July-September, 2008

EPILEPSY DIGEST

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

CONTENTS

บรรณาธิการแถลง 1

Epilepsy Highlight:
- How could basic science influence your epilepsy clinical practices? 2
- Effects of antiepileptic drugs in cognitive function 2

Continuum:
- Current Epilepsy Therapy in Adults
- Epilepsy Guidelines: Can they always tell us what to do? 3

Special Articles: 8
- An evidence-based approach to the first seizure

Current Practices and Quizs.
ประจำฉบับ ก.ค.-ก.ย. 2551 9

เฉลย
Current Practices and Quizs.
ฉบับ เดือน เม.ย.-มิ.ย. 2551 10

FAQ 11

HEAD OFFICE

สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย
Epilepsy Society of Thailand

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

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

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

บรรณาธิการแถลง

Epilepsy Digest ฉบับนี้ มีเนื้อหาบทความที่น่าสนใจและหลากหลายจากความกรุณาของอาจารย์หลายๆท่าน ที่ร่วมกันสร้างสรรค์วารสารให้เป็นประโยชน์แก่ผู้อ่านตามวัตถุประสงค์หลักของวารสารฯ ในฉบับนี้ เรามีบทความใน Epilepsy Highlight ซึ่ง อ.กมรวรรณ ได้กรุณาสรุปการบรรยายของ Professor Gregory Holmes เรื่อง How could basic science influence your epilepsy clinical practices? และEffects of antiepileptic drugs in cognitive function ส่วน continuum ในฉบับนี้เป็นบทความพิเศษของ อ.สุธิดา ซึ่งช่วยสรุปการบรรยายของ Prof. Jacqueline A. French ในหัวข้อ Current Epilepsy Therapy in Adults และ Epilepsy Guidelines: Can they always tell us what to do? ซึ่ง Professor ทั้ง 2 ท่าน ได้มาให้การบรรยายในงานประชุมประจำปีของสมาคมที่เพิ่งผ่านไป นอกจากนี้อาจารย์คณิตพงษ์ ปราบพาล ซึ่งมาร่วมเป็นหนึ่งในคณะบรรณาธิการของเราได้กรุณาเขียนบทความ เรื่อง An evidence-based approach to the first seizure ได้อย่างมีประเด็น ส่วน FAQ และ Quiz ประจำฉบับนี้โดยอาจารย์รังสรรค์และอาจารย์อาภาศรี ก็มีเนื้อหาที่หลากหลายและรวมปัญหาที่พบบ่อยในการดูแลผู้ป่วยทั้งเด็กและผู้ใหญ่ให้เราได้อ่านกันเป็นประจำ

สำหรับการประชุมสมาคมฯประจำปีในปีนี้ จัดว่าได้รับความสำเร็จอย่างสูงทั้งเนื้อหา หัวข้อการบรรยายที่น่าสนใจ และมีความหลากหลายตลอดจนได้การตอบรับจากผู้เข้าประชุมอย่างมาก ทั้งในส่วนของ EEG Workshop และส่วนของ Annual Meeting ทำให้ทางสมาคมฯมีกำลังใจในการที่จะจัดการประชุมให้ดีเช่นนี้ในปีต่อๆไป

ท้ายที่สุดนี้ ทางคณะบรรณาธิการ ขอประชาสัมพันธ์การนำบทความใน *Epilepsy Digest* ลงใน Website ของทางสมาคมฯ โดยน่าจะสามารถเริ่มได้ในวารสารฉบับหน้า ซึ่งต้องขอขอบคุณอาจารย์กนกวรรณ แม่งานหลักในเรื่องWebsite ของสมาคมฯ มา ณ ที่นี้ ส่วนรายละเอียดต่างๆ จะได้มีการแจ้งในโอกาสต่อๆไป ในวารสารฉบับหน้านั้น มี Highlight คือการสรุปการประชุม European Epilepsy Congress ที่เบอร์ลิน ประเทศเยอรมันนี ที่เพิ่งผ่านไป โดยความตั้งใจเต็มที่ของคณาจารย์หลายๆท่าน กรุณาติดตามนะครับ

คณะบรรณาธิการ

EPILEPSY HIGHLIGHT:

How could basic science influence your epilepsy clinical practices? & Effects of antiepileptic drugs in cognitive function

(สรุปการบรรยายของ Professor Gregory Holmes ในการประชุมประจำปีสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย 2551)

พ.ญ. กมรวรรณ กตัญญูวงศ์

จากการประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย เมื่อวันที่ 24-25 กรกฎาคม 2551 ที่ผ่านมา ทางสมาคมฯได้รับเกียรติจากวิทยากรผู้เชี่ยวชาญจากต่างประเทศ คือ Professor Gregory Holmes จาก Dartmouth Medical School ได้มาบรรยายให้ความรู้กับแพทย์ไทย ถึง 2 เรื่องในหัวข้อ 1) How could basic science influence your epilepsy clinical practices? และ 2) Effects of antiepileptic drugs in cognitive function ซึ่งบทความต่อไปนี้เป็นการสรุปประเด็นสำคัญของการให้การบรรยายในครั้งนั้น

① How could basic science influence your epilepsy clinical practices?

อาการชักเกิดขึ้นเพราะความไม่สัมพันธ์กันระหว่าง cerebral excitation and inhibition การที่จะรักษาอาการชักนั้นนอกจากจะใช้ยากันชักแล้ว การเข้าใจกลไกการทำงานของสมองก็มีส่วนสำคัญ สมองที่ยังพัฒนาไม่เต็มที่ในเด็กเล็ก (immature/developing brain) จะมีความแตกต่างในบางแง่เมื่อเทียบกับสมองที่พัฒนาอย่างเต็มที่ในเด็กโตหรือผู้ใหญ่ (mature brain)

Professor Holmes ได้ยกตัวอย่างโรคลมชักที่เกิดในทารกโรคหนึ่ง คือ benign familial neonatal convulsion (BFNC) โรคนี้มีการถ่ายทอดแบบ autosomal dominant ทารกมักเริ่มชักที่อายุประมาณ 2-4 วันและอาการชักนั้นจะหายไปเมื่ออายุได้ประมาณ 2-15 สัปดาห์ ทารกที่ชักจะมีอาการเกร็ง กระตุกหรือมีอาการเคลื่อนไหวซ้ำๆ (motor automatism)ได้ ในระหว่างที่ไม่มีอาการชักทุกอย่างจะเป็นปกติ เมื่อทารกโตขึ้นอาจจะมีการกลับมาชักซ้ำได้ ถึง 16% ในโรค BFNC นี้จะมีความผิดปกติที่ chromosome 20q13.3 และ 8q24 ซึ่งความผิดปกตินี้จะเกี่ยวข้องกับ potassium channel การวินิจฉัยโรค BFNC จะง่ายขึ้นถ้าได้ประวัติของอาการชักของคนในครอบครัว ไม่ว่าจะเป็นพ่อ แม่ หรือพี่น้องของผู้ป่วย ซึ่งบุคคลต่างๆเหล่านี้จะมีลักษณะของอาการชักและช่วงอายุที่เริ่มชักเหมือนกันกับในผู้ป่วย

โรคลมชักนั้นยังสัมพันธ์กับ ion channel การทำความเข้าใจเกี่ยวกับพื้นฐาน basic science เหล่านี้นำมาสู่การพัฒนาการรักษาโรคลมชักได้ตรงจุดมากขึ้น พยาธิสรีรวิทยาของการชักในเด็กเล็กดังที่กล่าวแล้วว่า มีความแตกต่างกันกับพยาธิสรีรวิทยาของการชักที่พบในผู้ใหญ่ ตัวอย่างเช่น GABAergic system จะพัฒนาขึ้นมาก่อน glutamatergic system และใน immature brain GABA system ที่เกิดขึ้นมานั้น แทนที่จะเป็น inhibitory GABA ดังเช่นที่พบใน mature brain แต่กลับเป็น excitatory GABA สาเหตุที่ในระยะแรก GABA มีคุณสมบัติของ excitation ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของสารคลอไรด์ (Cl^-) ใน mature brain Cl^- จะพบอยู่นอกเซล (extracellular space) แต่ใน immature brain Cl^- จะอยู่ในเซลประสาท (intracellular space) ในภาวะปกติของ mature brain เมื่อมี GABA ไปจับกับ GABA receptor ที่ postsynaptic terminal Cl^- จะต้องมีการ influx เข้าเซลซึ่งจะทำให้เกิด hyperpolarizes ของ postsynaptic neuron เกิดเป็น inhibitory postsynaptic potential (IPSP) หากแต่ในเด็กเล็ก หรือ immature brain Cl^- นั้นกลับจะมีการ efflux ออกนอกเซลซึ่งจะทำให้ membrane potential เป็นบวกมากขึ้น ซึ่งจะทำให้เกิดภาวะ depolarizes ของเซลประสาทจึงเกิด excitatory postsynaptic potential (EPSP) ตามมา ดังนั้นกลไกในการควบคุมความสมดุลระหว่าง excitation และ inhibition ของ immature brain จึงขึ้นอยู่กับการคุมการเข้าออกของ Cl^- ที่พอเหมาะ โดยจะอาศัย KCC2 และ NKCC1 pump ซึ่ง KCC2 จะ pump เอา Cl^- ออก แต่ตัว NKCC1 จะ pump Cl^- เข้า ใน immature brain NKCC1 จะทำงานมากกว่า KCC2 ดังนั้นในเซลประสาทจึงมี Cl^- อยู่มากกว่า เมื่อมี neurotransmitter เช่น GABA มาจับกับ receptor จึงมีความเป็นไปได้ที่ immature brain จะมีอาการชักที่เกิดขึ้นจาก EPSP ได้ง่าย สารบางตัวเช่น Bumetanide สามารถ block การทำงานของ NKCC1 ได้ ดังนั้นจะทำให้เกิดการ suppress ของ epileptiform discharge ใน immature brain

