (targeted immunotherapies)

หมายเหตุ

“Autoimmune epilepsy” หมายถึง ภาวะ “Autoimmune encephalitis” ที่มีโรคลมชักเป็นลักษณะเด่น จากการศึกษาพบว่า ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่เป็น Autoimmune encephalitis เคยมีอาการชักหรือมีโรคลมชักร่วมด้วย ในทางกลับกันผู้ป่วยโรคลมชักที่มีสาเหตุจาก Autoimmune พบได้ประมาณร้อยละ 2 (Irani SR et al., Curr Opin Neurol 2011; 24:146)

When to suspect autoimmune epilepsy?

ลักษณะทางคลินิกที่ทำให้สงสัย autoimmune epilepsy (Bien CG, Epilepsia 2013; 54 Suppl 2:48)

1. เข้าได้กับ syndrome บางอย่างเช่น Limbic encephalitis, Faciobrachial dystonic seizures และ Encephalopathy
2. Patient and History ที่สำคัญของผู้ป่วย เช่นโรคลมชักในผู้หญิงอายุน้อยหรือมีภาวะโรค autoimmune อื่นๆร่วมด้วย

3. Seizure types and Patterns ในบางรูปแบบเช่น โรคลมชักที่มีอาการครั้งแรกในผู้ใหญ่โดยที่ไม่ทราบสาเหตุและชักแบบต่อเนื่องหรือชักบ่อยครั้งรวมทั้งลักษณะการชักแบบ pilomotor seizures
4. Paraclinical findings เช่น EEG พบลักษณะ Delta Brush, น้ำไขสันหลังพบเม็ดเลือดขาวสูงขึ้นหรือไม่สัมพันธ์กับการตรวจพบ oligoclonal bands, MRI พบลักษณะรอยโรคของกลุ่มสมองอักเสบและตรวจจุลพยาธิวิทยาเข้าได้กับ “Chronic encephalitis”

What tests should be ordered?

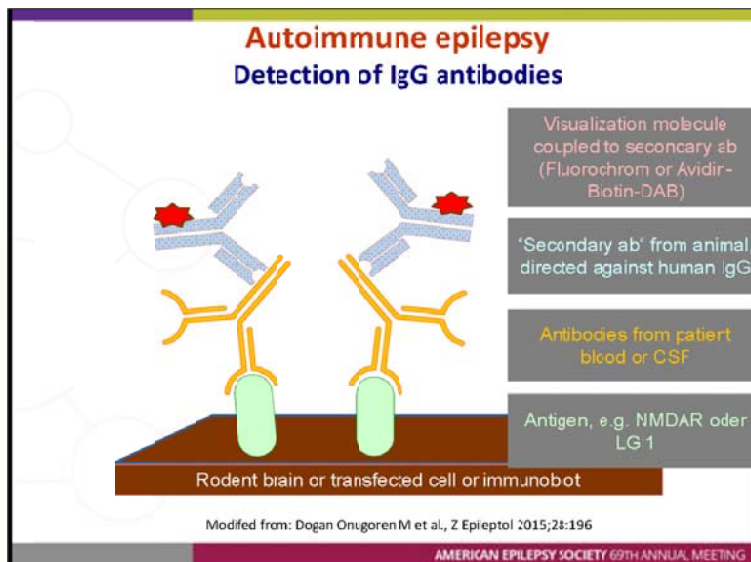
เนื่องจากปัจจุบันเราทราบว่าแอนติบอดี (antibodies) ที่ทำปฏิกิริยาต่อเซลล์นั้น มีความเกี่ยวข้องกับ Paraneoplastic/ autoimmune encephalitis และสามารถแบ่งเป็น 4 ชนิดใหญ่ๆ ได้แก่

1. Onconeural antibodies to intracellular nuclear or cytoplasmic antigen
2. Antibodies to synaptic antigens
3. Antibodies to neuronal cell surface antigens
4. Antibodies to unclear significance

รูปแสดงการแบ่งกลุ่มของ Autoantibodies ใน Limbic encephalitis และ Refractory epilepsy ดัดแปลงเพิ่มเติมจาก “Autoimmune issue in Epilepsy” Wyllie’s Treatment of Epilepsy 6th edition, 2016 page 420

Autoimmune Encephalitis

Anti-Hu AntiMa1 Anti-Ma2	Antibodies to intraneuronal antigen	Epilepsy
Anti-NMDAR Anti-Lgi1 Anti-Caspr2 Anti-GABA _B R Anti-AMPA	Antibodies to neuronal cell surface antigens	
Anti-GAD65 Antiamphiphysin	Antibodies to synaptic antigens	
Antithyroid AntiGluR3	Antibodies to unclear association	



การตรวจหา IgG antibodies ใช้การตรวจแบบ Multipara metric testing for surface antibodies ดังรูป โดยการนำ Rodent Brain ที่ผ่านการ transfected cell หรือ immunoblot ที่มี antigen เช่น NMDAR หรือสารอื่นๆเช่น LGI1 ติดอยู่ที่ผิวเซลล์ แล้วนำเอาเลือดหรือน้ำไขสันหลัง (CSF) ของผู้ป่วย ที่มี IgG antibodies เข้าไปทำปฏิกิริยาเกิดการจับกับ antigen ที่อยู่บนผิวเซลล์ หลังจากนั้น

นำเอา Secondary antibodies ที่มีปฏิกิริยาต่อต้านกับ Human IgG โดยตรงเข้าไปจับกับ IgG ของผู้ป่วย โดย Secondary antibody จากสัตว์นี้จะติด Visualization molecule โดยวิธี Fluorochrome หรือ Avidin Biotin-DAB เพื่อใช้เป็นเครื่องหมายแสดงถึงการตรวจพบ Human Antibodies ณ ตำแหน่งที่เกิดการทำปฏิกิริยานั้นๆ ด้วย

สำหรับการตรวจ intracellular onconeural antibodies จะตรวจด้วยวิธี immunofluorescence ผ่าน cell-based assays และ Immune-Dot-Blot การตรวจหา autoantibodies พบว่าการตรวจทั้ง CSF และ Serum มีประสิทธิภาพดีกว่าการส่งตรวจอย่างใดอย่างหนึ่งและยังพบว่ากลุ่ม autoimmune ที่ให้ผลตอบสนองต่อการรักษาได้ดีนั้น อยู่ในกลุ่ม antibodies to neuronal cell surface antigens เป็นส่วนใหญ่

Autoimmune epilepsy

Specific and responsive cases – gray cases

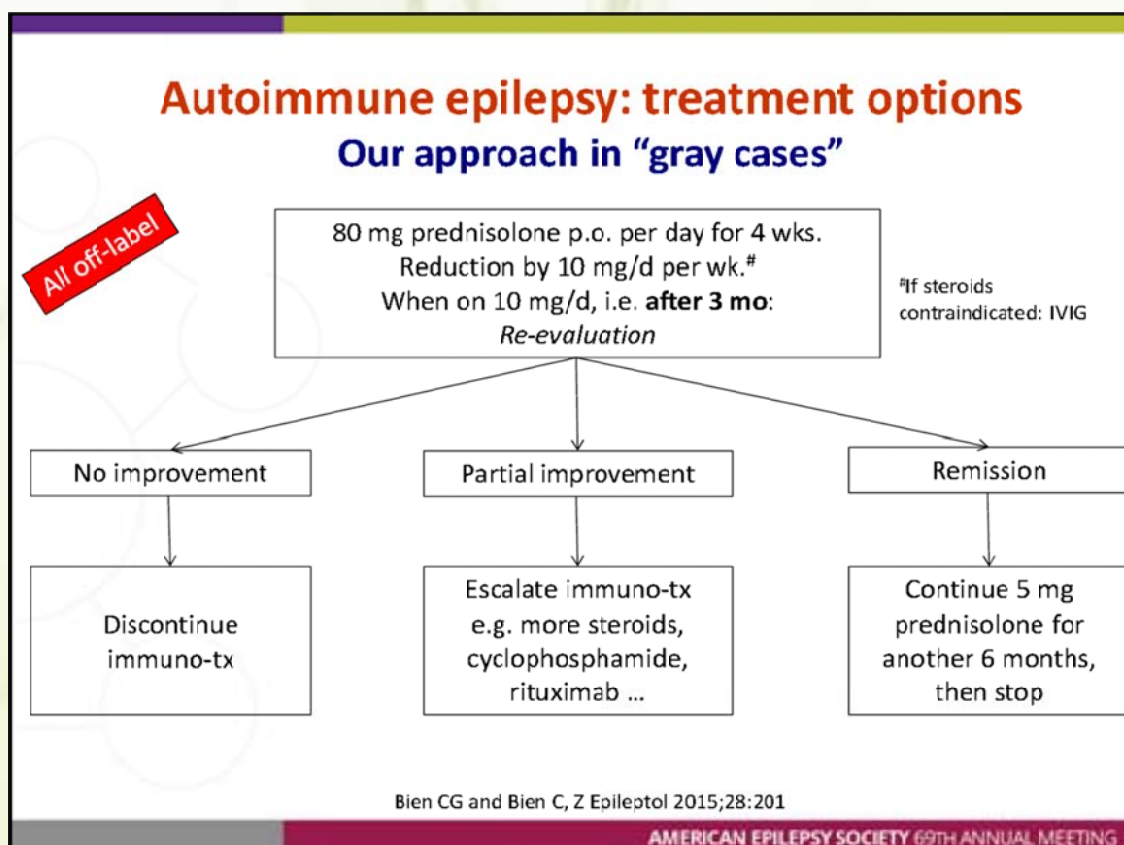
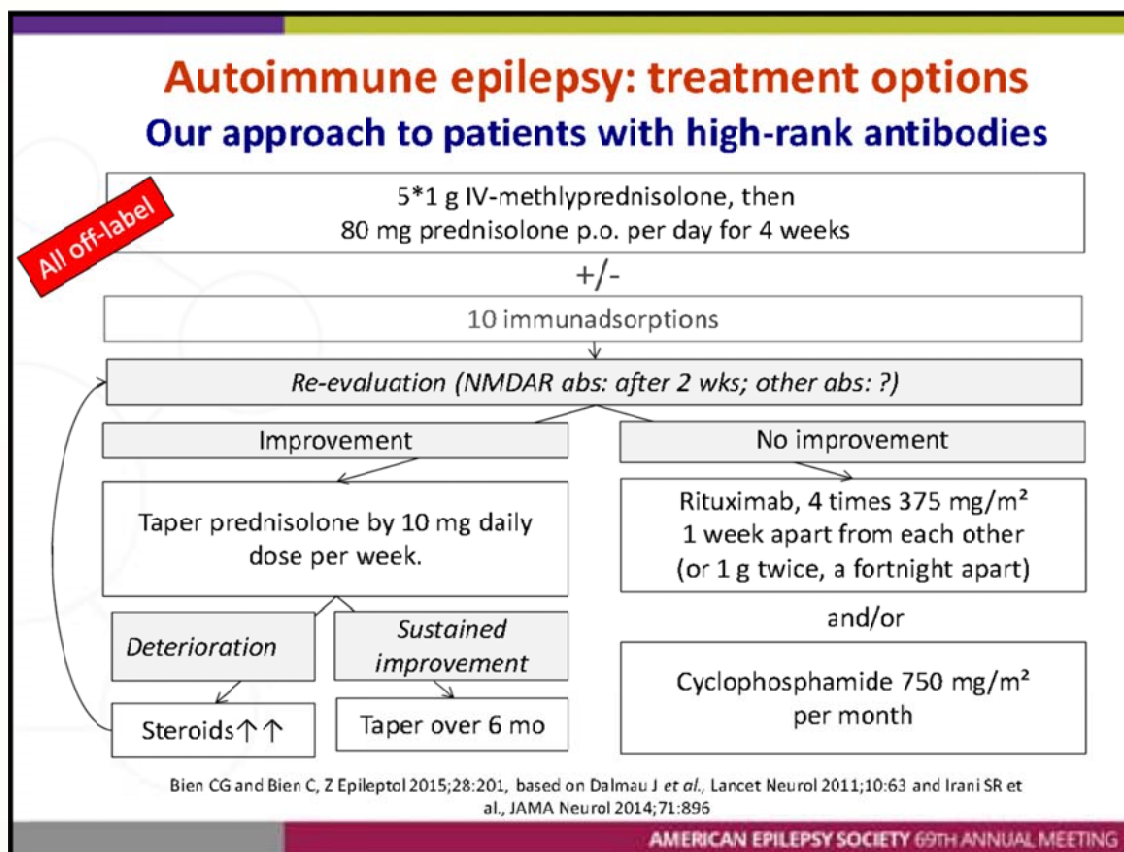
Case numbers

>100	
20-99	
10-19	
<10	

	N literature	Syndrome specificity	Specificity confirmed	Response to immuno-therapy
Specific and immuno-tx responsive cases: antibodies against ...				
NMDAR i.L.		+	+	+
LGI1		+	+	+
CASPR2 ≥1:200 i.S.		+	+	+
AMPA		+	+	+/-
GABA _B R		+	+	+/-
GlyR >1:50 i.S./i.L		+	(+)	+
DPPX		+	+	+/-
Gray cases: antibodies against ...				
Onconeural ags (Hu...)		+	+	-
GAD65		+	+	-
VGKC-complex, not LGI1, CASPR2		+/-		+/-
GABA _A R		?		+/-
NMDAR (serum only)		?		
CASPR2 <1:200		-		?
GlyR <1:50 in serum		-		
mGluR5		?		?