ในเด็กเล็ก มีภาวะต่างๆ หลายอย่างที่อาจจะทำให้เกิด brain injury ได้เช่น HIE, hemorrhage, infection, brain malformation เป็นต้น ซึ่งภาวะต่างๆ เหล่านี้จะส่งผลให้เกิดความพิการ (disability) ตามมา การปล่อยให้มีการชักซ้ำๆ ในเด็กเล็กอาจเป็นตัวเสริมให้มีปัญหา disability มากขึ้น ข้อมูลจากการทดลองในหนูหรือการวิจัยทางคลินิกพบว่า ถ้ามี recurrent epilepsy จะส่งผลต่อการทำงาน (functional) และโครงสร้าง (structural) ของสมอง โดยทั่วไปจะพบความเปลี่ยนแปลงที่ limbic system ที่บริเวณ hippocampus และ amygdala ซึ่งนั่นจะทำให้ผู้ป่วยมีปัญหาในด้านความจำ การเรียนรู้ อารมณ์ เป็นต้น

โดยสรุป การชักใน developing brain อาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ 1) synaptogenesis เกิด sprouting ซึ่งคือภาวะที่ axons จะกลับมากระตุ้น dendrite ของเซลตัวเองหรือกระตุ้น neuron cell ข้างเคียง ภาวะนี้จะทำให้เกิด hyperexcitable circuit และเกิด multiple action potential ทำให้มีการชักได้ง่าย 2) ทำให้มี neurogenesis ลดลง 3) dendritic spine ลดลง 4) มีการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ของ receptor ในสมอง เช่น ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงของ GABA receptor ตัว inhibitory system ก็จะเสียไป นอกจากนี้การชักบ่อยๆยังส่งผลให้ seizure threshold ลดต่ำลงอีกด้วย นั่นหมายถึงจะมีอาการชักซ้ำที่ง่ายขึ้น และการชักนั้นก็ยังทำให้เกิด cognitive impairment ตามมาอีกด้วย

② Effects of antiepileptic drugs in cognitive function

โดยปกติ ผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักอาจมี co-morbidity disease ร่วมด้วย เช่น อาจพบมี autism, behavioral problem, cognitive impairment, ADHD, sleep disorders เป็นต้น 30-40% ของผู้ป่วยลมชักจะมีปัญหาด้านพัฒนาการ (intellectually developmental disease) และ 10-20% ของผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านพัฒนาการ ก็จะมีโรคลมชักร่วมด้วย ดังนั้นการเลือกยากันชักที่เหมาะสมจึงมีความสำคัญที่นอกจากจะต้องทำให้โรคลมชักดีขึ้นแล้วจะต้องไม่ทำให้ co-morbidity เหล่านั้นแย่ลงด้วย นอกจากยากันชักจะออกฤทธิ์ที่เซลประสาทแล้ว ยังส่งผลถึง neuronal migration, differentiation หรือทำให้เกิด neuronal cell death ได้อีกด้วย

Basic mechanisms ของยากันชักที่ออกฤทธิ์ที่ presynaptic and postsynaptic neuron นั้น เป็นที่ทราบกันเป็นอย่างดีแล้ว เช่น ถ้ายากันชักนั้นมีผล inhibit Na channel ก็จะทำให้ action potential ลดลง การ inhibit ที่ Ca channel ก็จะทำให้มีการลดการหลั่ง neurotransmitter และยังปรับเปลี่ยน thalamocortical circuit และลด cortical excitation ได้ ถ้ายากันชักนั้นมีฤทธิ์ทำให้มีการเพิ่ม GABAergic transmission ผลที่ตามมาก็จะทำให้เกิด IPSP ทำนองเดียวกันยากันชักที่ออกฤทธิ์ลด glutamatergic transmittion ก็จะลด excitation ของเซลประสาทได้

ยากันชักรุ่นเก่าที่ทราบกันเป็นอย่างดีว่ามีผลต่อ behavior และ cognition คือ ยาในกลุ่ม benzodiazepines และ barbiturates ซึ่งยาจะทำให้เกิด mental slowing หรือ irritability ได้ phenytoin ก็มีผลทำให้เกิด mental slowing ได้เช่นกัน ส่วนยากันชักรุ่นใหม่ที่อาจทำให้มี irritability ได้บ้าง คือ gabapentin, levetiracetam ส่วน topiramate อาจมีผลทำให้เกิด language disturbance ได้ ส่วน tiagabine กับ zonisamide อาจทำให้ผู้ป่วยมี mental dulling

สมองของตัวอ่อนในครรภ์จะมีการพัฒนาเริ่มแรกจาก proliferation, migration และ differentiation หลังจากคลอดยังมีขบวนการ myelination ซึ่งได้เริ่มมาตั้งแต่ในครรภ์แล้ว แต่ขบวนการนี้ก็ยังจะดำเนินต่อไปอีกช่วงหนึ่ง ถ้าในระหว่างการพัฒนาของสมองในขั้นต่างๆ นี้ เกิดมีปัจจัยบางอย่างมารบกวน จะก่อให้เกิดปัญหาตามมาได้ การทำการทดลองในสัตว์ทำให้ทราบว่าถ้า immature brain ได้ expose ต่อยากันชัก สิ่งที่จะเกิดขึ้นก็คือ cell apoptosis ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีปัญหาด้าน cognition ตามมา วิธีที่จะป้องกันปัญหาเหล่านี้ได้ คือ การเลือกยากันชักที่เหมาะสม การได้รับสารอาหารที่ดีอย่างเพียงพอ และการปรับสภาวะแวดล้อมที่ดี แพทย์จึงควรทราบข้อพึงระวังที่ว่า ยากันชักนั้นจะมีผลต่อ brain development นอกจากยากันชักจะทำให้เกิด major malformation ในเด็กทารกที่แม่ได้รับยาระหว่างที่ตั้งครรภ์แล้ว ยากันชักยังมีผลข้างเคียงอื่นๆ ในด้าน intelligence, attention, learning และ memory อีกด้วย

CONTINUUM :
Current Epilepsy Therapy in Adults

(สรุปการบรรยายของ Professor Jacqueline A. French ในการประชุมประจำปีสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย 2551)

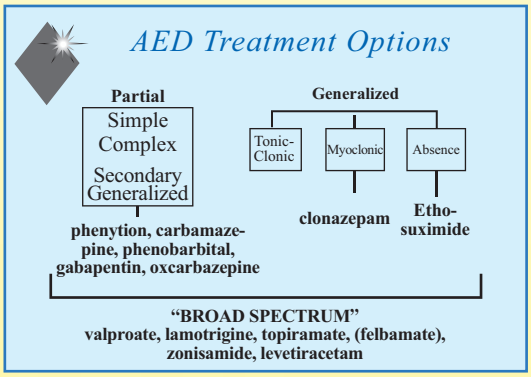
พ.ญ. สุธิดา เย็นจันทร์

สิ่งสำคัญที่ต้องพึงระลึกอยู่เสมอก็คือ ยาที่เราเลือกใช้นั้นไม่ได้เหมาะสมกับผู้ป่วยทุกคนเหมือนกัน การจะเลือกใช้ยากันชักตัวใดขึ้นอยู่กับลักษณะเฉพาะของยา เช่น

- ประสิทธิภาพของยาในการรักษาจำเพาะต่ออาการหรือกลุ่มอาการชักชนิดใด
- คุณสมบัติทาง pharmacokinetic และ pharmacodynamic
- ผลข้างเคียงและปฏิกิริยาการแพ้ยา
- ประโยชน์ของยากรณีรักษาอาการหรือโรคร่วม เช่น โรคทางจิตเวช หรือ ไมเกรน เป็นต้น

นอกจากนี้ การเลือกใช้ยากันชักตัวใด ยังขึ้นอยู่กับลักษณะของกลุ่มผู้ป่วย เช่น มีโรคลมชักแบบ partial หรือ generalized, เป็นผู้ป่วยใหม่ (newly diagnosed) หรือเป็นผู้ป่วยที่มีโรคลมชักชนิดดื้อด้าน (refractory epilepsy), เป็นผู้ป่วยเพศชายหรือหญิง หรือเป็นผู้สูงอายุหรือไม่ เป็นต้น ซึ่งเมื่อพิจารณาปัจจัยดังกล่าวเรียงตามลำดับความสำคัญ จะทำให้เหลือตัวเลือกยากันชักที่เหมาะสมอยู่ 1 หรือ 2 ชนิด

การเลือกชนิดยากันชัก ควรพิจารณาให้เหมาะสมกับชนิดของการชักประเภทต่างๆ ดังรูปที่ 1



ในกรณีที่ไม่แน่ใจว่าผู้ป่วยมีอาการชักชนิดใด ซึ่งมักจะเป็นการไม่แน่ใจว่า มีการชักแบบ partial นำมาก่อน หรือเป็นการชักแบบ primary generalized การเลือกใช้ยาควรจะต้องระวังว่า ยากันชักหลายชนิดอาจควบคุมการชักแบบ primary generalized ไม่ได้ หรือทำให้แย่ลง เช่น Carbamazepine, Oxcarbazepine, Tiagabine, Gabapentin และ Pregabalin สำหรับยากันชักบางชนิดอาจจะออกฤทธิ์เป็นแบบ Broad-spectrum เช่น Valproate, Topiramate, Lamotrigine, Levetiracetam และ Zonisamide

ในปัจจุบัน มีข้อมูลจากงานวิจัยชนิด Randomized controlled trial (RCT) ในการรักษาด้วยยากันชักชนิดต่างๆ ในการชักประเภท primary generalized ดังรูปที่ 2

Available RCT data in Generalized Seizures (all refractory, all adjunctive!)

	Idiopathic	Symptomatic (Lennox-Gestaut)
Gabapentin	NO (Absence)	?
Lamotrigine	YES (Absence)	YES
Topiramate	YES (GTCC)	YES
Tiagabine	?	?
Oxcarbazepine	?	?
Levetiracetam	YES (JME)	?
Zonisamide	?	?

จากการศึกษาเรื่อง Early identification of refractory epilepsy โดย Kwan และ Brodie ที่ตีพิมพ์ลงในวารสาร New England Journal of Medicine ปี 2000 พบว่า ผลของการรักษาผู้ป่วยใหม่ (newly diagnosed epilepsy) ด้วยยากันชักเป็นดังนี้

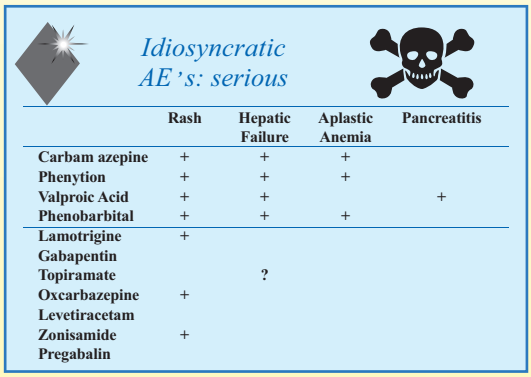
	Seizure free
First drug monotherapy	47%
Second drug monotherapy	13%
Third drug monotherapy	1%
Duotherapy	3%
Total seizure free	**64%**

จะเห็นได้ว่า เกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยใหม่สามารถรักษาได้ด้วยยากันชักตัวเดียว เมื่อเลือกชนิดยาที่เหมาะสมเป็นระยะเวลานานพอ การที่จะเปลี่ยนไปใช้ยากันชักตัวถัดไป โอกาสที่จะควบคุมอาการชักได้จะลดลงมาก ดังนั้นจึงควรเลือกยากันชักที่ปลอดภัยและมีผลข้างเคียงน้อย หากไม่สามารถจำแนกชนิดของการชักได้ในเบื้องต้น ควรเลือกยาชนิด Broad-spectrum และสามารถ titrate dose ได้เร็ว ปัจจุบันยากันชักรุ่นใหม่ที่มีข้อมูลเปรียบเทียบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยใหม่ (newly diagnosed epilepsy) เทียบเท่ากับยากันชักรุ่นเก่า Carbamazepine และ/หรือ Phenytoin ได้แก่ Topiramate, Oxcarbazepine, Lamotrigine, Gabapentin และ Levetiracetam ส่วนยาที่ยังไม่มีข้อมูลได้แก่ Tiagabine, Zonisamide และ Pregabalin

การเลือกยากันชักในการรักษาผู้ป่วยนั้น นอกเหนือจากพิจารณาในแง่ประสิทธิภาพของยาที่ทำให้เกิด seizure free แล้ว ยังคงต้องพิจารณาในแง่ผลข้างเคียงของยาด้วย ซึ่งผลข้างเคียงของยาที่พบบ่อย ได้แก่

- Dose-related side effects ซึ่งมักจะเกิดผลข้างเคียงมากขึ้นเมื่อใช้ขนาดของยาสูงขึ้น อาการที่พบบ่อย ได้แก่ สมาธิสั้นลง มึนงงศีรษะ การทรงตัวผิดปกติ หรือมีตาพร่าภาพซ้อน ซึ่งอาการดังกล่าวส่วนใหญ่มักจะรักษาได้
- Psychiatric / Behavioral side effects ทำให้บุคลิกภาพเปลี่ยนและอาจมีผลทำให้ความคิดช้าลง หรือพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงได้
- Body changes เช่น การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน และกระดูก
- Laboratory changes เช่น ทำให้ค่าการทำงานของตับเปลี่ยนแปลง เป็นต้น

ส่วนปฏิกิริยาแพ้ยา (Idiosyncratic side effects) นั้นอาจพบได้แม้ว่าจะพบไม่บ่อย แต่ไม่สามารถคาดเดาได้ และอาจจะเกิดขึ้นในขณะที่ใช้ยาขนาดต่ำก็ได้ ดังรูปที่ 3



	Rash	Hepatic Failure	Aplastic Anemia	Pancreatitis
Carbam azepine	+	+	+	
Phenytion	+	+	+	
Valproic Acid	+	+		+
Phenobarbital	+	+	+	
Lamotrigine	+			
Gabapentin				
Topiramate		?		
Oxcarbazepine	+			
Levetiracetam				
Zonisamide	+			
Pregabalin				

นอกจากนี้ ยากันชักบางชนิดยังอาจมีผลกระทบต่อทารกในครรภ์ได้ (Teratogenic side effects) ซึ่งจากการศึกษาของ Gilliam F และคณะในปี 2000 พบว่าผลข้างเคียงของยากันชักมีผลสัมพันธ์กันโดยตรงที่ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลง

ยากันชักรุ่นใหม่ที่มีข้อมูลจากการเปรียบเทียบยาแต่ละชนิด (Head-to-head trials) ว่าผู้ป่วยสามารถทนยาได้ดีกว่ายากันชักรุ่นเก่า ได้แก่ Topiramate, Lamotrigine, Oxcarbazepine และ Gabapentin ทั้งนี้ผลข้างเคียงจะต่ำกว่าในกรณีที่ใช้ยาชนิดเดียว หากใช้ยาร่วมกันหลายชนิดก็อาจทำให้มีผลข้างเคียงมากขึ้นได้

การวัดระดับยาในเลือดอาจจะเป็นตัวช่วยบอกค่าเฉลี่ยของระดับยากันชักที่เหมาะสมที่จะควบคุมอาการได้ โดยที่ไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงจากพิษของยา แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยแต่ละคนอาจจะตอบสนองต่อยาไม่เหมือนกัน บางคนอาจจะเกิดปัญหาแม้ได้ยาในระดับต่ำ ในขณะที่บางคนยังเป็นปกติดีแม้จะมีระดับยาสูง และในยาชนิดเดียวกันเช่น Carbamazepine ในปริมาณต่อวันเท่ากัน หากเราให้จำนวนมื้อยาน้อยครั้งไป เช่น 400 mg วันละ 2 ครั้ง จะทำช่วง peak level มีระดับยาสูงเกิดผลข้างเคียงของยา ในขณะที่ช่วง trough level ยามีระดับต่ำเกินไป ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสชักได้ ดังนั้นหากแบ่งยาให้ผู้ป่วยเป็น 200 mg วันละ 4 ครั้ง ก็จะลดโอกาสในการเกิดปัญหาได้

สำหรับผลข้างเคียงในด้านทางจิตและพฤติกรรมนั้น พบว่ายากันชักบางตัวอาจทำให้เกิดอาการกระวนกระวาย ซึมเศร้า วิตกกังวล หรืออาการจิตเภทได้ ในขณะที่ยากันชักบางตัวอาจทำให้อาการทางจิตดีขึ้น เช่น Carbamazepine, Valproate, Lamotrigine, Topiramate, Tiagabine และ Pregabalin โดยเฉพาะ Valproate และ Lamotrigine นั้น ในปัจจุบันมีการใช้เป็น Mood stabilizer อย่างแพร่หลาย อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยบางรายอาจจะได้ผลตรงข้าม เช่น Lamotrigine อาจทำให้เกิดอาการซึมเศร้า ทั้งนี้เนื่องมาจากผู้ป่วยแต่ละรายตอบสนองต่อยาแตกต่างกัน ดังนั้นแพทย์ควรหมั่นสอบถามผู้ป่วยถึงผลข้างเคียงของยาในด้านอารมณ์และพฤติกรรม และพิจารณาใช้ยา Antidepressant หรือ Antianxiety ร่วมในการรักษา ถ้าอาการรุนแรงอาจจะต้องพิจารณาเปลี่ยนยากันชัก หรือส่งผู้ป่วยไปปรึกษาจิตแพทย์

ในกรณีที่เลือกยากันชักสำหรับเป็นยาเสริม (add-on therapy) จะต้องคำนึงถึงปฏิกิริยาระหว่างยากันชักด้วยกัน เพราะอาจจะมีผลข้างเคียงอย่างเดียวกัน เช่น ทำให้ง่วงนอนหรือศีรษะมึนงง เมื่อใช้ยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน อาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการแย่ลง และไม่สามารถทนต่อการรักษาได้

อีกกรณีหนึ่งที่สำคัญก็คือ การรักษาโรคลมชักในผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคประจำตัวอย่างอื่นร่วมด้วย ทั้งนี้เวลาที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยเรื่องโรคลมชัก อาจจะไม่ได้แจ้งให้แพทย์ทราบถึงปัญหาหรือโรคร่วมอื่นที่มีอยู่ ประเด็นสำคัญที่จะต้องคำนึงถึงคือ

- ประวัติการแพ้ยา ยาที่มีโอกาสก่อให้เกิดผื่นหรือปฏิกิริยาการแพ้ค่อนข้างน้อย เช่น Gabapentin, Topiramate, Levetiracetam, Pregabalin
- ประวัติการทำงานของตับผิดปกติ ซึ่งจะต้องระวังในการเลือกใช้ยากันชักรุ่นเก่า ได้แก่ Carbamazepine, Phenytoin, Valproate และ Phenobarbital ซึ่งส่วนใหญ่ขับผ่านตับ อาจมีผลต่อระดับของยาในกระแสเลือด และยาที่มีผลเป็น Enzyme inducer หรือ Enzyme inhibitor อาจมีปฏิกิริยากับยาชนิดอื่น เช่น Dicumarol, Doxycycline, Warfarin, Oral contraceptives, Chemotherapeutic agents, Haloperidol, Theophylline, Vitamin D, Antidepressants, Antiarrhythmias และ Antifungals เป็นต้น

- ประวัติการทำงานของไตผิดปกติ อาจจะต้องลดขนาดของยาที่ขับผ่านทางไต เช่น Gabapentin, Levetiracetam, Pregabalin, +/- Topiramate

นอกจากนี้ ยังต้องระวังผลข้างเคียงของยาที่อาจเกิดขึ้นโดยไม่สัมพันธ์กับขนาดของยา ดังรูปที่ 4

NON DOSE-RELATED AE's	Na+ ↓	Weight Increase	Weight Decrease	Renal Calculi	Hypo-hydrosis
Carbamazepine	+	+			
Phenytoin					
Valproic Acid		++			
Phenobarbital					
Lamotrigine					
Gabapentin	+				
Topiramate			+	+	+
Oxcarbazepine	+				
Levetiracetam					
Zonisamide			+	+	+
Pregabalin		+			

ในผู้ป่วยหญิง ประเด็นที่สำคัญคือเรื่องผลกระทบต่อฮอร์โมน Vitamin D และ K และเรื่องยาคุมกำเนิด ทำให้มีผลข้างเคียงกระดูกบางลง เกิด Vitamin K deficiency จำเป็นต้องฉีด Vitamin K ทดแทนให้ทารกที่คลอดจากมารดาที่กำลังรับประทานยากันชักอยู่ หรือทำให้ยาคุมกำเนิดออกฤทธิ์ได้ไม่เต็มที่ อาจส่งผลให้การคุมกำเนิดล้มเหลว ยากันชักรุ่นเก่าทั้ง 4 ชนิดดังกล่าวข้างต้นนั้นจะมีผลกระทบมากกว่ายากันชักรุ่นใหม่ ตัวอย่างเช่น Valproate มีผลทำให้มีฮอร์โมน Estrogen สะสมมากขึ้นอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด Polycystic ovary เป็นต้น