AMERICAN EPILEPSY SOCIETY 69TH ANNUAL MEETING

แนวทางการรักษาในปัจจุบันยังไม่มีข้อกำหนดชัดเจน แต่มีความพยายามในการกำหนดแนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐานขึ้นมา ดังตัวอย่างที่แสดงให้เห็นเป็นแนวทางการรักษาที่ผู้บรรยายนำเสนอ อย่างไรก็ตามการรักษาที่ใช้ในปัจจุบันทั้งหมดเป็นการใช้ยานอกเหนือจากข้อบ่งใช้ (off-label use)



ข้อแนะนำเกี่ยวกับ autoimmune epilepsy

1. แนะนำการส่งตรวจหา autoantibodies ทั้งจาก serum และ CSF
2. ความจำเพาะ (specificity) สำคัญกว่าความไวของการตรวจ (sensitivity)
3. การตรวจพบ NMDAR antibodies ใน serum เพียงอย่างเดียว หรือ พบ VGKC complex antibodies ที่ไม่ใช่แอนติบอดีต่อ LGI1/CASPR2 ไม่สามารถวินิจฉัยโรคได้ (questionable significance/specificity)
4. Antibodies กลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ IgG (เช่น IgM, IgA) ยังไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่ามีความสำคัญทางคลินิก
5. กรณีผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบ autoantibodies แต่สงสัยภาวะ Autoimmune encephalitis จะรักษาอย่างไร ประโยชน์และความเสี่ยงต่อการรักษาเป็นอย่างไร ยังเป็นคำถามที่ต้องติดตามต่อไป
6. การตรวจพบ autoantibodies บางอย่างบ่งชี้ถึงการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาด้วยวิธี immunotherapies อาทิ LGI1 และ NMDAR เป็นต้น

Topic II: Update on Valproate Prescribing for Woman

บรรยายโดย **Torbjörn Tomson, M.D., Ph.D. / Stockholm, Sweden**

ในปี ค.ศ. 2013-2014 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาและของทางประเทศแถบยุโรปได้ประกาศคำเตือนให้ระมัดระวังการใช้ยา valproate ในหญิงตั้งครรภ์และหญิงวัยเจริญพันธุ์ เนื่องจากมีผลทำให้เกิด malformation และมีผลทำให้ระดับสติปัญญาของเด็กที่มารดาได้รับยานี้ขณะตั้งครรภ์ลดลง โดยแนะนำให้ใช้นี้เฉพาะกรณีที่ไม่มียาอื่นที่ได้ผลหรือไม่สามารถใช้อื่นเท่านั้นและแนะนำให้คุมกำเนิดในผู้หญิงทุกรายที่ใช้ยา valproate อยู่ซึ่งคำประกาศนี้ได้สร้างความวิตกกังวลแก่กลุ่มแพทย์ผู้ให้การรักษาโรคลมชักเนื่องจาก

- ยาทางเลือกในการรักษา generalized idiopathic/genetic epilepsies ยังมีน้อย ซึ่งยา valproate เป็นยาที่ได้ผลดีที่สุดในการควบคุมภาวะ Genetic generalized epilepsies (GGE) ขณะที่ประสิทธิภาพของยาทางเลือกอื่นในการรักษาอาจไม่เทียบเท่า อีกทั้งความเสี่ยงในการเกิด teratogenic effects ของยาทางเลือกเหล่านี้อาจยังไม่ได้รับการศึกษาอย่างเพียงพอ

- ผู้ป่วยโรคลมชักเพศหญิงทั้งเด็กและผู้ใหญ่มีแนวโน้มที่จะปฏิเสธการรักษาที่ได้ผลดีที่สุดเนื่องจากผลข้างเคียงของยา
- ความเสี่ยงของการไม่สามารถควบคุมชักได้ (uncontrolled seizures) อาจถูกมองข้ามไป
- ผู้ป่วยอาจถูกโน้มน้าวให้หยุดการรักษาหรือเปลี่ยนยาที่ใช้รักษาอย่างรวดเร็วทั้งที่อยู่ระหว่างตั้งครรภ์ แม้ว่าอาจทำให้เกิดผลเสียต่อสุขภาพแก่มารดาและทารก รวมทั้งไม่มีหลักฐานว่าสามารถลดความเสี่ยงในการเกิด teratogenic effects ก็ตาม

ความเสี่ยงของการควบคุมการชักไม่ได้

โดยทั่วไปแล้ว ภาวะชักที่ควบคุมไม่ได้จะส่งผลเสียที่รุนแรงตามมาโดยเฉพาะในหญิงตั้งครรภ์ จากการศึกษาในประเทศอังกฤษพบว่า epilepsy-related deaths เป็นสาเหตุร้อยละ 4-7 ของสาเหตุการเสียชีวิตของมารดา ซึ่งสูงกว่าตัวเลขที่คาดการณ์ไว้ถึง 10 เท่า การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาก็พบว่าความเสี่ยงที่จะเสียชีวิตขณะคลอดเพิ่มขึ้นมากกว่า 10 เท่า ในหญิงที่มีโรคลมชัก นอกจากนี้ภาวะชักที่ควบคุมไม่ได้อาจส่งผลเสียต่อทารกในครรภ์อีกด้วย

ความเสี่ยงของการเกิด malformation ของทารกจากยา valproate

ข้อมูลจากการศึกษาขนาดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์พบว่าความเสี่ยงของการเกิด malformation ของทารกจากยา valproate สูงกว่ายากันชักชนิดอื่น โดยมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 6.7-9.7 ข้อมูลจากฐานข้อมูลการเกิดพบอุบัติการณ์ของ malformation ที่สัมพันธ์กับการใช้ยา valproate ประมาณร้อยละ 4.7-6.3 เทียบกับร้อยละ 2.1-2.9 ในประชากรทั่วไป สำหรับยากันชักชนิดใหม่ๆ เช่น levetiracetam แม้ว่ารายงานอุบัติการณ์ของ malformation จะต่ำแต่จำนวนผู้ป่วยยังมีน้อย คงต้องติดตามต่อไป ยกเว้นยา topiramate ที่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด malformation ของทารกโดยมีอุบัติการณ์ถึงร้อยละ 4.2-7.7

ความเสี่ยงของการเกิด malformation จากยา valproate ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับขณะตั้งครรภ์ในระยะแรกพบว่าอุบัติการณ์ของ malformation จะต่ำที่สุดเมื่อหญิงตั้งครรภ์ได้รับยา valproate ขนาดน้อยกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวัน (จากข้อมูลของ North American AED Pregnancy Registry), ขนาดน้อยกว่า 600 มิลลิกรัมต่อวัน (จากข้อมูลของ United Kingdom and Ireland Registry) และ ขนาดน้อยกว่า 700 มิลลิกรัมต่อวัน (จากข้อมูลของ European and International Registry of Antiepileptic Drugs in Pregnancy) ทั้งนี้การใช้ยา valproate ร่วมกับยากันชักชนิดอื่นไม่พบว่าเพิ่มอุบัติการณ์ของ malformation สูงกว่าการใช้ valproate เพียงขนาดเดียว

ความเสี่ยงต่อการพัฒนาการด้านสติปัญญาของเด็กจากยา valproate

ข้อมูลจาก Neurodevelopment Effects of Antiepileptic Drugs (NEAD) study ซึ่งมีผู้เข้าร่วม 309 ราย จากทั้งประเทศอเมริกาและอังกฤษ พบว่าเด็กที่มารดาได้รับยา valproate ขณะตั้งครรภ์จะมีระดับสติปัญญา (IQ) ต่ำกว่าเด็กที่มารดาได้รับยากันชักชนิดอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการประเมินทั้งที่อายุ 3 และ 6 ปี นอกจากนี้พบว่าขนาดของยา valproate มีความสัมพันธ์กับระดับสติปัญญาของเด็กที่มารดาได้รับยา valproate ในขนาดน้อยกว่า 800 มิลลิกรัมต่อวันจะมีระดับสติปัญญาไม่ต่างจากเด็กที่มารดาได้รับยากันชักชนิดอื่น แต่ต้องได้รับการศึกษาพิเศษเพิ่มขึ้นเนื่องจากมีปัญหาด้านการพูด นอกจากนี้การใช้ยา valproate ขณะตั้งครรภ์ยังมีความสัมพันธ์ต่อการเกิด autism spectrum disorder และ childhood autism โดยมีความเสี่ยงประมาณร้อยละ 4.4 (95% confidence interval (CI) ร้อยละ 2.6 ถึง ร้อยละ 7.5) และ ร้อยละ 2.5 (95% CI ร้อยละ 1.3 ถึงร้อยละ 4.8) ตามลำดับ

NEAD: Outcome at 6 years and dose-dependency

Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study

Kinford J, Meador, Gus A Baker, Nancy Browning, Morris J Cohen, Rebecca L Bromley, Jill Clayton-Smith, Laura A Kalayjian, Andres Kannur, Joyce D Liporace, Peter B Pennell, Michael Privitera, David W Loring for the NEAD Study Group*

Meador et al., Lancet Neurol 2013

Summary

Background Many women of childbearing potential take antiepileptic drugs, but the cognitive effects of fetal exposure are uncertain. We aimed to assess effects of commonly used antiepileptic drugs on cognitive outcomes in children up to 6 years of age.

Published Online
January 23, 2013
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70323-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70323-8)

	CBZ	LTG	PHT	VPA
Completers, n	61	74	40	49
Mean IQ (95% CI)	106 (103-109)	108 (105-111)	109 (105-113)	98 (95-102)

Dose	CBZ	LTG	PHT	VPA
Low	107	106	108	104
High	106	109	106	94

Median Dose

CBZ 800 mg
LTG 500 mg
PHT 400 mg
VPA 1000 mg

14

AMERICAN EPILEPSY SOCIETY 69TH ANNUAL MEETING

จากข้อมูลที่ได้กล่าวมาข้างต้น ทาง International League Against Epilepsy Commission on European Affairs (ILAE-CEA) และ European Academy of Neurology จึงนำเสนอแนวทางการใช้ยา valproate สำหรับรักษาโรคลมชักในเด็กหญิงและหญิงวัยเจริญพันธุ์ โดยมีสาระสำคัญ ดังนี้

- ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา valproate ในเด็กหญิงและหญิงวัยเจริญพันธุ์
- สิ่งสำคัญที่สุด คือการให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยอย่างครบถ้วนและทำการตัดสินใจเลือกการรักษาร่วมกันระหว่างแพทย์และผู้ป่วย

ข้อแนะนำทั่วไป

- ผู้ป่วยหญิงที่ได้รับยา valproate ควรได้รับข้อมูลเกี่ยวกับโอกาสที่จะเกิด malformation จากยาและข้อจำกัดของการตรวจคัดกรองก่อนคลอด (prenatal screening) ซึ่งไม่สามารถระบุถึงความผิดปกติของทารกที่อาจเกิดขึ้นได้
- ไม่ควรใช้ยา valproate รักษาภาวะ focal epilepsy ควรพิจารณาหยุดหรือเปลี่ยนเป็นยาอื่นในหญิงวัยเจริญพันธุ์ ที่วางแผนจะตั้งครรภ์
- หากจำเป็นต้องใช้ยา valproate ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ควรใช้ในขนาดที่ต่ำที่สุดที่ได้ผลในการรักษา ถ้าเป็นไปได้ไม่ควรเกิน 500-600 มิลลิกรัมต่อวัน
- หญิงวัยเจริญพันธุ์ที่ได้รับยา valproate ควรใช้วิธีคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพ

ข้อแนะนำสำหรับผู้ป่วยหญิงที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยโรคลมชัก (Newly diagnosed epilepsy)

- ควรเลือกใช้ยา valproate และยาทางเลือกอื่นๆ ในการรักษา generalized epilepsies (เช่น JME, JAE) เพราะยา valproate ได้ผลการรักษาดีกว่ายาอื่นและควรใช้ยา valproate ในผู้ป่วยหญิงที่ได้รับข้อมูลความเสี่ยงอย่างครบถ้วนแล้ว ตัดสินใจเลือกใช้นี้และไม่วางแผนที่จะตั้งครรภ์
- อาจพิจารณาใช้ยา valproate ในเด็กหญิงที่ป่วยเป็นโรคลมชักบางชนิดที่มีโอกาสหายขาดสูงและสามารถหยุดยากันชักได้ก่อนเข้าวัยรุ่น
- อาจพิจารณาใช้ยา valproate ในกรณีที่ไม่มีโรคลมชักหรือความพิการร่วมที่รุนแรงและมีโอกาสตั้งครรภ์ต่ำมาก

ข้อแนะนำสำหรับผู้ป่วยหญิงที่ได้รับยา valproate ที่ไม่วางแผนจะตั้งครรภ์

- ในกรณีที่หายจากโรคลมชักแล้วสามารถพิจารณาหยุดยาได้ถ้าผู้ป่วยสามารถรับโอกาสในการเกิดโรคซ้ำได้
- ถ้าไม่สามารถควบคุมอาการชักได้หรือมีผลข้างเคียงจากยา valproate ควรพิจารณาเปลี่ยนยา
- สามารถใช้ยา valproate ต่อไปได้ในโรค Genetic Generalized epilepsy หากหลังจากให้ปรึกษาแนะนำแล้ว ทั้งแพทย์และผู้ป่วยเห็นพ้องต้องกันว่าผลดีจากการใช้ยาต่อมากกว่าผลเสียของการหยุดหรือเปลี่ยนยา
- สามารถใช้ยา valproate ต่อไปได้ ถ้ายา valproate สามารถควบคุมชักได้ดี ขณะที่ยาทางเลือกอื่นไม่ได้ผลในการรักษาและไม่สามารถรับความเสี่ยงของการหยุดยาได้
- ผู้ป่วยที่ต้องการกินยา valproate ต่อ และสามารถรับความเสี่ยงของการลดขนาดยาได้ (ขนาดยาที่เหมาะสมไม่เกิน 500-600 มิลลิกรัมต่อวัน)