กรณีผู้ป่วยตั้งครรภ์จากการศึกษาของ Palmieri และคณะที่ลงตีพิมพ์ในวารสาร CNS Drugs ปี 2002 พบว่ายาที่มีข้อมูลในสัตว์ทดลองว่าไม่มีผลต่อตัวอ่อน แต่ยังไม่มีข้อมูลในคน ได้แก่ Gabapentin, Lamotrigine, Levetiracetam, Oxcarbazepine, Tiagabine และ Topiramate และยาที่มีข้อมูลว่ามีความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์ แต่ยังมีประโยชน์เป็นที่ยอมรับในแง่การรักษาได้แก่ Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, Primidone และ Valproate จากการศึกษา Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (NEAD Study) รวบรวมติดตามเด็กตั้งแต่ช่วงอยู่ในครรภ์ 187 คน ซึ่งมารดารับประทานยากันชักชนิดใดชนิดหนึ่งใน 4 ตัวนี้ คือ Carbamazepine, Lamotrigine, Phenytoin หรือ Valproate พบว่าเด็กในกลุ่มที่ exposed ต่อ Valproate มีระดับ IQ ต่ำกว่ากลุ่มอื่นและผลลัพธ์นี้สัมพันธ์กับขนาดของยาและระดับยาในเลือดมารดา

ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ อาการชักมักจะควบคุมได้ง่ายกว่า ถ้าเป็นการชักครั้งแรกมักจะเป็นแบบ partial มากกว่า ประเด็นหลักที่จะต้องคำนึงถึงคือเรื่องผลข้างเคียงและ Pharmacokinetics รวมทั้งผลกระทบต่อความจำและพฤติกรรม จากการศึกษา VA cooperative study โดย Rowan AJ และคณะที่ลงตีพิมพ์ในวารสาร Neurology ปี 2005 พบว่า Lamotrigine และ Gabapentin มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกันและผู้ป่วยสามารถทนยาได้ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ Carbamazepine ในการศึกษาอื่นพบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อ Levetiracetam และ Zonisamide ได้ดีเช่นกัน Dose-related side effects นั้นพบได้บ่อยในผู้ป่วยสูงอายุ เช่น อ่อนเพลีย มึนงง เซ หรือสับสน ซึ่งอาจจะเกิดผลข้างเคียงได้แม้ในขณะที่ใช้ขนาดของยาต่ำๆ ผลข้างเคียงเฉพาะต่อยากันชักบางชนิด เช่น Hyponatremia จากยา Carbamazepine และ Oxcarbazepine หรือ Encephalopathy ก็พบได้บ่อยขึ้น โอกาสในการเกิดปฏิกิริยากับยาชนิดอื่นที่ใช้รักษาปัญหาหรือโรคร่วมอื่นก็พบมากขึ้นเช่นกัน

กล่าวโดยสรุปได้ว่าการรักษาโรคลมชักด้วยยาไม่มีสูตรสำเร็จเฉพาะ ทั้งนี้ต้องพิจารณาให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

EPILEPSY GUIDELINE : Can they always tell us what to do?

(สรุปการบรรยายของ Professor Jacqueline A. French ในการประชุมประจำปีสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย 2551)

พ.ญ. สุธิดา เย็นจันทร์

เมื่อพบปัญหาในทางเวชปฏิบัติ แพทย์มักจะสืบค้นข้อมูลในบทความจากวารสารทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง เช่น เมื่อเราค้นทาง internet ผ่าน PubMed เพื่อหาคำว่า “AED + epilepsy + newly” พบว่ามี 272 บทความ และเมื่อค้นคำว่า “epilepsy surgery” ก็จะพบว่ามีมากถึง 1,282 บทความ โดยข้อมูลมากมายเหล่านี้ บางส่วนอาจจะเต็มไปด้วยความเชื่อที่ไม่ถูกต้อง ข้อถกเถียงที่ยังไม่ได้ข้อสรุป ความผิดพลาดในขั้นตอนของการวิจัย หรืออคติ ทำให้แพทย์ผู้รักษาเกิดความไม่มั่นใจว่าควรเชื่อข้อมูลดังกล่าวหรือไม่ ดังนั้นวงการแพทย์ในหลายๆด้าน จึงมีการจัดทำแนวทางในการรักษา (Evidence-based treatment guideline) และตัวชี้วัดในการรักษา (Practice parameter) ในปัญหาต่างๆ ทั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ

1. **รวบรวมองค์ความรู้ที่มีอยู่มากมายให้เป็นหมวดหมู่และง่ายต่อการนำไปใช้ โดยคัดเลือกเฉพาะจากบทความที่น่าเชื่อถือ**
2. **เผยแพร่คำแนะนำในทางเวชปฏิบัติ (Recommendation)**

ซึ่งในหลายๆสถาบันหรือสมาคมผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางกำหนดแนวทางในการรักษาจากความเห็นร่วมกันในที่ประชุม (consensus) ในขณะที่ American Academy of Neurology (AAN), International League Against Epilepsy (ILAE) และ Cochrane collaboration กำหนดแนวทางในการรักษาจากหลักฐานงานวิจัย (evidence) เป็นหลัก

ในส่วนของ AAN หัวข้อที่จะนำมาคัดเลือกเพื่อทำแนวทางในการรักษาทางเวชปฏิบัตินั้น ขึ้นกับความสำคัญของปัญหาว่าสำคัญมากน้อยเพียงไร มีข้อโต้แย้งในทางปฏิบัติหรือไม่ และมีข้อมูลทางการวิจัยเพียงพอที่จะสนับสนุนแนวทางการรักษาในปัจจุบันหรือไม่ ขั้นตอนต่อไปอยู่ที่การเลือกคำถามซึ่งควรเป็นคำถามที่เน้นทางคลินิก และสามารถค้นคว้าหาคำตอบได้ ยกตัวอย่างเช่น คำถามว่า “ยากันชัก A มี efficacy ในการรักษาโรคลมชักหรือไม่” เป็นคำถามที่ยากกว่าในการค้นหา evidence มาสนับสนุน เมื่อเทียบกับคำถามที่ว่า “ยากันชักกลุ่มใหม่มี efficacy และ tolerability เป็นอย่างไรเมื่อเปรียบเทียบกับยากันชักกลุ่มเก่าในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชัก”

ต่อไปเป็นขั้นตอนในการเลือกค้นบทความและงานวิจัยที่จะใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานประกอบการจัดทำ guideline โดยจำเป็นที่จะต้องกำหนด inclusion และ exclusion criteria ที่ชัดเจน เช่น จะคัดเลือกเฉพาะงานวิจัยที่มีจำนวนผู้ป่วยมากเพียงพอ เช่น จำนวนมากกว่า 20 คน เป็นต้น เพื่อให้ได้ข้อมูลที่น่าเชื่อถือ โดยขั้นตอนนี้จะต้องมีความโปร่งใส สามารถตรวจสอบได้ จากนั้นก็จะมีการวิเคราะห์ข้อมูล รวมทั้งจัดลำดับความน่าเชื่อถือ โดยพิจารณาว่ามีปัจจัยหลักดังต่อไปนี้หรือไม่

1. **Randomization**
2. **Control group**
3. **Masked outcome assessment**
4. **มีจำนวน comparator มากเพียงพอ**
5. **มีจำนวนผู้ป่วยมากเพียงพอที่จะแยกความแตกต่างได้**

ทั้งนี้ความน่าเชื่อถือของข้อมูลจะถูกจำแนกเป็นระดับต่างๆ ตาม *ตารางที่ 1*

ตารางที่ 1 AAN Classification of Therapeutic Evidence

Class	Controlled
I	+ Prospective, randomized, controlled clinical trial (RCT)
II	+ Prospective, non-randomized matched cohort studies
III	+ All other controlled trial (well-defined natural history control or patient own control), outcome independent of treatment
IV	- Uncontrolled studies, case series, case reports or expert opinion

โดยลำดับความสำคัญของคำแนะนำในทางเวชปฏิบัติ (Recommendation) สามารถจัดแบ่งได้ตามตารางที่ 2 ยกตัวอย่างเช่น การรักษาแนวทางหนึ่งถ้ามีหลักฐานสนับสนุนอย่างน้อย 2 งานวิจัยระดับ class I คำแนะนำในทางเวชปฏิบัติก็จะเป็น **“ควรปฏิบัติ หรือควรใช้ยาตัวนี้”** ถ้ามีหลักฐานสนับสนุนเป็นงานวิจัยระดับ class II 2 งาน คำแนะนำในทางเวชปฏิบัติก็จะเป็น **“น่าจะพิจารณาแนวทางปฏิบัตินี้ หรือยาตัวนี้”** แต่ถ้ามีหลักฐานสนับสนุน 2 งานวิจัยระดับ classIII คำแนะนำในทางเวชปฏิบัติก็จะเป็น **“อาจจะพิจารณาแนวทางปฏิบัตินี้ หรือยาตัวนี้”** เป็นต้น หากไม่มีหลักฐานตามข้างต้นคำแนะนำในทางเวชปฏิบัติก็จะเป็น **“ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสนับสนุนแนวทางปฏิบัตินี้ หรือยาตัวนี้”** เป็นต้น อย่างไรก็ตามการที่ไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสนับสนุนแนวทางปฏิบัตินี้ หรือยาตัวนี้ ไม่ได้หมายถึงการปฏิเสธโดยสิ้นเชิง เนื่องจากในบางเรื่องเป็นการยากที่จะออกแบบงานวิจัยแบบ Prospective, Randomized, Controlled clinical trial หรือจำนวนผู้ป่วยไม่มากพอที่จะทำการศึกษาแบบเปรียบเทียบ

ตารางที่ 2 Strength of "Recommendations"

Class	Recommendation	Wording
Two I	Level A	Established as effective or ineffective in the specified population
Two II	Level B	Probably effective or ineffective in the specified population
Two III	Level C	Possibly effective or ineffective in the specified population
ALL IV	Level U	Data is, conficting or unavailable., treatment is unproven

สำหรับ ILAE กระบวนการร่างแนวทางในการรักษาทางเวชปฏิบัตินั้นมีข้อแตกต่างจากของ AAN บ้างในแง่ที่ว่า ILAE ให้ความสำคัญอย่างมากต่อการศึกษาแบบ active control comparison trials ซึ่งปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งคือ Detectable Non-Inferiority Boundary (DNIB) ซึ่งหมายถึงค่าแสดงขอบเขตประสิทธิภาพของยาที่ไม่ด้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาเดิมหรือยาต้นแบบ ซึ่งกำหนดไว้ที่ 20% ตาม ILAE guideline 1998 ยกตัวอย่างเช่น หากยาต้นแบบมีอัตราการรักษาให้ผู้ป่วยปลอดจากการชัก (seizure freedom)ได้ 50% และถ้ายาใหม่ที่นำมาศึกษาเปรียบเทียบมีอัตราการรักษาให้ผู้ป่วยปลอดจากการชักได้ <40% หรือ >60% (50% +/-0.2 x 50%) จึงจะมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับยาต้นแบบ และระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษาอย่างน้อยนาน 48 สัปดาห์ ยกเว้นใน infantile spasm ทั้งนี้การจำแนกระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลแบ่งเป็นระดับต่างๆ ตาม ***ตารางที่ 3***

ตารางที่ 3 ILAE Guideline methodology

Class I:	masked RCT, all key variable criteria present, Ia : DNIB < 20% Ib : DNIB 20-30% Ic : DNIB 31-50%
Class II:	a masked RCT, not meeting all criteria for any class I category
Class III:	a non-masked RCT, not meeting all criteria for any class I category
Class IV:	non-randomized, prospective, controlled or un controlled studies, case series, or expert reports

การศึกษาข้อมูลจากงานวิจัยซึ่งเปรียบเทียบระหว่างยาเดิมกับยาใหม่นั้น มีข้อควรระวังที่ต้องคำนึงถึง เช่น การออกแบบงานวิจัยนั้นเหมาะสมหรือไม่ เช่น การศึกษาของ Brodie และคณะที่ลงตีพิมพ์ในวารสาร The Lancet ปี 1995 เรื่องการเปรียบเทียบการใช้ยาระหว่าง Lamotrigine (LTG) กับ Carbamazepine (CBZ) ใน monotherapy trial ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ RCT แต่กลุ่มผู้ป่วยในการศึกษามีอาการชักแบบ Generalized tonic-clonic convulsion (GTCC) ถึง 45% มีการใช้ CBZ ชนิดที่ออกฤทธิ์ทันทีวันละ 2 เวลาทั้งๆ ที่ควรใช้วันละ 3-4 ครั้ง และใช้ยา LTG ขนาด150 mg เทียบกับ CBZ ขนาด 600 mg ซึ่งการใช้ยาในขนาดสูงโดยระยะเวลาในการ titration ของยาไม่นานพอจะทำให้เกิดผลข้างเคียงได้ ดังนั้นปัจจัยต่างๆ เหล่านี้อาจส่งผลให้การศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยาระหว่างยาเดิมกับยาใหม่ได้ผลคลาดเคลื่อนได้ หรือตัวอย่างการศึกษา Standard And New Antiepileptic Drugs (SANAD study) โดย Marson และคณะที่ลงตีพิมพ์ในวารสาร The Lancet ปี 2007 ซึ่งมีวัตถุประสงค์ที่จะพิจารณาคัดเลือก drug of first choice ในผู้ป่วยใหม่ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชัก ใน SANAD study A ซึ่งศึกษาในกลุ่ม partial epilepsy สรุปว่า Lamotrigine ควรเป็น drug of first choice เนื่องจากมีผลเหนือกว่า Carbamazepine, Gabapentin และ Topiramate อย่างมีนัยสำคัญเมื่อดูในแง่ความทนต่อยา ซึ่งในความเป็นจริงการพิจารณาคัดเลือก drug of first choice ควรดูในแง่มุมอื่นด้วย

ปัจจุบัน AAN กำหนดให้มีหลักเกณฑ์ดังต่อไปนี้

1. **แนวทางการให้ยาเดิมที่ใช้เป็นมาตรฐานในการเปรียบเทียบในการวิจัย จำเป็นต้องเป็นที่ยอมรับอย่างแพร่หลายจากงานวิจัยก่อนหน้านี้ เช่น ชนิดของยา ขนาดของยา วิธีรับประทาน และการปรับยา เป็นต้น**
2. **inclusion และ exclusion criteria ในการคัดกรองผู้ป่วย และผลของการให้ยาเดิมที่ใช้เป็นมาตรฐานในการเปรียบเทียบ จะต้องเทียบเท่าผลงานการวิจัยที่เป็นที่ยอมรับก่อนหน้านี้**
3. **การวิเคราะห์ข้อมูลควรขึ้นอยู่กับข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับยาจริง (observed-case) มากกว่าจะใช้ intention to treat**

อย่างไรก็ตามข้อมูลจากงานวิจัยต่างๆที่มีอยู่นั้น มักมีข้อจำกัดในแง่ของผลข้างเคียงระยะยาว ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ (idiosyncrasy) ผลกระทบต่อทารกในครรภ์ ผลกระทบต่อฮอร์โมนในร่างกาย และประสิทธิภาพเมื่อเทียบกับราคา การที่จะนำข้อมูลต่างๆจากการศึกษามาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยในทางเวชปฏิบัติจำเป็นที่จะต้องดูว่า ผู้ป่วยมีคุณสมบัติเหมือนหรือแตกต่างจากผู้ป่วยที่นำมาทำการศึกษา เพราะผลที่ได้รับอาจไม่ได้เป็นไปตามที่คาด นอกจากนี้ การเลือกใช้ยาในกลุ่มใหม่จำเป็นต้องคำนึงถึงเรื่องราคาของยาด้วย

กล่าวโดยสรุปได้ว่า Evidence-Based Guidelines มีข้อจำกัดในแง่ของข้อมูลที่เชื่อถือได้ ในหลายๆกรณี แนวทางในการรักษาได้มาจากประสบการณ์และการสังเกต ไม่สามารถรวบรวมข้อมูลได้เพียงพอที่จะทำเป็นการวิจัยแบบเปรียบเทียบได้ ยกตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Smith และคณะที่ลงตีพิมพ์ในวารสาร BMJ ปี 2003 เรื่องความปลอดภัยจากการใช้ร่มชูชีพเมื่อกระโดดจากที่สูง ทั้งนี้พบว่าไม่มีงานวิจัยแบบ RCT ในหัวข้อนี้เลยแต่ก็เป็นที่ยอมรับโดยทั่วกันถึงประโยชน์ของร่มชูชีพ เป็นต้น และจากคำพูดของ Albert Einstein ที่ว่า " Not everything that can be counted counts, and not everything that counts can be counted" และ " Information is not knowledge" ดังนั้น การที่ไม่มีข้อมูลสนับสนุนก็ไม่ได้หมายความว่าการรักษาที่ปฏิบัติกันอยู่เป็นสิ่งผิด ทั้งนี้ประสบการณ์ทางคลินิกจะเป็นตัวเติมเต็มช่องว่างเหล่านี้

Special Article:
An evidence-based approach to the first seizure

ผ.ศ. คณิตพงษ์ ปราบพาล

Incidence of unprovoked seizure

โดยทั่วไปคนๆหนึ่ง จะมีโอกาสชักได้ประมาณ 10% ในตลอดการมีชีวิตอยู่ โดยครึ่งหนึ่งจะเกิดในช่วง childhood และ adolescence จากการศึกษาของ Rochester ในปี 1975 พบอุบัติการณ์ของการเกิด unprovoked seizure ประมาณ 63 ต่อประชากร 100,000 คน และการเกิด epilepsy ประมาณ 48 ต่อประชากร 100,000 คน ในอังกฤษ พบอุบัติการณ์ของการเกิด unprovoked seizure ประมาณ 57 ต่อประชากร 100,000 คนและการเกิด single seizure ประมาณ 11 ต่อประชากร 100,000 คน การศึกษาแบบ prospective ในไอร์แลนด์ พบอุบัติการณ์ของการเกิด unprovoked seizure ประมาณ 56.8 ต่อประชากร 100,000 คน และ epilepsy ประมาณ 33.3 ต่อประชากร 100,000 คน โดยสรุป อุบัติการณ์ของการเกิด unprovoked seizure อยู่ที่ประมาณ 50 ถึง 70 คนต่อประชากร 100,000 คน โดยจะพบมากที่อายุน้อยกว่า 1 ปี และมากกว่า 65 ปี

The risk of a second seizure and risk factors

มีการศึกษามากมายที่เกี่ยวกับการเกิดการชักซ้ำ โดยทั่วไปการเกิดชักซ้ำมีประมาณ 50% ปัจจัยเสี่ยงได้แก่ มีประวัติครอบครัวเป็นลมชัก มีประวัติของ febrile seizure มีอาการชักแบบ unprovoked seizure มาก่อน อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่มาจากผู้ป่วยที่มีอายุ 16 ถึง 60 ปี ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 16 ปี หรือมากกว่า 60 ปี อาจจะมีโอกาสที่จะชักซ้ำสูงกว่านี้

มีการศึกษาของ Kim และคณะในปี 2006 ได้ให้คะแนนไว้ดังตารางที่ 1 โดยการคิดคะแนนนั้น ถ้ามีคะแนนรวมยิ่งมากโอกาสที่จะเกิดการชักซ้ำยิ่งสูง

	Prognostic index
Starting value	
One seizure prior to presentation	0
Two or three seizures prior to presentation	1
Four or more seizures prior to presentation	2
Add if present	
Neurological disorder or deficit, learning disability, or developmental delay	1
Abnormal EEG	1
Risk classification group for seizure recurrence*	**Final score**
Low risk	0
Medium risk	1
High risk	2-4

ตารางที่ 1 แสดง prognostic index และ integrated value

Laboratory studies in single unprovoked seizure

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการณ์ขึ้นอยู่กับผู้ป่วยในแต่ละราย ในผู้ป่วยที่มี first seizure และสงสัยว่าน่าจะมีสาเหตุ เช่น ผู้ป่วยที่มี persistent alteration of consciousness มีไข้ มี focal neurological symptom และโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มาที่ห้องฉุกเฉินควรประเมินอย่างรอบคอบ