ข้อแนะนำสำหรับผู้ป่วยหญิงที่ได้รับยา valproate ที่วางแผนจะตั้งครรภ์

- การประเมินและเปลี่ยนแปลงการรักษาควรทำอย่างระมัดระวัง
- ในกรณีของ focal epilepsy ควรพิจารณาหยุดยา valproate หรือเปลี่ยนเป็นยาอื่นเสมอ
- การเปลี่ยนแปลงการรักษาควรเสร็จสิ้นก่อนที่จะเริ่มตั้งครรภ์ ขนาดยา valproate ที่ได้รับก่อนจะเริ่มตั้งครรภ์ควรต่ำที่สุดเท่าที่จะควบคุมการชักได้
- ในกรณีที่หายจากโรคลมชักแล้ว สามารถพิจารณาหยุดยาได้ ถ้าผู้ป่วยสามารถรับโอกาสในการเกิดโรคซ้ำได้
- พิจารณาเปลี่ยนยา valproate เป็นยาทางเลือกอื่น ในกรณีที่ไม่ตอบสนองหรือหยุดยาไปแล้ว
- สามารถใช้ยา valproate ต่อไปได้ ถ้าควบคุมชักได้ดีในขนาดยาต่ำๆ (ไม่เกิน 500-600 มิลลิกรัมต่อวัน) และผู้ป่วยไม่สามารถรับความเสี่ยงของการหยุดหรือเปลี่ยนยาได้

ข้อแนะนำสำหรับผู้ป่วยหญิงที่ได้รับยา valproate ขณะตั้งครรภ์

- โดยทั่วไปแนะนำให้ใช้ยา valproate ต่อไปเมื่อทราบว่าตั้งครรภ์แล้ว
- ไม่แนะนำให้เปลี่ยนเป็นยาอื่นในกรณีที่ผู้ป่วยสามารถควบคุมชักได้ดีแล้ว
- การหยุดยา valproate ควรทำก็ต่อเมื่อผู้ป่วยสามารถรับความเสี่ยงของการหยุดยาได้และการใช้ยา valproate ไม่จำเป็นสำหรับการควบคุมอาการชัก
- การลดขนาดยา valproate ควรทำก็ต่อเมื่อผู้ป่วยสามารถรับความเสี่ยงได้และไม่จำเป็นต้องใช้ยาขนาดสูงในการควบคุมชัก

ผลกระทบต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยในเวชปฏิบัติ

- คำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยา valproate ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ ทำให้แพทย์ต้องพิจารณาถึงความเสี่ยงต่อการเกิด teratogenic effects ตั้งแต่ก่อนจะเริ่มให้การรักษา และต้องมีการประเมินผู้ป่วยเป็นระยะๆ อย่างสม่ำเสมอ
- การเลือกแนวทางในการรักษาโรค โดยพิจารณาและอภิปรายถึงผลดีและผลเสียของทางเลือกในการรักษาต่างๆ และอาศัยการตัดสินใจร่วมกันระหว่างแพทย์และผู้ป่วย

Topic III: Cannabis Update

บรรยายโดย **Kelly Knupp, M.D.** / USA

Endocannabinoid System

เป็นระบบทางสรีรวิทยาที่พบได้ทั่วร่างกายทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย ซึ่งระบบนี้มีบทบาทที่หลากหลายทั้งด้านการรับรู้ความรู้สึกต่างๆ การเคลื่อนไหว การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันและการอักเสบ

องค์ประกอบที่สำคัญของ endocannabinoid system ได้แก่ cannabinoid receptors และสาร endocannabinoids

Cannabinoid receptors: เป็น G-protein coupled receptor ที่พบมากที่สุดและแบ่งเป็น 2 ชนิด คือ

1. Cannabinoid receptor type 1 (CB1R) พบกระจายอยู่ในระบบประสาทส่วนกลาง ส่วนใหญ่อยู่ที่บริเวณ hippocampus, association cortices, basal ganglia, cerebellum, dorsal root ganglion และเส้นประสาทส่วนปลาย (peripheral nerves) มีบทบาทต่อการควบคุมการกินอาหาร ความอิม ความเจ็บปวด ความจำ การติดยา และการเคลื่อนไหว
2. Cannabinoid receptor type 2 (CB2R) พบมากที่เนื้อเยื่อน้ำเหลือง ตับอ่อน ลำไส้ และ retina แต่พบได้น้อยในระบบประสาทส่วนกลาง มีบทบาทต่อการควบคุมการอักเสบ cytokines ในระบบภูมิคุ้มกัน

Endocannabinoids (endogenous cannabinoids): Endocannabinoids คือ สารที่ร่างกายสร้างขึ้นและสามารถจับกับ cannabinoid receptors ซึ่งสารในกลุ่ม endocannabinoids ที่สำคัญใน ร่างกาย ได้แก่ anandamide (arachidonyl ethanolamide; AEA) และ 2-arachidonoylglycerol (2-AG)

คุณสมบัติที่สำคัญของ Endocannabinoids

- Endocannabinoids จะถูกสร้างและหลั่งออกจากเซลล์ประสาท (neurons) บริเวณ postsynaptic จากการกระตุ้นโดย membrane depolarization หรือการเพิ่มขึ้นของ intracellular Ca^{++}
- Endocannabinoids ที่หลั่งออกมาจาก postsynaptic จะแพร่ย้อนกลับ (retrograde) ไปจับและออกฤทธิ์ที่ CB1R บริเวณ presynaptic
- การออกฤทธิ์ของสารกลุ่มนี้ ทำให้เกิดการเปิดของ K^+ channels การปิดของ Ca^{++} channels ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ adenyl cyclase และกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ kinase ทำให้มีผลยับยั้งการหลั่งของสารสื่อประสาท (neurotransmitters) จาก presynaptic
- หลังจากออกฤทธิ์แล้ว endocannabinoids จะถูกเก็บกลับเข้าสู่เซลล์ หรือถูกทำลายอย่างรวดเร็วด้วยเอนไซม์ fatty acid amide hydrolase (FAAH) ซึ่งจะทำให้ endocannabinoid signaling สิ้นสุดลง
- เนื่องจากการสร้าง การออกฤทธิ์ และการทำลายของสารกลุ่มนี้เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว จึงเป็นข้อสันนิษฐานว่า สารกลุ่มนี้ทำหน้าที่เป็น neuromodulators
- ความรุนแรงของการออกฤทธิ์ขึ้นกับปริมาณของสาร endocannabinoids
- นอกจากนี้ สาร Endocannabinoids ยังออกฤทธิ์ที่ inactivation inhibitors ซึ่งมีผลทำให้เพิ่ม neurotransmission เฉพาะบริเวณ active synapses จึงทำให้ผลข้างเคียงลดลง

การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการนำกัญชา (cannabis) มาใช้ในทางการแพทย์ ได้รับความสนใจเพิ่มขึ้นอย่างมาก ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา มีบทความเกี่ยวกับ cannabidiol (CBD) ซึ่งเป็น non-psychoactive cannabinoids ที่พบมากที่สุด ในกัญชามากกว่า 1,000 บทความ ในช่วงปีค.ศ. 2014-2015 ก็มีรายงานการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการใช้กัญชาในทางการแพทย์ในโรคลมชักเพิ่มมากขึ้นเช่นเดียวกัน

ข้อมูลที่มีอยู่ในขณะนี้พบว่าสารในกลุ่ม cannabinoids เพียงบางชนิดที่จะออกฤทธิ์ผ่าน endocannabinoid system ซึ่งจากสารในกลุ่ม cannabinoids จากพืชกว่า 100 ชนิดมีเพียง 3 ชนิดเท่านั้นที่สามารถจับกับ CB1R และ CB2R ซึ่งสารเหล่านั้น ได้แก่

Δ^9 -THC (tetrahydrocannabinol) เป็นสารหลักของ psychoactive component มีฤทธิ์ partial agonist ต่อ CB1R และ CB2R

CBN (cannabinol) มีฤทธิ์ agonist แต่น้อยกว่า Δ^9 -THC ประมาณ 50 เท่า

THCV (tetrahydrocannabivarin) มีฤทธิ์ neutral antagonist ต่อ CB1R และ มีฤทธิ์ partial agonist ต่อ CB2R

Preclinical studies

จากงานวิจัย preclinical studies หลายการศึกษา พบว่าผลของสาร cannabinoids ต่อภาวะชักในสัตว์ทดลอง ยังไม่แน่นอน มีทั้งสามารถยับยั้งการชัก ไม่มีผลใดๆ ต่อการชัก หรือกระทั่งทำให้ชักง่ายขึ้น อย่างไรก็ตามข้อมูลส่วนใหญ่มีแนวโน้มสนับสนุนว่าสารกลุ่มนี้มี anti-epileptic effects

Summary Of Preclinical Evidence

- Large preclinical evidence base asserting mixed effects on seizures in animal models

Compound	Species	Number of discrete conditions/models/designs	Dose	Anticonvulsant	No effect	Proconvulsant
THC	6	31	0.25-200 mg/kg	61%	29%	10%*
CBD	2	21	1-400 mg/kg	81%	19%	0%
Other plant cannabinoids	2	7	N/A	100%	0%	0%
CB1 receptor agonists	2	55	N/A	73%	18%	2% (7% mixed effect)
CB1 receptor antagonists	2	9	N/A	9%**	61%**	30%**

*Includes non-seizure studies where convulsions were reported.
**% values rounded up.

Whalley (2014) Cannabis and Seizures American Herbal Pharmacopeia

AMERICAN EPILEPSY SOCIETY 69TH ANNUAL MEETING

กลไกของ cannabidiol (CBD) ที่ทำให้มี anti-epileptic effects ยังไม่ทราบแน่ชัด เนื่องจากมีข้อจำกัดหลายประการ แม้ว่า CBD จะมี molecular targets ที่มีรายงานตีพิมพ์แล้วถึง 65 ชนิด แต่ส่วนใหญ่ต้องมีขนาดสูงมากถึงจะสามารถแสดงให้เห็นผลของ anti-epileptic effects ได้ ซึ่งบางครั้งผลยังขึ้นกับลักษณะเนื้อเยื่อและการกระตุ้นด้วย นอกจากนี้การศึกษาทั้งหมดเป็นการศึกษาในหลอดทดลอง จึงไม่สามารถสรุปว่าจะเชื่อมโยงกับสิ่งที่เกิดขึ้นจริงในสัตว์หรือมนุษย์

การศึกษาวิจัยที่น่าสนใจเกี่ยวกับกลไกในการยับยั้งการชักผ่าน endocannabinoid system อาทิ

Vilela LR, et al. พบว่า URB597 สามารถป้องกัน cocaine induced seizures ได้ โดยทำให้ระยะก่อนจะชักนานขึ้น และเวลาชักสั้นลง โดย URB597 จะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ FAAH ที่มีหน้าที่ทำลาย anandamide รวมทั้งป้องกัน cFos expression และการตายของเซลล์ใน hippocampus ซึ่งเป็นผลจากโคเคน

Fezza F, et al. ใช้สาร kainic acid กระตุ้นให้สัตว์ทดลองเกิดการชัก พบว่าระดับ AEA เพิ่มขึ้นในกลุ่มอายุน้อย แต่ลดลงในกลุ่มอายุมาก ขณะที่ระดับ 2-AG จะลดลงในกลุ่มอายุน้อยและเพิ่มขึ้นในกลุ่มอายุมาก ซึ่งเป็นครั้งแรกที่แสดงให้เห็นว่าจำนวน CR1B, CR2B และ FAAH ใน hippocampus จะเปลี่ยนแปลงไปตามอายุ นอกจากนี้พบว่าระดับ endocannabinoids ที่เพิ่มขึ้นจะช่วยป้องกันการชักได้

การศึกษาวิจัยในมนุษย์ ตัวอย่างการศึกษาวิจัย เช่น

Hussain SA, et al. ทำการศึกษาโดยใช้แบบสอบถามออนไลน์เพื่อสำรวจประสิทธิผลของ CBD-enriched cannabis preparations ในการรักษาโรคลมชัก โดยสอบถามผู้ปกครองของผู้ป่วยเด็กจำนวน 117 ราย ซึ่งในจำนวนนี้ 53 รายเป็น infantile spasm (IS) หรือ Lennox-Gastaut syndrome (LGS) มีอายุเฉลี่ย 6 ปี ซึ่งผลการศึกษาพบว่าร้อยละ 85 รายงานว่ามีความถี่ของการชักลดลง ผู้ปกครองร้อยละ 14 รายงานว่าไม่มีอาการชักเลย ผลข้างเคียงพบได้ไม่บ่อย ยกเว้นการเพิ่มความอยากอาหารที่พบถึงร้อยละ 30 นอกจากนี้ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อยา ผู้ปกครองส่วนใหญ่รายงานว่า การนอนหลับ ความตื่นตัว และอารมณ์ของผู้ป่วยดีขึ้นในช่วงที่ได้รับ CBD

การศึกษาโดย Press CA, et al. ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ retrospective study เพื่อทราบถึงประสิทธิผลของ oral cannabis extracts (OCEs) ในผู้ป่วยโรคลมชักจำนวน 75 ราย อายุเฉลี่ยประมาณ 7 ปี พบว่าผู้ป่วยจำนวน 1 ใน 3 ที่มีจำนวนครั้งของการชักลดลงประมาณร้อยละ 50 มี 2 รายที่ไม่มีการชักเลย แต่ผู้ป่วยร้อยละ 15 (11 ราย) ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ผลข้างเคียงพบได้ร้อยละ 44 โดยพบว่า มีอาการชักเพิ่มขึ้น (ร้อยละ 13), อ่อนเพลีย (ร้อยละ 12) และอาการของระบบทางเดินอาหาร (ร้อยละ 11) สำหรับประโยชน์ในด้านอื่นๆ ได้แก่ พฤติกรรมกับความตื่นตัวดีขึ้น (ร้อยละ 25) มีทักษะทางด้านภาษาและร่างกายพัฒนาขึ้น (ร้อยละ 11)

Greffrey AL, et al. ศึกษาเกี่ยวกับปฏิกริยาระหว่างยาของ CBD กับ clobazam ในผู้ป่วย 13 ราย พบว่าระดับของ clobazam เพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ยร้อยละ 60 (95% confidence interval (CI) ร้อยละ -2 ถึง 91) ระดับของ N-desmethyloclobazam (nCLB) เพิ่มขึ้น 5 เท่า (ร้อยละ 500; 95% CI ร้อยละ 90 ถึง 610) ทำให้มีผู้ป่วยถึง 10 ราย จากทั้งหมดที่ต้องลดขนาดยา clobazam เพราะเกิดผลข้างเคียง