Lumbar puncture and toxicological profile

ในปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับการทำ lumbar puncture น้อย และส่วนใหญ่มักทำการศึกษาที่ห้องฉุกเฉิน ซึ่งโดยทั่วไป ผู้ป่วยที่ชักและมาที่ห้องฉุกเฉินมักจะมีสาเหตุ เช่น การติดเชื้อในสมอง ดังนั้น ในปัจจุบันไม่มีหลักฐานหรือข้อมูลเพียงพอที่จะสนับสนุนการทำ lumbar puncture ในผู้ป่วยที่เป็น unprovoked seizure

ส่วนการศึกษาในการตรวจทาง toxicology นั้นมีน้อย และมีวิธีการวิจัยไม่ดีเท่าที่ควร ได้มีคำแนะนำจาก American Academy of Emergency Physician ว่าไม่แนะนำให้ screening ตรวจ toxicology ใน single unprovoked seizure

EEG and recurrence risk

ความผิดปกติแบบ epileptiform abnormality ใน EEG จะเพิ่มโอกาสที่จะเกิดการชักซ้ำได้สูง Berg และ Shinnar ได้ศึกษาแบบ systematic review พบว่า EEG abnormality จะเพิ่มปัจจัยเสี่ยงในการเกิดชักซ้ำได้ โดยมี relative risk 1.2 ถึง 4.1 มี pool relative risk ของ epileptiform abnormality ประมาณ 2.0 (95% CI 1.6 - 2.6) และมี relative risk ของ nonspecific abnormality ของ EEG เท่ากับ 1.3 (95% CI 0.9-1.8)

มีการศึกษาแบบ randomized trial ของ Gilad และคณะในปี 1996 พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่าง EEG abnormality กับการชักซ้ำ ส่วนการศึกษาของ Musicco และคณะ พบว่าการมี EEG abnormality มีความสัมพันธ์กับการเกิดชักซ้ำ แต่ไม่มีผลต่อการเกิด seizure free ที่ 1 หรือ 2 ปี

Treatment after a single unprovoked seizure

ผู้ป่วยที่มี unprovoked seizure มากกว่า 2 ครั้ง ควรได้รับการรักษาด้วยยากันชัก ส่วนผู้ป่วยที่มี single unprovoked seizure จะซับซ้อนมากกว่า โดยการรักษาขึ้นกับ risk recurrent ที่กล่าวมาข้างต้น อายุของผู้ป่วย อาชีพการงาน การขับขี่ยานพาหนะ และโอกาสที่จะเกิดผลแทรกซ้อนจากยากันชัก การรักษาผู้ป่วยที่มี single first unprovoked seizure จะต้องพิจารณาเป็นรายๆ ไป

Evidence from randomized trials

จากการศึกษาแบบ randomized 6 การศึกษา แสดงดังตารางที่ 2

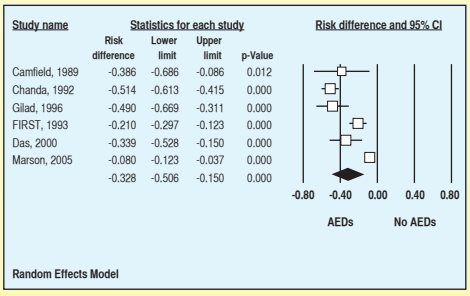
Table 2. Randomized clinical trials exploring the treatment of patients with single unprovoked seizures

Author and year	Randomized/ blinded	Treated/ untreated	Ages	Seizure types (unprovoked)	Medications used	Seizure recurrence treated	Seizure recurrence untreated	Difference	Follow-up time	Side effects on treatment
Camfield et al. (1989)	Yes/no	14/17	Children	GTCS, 2°GTCS, tonic, clonic, S or CP	CBZ	14.3%	52.9%	38.6%	1 year	2 children on CBZ had somnolence and 2 had an allergic rash
Chanda (1992)	Yes/yes	115/113	16-79 years	GTCS, 2°GTCS, S or CP	VPA	4.3%	55.7%	51.4%	9 months to 5 years	2.6% GI upset 4.3% weigh gain 1.7% hair loss
Gilad et al. (1996)	Yes/no	46/45	18-50 years	GTCS	CBZ (80%), VPA (20%)	22%	71%	49%	Up to 3 years	All were started on CBZ, 20% were switched to VPA because of side effects
FIRST (1993)	Yes/no	204/193	70%>60 years	GTCS or 2° GTCS	PB (47%), CBZ (30%), VPA (16%), PHT (2%)	18%	39%	21%	Up to 2 years	7% in total discontinued treatment due to side effects
Das et al. (2000)	Yes/no	40/36	0-50 years	GS	Not stated	11.1%	45%	33.9%	1-2 years	Not stated
Marson et al. (2005)	Yes/no	722/721	1 month to > 70	GTCS, 2° GTCS, tonic, clonic, S or CP, myoclonic, and absence	CBZ (46%), VPA (46%), PHT (3%) LTG (3%)	6 months: 18% 8 years: 46%	6 months: 26% 8 years: 52%	6 months: 8% 8 years: 6%	6 months to 8 years	Higher levels of depression, GI symptoms, tiredness, HA, rash and poor mastery, etc, in patients on treatment

GTCS, generalized tonic clonic seizure; 2°GTCS, secondarily generalized tonic-clonic seizure; S or Cp, simple or complex partial sezure; GS, generalized sezure; CBZ, carbamazepine; VPA, vapeoic acid; PB, phenobarbital; PHT, phenytoin; LTG, lamorigine; HA, headache.

จากการศึกษาทั้งหมดพบว่า การให้ยารักษาทันทีจะลดการชักซ้ำในระยะสั้น แต่ไม่ลดการเกิดชักซ้ำในระยะยาว อย่างไรก็ตาม ยังมีปัญหาในเรื่องวิธีการวิจัยอยู่บ้าง จนในปี 2005 Marson และคณะได้รายงานการวิจัยที่เป็นการศึกษาในระยะยาวนานถึง 8 ปี พบว่า 2 ปี remission rate เท่ากับ 92 % ในทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาในทันทีกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาในทันที เมื่อติดตามนาน 8 ปี พบมี remission rate เท่ากับ 95%-96% ทั้ง 2 กลุ่ม การเกิด long term remission rate จะไม่ได้ขึ้นกับการรักษาโดยทันทีทันใด โดยผลที่ได้คล้ายคลึงกับการศึกษาที่ชื่อ FIRST study

การศึกษาอื่นๆ ได้แก่ การศึกษาของ Chandra และคณะในปี 1992 เป็นการศึกษาแบบ placebo controlled trial พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Valproic acid มี seizure recurrent 4.3% เทียบกับกลุ่ม placebo ซึ่งมี seizure recurrent เท่ากับ 55.7% แต่มีระยะเวลาความหลากหลายมาก จึงไม่สามารถที่จะวิเคราะห์ remission rate ได้ การศึกษาของ Gaild และคณะในปี 1996 พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทันทีจะมีโอกาสชักซ้ำได้น้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา 3 เท่า



ภาพที่ 1 Meta-analysis of randomized trials of treatment with AEDs versus no treatment in patients with a first unprovoked seizure. Significant heterogeneity among studies required using a random effects model. The diamond in the forest plot represents the average.

ภาพที่ 1 เป็น meta-analysis ของ 6 การศึกษาที่เป็นแบบ randomized trial โดยมี absolute risk reduction 8%-56% และมีความเป็น heterogeneity มาก เมื่อมีการทำ random effect meta-analysis พบว่ามี absolute risk reduction ของการเกิด risk recurrent 34% (95%CI 15-52) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษา

โดยสรุป

American Academy of Neurology ได้สรุปว่า ไม่แนะนำให้ใช้ยากันชักในผู้ป่วยที่เป็น first unprovoked seizure เพื่อป้องกันการเกิดเป็น epilepsy (Level B) การรักษาด้วยยากันชักให้พิจารณาร่วมกันระหว่างโอกาสการที่จะเป็น epilepsy ผลแทรกซ้อนจากยา และผลกระทบต่อสังคมรอบข้างของผู้ป่วย

การรักษาด้วยยากันชักในทันที จะลดการเกิดชักซ้ำในระยะแรกแต่จะไม่ส่งผลกับการที่จะเป็น epilepsy ปัจจัยเสี่ยงที่จะชักซ้ำได้แก่ epileptiform abnormality, remote symptomatic seizure, family history of epilepsy, abnormal imaging แพทย์ผู้รักษาควรจะพิจารณาถึงแนวทางการรักษาในผู้ป่วยในแต่ละราย

Current practices and Quizs

ประจำฉบับ เดือน ก.ค.-ก.ย. 2551

นพ.รังสรรค์ ชัยเสวิกุล พญ.อาภาศรี ลุสวัสดิ์

โจทย์ A

นักศึกษาวิทยาลัยหญิงอายุ 21 ปี มีอาการชักตั้งแต่อายุ 14 ปี ลักษณะอาการชักส่วนใหญ่จะเป็นอาการเหม่อลอยไม่รู้สึกตัว บางครั้งมีอาการเตือนคือ รู้สึกแปลกๆ บรรยายไม่ถูก นานๆครั้งจะมีอาการเกร็งกระตุกทั้งตัว ระยะ 3-4 ปีแรกชักปีละ 2-3 ครั้ง ยังไม่ไปรักษา ต่อมาชักปีละ 6-7 ครั้ง จึงเริ่มรับการรักษาที่โรงพยาบาลที่มีสิทธิประกันสุขภาพแห่งชาติด้วย phenytoin วันละ 300 mg แต่ก็ยังมีอาการชักปีละ 6-7 ครั้ง เช่นเดิม คลอดปกติ ไม่เคยประสบอุบัติเหตุ ไม่เคยเป็นโรคเกี่ยวกับสมองหรือเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ไม่เคยมีประวัติชักจากไข้ ไม่มีประวัติโรคลมชักในครอบครัว ผลการเรียนปานกลาง ต่อมามีอาการชักถี่ขึ้น จนกระทั่ง 2 ปีหลังมีอาการชักเกือบทุกเดือน ความจำเลวลงและผลการเรียนเริ่มตกต่ำ จึงส่งต่อมารักษาที่โรงเรียนแพทย์ ตรวจร่างกายพบ mild degree gum hypertrophy, hirsutism, impaired short-term memory ส่วนอาการอื่นๆปกติ review CT scan of brain without contrast enhancement เมื่อ 3 ปีก่อน ไม่พบความผิดปกติใดๆ ส่งตรวจ electroencephalography (EEG) พบ normal electroencephalographic activity, no epileptiform discharge or abnormal pattern ได้เพิ่ม phenytoin เป็น 350 mg/d มีอาการ dizziness และยังมี complex partial seizure (CPZ) เดือนละ 0-1 ครั้ง จึงเปลี่ยนเป็น sodium valproate (VPA) ปรับขนาดจนถึงวันละ 2,000 mg ยังมี CPZ เดือนละ 0-1 ครั้ง ความจำเลวลงมากจนสอบตกบางวิชา ได้ให้ carbamazepine (CBZ) ร่วมไปกับ VPA ปรับขนาดจนถึง CBZ 1,600 mg/d และ VPA 2,000 mg/d ยังคงมี CPZ เดือนละ 0-1 ครั้ง ตรวจร่างกายพบ impaired short-term memory ส่วนอาการอื่นๆปกติ

คำถาม

1. จงให้การวินิจฉัยประเภทของโรคลมชัก
2. ควรส่งตรวจอะไรเพิ่มเติม
3. ควรให้การรักษาอย่างไร

โจทย์ B

เด็กชายอายุ 4 เดือน

อาการสำคัญ-ประวัติปัจจุบัน

ชักครั้งแรกตั้งแต่อายุ 3 เดือน 20 วัน
ลักษณะเกร็ง แขน 2 ข้างโอบเข้าหาตัว เป็นชุดๆ
ชุดละ 10-12 ครั้ง วันละ 1-3 ชุดต่อวัน

ประวัติคลอด

ปกติ น้ำหนักแรกคลอด 2,940 กรัม
ไม่มีปัญหาก่อนคลอด ระหว่างคลอดและหลังคลอด
กลับบ้านพร้อมมารดา

พัฒนาการปัจจุบัน

กำลังคว่ำ ส่งเสียงอ้อแอ้ มองตาม หันหาเสียง หัวเราะ

ประวัติครอบครัว

พี่ชาย อายุ 11 ปี เคยชักจากไข้สูงตอนเด็กๆ ไม่ได้กินยากันชัก ปัจจุบันปกติ แข็งแรงดี ไม่มีประวัติโรคลมชักในครอบครัว

Physical examination

Head circumference 44 cm (95th percentile), anterior fontanelle 2x2, BW 7.2 kg, HT 65 cm.
Alert: good eye contact, good social smile, follow object, turn to sound
Head control: good
Skin: hypopigmented macule 5 cm in diameter at right cheek, 1 cm in diameter at left ankle, 30 discrete 1-cm macules over trunk and extremities
Heart & Lung: unremarkable
Abdomen: soft, not tender, liver and spleen not palpable, no mass

- Neurological examination
- CNs: full EOM, no nystagmus, no facial palsy, Gag reflex: present
- Motor: equal movement of 4 extremities, normal tone DTR 2^+ all

คำถาม

1. จงบอกการวินิจฉัยชนิดของอาการชัก
2. จงบอกการวินิจฉัยโรค
3. จงเลือกการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม
3. จงบอกแนวทางการรักษา

เฉลย Current practices and Quizs

ฉบับ เดือน เม.ย.-มิ.ย. 2551

พญ. อาภาศรี ลุสวัสดิ์

โจทย์

เด็กหญิงอายุ 16 ปี ปวดหัวเป็นๆหายๆ 2 ปี ลักษณะอาการปวดศีรษะบางครั้งรุนแรง ปวดตุ๊บๆครั้งละประมาณ 1-2 ชั่วโมง ไม่มีคลื่นไส้อาเจียน เวียนหัวเล็กน้อยก่อนปวดศีรษะ 10 วันก่อนมารพ. เนื่องจากปวดศีรษะมาก วูบกระแทกบริเวณหน้าผาก ตัวอ่อนหมดสติประมาณ 10 นาที ไม่มีอาการใจสั่น ไม่มีตาลายหลังจากรู้ตัว รู้สึกชาที่หน้าและปลายมือ 2 ข้างแล้วหายไปเอง 1 วันก่อนมารพ. วูบหมดสติ 5 นาทีขณะกำลังยืนขายของ ก่อนหมดสติเห็นแสงสีเหลืองตามัว เวียนศีรษะเล็กน้อย

ตรวจร่างกาย good consciousness, cooperative to examine

Fundi : normal	**Cranial nerves : normal**
No weakness	**Deep tendon reflex : 2+ all cranial nerves**
Babinski : Absent	**Heart : normal rhythm, no murmur**

คำถาม การวินิจฉัยแยกโรค

คำตอบ การวินิจฉัยแยกระหว่างโรค occipital lobe epilepsy และ migraine with visual aura ผู้ป่วยรายนี้มีอาการปวดศีรษะเป็นๆหายๆเรื้อรังเป็นเวลานาน บางครั้งปวดรุนแรงลักษณะปวดตุ๊บๆ มีอาการร่วม ได้แก่ เวียนหัวเล็กน้อยก่อนปวดศีรษะ ตรวจร่างกายปกติ แม้ว่าจะยังไม่เคยปวดนานกว่า 4 ชั่วโมงดังนิยามของไมเกรน แต่ลักษณะดังกล่าวก็คล้ายไมเกรน ผู้ป่วยเคยมีอาการวูบหมดสติ 2 ครั้ง ครั้งหลังก่อนหมดสติเห็นแสงสีเหลืองตามัว เวียนศีรษะเล็กน้อย ลักษณะดังกล่าวคล้าย migraine with visual aura ประเภท basilar migraine แต่เนื่องจากผู้ป่วยไม่เคยปวดศีรษะนานกว่า 4 ชั่วโมงดังนิยามของไมเกรน และอุบัติการณ์ของ basilar migraine ก็พบน้อย จึงควรต้องวินิจฉัยแยกจากโรค occipital lobe epilepsy โดยการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองพบ occipital paroxysm ผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับการวินิจฉัย Benign partial epilepsy of childhood with occipital paroxysms (late onset : Gastaut type)

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา topiramate อาการปวดศีรษะดีขึ้นแต่ยังมีอาการชักแบบหมดสติบ้าง ต่อมาอาการดีขึ้นหลังจากได้ยาเป็นเวลา 3 ปี ได้ติดตามตรวจคลื่นสมองซ้ำพบว่าปกติ จึงหยุดยากันชัก และได้ติดตามอาการหลังหยุดยาต่อเป็นเวลา 2 ปี พบว่าไม่มีอาการผิดปกติใดๆอีก

อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย occipital lobe epilepsy ควรต้องคำนึงว่า อาจมีพยาธิสภาพในสมอง (symptomatic occipital lobe epilepsy) ได้เช่นกัน การติดตามผู้ป่วยเป็นระยะๆเป็นสิ่งจำเป็น ในระหว่างการติดตามการรักษา ถ้ามีอาการที่สงสัยว่าอาจเป็น symptomatic occipital lobe epilepsy เช่น ตรวจพบความผิดปกติของระบบประสาท โดยเฉพาะ ลานสายตา เป็นต้น ก็ควรส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของโรคลมชัก

Benign partial epilepsy of childhood with occipital paroxysms (late onset : Gastaut type)

อายุที่เริ่มมีอาการชัก: ระหว่างอายุ 3 ถึง 16 ปี โดยเฉลี่ยเริ่มที่อายุ 8 ปี

ลักษณะของอาการชักที่สำคัญ

1. Visual seizures

1.1 Elementary visual hallucination มักจะเป็น most typical และเป็นอาการชักชนิดแรก พบมากกว่า 2 ใน 3 ของผู้ป่วย อาการมักจะเป็นช่วงสั้นๆ เพียง 5-15 วินาที และพบน้อยที่นานกว่า 2 นาที ลักษณะที่เห็นมักเป็น multi-colored and circular อาจพบตรงกลาง หรือรอบๆด้านข้าง (centrally, periphery of hemi-field) มีหลายขนาดหรือหลายวง อาจเคลื่อนไหวไปทางด้านข้าง หรืออาจเห็นเป็นแสงกระพริบหรือแสงคงที่ก็ได้ ในผู้ป่วยทุกรายจะมีลักษณะอาการชักที่เฉพาะของตัวเอง (stereotype) ในทางตรงกันข้าม visual aura ของไมเกรนจะไม่ซ้ำรูปแบบ

1.2 Complex visual hallucination พบน้อยกว่า พบประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วย มักจะพบตามหลัง elementary visual hallucination ผู้ป่วยมักจะเห็นเป็นหน้าหรือรูปร่างซึ่งมักจะเป็นแบบเดิมและเคลื่อนไหวลักษณะเหมือนเดิม แต่จะไม่มีความเปลี่ยนแปลงของอารมณ์หรืออาการอื่นร่วมด้วย ดังที่พบใน semiology ของ temporal lobe seizure

1.3 Ictal visual illusion เช่น micropsia, metamorphopsia, palinopsia มักจะเกิดใน non-dominant parietal region ซึ่งพบน้อยในโรคนี้ แต่มักจะสัมพันธ์กับ symptomatic occipital seizure มากกว่า

1.4 Blindness เป็นลักษณะอาการชักที่พบบ่อยรองลงมาจาก elementary visual hallucination อาการมักจะเกิดทันทีทันใด และเป็นแบบ total มักจะเกิดนานกว่า visual hallucination โดยทั่วไปประมาณ 2-5 นาที post-ictal blindness, hemianopia หรือ partial visual loss มักพบหลังจาก visual seizure ทั้งที่มีและไม่มี secondary generalization

1.5 Sensation of ocular movement in the absence of detectable motion เป็นอาการชักที่พบน้อยมาก และมักเกิดตามหลัง progression of elementary visual hallucination

2. Non-visual ictal symptom of occipital lobe origin

2.1 Deviation of eyes เป็นอาการชักที่พบบ่อยประมาณร้อยละ 70 มักจะสัมพันธ์กับการหันของศีรษะไปทางเดียวกันและมักเกิดตามหลัง visual hallucination อาจจะไม่รุนแรงหรือรุนแรงจนกลายเป็น hemi-convulsion and generalized tonic-clonic seizure