การศึกษาโดย Devinski O, et al. เพื่อทราบถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของ Epidiolex (purified CBD) เป็นการศึกษา prospective observational study ในผู้ป่วยเด็กและ young adults ที่มีโรคลมชักชนิด treatment-resistant epilepsies (TRE) จำนวน 261 ราย อายุเฉลี่ย 11.8 ปี พบว่าหลังการรักษาด้วยยา Epidiolex มีอัตราตอบสนองโดยรวมร้อยละ 45.1 โดยถ้าเป็นผู้ป่วย Dravet syndrome และ LGS จะมีอัตราการตอบสนองร้อยละ 62.7 และ 71.1 ตามลำดับ ร้อยละ 9 ของผู้ป่วยไม่มีอาการชักอีก ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ หลับมากขึ้น (ร้อยละ 23), ท้องเสีย (ร้อยละ 11), อ่อนเพลีย (ร้อยละ 17), เบื่ออาหาร (ร้อยละ 17), ชัก (ร้อยละ 17) และอาเจียน (ร้อยละ 10) สำหรับผลข้างเคียงจากยาที่รุนแรงพบในผู้ป่วย 16 ราย ได้แก่ ค่าทำงานตับเปลี่ยนแปลง (4 ราย), status epilepticus (4 ราย), ท้องเสีย (4 ราย), น้ำหนักลด (3 ราย) และ thrombocytopenia (1 ราย)

การศึกษาที่กำลังดำเนินการอยู่ในขณะนี้

- Epidiolex study กำลังมีการศึกษาแบบ multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III trial เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของ Epidiolex ในผู้ป่วยเด็กและ young adults ที่มีโรคลมชัก Dravet syndrome และ LGS ซึ่งมีผู้เข้าร่วมวิจัยประมาณ 150 ราย
- Phase III studies สำหรับ Tuberous Sclerosis
- Cannabidiol (CBDV) ซึ่งเป็น homolog ของ CBD กำลังเริ่มมีการศึกษา
- การศึกษา systematic CBD ในโรคลมชัก

สรุป : กว่า 30 ปีที่มีการศึกษาเกี่ยวกับ endocannabinoid system ทำให้องค์ความรู้เรื่องนี้พัฒนาไปมาก และทำให้ระบบนี้เป็นเป้าหมายในการพัฒนายาและการรักษาใหม่ๆ ซึ่งการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกเกี่ยวกับยาใหม่ที่มีผลต่อ endocannabinoid system ก็เริ่มมีมากขึ้นกว่าแต่ก่อน อย่างไรก็ตามยังอยู่ในระยะเริ่มต้นเท่านั้นต้องการข้อมูลการศึกษาสนับสนุนอีกมาก

Topic IV: When Should Genetic Testing Be Performed in Epilepsy Patients?

บรรยายโดย **Annapurna Poduri, M.D., M.P.H.** / Harvard Medical School

การตรวจทางพันธุกรรมที่มีต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยในเวชปฏิบัติ ซึ่งแบ่งเป็น 2 ส่วนหลักๆ คือ

1. ผลต่อการวินิจฉัย

1.1 ใช้ในการพยากรณ์โรคและตรวจคัดกรองในผู้ที่ยังไม่มีความผิดปกติทางระบบประสาท

1.2 ทำให้วินิจฉัยโรคได้แน่ชัดขึ้น ผู้ป่วยไม่ต้องได้รับการตรวจที่ไม่จำเป็น หรือติดตามเป็นเวลานานโดยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัย (diagnostic odyssey) อีกต่อไป

2. ผลต่อการรักษา อาจทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการรักษาโรคลมชักในอนาคต

2.1 ถึงแม้จำนวนของยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคลมชักยังค้นพบไม่มากนัก แต่มียีนที่เกี่ยวข้องกับการรักษาแบบเฉพาะเจาะจง (specific treatment) เพิ่มขึ้น

2.2 การวินิจฉัยทางพันธุกรรม (genetic diagnosis) อาจมีผลต่อการพิจารณาตัดสินใจ เลือกการรักษาระหว่างการผ่าตัดรักษาโรคลมชักกับการรักษาด้วยการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง

วิทยาการได้กล่าวถึงหลักฐานทางการวิจัยที่แสดงให้เห็นถึงผลของพันธุกรรมต่อโรคลมชักในแต่ละกลุ่มประชากร อาทิ

- การศึกษาในฝาแฝด พบว่า monozygotic twin มีโอกาสพบลมชักทั้งคู่มากกว่าใน dizygotic twin
- การศึกษาในครอบครัว โอกาสเสี่ยงที่จะเป็นโรคลมชักในพี่น้องท้องเดียวกัน มีมากกว่าสมาชิกคนอื่นๆในครอบครัว เช่น บิดา-มารดา หรือญาติห่างๆ โดยโอกาสที่จะเกิด generalized epilepsy พบได้ประมาณร้อยละ 10 ส่วน focal epilepsy พบได้ประมาณร้อยละ 5
- การศึกษาในสัตว์ทดลอง โดยใช้ animal models of epilepsy
- การศึกษาด้วยวิธี phenotypic และ genetic studies ในครอบครัวที่มีการถ่ายทอดกลุ่มอาการลมชักทางพันธุกรรม เช่น GEFS+ เมื่อทำการศึกษาผู้ป่วยเหล่านี้ด้วยวิธีทางพันธุศาสตร์ เช่น linkage analysis และ positional cloning ทำให้ค้นพบยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคได้

วิวัฒนาการและการค้นพบ Epilepsy Genetics

ระหว่างปี ค.ศ. 1995-2001 เป็นยุคของการศึกษา Channelopathy มีการตรวจพบยีนที่เกี่ยวข้องหลายชนิดเช่น ยีน CHNRA4, SCN1B, SCN1A และ GABRB2 แต่หลังจากนั้นกลับเป็นยุคมืด (Dark Ages) ของการศึกษาด้าน Epilepsy Genetics กล่าวคือ มีการศึกษามากกว่า 100 การศึกษาแต่ผลการศึกษาเหล่านั้นไม่เป็นที่ประจักษ์หรือไม่สามารถนำมาใช้ได้ จนกระทั่งปี ค.ศ. 2009 มีการตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิด microdeletion การศึกษาวิจัยด้านนี้จึงพัฒนาต่ออย่างเนื่อง จนกระทั่งในปี ค.ศ. 2011 เริ่มมีการตรวจ “NGS bubble” (Next Generation Sequencing Epilepsy/Seizure Panel) ทำให้สามารถตรวจยีนได้หลายร้อยชนิดเช่นในปัจจุบัน

วิทยาการได้ยกตัวอย่างการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของพันธุกรรมชนิด Copy number variation (CNV) ได้เข้ามามีบทบาทในโรคลมชักที่ไม่ทราบสาเหตุเพิ่มขึ้น รายงานการศึกษาในปีค.ศ. 2010 โดย Heinzen et al., Mefford et al และ de Koevl et al. พบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 1,234 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Idiopathic Generalized Epilepsy (IGE) มีความผิดปกติแบบ microdeletion ประมาณร้อยละ 2 ซึ่งส่วนใหญ่พบบนโครโมโซม 15q11.2 และ 16p13.1 ขณะที่ผู้ป่วยจำนวน 517 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น IGE หรือ focal epilepsy พบ deletion ประมาณร้อยละ 3 บนโครโมโซม 15q11.2, 15q13.3 และ 16p13.1 นอกจากนี้ในผู้ป่วยจำนวน 3,812 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชักมีจำนวน 23 รายที่มีโครโมโซม 16p13.1 deletion (ขนาดใหญ่กว่า 100 kb)

ลักษณะการกลายพันธุ์ที่พบในโรคลมชักมีความซับซ้อน สามารถแบ่งเป็นกลุ่มใหญ่ๆได้ 3 ประเภทคือ

1. Inherited mutation: Autosomal dominant (heterozygous), Autosomal Recessive (homozygous, compound heterozygous)
2. de novo mutations: Heterozygous
3. de novo post zygotic mutations: Heterozygous (typical mosaic)

1. ผู้ป่วยประเภทใดที่ควรได้รับการตรวจทางพันธุกรรม?

1.1. ผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นโรคลมชักที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (Inherited Epilepsy) เช่น เด็กหญิงอายุ 14 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Juvenile Myoclonic Epilepsy และมีประวัติครอบครัวมารดาเป็น Generalized Epilepsy, พี่สาวของมารดาเป็น Febrile seizure

1.2. ผู้ป่วยที่มีภาวะของกลุ่มอาการที่สัมพันธ์กับ de novo mutations เช่น เด็กชายอายุ 6 เดือนมีอาการชักแบบพว (Infantile spasm) EEG เป็น hypsarrhythmia และตรวจไม่พบความผิดปกติของ MRI

2. การตรวจทางพันธุกรรมจะทำให้ผลลัพธ์ทางคลินิกเปลี่ยนแปลงหรือไม่?

2.1. ด้านการวินิจฉัย ทำให้ได้การวินิจฉัยที่แน่ชัดและบ่งบอกพยากรณ์โรคได้

กรณีเด็กหญิงวัย 14 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Juvenile Myoclonic Epilepsy และมีประวัติครอบครัว หากตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับภาวะที่ชักไม่รุนแรง ทำให้สามารถสร้างความมั่นใจให้กับครอบครัวผู้ป่วยได้ว่าพยากรณ์โรคดี

กรณีเด็กชายวัย 6 เดือน หากได้รับการตรวจและพบว่าการกลายพันธุ์ใน “Epilepsy gene” การตรวจหาความผิดปกติทาง metabolism เช่น Lumbar puncture และการส่งตรวจอื่นๆ อาจไม่จำเป็นต้องตรวจต่อ

2.2. ด้านการรักษา

หากตรวจพบ specific gene ที่มีการรักษาที่จำเพาะเจาะจง (specific treatment) สามารถเลือกใช้การรักษาที่เหมาะสมและหลีกเลี่ยงการรักษาที่ไม่เหมาะสมได้

การพัฒนาในด้าน pharmacogenomic testing (เช่น HLA, Cytochrome และอื่นๆ) ในอนาคต จะทำให้สามารถวางแผนการรักษาและใช้ยาได้อย่างเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย (precision medicine) มากขึ้น

โดยสรุปผู้ป่วยที่ควรได้รับการตรวจทางพันธุกรรม (genetic testing)

1. ต้องการการวินิจฉัยที่แน่ชัด โดยเฉพาะในกลุ่ม “Epilepsy Plus” เช่น มีภาวะ Dysmorphic features, Intellectual disability/likely ID (Infantile spasm และ อื่นๆ) หรือ Autism

2. การตรวจนั้นมีส่วนต่อการรักษา โดยเฉพาะในกลุ่ม: Refractory epilepsy อาทิ

- Early onset epileptic encephalopathy
- Early onset absence (อายุ < 4ปี)
- Familial focal epilepsy

การวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการรักษา เช่น

ขณะนี้เริ่มมีการพิจารณาการรักษาที่ยีนบางตัวแต่ยังเป็นเพียงการวิจัยเท่านั้น ทั้งนี้ต้องการการยืนยันถึงผลกระทบต่อ การกลายพันธุ์ เช่น

ความผิดปกติที่พบ	ข้อแนะนำ
SCN1A	โดยทั่วไประวังหรือหลีกเลี่ยงการใช้ Lamotrigine และ Phenytoin
SCN2A	ต้องให้ยา Phenytoin ขนาดสูง
SLC2A1	Ketogenic diet
ALDH7A1	Pyridoxine
PNPO	Pyridoxine-5-phosphate

ขณะนี้เริ่มมีการพิจารณาการรักษาที่ยีนบางตัวแต่ยังเป็นเพียงการวิจัยเท่านั้น ทั้งนี้ต้องการการยืนยันถึงผลกระทบต่อ การกลายพันธุ์ เช่น

ความผิดปกติที่พบ	ข้อแนะนำ
KCNQ2	พิจารณา ezogabine
KCNT1	พิจารณา quinidine
GRIN2A	พิจารณา memantine
Tuberous sclerosis (TSC)	พิจารณา everolimus
Other mTOR-related epilepsy	everolimus?

3. ควรส่งตรวจทางพันธุกรรมเมื่อไร และควรเลือกใช้การตรวจใด?

3.1 ผู้ป่วยที่มีลักษณะของกลุ่มอาการทางคลินิกแบบจำเพาะเจาะจงและกลุ่มอาการดังกล่าวสัมพันธ์กับความผิดปกติของยีนเพียง 1 ยีน เช่น

กลุ่มอาการ	การตรวจที่แนะนำ
Down Syndrome	Karyotype for trisomy 21
Dravet syndrome	SCN1A sequencing, deletion, duplication
Rett syndrome	MECP2 sequencing, deletion, duplication

3.2 ผู้ป่วยที่มีลักษณะของกลุ่มอาการทางคลินิกที่สัมพันธ์กับความผิดปกติของยีนหลายชนิด

3.2.1 สาเหตุที่สามารถรักษาได้มีจำนวนน้อยแต่กำลังมีการพัฒนาเพิ่มขึ้น

3.2.2 การวินิจฉัยทางพันธุกรรม (genetic diagnosis) อาจมีผลต่อการพิจารณาการตัดสินใจ เลือกรักษา ระหว่างการผ่าตัดรักษาโรคลมชักกับการรักษาด้วยการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง

วิธีการตรวจทางพันธุกรรม มีหลากหลายวิธี ได้แก่

- Chromosomal microarray analysis (CMA)
- Single gene testing (seq/del/dup)
- Panel testing (epilepsy panel autism panel) การตรวจนี้ทั้งหมดเป็นการทำ sequencing มีเพียงบางส่วนที่ใช้วิธี deletion/duplication
- Whole exome sequencing (WES)

ข้อแนะนำในการส่งตรวจ กรณีที่มีอาการแสดงแบบเฉพาะเจาะจงกับกลุ่มอาการจำเพาะโรค

กลุ่มอาการ	การตรวจที่แนะนำ
Dravet syndrome	SCN1A seq/del/dup
Angelman Syndrome	CMA>>>ถ้าผล negative, UBE3A sequencing ต่อ อาจเลือกใช้ Epilepsy panel for Angelman-like genes>>>ถ้ายัง negative แนะนำทำ WES ต่อ
Early onset absence	SLC2A1, possible CSF glucose
Epilepsy 'plus' หรือ Refractory epilepsy esp. early onset	CMA และ epilepsy panel ถ้า negative ใช้ WES ต่อ

ถ้าการตรวจทั้งหมดยังไม่ทราบผล แนะนำให้เลือกเข้าร่วมวิจัยในโครงการต่างๆ อาทิ Registry based on syndrome features, Individual research studies, Rare epileptic Network หรือ Epilepsy Genetics Initiative (CURE, NINDS) ซึ่งจะช่วยให้มีโอกาสได้รับการตรวจใหม่ๆที่พัฒนาขึ้นมา

American Epilepsy Society 2015

เรียบเรียงโดย พญ.ณัฐรจี วัชรธนดิฐกุล

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ศึกษาต่อเพิ่มเติม Children's National Medical Center Washington DC

Epilepsy therapy symposium: What You Need to Know to Get Your Patients into the 65% Group!