2.2 Forced eyelid closure and eyelid blinking เป็นลักษณะอาการชักที่น่าสนใจของ occipital lobe seizure ซึ่งพบประมาณร้อยละ 10 ซึ่งมักจะเกิดในช่วงที่มี impaired consciousness และมักเป็นสัญญาณว่ากำลังจะเกิด secondarily generalized tonic-clonic seizures ตามมา

2.3 Ictal clinical symptoms from occipital seizure propagation อาการชักอาจเริ่มด้วย elementary visual hallucination หรืออาการชักชนิดอื่นแล้วอาจจะดำเนินต่อไปเป็น hemi/generalized tonic-clonic seizures (ร้อยละ13) หรือบางรายอาจดำเนินเป็น typical complex partial seizure of temporal lobe symptomatology ซึ่งพบน้อยมาก และมักเกิดจากโรคลมชักที่มีสาเหตุมากกว่า (symptomatic cause)

2.4 Ictal vomiting พบบ่อยในกลุ่ม early onset benign occipital lobe epilepsy แต่พบน้อยใน late onset type

2.5 Impairment of consciousness ผู้ป่วยอาจมี visual seizure เป็นแบบเฉพาะที่และรู้ตัวตลอดเวลา หรืออาจเป็นแบบที่มีความรู้สึกตัวผิดปกติ ซึ่งมักจะเกิดร่วมกับอาการอื่นๆ ตามหลัง visual hallucination หรือ transient blindness ในบางรายอาจเกิดอาการหมดสติแล้วล้ม (ictal syncope) โดยไม่มีอาการชักแบบอื่น

2.6 Ictal and post-ictal headache Ictal headache พบน้อย มักจะปวดบริเวณกระบอกตา ขณะที่ post-ictal headache พบได้บ่อย ประมาณ 1/3-1/2 ของผู้ป่วย โดยอาจจะไม่มีอาการชักเกร็งกระตุกมาก่อน ลักษณะอาการนี้จะเหมือนกับไมเกรนคือ เกิดทันทีทันใดหรือประมาณ 5-10 นาที หลังจาก visual hallucination ระยะเวลาและความรุนแรงของอาการปวดศีรษะมักจะสัมพันธ์กับระยะเวลา และความรุนแรงของอาการชักที่เกิดก่อนหน้านี้ อาการปวดศีรษะอาจจะมีลักษณะ diffuse และปวดรุนแรงน้อยถึงปานกลาง แต่มีผู้ป่วยบางรายที่มีอาการปวดศีรษะที่รุนแรง ลักษณะแบบ pulsating มีอาการคลื่นไส้อาเจียน กลัวแสง หรือ กลัวเสียงร่วมด้วย ซึ่งแยกได้ยากจากอาการไมเกรน อย่างไรก็ดี อาการปวดศีรษะหลังชักก็พบได้บ่อยใน occipital lobe epilepsy ชนิด cryptogenic และ symptomatic เช่นกัน

คำถาม การตรวจเพิ่มเติม Migraine with visual aura
EEG: sharp-slow activity over both posterior regions with accentuated by eye-closure.

คำตอบ **Electroencephalography (EEG)** Inter-ictal EEG จะพบลักษณะของ occipital paroxysm เมื่อหลับตา ความผิดปกติของคลื่นสมองอาจไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการชัก Aicardi and Newton (1987) พบว่า การพบ occipital paroxysm อย่างเดียว อาจไม่เฉพาะเจาะจงสำหรับโรคนี้เท่านั้น แต่ยังพบใน symptomatic epilepsy ได้เช่นกัน

Ictal EEG

- Visual seizure จะเริ่มด้วย focal occipital rapid spikes becoming progressively higher and slower (accelerating and decelerating ictal discharge)
- Elementary visual hallucination จะสัมพันธ์กับ fast spike activity ซึ่งจะกระจายไปยังสมองด้านตรงข้าม
- Complex visual hallucination อาจเกิดเมื่อความถี่ของคลื่นลมชักช้าลง
- Oculoclonic seizure จะพบ spike and spike and waves ซึ่งช้ากว่า และพบ localized ictal fast spike rhythm ซึ่งอาจเกิดก่อนจะมี eye deviation
- Blindness จะพบคลื่นลมชักแบบ pseudo-periodic, slow waves and spikes ซึ่งแตกต่างจาก ictal visual hallucination

Beaumanoir (1993) พบว่า post-ictal EEG ในผู้ป่วย occipital epilepsy กลับเข้าสู่ภาวะปกติได้เร็วกว่าไมเกรน

การรักษา

แตกต่างจาก benign childhood partial seizure ประเภทอื่นที่ไม่จำเป็นต้องให้การรักษา แต่ใน Gastaut type occipital lobe epilepsy ควรได้รับการรักษา ถึงแม้อาการชักจะสั้นและไม่รุนแรง แต่มักจะเกิดบ่อย การเกิด secondarily generalization อาจจะเกิดได้ ถ้าไม่ได้ยากันชัก จากการศึกษาพบว่า visual seizure มักจะหยุดหรือลดลงอย่างชัดเจนเมื่อได้ยา carbamazepine ควรให้ยากันชักต่อเนื่องอย่างน้อย 3-6 ปี จนกว่าจะ remission และการลดยาอย่างช้าๆควรเริ่มหลังจากชักครั้งสุดท้ายประเภทใดก็ตาม ไม่ว่าจะเป็น minor or major seizure ประมาณ 2-3 ปี แต่ถ้าเกิด visual seizure หลังลดหรือหยุดยา ก็ควรให้ยากันชักต่อไป

FAQ

นพ. รังสรรค์ ชัยเสวิกุล

Q คำถาม ควรจะ monitor ระดับยากันชักอย่างไร

A คำตอบ

เนื่องจากพบว่าประสิทธิภาพในการควบคุมชัก มีความสัมพันธ์กับระดับยากันชักในเลือดมากกว่าขนาดยาที่ได้รับ ด้วยปัจจัยหลายอย่างทำให้ระดับยากันชักในเลือดสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับน้อยและแปรปรวนมาก ทั้งในผู้ป่วยคนเดียวกันและระหว่างผู้ป่วยแต่ละคน ดังนั้นในทางการแพทย์จึงมีการวัดระดับยากันชักในเลือด เพื่อวัตถุประสงค์หลักในการใช้ปรับขนาดยากันชักและวิธีการบริหารยาเพื่อควบคุมโรคลมชัก โดยไม่เกิดผลข้างเคียงหรือเกิดน้อย เพื่อให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งอาจเรียกว่า therapeutic drug monitoring (TDM) อย่างไรก็ดี ผู้ป่วยแต่ละรายตอบสนองต่อยากันชักในระดับที่แตกต่างกันไป บางรายระดับยาน้อยกว่า recommended therapeutic range ก็สามารถควบคุมชักได้ดี บางรายเกิดผลข้างเคียงมากทั้งที่ระดับยาไม่สูงเกิน recommended therapeutic range และบางรายตอบสนองต่อยาในระดับที่สูงกว่า recommended therapeutic range โดยไม่เกิดผลข้างเคียงใดๆ ดังนั้นจึงควรใช้ TDM เป็นเครื่องมือช่วยบริหารยากันชักเพื่อรักษาผู้ป่วยเป็นหลัก โดยไม่จำเป็นต้องรักษาระดับยาให้อยู่ในระดับ recommended therapeutic range เสมอไป

ข้อบ่งชี้ในการใช้ TDM

1. ประเมิน drug compliance
2. ประเมินว่าสาเหตุที่ควบคุมชักไม่ได้นั้น เกิดจากระดับยาในเลือดต่ำเกินไปหรือไม่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่ได้ขนาดยาและบริหารยาเหมาะสมแล้ว
3. ประเมินว่าระดับยาสูงจนเกิดพิษหรือไม่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่ได้ขนาดยาและบริหารยาเหมาะสม
4. ประเมินปฏิกิริยาระหว่างยา หรือรายที่มีโรคหรือภาวะต่างๆ ที่ส่งผลต่อ pharmacokinetics ของยากันชัก เช่น โรคตับ โรคไต การตั้งครรภ์ เป็นต้น ซึ่งมีผลต่อการกระจายยา การทำลาย และการขับยาออกจากร่างกาย ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำทำให้ระดับ protein unbound drug เปลี่ยนแปลงไป เป็นต้น

เวลาที่ควรเจาะเลือดตรวจระดับยา

ควรเป็นช่วงที่ระดับยาในเลือดเข้าสู่ภาวะคงที่แล้ว (steady state) โดยประมาณหลังปรับขนาดยาได้ 5 เท่าของ half life ของยา ถ้าต้องการดู therapeutic level ควรเจาะเลือดช่วงที่ระดับยาต่ำสุด (trough period) กล่าวคือ เวลาก่อนบริหารยาครั้งถัดไปสำหรับยาที่มี half life สั้น สำหรับยาที่มี half life ยาว เช่น phenytoin, phenobarbital ระดับยาในเลือดเกือบจะคงที่อยู่ตลอดเวลา จึงสามารถเจาะเลือดเวลาใดก็ได้ กรณีที่ต้องการประเมิน toxicity ควรเจาะเลือดเวลาที่เกิดผลข้างเคียงมากที่สุด ซึ่งจะตรงกับช่วงที่ระดับยาสูงสุด (peak level)

EPILEPSY DIGEST

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

July-September, 2008

สนับสนุนการจัดพิมพ์โดย

sanofi aventis
Because health matters

TH.VPA.08.10.(01)

รายนามคณะบรรณาธิการ
Epilepsy Digest

บรรณาธิการ

นพ.ชาครินทร์ ณ บางช้าง

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

นพ.สุรชัย ลิขสิทธิ์วัฒนกุล

คณะบรรณาธิการ

นพ. รังสรรค์ ชัยเสวิกุล

พญ. กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์

พันเอก นพ. โยธิน ชินวลัญช์

นพ. ทายาท ดีสุดจิต

นพ. ธนินทร์ อัศววิเชียรจินดา

พญ. อาภาศรี ลุสวัสดิ์

นพ. คณิตพงษ์ ปราบพาล

July-September, 2008

EPILEPSY DIGEST

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

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

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

Eisai Human Health Care Company

JANSSEN-CILAG

NOVARTIS NEUROSCIENCE

Pfizer

sanofi aventis Because health matters

ucb CNS INNOVATORS®