บรรยายโดย **Jerry J. Shih, Emilio Perucca, Patrick Kwan, Jasiane La Joie, Christopher Skidmore,
Andrew Cole, Cynthia Harden**

โรคลมชักมีผู้ป่วยทั้งหมดประมาณ 50 ล้านคนทั่วโลก (1) จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่และไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยากันชักมาก่อนจำนวน 470 คน พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 65 % สามารถคุมชักได้ด้วยยากันชัก โดยร้อยละ 47% ของผู้ป่วยทั้งหมดตอบสนองต่อยากันชักตัวแรก ในขณะที่ร้อยละ 14 สามารถคุมชักได้ด้วยยากันชักตัวที่สอง และร้อยละ 3 สามารถคุมชักด้วยยากันชักตัวที่สาม หรือยากันชักที่ใช้ร่วมกันตั้งแต่สองชนิด อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 35 ที่ไม่ตอบสนองต่อยากันชักซึ่งมักเป็นผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนผลข้างเคียงจากยาได้ ทำให้ไม่สามารถปรับยาได้หรือต้องหยุดยาไปในที่สุด (2)

Treatment Strategies for Newly Diagnosed Epilepsy

การเลือกยากันชักในผู้ป่วยโรคลมชักรายใหม่ มีสิ่งที่ควรพิจารณา คือ

1. When should treatment be started?

ตามคำจำกัดความของ ILAE 2014 (3) โรคลมชักหมายถึง unprovoked seizure สองครั้งที่ห่างกัน 24 ชั่วโมง หรือ unprovoked seizure หนึ่งครั้งที่มีความเสี่ยงการเกิดการชักซ้ำ > 60% หรือในรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น epilepsy syndrome การเริ่มการรักษาโรคลมชักหลังการชักครั้งแรกหรือครั้งที่สองไม่เปลี่ยนแปลงผลสำเร็จของการรักษา (4)

2. Which drug?

ในการพิจารณาเลือกยากันชัก มีสิ่งที่ควรคำนึงถึง ได้แก่ spectrum of efficacy (ยากันชักที่เหมาะสมกับอาการชัก หรือ epilepsy syndrome) ดังตารางที่ 1 , Magnitude of efficacy, ผลข้างเคียงจากยา รวมทั้ง teratogenicity, ผลต่อ co-morbidity, drug-interaction, ease of use และราคา

ตารางที่ 1 : Efficacy Spectrum of Available AEDs (5)

Most seizures types/syndromes	Focal seizures and epilepsies*	Absence only
Valproic acid	Carbamazepine	Ethosuximide
Benzodiazepines	Phenytoin	
Phenobarbital*	Oxcarbazepine	
Primidone*	Pregabalin	
Levetiracetam	Gabapentin	
Lamotrigine*	Lacosamide	
Topiramate	Eslicarbazepine acetate	
Zonisamide	Tiagabine	
Rufinamide	Perampanel	
Felbamate	Vigabatrin	
	Retigabine	

*Some of these AEDs may also protect against primarily generalized tonic-clonic seizures. Most can exacerbate myoclonic/absence seizures. Vigabatrin is effective in infantile spasm.

*Phenobarbital and primidone are not effective against absences. Lamotrigine may aggravate severe myoclonic epilepsy of infancy.

จากการศึกษาแบบ double-blind เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยากันชักกลุ่มเก่าสี่ชนิด (carbamazepine, primidone, phenobarbital และ phenytoin) ในการรักษา partial และ secondarily generalized tonic clonic seizure แนะนำให้เลือกใช้ carbamazepine (CBZ) และ phenytoin (PHT) เป็นยากันชักตัวแรก โดย CBZ สามารถคุมชักชนิด partial onset ได้มากกว่าเมื่อเทียบกับ primidone และ phenobarbital (PB) ($P < 0.03$) (6) ยากันชักกลุ่มใหม่ไม่ได้มีประสิทธิภาพมากกว่ายากันชักกลุ่มเก่าในการรักษาชักชนิด partial onset (7) ดังตารางแสดง

Table 4. Summary of studies and level of evidence for each seizure type and epilepsy syndrome				
Seizure type or epilepsy syndrome	Class I studies	Class II studies	Class III studies	Level of efficacy and effectiveness evidence (in alphabetical order)
Adults with partial-onset seizures	4	I	34	Level A: CBZ, LEV, PHT, ZNS Level B: VPA Level C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB Level D: CZP, PRM
Children with partial-onset seizures	I	0	19	Level A: OXC Level B: None Level C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA, VGB Level D: CLB, CZP, LTG, ZNS
Elderly adults with partial-onset seizures	I	I	3	Level A: GBP, LTG Level B: None Level C: CBZ Level D: TPM, VPA
Adults with generalized onset tonic-clonic seizures	0	0	27	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA Level D: GBP, LEV, VGB
Children with generalized-onset tonic-clonic seizures	0	0	14	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA Level D: OXC
Children with absence seizures	I	0	7	Level A: ESM, VPA Level B: None Level C: LTG Level D: None
Benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS)	0	0	3	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, VPA Level D: GBP, LEV, OXC, STM
Juvenile myoclonic epilepsy (JME)	0	0	I	Level A: None Level B: None Level C: None Level D: TPM, VPA

สรุปผลการวิจัยด้านประสิทธิภาพของยา (SANAD study, Randomized control trial) พบว่า (8-11)

- carbamazepine, phenytoin, oxcarbazepine, lamotrigine, levetiracetam และ zonisamide มีประสิทธิภาพทัดเทียมกันในการรักษา focal epilepsy รายใหม่
- การรักษา childhood absence epilepsy แนะนำให้ใช้ ethosuximide
- valproic acid คุมชักชนิด generalized epilepsy ได้ดี แต่ควรคำนึงถึง teratogenic effect

อย่างไรก็ตามในการเลือกใช้ยากันชักในผู้ป่วยรายใหม่ นอกจากประสิทธิภาพของยาแล้วยังมีปัจจัยที่ควรคำนึงถึงอีกได้แก่

- Genotype และ history of adverse drug reaction เช่น ควรระวังในการใช้ carbamazepine ในกลุ่ม HLA-B and HLA-A รวมทั้งการใช้ยาในกลุ่ม aromatic ที่อาจมีอาการแพ้ยาข้ามกลุ่มในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้
- เพศและอายุเป็นปัจจัยที่มีผลต่อผลข้างเคียงจากยา
- Comorbidities
- Co-medications เช่น ยาบางชนิดที่เป็น enzyme inducer อาจไปลดหรือเพิ่มระดับยาชนิดอื่นๆได้

3. Which dose? ในการเลือกใช้ขนาดยากันชักควรคำนึงถึง

- Titration rate การเพิ่มขนาดยาที่เร็วสามารถไปถึง therapeutic action ได้เร็วแต่ก็เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อผลข้างเคียงของยาเช่นกัน
- Target dose การเพิ่มขนาดยาอย่างรวดเร็วอาจทำให้ใช้ขนาดยาที่สูงเกินกว่าความจำเป็น
- Highest tolerated dose ในผู้ป่วยบางรายอาจมีความจำเป็นต้องใช้ยาในขนาดที่สูงกว่าปกติแต่ควรมีการวัดระดับยาเพื่อป้องกันการเกิดผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์จากยา

Kwan และคณะ (12) ศึกษาผลของยากันชักตัวแรกในผู้ป่วยโรคลมชักรายใหม่พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 47 สามารถคุมชักได้ด้วยยากันชักตัวแรก โดยส่วนใหญ่ (>90%) ของผู้ป่วยใช้ยากันชักขนาดปานกลาง (Carbamazepine $\leq$ 800 mg/day, Valproic acid $\leq$ 1,500 mg/day, Lamotrigine $\leq$ 300 mg/day) โดยที่ผู้ป่วยที่คุมชักไม่ได้คือผู้ป่วยที่ทนผลข้างเคียงของยาไม่ได้ ซึ่งมักเป็นขนาดต่ำกว่าขนาดที่ใช้ในผู้ป่วยที่สามารถคุมชักได้ ทำให้ต้องหยุดยาไป โดย CBZ มีการเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่าทำให้ต้องเปลี่ยนยาเมื่อเทียบกับยากันชักชนิดอื่น (CBZ 27% vs VPA 13% vs LTG 10%) ดังนั้นการเลือกใช้ยากันชักควรพิจารณาถึง tolerability ด้วย การใช้ขนาดยาระดับต่ำและขนาดปานกลางช่วยลดการเกิดผลข้างเคียงจากยาได้ (adverse reaction) (13)

When the drug failure is not a drug failure?

ตามคำจำกัดความของ ILAE drug resistant epilepsy หมายถึง ผู้ป่วยที่คุมชักไม่ได้หลังจากได้ใช้ยากันชัก 2 ชนิด ในขนาดและการเลือกใช้ยากันชักที่เหมาะสม ไม่ว่าจะเป็น monotherapy หรือ polytherapy (14) โดยก่อนที่จะวินิจฉัยผู้ป่วยว่าเป็น drug resistance epilepsy ควรพิจารณาถึงปัจจัยต่างๆ ที่ทำให้การรักษาไม่ได้ผล ได้แก่ (15, 16)

- Wrong diagnosis เช่น ไม่ใช่อาการชักแต่เป็น syncope หรือ non-epileptic seizures
- Wrong drug เช่น อาจเลือกยาไม่เหมาะสมต่อชนิดของชัก
- Wrong dose เช่น ขนาดยาที่ต่ำเกินไป หรือการใช้ยากู้กับยาที่ลดระดับยากันชัก
- Lifestyle issues ทำให้ poor compliance

Uncontrolled epilepsy นั้นไม่ได้หมายถึง drug resistant epilepsy จากการศึกษารายงานของ Hao และคณะ (17) ผู้ป่วยรายใหม่บางส่วนที่ไม่สามารถประเมินผลการรักษาได้ สาเหตุที่พบบ่อยคือล้มเหลวหลังจากการใช้ยากันชักเพียงชนิดเดียว (39%), poor compliance (34%), ได้รับผลข้างเคียงจากยาที่ขนาดต่ำ (29%) หรือ inadequate dose (29%)

กล่าวโดยสรุป ผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ร้อยละ 60-65 สามารถคุมชักได้ด้วยยากันชัก ผู้ป่วยส่วนที่เหลือ ควรพิจารณาถึงปัจจัยต่างๆ ที่ทำให้การรักษาไม่ได้ผลก่อนที่จะวินิจฉัยว่าเป็น drug resistant epilepsy เนื่องจากผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ไม่สามารถคุมชักได้ในตอนแรก เมื่อได้ปรับยากันชักให้อยู่ในขนาดที่เหมาะสม จะทำให้คุมชักได้ในที่สุด โดยที่การเพิ่มขนาดยา อาจมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการเปลี่ยนยา หรือการเพิ่มยากันชักอีกชนิด สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น drug resistant epilepsy ควรพิจารณาการรักษาด้วยวิธีอื่น (15)

หลังจากล้มเหลวกับการรักษาด้วยยากันชักแบบ monotherapy ควรพิจารณาการรักษาด้วย polytherapy หลักการเลือกยาที่จะมาใช้ร่วมด้วยกันนั้น ควรเลือกใช้ยากันชักที่เพิ่มประสิทธิภาพของยาเมื่อใช้ร่วมกันโดยเกิดผลข้างเคียงจากยา หรือ drug interaction น้อยที่สุด

Can polytherapy be rational?

จากการศึกษาของ Stephen และคณะ (18) ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยยากันชักแบบ polytherapy (n=322) ผู้ป่วยร้อยละ 86 สามารถคุมชักด้วยยากันชักสองชนิด ร้อยละ 13 สามารถคุมชักด้วยยากันชักสามชนิดและเพียงร้อยละ 1 เท่านั้นที่สามารถคุมชักได้ด้วยยาสี่ชนิด ในขณะที่จากการศึกษาของ Pelota (19) แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วย refractory localization related patients (n=193) มีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10 เท่านั้นที่สามารถคุมชักได้ด้วยยากันชักสามชนิด ในขณะที่ไม่มีผู้ป่วยรายไหนที่คุมชักได้ด้วยยากันชักสี่ชนิด และผลข้างเคียงจากยาเพิ่มขึ้นตามจำนวนยากันชักที่ใช้

การใช้ยากันชักร่วมกันมีประโยชน์ในการเพิ่มประสิทธิภาพของยา และลดโอกาสการเกิด toxicity จากการใช้ยาชนิดเดียวในขนาดสูง หลักการในการเลือกใช้ยาควรเลือกยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างกัน (20)

ตัวอย่างยากันชักที่มีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยาชนิดอื่น เช่น

- VPA และ Lamotrigine เมื่อใช้ร่วมกันสามารถคุมชักได้มากขึ้น ทั้งใน partial และ tonic clonic seizures (21)
- Clobazam เป็น add on therapy ใน Lennox Gastaut syndrome (LGS) ลด drop seizure เมื่อเทียบกับ placebo โดยสามารถลด drop seizure ได้ 68.3% (ที่ขนาด 1 mg/kg/day) (22)
- จาก Cochrane review (Randomized control trial) ทั้ง lamotrigine, felbamate และ topiramate มีประโยชน์ใน LGS ในการใช้เป็น adjunctive therapy โดยลด atonic seizures ได้ ส่วน GTC ลดลงเฉพาะ lamotrigine และ felbamate (23)

นอกจากนี้ polytherapy อาจหมายถึงการรักษาด้วยวิธีอื่นร่วมกัน เช่น diet therapy ร่วมกับ vagus nerve stimulation ซึ่งสามารถลดอาการชักลงได้มากกว่าครึ่งหนึ่งในผู้ป่วยร้อยละ 70 หลังการติดตามผล 3 เดือน (24)

Update on Nonpharmacologic Treatments

1. Diet Therapy

สามารถลดอาการชักได้ครึ่งหนึ่งในผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 (25) โดยสามารถเลือกใช้เป็น Ketogenic diet , modified Atkins diet หรือ low glycemic index diet ซึ่งจะต่างกันที่สัดส่วนของไขมัน คาร์โบไฮเดรต และโปรตีนที่รับประทาน (26)

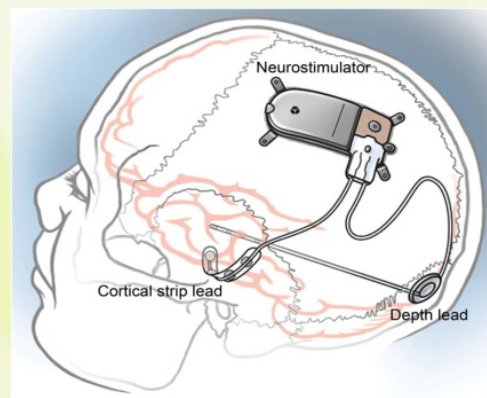
2. Neurostimulation

Vagus nerve stimulator (VNS)

ทางบริษัท Cyberonics ได้ออกเครื่องรุ่นใหม่ Aspire SR ซึ่งเพิ่ม option auto-stimulation จากข้อมูลที่ว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 82 จะมีอัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้นในระหว่างที่เกิดอาการชัก เครื่องรุ่นใหม่นี้จะปล่อยกระแสไฟฟ้ากระตุ้นเมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจจาก baseline (20-70%) โดยจะมีการบันทึก baseline อัตราการเต้นของหัวใจไว้ก่อน ปัจจุบันจากข้อมูลการศึกษาของบริษัท cyberonics จากผู้ป่วยทั้งสิ้น 51 ราย พบว่า Aspire SR มีความปลอดภัยเทียบเท่ากับเครื่องรุ่นเดิม และสามารถ detect การเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจได้ตามเป้าหมาย ซึ่งอาจจะนำไปสู่ผลการรักษาที่ดีกว่า

Responsive Neurostimulator (RNS)

เป็นอีกทางเลือกสำหรับ medical refractory focal epilepsy ที่มี foci ไม่เกิน 2 ตำแหน่ง จากการติดตามผลการรักษา (open-labeled study) จากผู้ป่วยทั้งสิ้น 191 ราย พบว่า ลดอาการชักได้ร้อยละ 60 ที่ปีที่สาม ร้อยละ 66 ที่ปีที่หก โดย responder rate อยู่ที่ร้อยละ 58 ที่ปีที่สาม และร้อยละ 59 ที่ปีที่หก ผลข้างเคียงที่พบได้แก่ intracranial hemorrhage ร้อยละ 4.7, implant site infection ร้อยละ 9.4 และเสียชีวิตร้อยละ 4.3 (suicide 2 ราย, status epilepticus 1 ราย, lymphoma 1 ราย และ SUDEP 7 ราย) (27)



Deep Brain Stimulator Anterior Nucleus of the thalamus (DBS)

ใช้ในการรักษา refractory focal epilepsy เช่นเดียวกัน โดยจากข้อมูลในปัจจุบัน SANTE study (n=110) ในช่วงสามเดือนแรกของการศึกษา (blinded phase) การใช้เครื่องกระตุ้นช่วยลดอัตราการเกิดชักได้ และเมื่อติดตามผลการรักษาในระยะยาวอาการชักลดลงร้อยละ 40 และร้อยละ 70 ในปีแรกและปีที่ 5 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยตอบสนองต่อการใช้เครื่องร้อยละ 43 ที่การติดตามที่หนึ่งปี และร้อยละ 68 ที่ห้าปี (28, 29)

เมื่อเปรียบเทียบการใช้ neurostimulator จากข้อมูลที่มีในปัจจุบัน ดังแสดงในตาราง (30)

Neurostimulation Comparison				
Study	Number of Patients (Number Active Group)	% Seizure Reduction, Blinded (95% confidence intervals)	% Responder Rate, Blinded	% Responder Rate, 1 year
VNS – E03	114 (54)	24.5 (14.1-34.9)	31	
VNS – E06	196 (94)	27.9 (21-34.8)	23.4	35
RNS	191 (97)	37.9 (27.7-46.7)	29	43
DBS	109 (54)	NR	NR	43

Fridley J. Neurosurg Focus. 2012

29

AMERICAN EPILEPSY SOCIETY 69TH ANNUAL MEETING

Disease Modifying Treatments for Epilepsy

การรักษาโรคลมชักในปัจจุบันมุ่งเน้นที่การคุมชักให้ได้ ผู้บรรยายได้กล่าวถึง disease modifying treatment หมายถึง การรักษาที่เปลี่ยนแปลง expression, severity, duration หรือ co-morbidities ของผู้ป่วยโรคลมชัก จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง (31) พบว่าการให้การรักษาหนู WAG/Rij ซึ่งเป็น model of human absence epilepsy ด้วย ethosuximide ตั้งแต่ก่อนเกิดอาการชัก ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อ expression ของ ion channel ลดการเกิดชักและ spike-waves แม้จะหยุดยาไปแล้ว ซึ่งเช่นเดียวกับหลักการในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักกลุ่ม epileptic encephalopathy ซึ่งการเริ่มการรักษาเร็ว การตอบสนองต่อการรักษา มีผลต่อ cognitive outcome ที่ดีกว่า (32) สำหรับการใช้ device ต่างๆ เช่น DBS ยังไม่มีหลักฐานว่าเป็น disease modifying treatment (33)

- ผู้ป่วยโรคลมชักประมาณร้อยละ 65 สามารถคุมชักได้ด้วยยากันชัก
- ในผู้ป่วย uncontrolled seizure ก่อนได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น pharmacoresistant epilepsy ควรหาสาเหตุที่ทำให้คุมชักไม่ได้ก่อนเช่น วินิจฉัยผิด เป็นอาการอื่นที่ไม่ใช่ชัก เลือกยากันชักไม่เหมาะสมกับชนิดของชัก ขนาดยาที่ใช้ไม่เพียงพอ หรือ การรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ เนื่องจากมีผู้ป่วย uncontrolled seizure ประมาณ 17% ที่คุมชักได้หลังจากได้รับการปรับขนาดยา หรือเพิ่มยากันชักอีกชนิดใช้ร่วมด้วย
- การเลือกใช้ยากันชักร่วมกัน (polytherapy) เป้าหมายเพื่อลดการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยากันชักชนิดเดียวในขนาดสูง โดยหลักการเลือกใช้ยากันชักควรเลือกยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกัน ช่วยเสริมฤทธิ์กันและมี drug interaction ต่อกันน้อย
- เมื่อการรักษาชักด้วยยากันชักไม่ได้ผล ควรพิจารณาการรักษาชักด้วยวิธีอื่นร่วมด้วย เช่น diet therapy และ neurostimulation

References

1. Brodie MJ, Shorvon SD, Canger R, Halasz P, Johannessen S, Thompson P, et al. Commission on European Affairs: appropriate standards of epilepsy care across Europe. *ILEA. Epilepsia*. 1997;38(11):1245-50.
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *The New England journal of medicine*. 2000;342(5):314-9.
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
4. Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *First Seizure Trial Group (FIRST Group). Neurology*. 1997;49(4):991-8.
5. Perucca E. An introduction to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 4:31-7.
6. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *The New England journal of medicine*. 1985;313(3):145-51.
7. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kalviainen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63.
8. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9566):1000-15.
9. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9566):1016-26.
10. Mohanraj R, Brodie MJ. Outcomes of newly diagnosed idiopathic generalized epilepsy syndromes in a non-pediatric setting. *Acta neurologica Scandinavica*. 2007;115(3):204-8.
11. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(9):790-9.
12. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia*. 2001;42(10):1255-60.
13. Perucca P, Jacoby A, Marson AG, Baker GA, Lane S, Benn EK, et al. Adverse antiepileptic drug effects in new-onset seizures: a case-control study. *Neurology*. 2011;76(3):273-9.
14. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.

15. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *The New England journal of medicine*. 2011;365(10):919-26.
16. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia*. 1998;39(1):5-17.
17. Hao X, Goldberg D, Kelly K, Stephen L, Kwan P, Brodie MJ. Uncontrolled epilepsy is not necessarily the same as drug-resistant epilepsy: differences between populations with newly diagnosed epilepsy and chronic epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2013;29(1):4-6.
18. Stephen LJ, Brodie MJ. Seizure freedom with more than one antiepileptic drug. *Seizure*. 2002;11(6):349-51.
19. Peltola J, Peltola M, Raitanen J, Keranen T, Kharazmi E, Auvinen A. Seizure-freedom with combination therapy in localization-related epilepsy. *Seizure*. 2008;17(3):276-80.
20. Bourgeois BF. Antiepileptic drug combinations and experimental background: the case of phenobarbital and phenytoin. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 1986;333(4):406-11.
21. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy research*. 1997;26(3):423-32.
22. Ng YT, Conry JA, Drummond R, Stolle J, Weinberg MA. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 2011;77(15):1473-81.
23. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst J-P, Feucht M, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *The Lancet Neurology*. 2009;8(1):82-93.
24. Kossoff EH, Pyzik PL, Rubenstein JE, Bergqvist AG, Buchhalter JR, Donner EJ, et al. Combined ketogenic diet and vagus nerve stimulation: rational polytherapy? *Epilepsia*. 2007;48(1):77-81.
25. Felton EA, Cervenka MC. Dietary therapy is the best option for refractory nonsurgical epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56(9):1325-9.
26. Kossoff EH, Cervenka MC, Henry BJ, Haney CA, Turner Z. A decade of the modified Atkins diet (2003-2013): Results, insights, and future directions. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2013;29(3):437-42.
27. Morrell MJ. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*. 2011;77(13):1295-304.
28. Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*. 2015;84(10):1017-25.
29. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(5):899-908.
30. Fridley J, Thomas JG, Navarro JC, Yoshor D. Brain stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurosurgical focus*. 2012;32(3):E13.
31. Blumenfeld H, Klein JP, Schridde U, Vestal M, Rice T, Khera DS, et al. Early treatment suppresses the development of spike-wave epilepsy in a rat model. *Epilepsia*. 2008;49(3):400-9.
32. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia*. 2010;51(10):2175-89.
33. Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Lima AdM. Seizure outcome after battery depletion in epileptic patients submitted to deep brain stimulation. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2015;18(6):439-41.

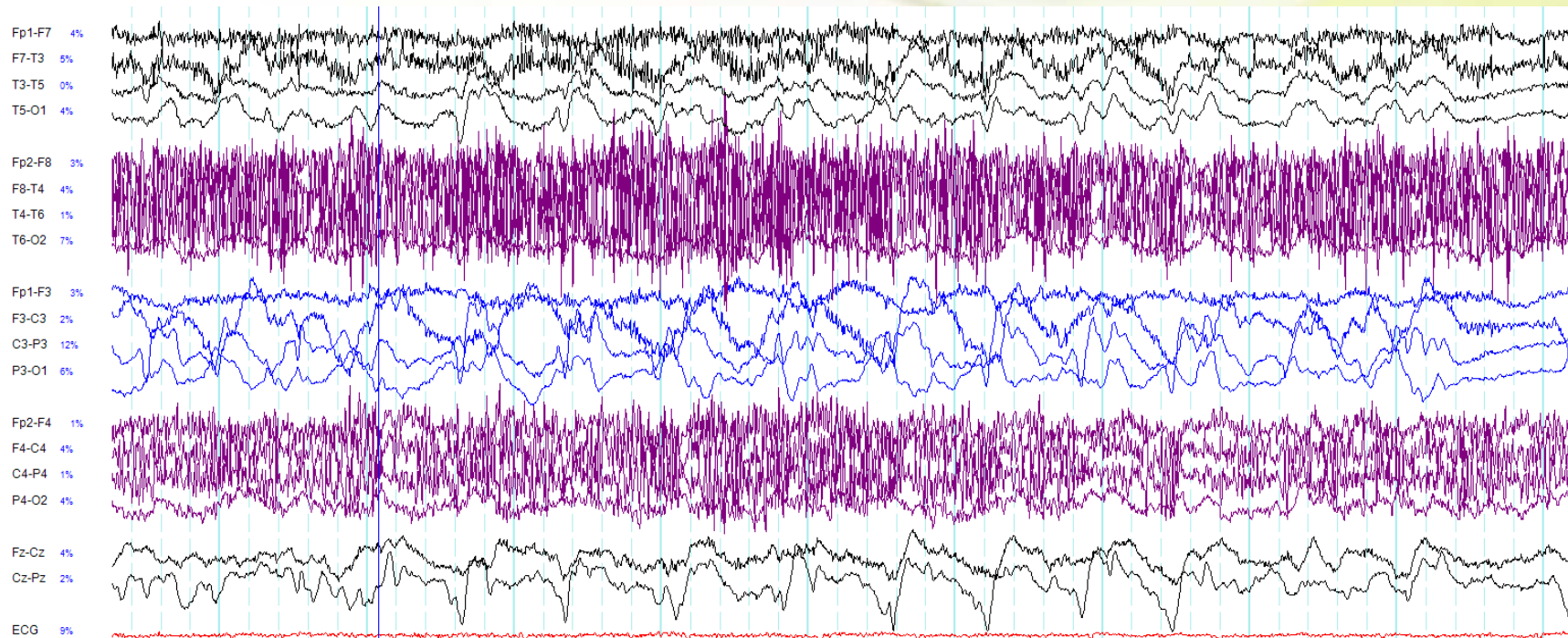
น.พ. อภิสิทธิ์ บุญเกิด

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ ร.พ. รามาธิบดี

ผู้ป่วยหญิงอายุ 92 ปี มาโรงพยาบาลด้วยอาการซึมลง และ มีอาการสับสนมา 1 วัน หลังจากนั้นผู้ป่วยถูกมารักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต แพทย์ได้ทำการสั่งทำการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง

QUIZ

โจทย์: บรรยายสิ่งผิดปกติที่พบ



เฉลย



ขั้นตอนแรกในการอ่าน EEG คือ

1. อายุผู้ป่วย

- ในผู้ป่วยรายนี้ อายุ 90 ปี ดังนั้น EEG background ควรจะมีความถี่มากกว่า 8 Hz ดังนั้นคนไข้รายนี้น่าจะมีภาวะ diffuse encephalopathy เนื่องจากมีความถี่ต่ำกว่า 8 Hz

2. ประเมิน EEG background ทั้ง frequency และ amplitude

ขั้นตอนถัดไปคือทำการวิเคราะห์ electrical fields ที่เกิดขึ้นและสรุปสิ่งที่พบบน EEG เพื่อที่จะนำไปใช้ร่วมกันกับการประเมินอาการทางคลินิกของผู้ป่วย

Frequency

- EEG ในผู้ป่วยรายนี้ พบว่า สมอทางด้านซ้ายมีความถี่ อยู่ในช่วง delta-theta ranges ปนกับ periodic sharply-contoured waved forms บริเวณ left posterior head regions (left centro-parieto-temporal electrodes)

ถ้าประเมินดูเฉพาะ 4 EEG channels บนสุด (Fp1-F7, F7-T3, T3-T5, T5-O1) จะพบว่าไม่มี phase reversal ดังนั้นใน bipolar montage หากไม่มี phase reversal จะพบว่า maximum negativity จะอยู่ที่ปลายสุดของสาย(chain) ซึ่งได้แก่ O1

ถ้าประเมินดูเฉพาะ EEG channels ที่ 9-12 (Fp1-F3, F3-C3, C3-P3, P3-O1) จะพบว่า มี phase reversal ที่ P3 ดังนั้นใน bipolar montage หากมี phase reversal เกิดขึ้น จะพบว่า maximum negativity จะอยู่ที่ electrode ที่เกิด phase reversal ซึ่งได้แก่ P3

ถ้าประเมินเฉพาะ EEG channels ที่ 17-18 (Fz-Cz, Cz-Pz) จะพบว่าไม่มี phase reversal เกิดขึ้น ดังนั้นถ้าเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง Fz, Cz, และ Pz จะพบว่า Cz มีความเป็น negativity มากกว่า Fz, Pz มีความเป็น negativity มากกว่า Cz, และ maximum negativity เกิดขึ้นที่ Pz

การนำข้อมูลจากการวิเคราะห์ electrical fields จาก EEG ทุก channels จะพบว่าสมองซีกซ้ายน่าจะมีผลผิดปกติมากกว่าสมองด้านขวา ส่วนใหญ่จะพบว่าสมองด้านที่มีความถี่น้อยกว่าจะเป็นด้านที่มีความผิดปกติโดยบริเวณที่มีความผิดปกติมากที่สุดน่าจะอยู่ในบริเวณ left posterior head regions คือ left parietal > left occipital > left temporal ตามลำดับ

ส่วนสมองด้านขวาประกอบด้วย excessive EMG artifacts โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณ right frontotemporal electrodes การประเมิน EEG activities ใน right hemisphere จึงไม่สามารถประเมิน EEG background ได้ชัดเจนหรือ ไม่สามารถทำได้ ซึ่งเป็นสิ่งที่พบได้บ่อยในการทำ EEG monitoring ในผู้ป่วยที่อยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต

เทคนิคอย่างหนึ่งที่ผู้เขียนใช้ ในกรณีที่พบ excessive artifacts คือ พยายามมองบริเวณของศีรษะ ซึ่งไม่ค่อยมี artifacts คือ para-central electrodes และ central electrodes ในกรณีผู้ป่วยรายนี้จะพบว่า right para-central electrodes มี rhythmic-theta delta waves ปนอยู่ใน right hemispheric EMG artifacts โดย diffuse slow waves ดังกล่าวมี electrical fields และ ไม่น่าจะใช้ artifacts

Amplitude

การประเมิน amplitude จะพบว่า left hemispheric amplitude ยังมีความสูงมากกว่า right hemispheric amplitude โดยความแตกต่างของ amplitude มีมากกว่า 50%

3. ประเมิน level of consciousness และ awake and sleep stage

ในผู้ป่วยรายนี้เป็น abnormal awake EEG และ มีภาวะ diffuse encephalopathy

Summary of EEG findings

1. Continuous slow, generalized and lateralized left cerebral hemisphere, maximum right parietal
2. Left hemispheric periodic lateralized epileptiform discharges(PLEDs), maximum left parietal

Brain CT shows acute ischemic stroke at left parieto-occipital lobe with chronic left middle cerebral artery infarction.



Lessons from my epileptic patients

วพ.รังสรรค์ ชัยเสวีกุล

โรงพยาบาลธนบุรี 2

Does a sharp wave mean an epilepsy?

Neurologists มักจะรับรู้และเชื่อต่อๆ กันมาว่า “ถ้าพบ sharp wave ในการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง นั้นหมายถึง epileptic activity แสดงว่าผู้ป่วยเป็นโรคลมชัก” ผู้เขียนเองก็เคยรับรู้และเชื่อเช่นนั้นมาก่อน จนกระทั่งได้ศึกษาต่อเพิ่มเติมทางด้าน electroencephalography (EEG) และ epilepsy และได้ practice ทางด้านนี้มาเป็นระยะเวลานานพอสมควร ได้พบ ได้เห็น มาตลอดสิบกว่าปีที่ผ่านมาว่า neurologists ส่วนใหญ่ก็ยังคงเชื่ออยู่เช่นเดิม ทั้งนี้ก็น่าจะเป็นด้วยความเข้าใจไม่ถ่องแท้แน่นอน ทั้งใน clinical neurology และ EEG จึงอยากจะเล่าประสบการณ์เรื่องนี้ที่อาจจะเปรียบได้เหมือนดังดาบสองคมเลยทีเดียว หากเราไม่รู้ไม่ถ่องแท้ในวิชาของเรา

เมื่อมีผู้ป่วยมาปรึกษาด้วยเรื่องวูบ เราก็มักจะ differential diagnosis อยู่ 2 โรคอันดับต้นๆ ได้แก่ syncope และ epilepsy ส่วนโรคหรือภาวะอื่นก็ยังคงพบได้อยู่ประปราย จะไม่ได้กล่าวถึงในที่นี้ แพทย์จึงมักส่งตรวจเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ EKG, EEG etc. เมื่อพบ sharp wave ใน EEG ผู้เขียนอยากให้ neurologist วิเคราะห์ให้แม่นยำว่า Does a sharp wave mean an epilepsy? ก่อนที่ระบุลงไปว่าผู้ป่วยเป็นโรคลมชัก เพราะอาจก่อให้เกิดปัญหาตามมาทั้งจากคำวินิจฉัยโรคและยากันชักที่ผู้ป่วยได้รับไป ผู้เขียนขอยกตัวอย่างที่เคยประสบมาด้วยตนเองเพื่อย้ำเตือนความละเอียดรอบคอบของแพทย์ผู้รักษา

เมื่อ 20 ปีก่อน ผู้เขียนเคยตรวจรักษาผู้ป่วยหญิง อายุ 15 ปี หมดสติตกบันไดปีละหนึ่งครั้งมาสามปีต่อเนื่อง ทุกครั้งเกิดอาการหลังตื่นนอนเช้าแล้วเดินลงบันไดลงมาชั้นล่าง ไม่มี warning symptoms หลังตกบันไดมีอาการง่วงๆ ชั่วครู่ ราว 3-5 นาทีก็เป็นที่ปกติ พกข้าวตามแขนขาและลำตัว ไม่มีบาดเจ็บรุนแรงใดๆ ประวัติคลอดปกติ พัฒนาการปกติ ผลการเรียนหนังสือระดับปานกลาง ไม่เคยมีบาดเจ็บศีรษะที่รุนแรง ไม่เคยมีอาการเกร็งกระตุกหรือเหม่อลอย ไม่เคยตรวจสุขภาพ ก่อนเกิดเหตุไม่ได้ใช้ยากระตุ้นสมองใดๆ ไม่ได้อดนอน ตรวจร่างกายปกติ normal CT scan of brain, EEG พบ intermittent sharp wave at left temporal lobe in awake period ผู้เขียนจึงให้การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น cryptogenic left temporal lobe epilepsy (สมัยนี้ localization-related epilepsy of unknown etiology) หลังจาก discuss กับมารดาของผู้ป่วยแล้ว มารดาตัดสินใจเลือก phenytoin และผู้เขียนก็ได้ย้ำเรื่อง drug rash แก่มารดาผู้ป่วยไว้ อีก 2 สัปดาห์ต่อมาผู้ป่วยเกิด Steven Johnsons' syndrome มารดาผู้ป่วยโกรธเคืองผู้เขียนมากและได้ร้องเรียนผู้อำนวยการให้ผู้เขียนรับผิดชอบให้ทั้งหมด แต่ด้วยหลักฐานการวินิจฉัยและการรักษาทั้งหมด ในที่สุดมารดาของผู้ป่วยก็เข้าใจผู้เขียนและถอนคำร้องเรียนไป ตัวอย่างนี้ sharp wave means epilepsy และช่วยจัดปัญหาการร้องเรียนไปได้ เหตุการณ์ครั้งนั้นได้เตือนใจผู้เขียนเสมอมาว่า การวินิจฉัยโรคลมชักนั้นต้องแม่นยำใน clinical neurology การ interpret EEG ก็ต้องแม่นยำและสอดคล้องไปกับ clinical findings และการเลือกใช้ยากันชักก็ควรต้องหารือกับผู้ป่วยและญาติจนเป็นที่เข้าใจก่อนเสมอ เมื่อเกิด complication ขึ้นก็สามารถชี้แจงและอธิบายทุกฝ่ายจนเป็นที่เข้าใจได้ ไม่เกิดการร้องเรียนหรือคดีความในภายหลัง

ในทางตรงกันข้ามผู้เขียนเคยได้รับการร้องขอ second opinion เรื่องการวินิจฉัยโรคลมชัก โดยมีทั้ง brain imaging และ EEG มาให้ review หลายครั้ง ผู้ป่วยและญาติมีความคลางแคลงใจว่าอาการของผู้ป่วยนั้นน่าจะเป็น syncope มากกว่าที่จะเป็น epilepsy ต้องการให้ผู้เขียนอธิบายให้ชัดเจนว่าเป็นอะไรกันแน่ บางรายประวัติอาการก็ชัดเจนมากอยู่แล้วว่าเป็น syncope แต่บางรายก็กำกวมว่าอาจจะเป็น seizure ก็ได้ ทุกรายนั้นตรวจร่างกายปกติ normal brain imaging และพบ sharp wave ทุกราย แต่เป็น sleep vertex sharp wave ซึ่งเป็น normal physiologic sharp wave แต่แพทย์ผู้ interpret EEG เข้าใจผิดคิดว่าเป็น epileptic sharp wave เมื่อผู้ป่วยทราบเช่นนั้น บ้างก็แสดงความดีใจ คลายทุกข์ที่ต้องหลงวิตกกังวลว่าตนเป็นโรคลมชัก บ้างก็แสดงความไม่พอใจ บางรายถึงขั้นโกรธว่าถ้าแพทย์ไม่มีความสามารถพอทำไมจึงกล้า interpret EEG ตัวอย่างนี้ sharp wave does not mean epilepsy และอาจนำพาปัญหาตามมาได้มากมาย ตลอดรวมทั้งการร้องเรียนทางการแพทย์ เหตุการณ์เหล่านี้เตือนให้ผู้เขียนคอยย้ำเตือน Neurology Residents ทุกรุ่น เมื่อครั้งผู้เขียนยังปฏิบัติงานฝึกอบรมอยู่ในคณะแพทยศาสตร์

Lessons from my epileptic patients ครั้งนี้ คือ ความสำคัญของ differential diagnosis, clinical problem solving และ competency ในการ interpret EEG

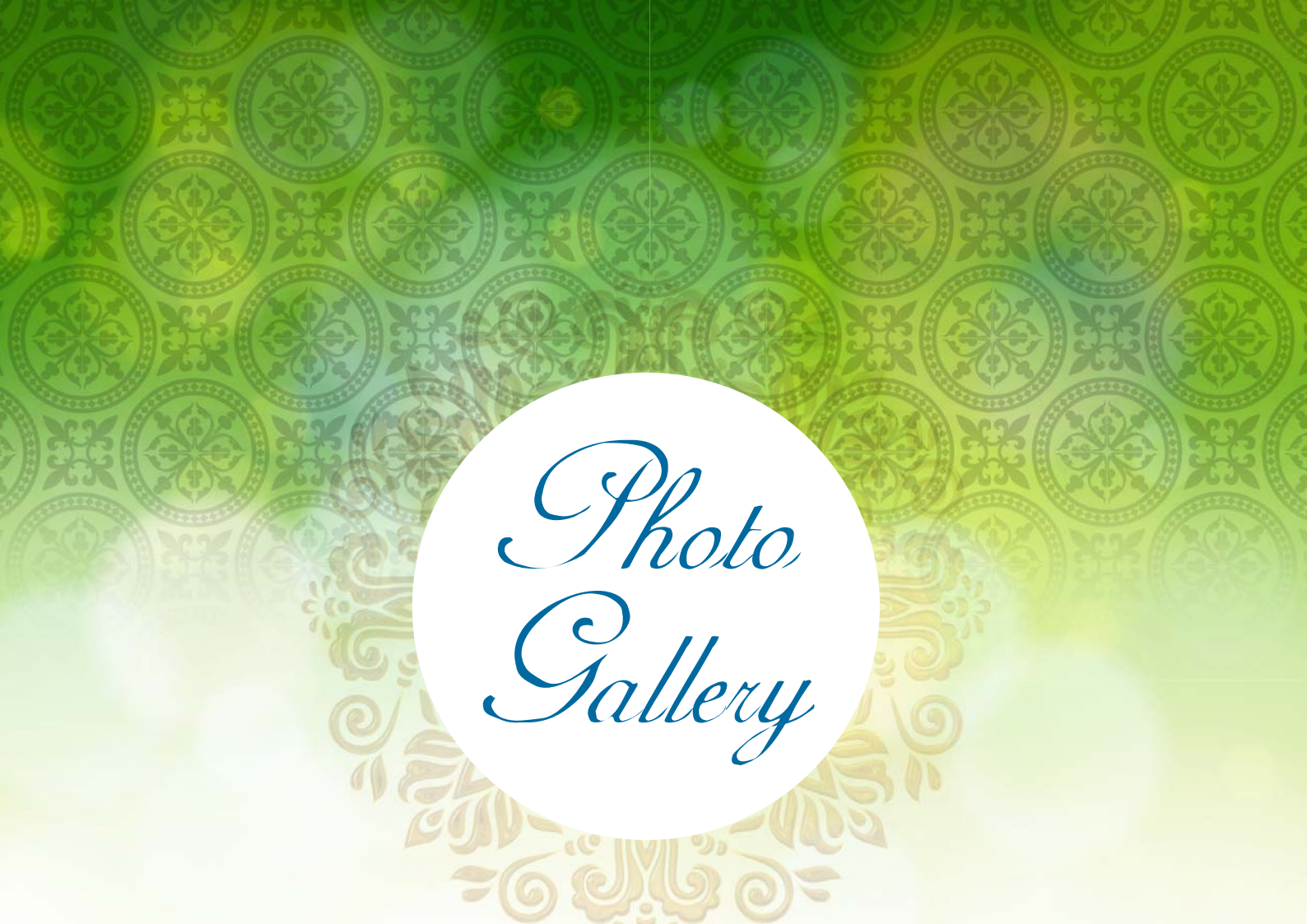


Photo Gallery

รูปภาพเนื่องในวัน International Epilepsy Day วันที่ 8 มีนาคม พ.ศ. 2559 มีหลายสถาบันทางการแพทย์ได้จัดรณรงค์ให้เห็นถึงความสำคัญของวันดังกล่าว โดยจัดบอร์ดความรู้ด้านวิชาการ การให้ความรู้ผ่านวิทยุท้องถิ่น สื่อสารมวลชน หรือจัดเสวนาถามตอบข้อข้องใจของประชาชน ในแต่ละโรงพยาบาล นอกจากนี้ในวันที่ 26 มีนาคม พ.ศ. 2559 ที่เป็นวัน Purple Day ซึ่งดั้งเดิมก็เป็นวันที่เหล่าผู้ป่วยโรคลมชัก พยายามรณรงค์ให้เห็นถึงความสำคัญและอยู่ร่วมกันในสังคมอย่างเข้าใจของผู้ป่วยโรคนี้ บางสถาบันทางการแพทย์ก็จัดเสวนาตอบคำถามและเล่นเกมส์สำหรับผู้ป่วยเช่นกัน ภาพที่ส่งมาจึงเป็นภาพจากสถาบันต่างๆ เพื่อให้เห็นถึงความร่วมใจในการทำกิจกรรมในหลายๆ สถาบัน



คณะแพทยศาสตร์ รามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่





คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์



สถาบันประสาท เชียงใหม่





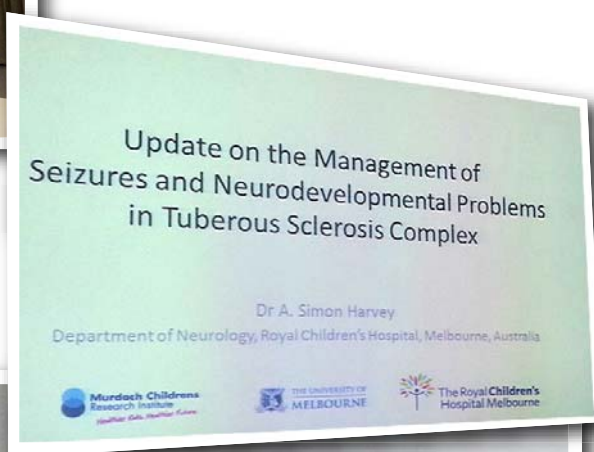
สถาบันประสาท กทม



สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

เนื่องในโอกาสที่ Prof A Simon Harvey เดินทางมาประเทศไทยและให้ความอนุเคราะห์มาให้ความรู้กับแพทย์ไทยเพิ่มเติม

- รูปภาพที่แสดงจึงเป็นบางส่วนจากงานประชุมในวันที่ 10 มีนาคม พ.ศ. 2559







สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย
ขอเชิญแพทย์และผู้สนใจเข้าร่วม

EEG Workshop

วันที่ 27 กรกฎาคม 2559
ห้องประชุมประสพ รัตนากร
สถาบันประสาทวิทยา

และ

การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 20

Theme "Epilepsy in Every Day Life"

วันที่ 28-29 กรกฎาคม 2559
โรงแรมเดอะสุโกศล
ถนนศรีอยุธยา กรุงเทพฯ





EEG Workshop

การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 20

“Epilepsy in Every Day Life”

EEG Workshop

ห้องประชุมประสพ รัตนกร สถาบันประสาทวิทยา

วันพุธที่ 27 กรกฎาคม 2559

08.00–08.30	Registration & opening remark ศ.นพ. อนันต์นิตย์ วิสุทธิพันธ์	11.30–12.15	Epileptiform abnormalities อ.พญ. ปาณิสรา สุดาจันทร์
08.30–09.00	Pre-test อ.พญ. กาญจนา อ้นวงศ์	12.15–13.30	Lunch
09.00–09.45	Normal awake & sleep EEG อ.พญ. ณรัชดา ทรัพย์อนันต์	13.30–14.15	Ictal EEG patterns in focal seizures อ.นพ. อภิสิทธิ์ บุญเกิด
09.45–10.30	Artifacts & normal variants อ.พญ. สุริดา เย็นจันทร์	14.15–15.00	Ictal EEG patterns in generalized seizures อ.พญ. ภริณี สุวรรณภักดี
10.30–10.45	Break	15.00–15.15	Break
10.45–11.30	Non-epileptiform abnormalities อ.พญ. สุดา จิรสกุลเดช	15.15–16.00	EEG patterns in status epilepticus & coma อ.นพ. ชูศักดิ์ ลิ้มทพย
		16.00–16.30	Post-test อ.พญ. กาญจนา อ้นวงศ์

การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 20

โรงแรมเดอะสุโกศล ถนนศรีอยุธยา กรุงเทพฯ

Annual Meeting Theme: Epilepsy in Every Day Life

วันพฤหัสบดีที่ 28 กรกฎาคม 2559

วันศุกร์ที่ 29 กรกฎาคม 2559

08.30-09.00	Epilepsy Care in Northern & Southern Districts: Learning from Obstacles อ.พญ. ศศิวิมล โฆษชวนนท์ รศ.นพ. คณิตพงษ์ ปราบพาล	08.15-08.30	Key message from 1st day อ.พญ. กมรพรรณ กัญญวงษ์
09.00-09.30	Epilepsy in systemic diseases (ENG) พ.ท.หญิง พาสินี สิทธินามสุวรรณ	08.30-09.15	Neuropsychological Aspect of Epilepsy อ.พญ. โสฬสพจน์ เหมรัชญโรจน์
09.30-10.30	Invited Professor Lecture: Behavior Problem and Epilepsy Professor William E. Rosenfeld	09.15-09.30	Epilepsy Highlights รศ.นพ. คณิตพงษ์ ปราบพาล
10.30-11.00	Break	09.30-10.00	Epilepsy Research Presentation Graduated epilepsy fellows (2016)
11.00-11.30	ประชุมคณะกรรมการสมาคมโรคลมชัก	10.00-10.45	Invited Professor Lecture: Not All Glitters is Gold: A Guide to the Critical Interpretation of Clinical Trials in Epilepsy Professor Emilio Perucca
11.30-13.00	Luncheon symposium: A New Lacosamide Monotherapy and Other Clinical Applications Professor William E. Rosenfeld	10.45-11.15	Break
13.00-13.30	How to Run Epilepsy Clinic รศ.นพ. สมศักดิ์ เทียมเก่า พว. สีนินาฏ พรานบุญ	11.15-11.45	Planning Stereo-EEG for Presurgical Evaluation พ.ท.พญ. ภริณี สุวรรณภักดี
13.30-14.00	Nursing role in Epilepsy Monitoring Unit พว. ราตรี ตาลเชื้อ พว. จันทรีเพ็ญ นพพรพรหม	11.45-13.15	Luncheon Symposium: ILAE President's Perspective on Global CAEs for People with Epilepsy Professor Emilio Perucca
14.00-14.15	Break	13.15-13.45	Updated Surgical Technique (Stereo-EEG) in Epilepsy Surgery อ.นพ. วีระเดช ศรีกิจวิไลกุล
14.15-15.15	Third Generation AEDs Review รศ.ดร.ภญ. จุฬามณี สุทธิสิริสังข์	14.00-14.15	Break
15.15-16.00	Interesting Case Discussion: Realistic Management in Critical Cases อ.นพ. อภิสิทธิ์ บุญเกิด อ.พญ. สุดา จิรสกุลเดช ผศ.นพ. ชัยยศ คงคศิริธรรม	14.15-15.30	Interesting Case Discussion: Realistic Management in Critical Cases อ.พญ. ปาณิสรา สุดาจันทร์ พ.ท.พญ. ภริณี สุวรรณภักดี อ.นพ. วีระเดช ศรีกิจวิไลกุล

ค่าลงทะเบียนสำหรับผู้ที่เข้าร่วมประชุม มีรายละเอียดดังนี้

แพทย์สมาชิก

- EEG Workshop 1,500 บาท
- Annual 3,000 บาท
- EEG Workshop + Annual 4,000 บาท

แพทย์ผู้สนใจ (ไม่ใช่สมาชิก)

- EEG Workshop 2,000 บาท
- Annual 3,500 บาท
- EEG Workshop + Annual 4,500 บาท

รณานัติสั่งจ่ายในนาม

“สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย”
“ปน. เพชรบุรีตัดใหม่ 10311”

เช็คสั่งจ่ายนาม

“สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย”

กรุณาแฟกซ์หลักฐานการชำระเงิน และใบลงทะเบียนมาที่

เลขานุการสมาคมโรคลมชักฯ

Fax: 02-716-6004 Tel: 02-716-5114

E-mail: Epilepsy09@gmail.com

สนับสนุนการประชุมโดย

บริษัท แกล็กโซสมิทไคลน์ (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัท เจนเซน ซีแอลจี จำกัด

บริษัท ซาโนฟี อเวนติส (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัท เอโซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด

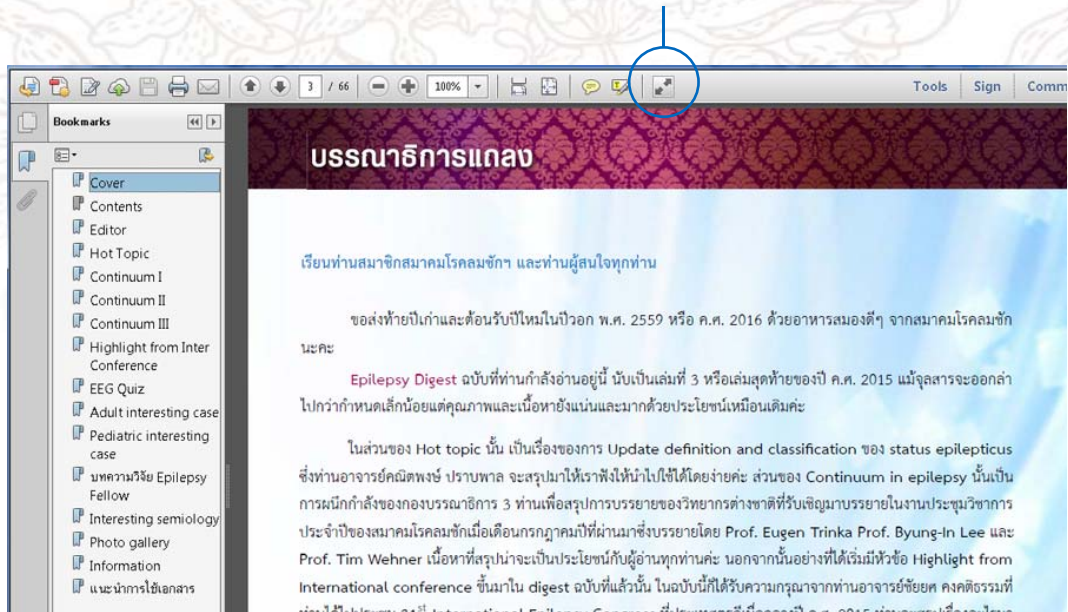
บริษัท แอ็บบอต ลาบอแรตอรีส จำกัด

บริษัท นอวาติส (ประเทศไทย) จำกัด



แนะนำเครื่องมือช่วยในการใช้เอกสาร

view file in read mode



แถบเครื่องมือ

กดปุ่ม home จะกลับสู่ mode เดิม

คลิกปุ่มนี้เพื่อใช้ bookmarks

