

Associated factors of pediatric drug resistant epilepsy in Udonthani hospital

Kanokpan Rongnokrat

Department of Pediatrics, Udonthani hospital

Received June 23, 2024 Revised August 22, 2024 Accepted September 27, 2024

Abstract

Background: Pediatric epilepsy is common. The average cost per person with epilepsy is estimated to be \$204-11,432 . One third of patients with epilepsy still suffer from drug resistant epilepsy (DRE). The associated factors that could increase the occurrence of DRE should be investigated.

Objectives:

1. To investigate associated factors of DRE.
2. To study cost of anti-epileptic drugs and investigations in epilepsy treatment both DRE and drug responsive group.

Methods: This was a retrospective study. Chart review was conducted from pediatric patients with epilepsy who had been followed up at least 2 years in Udonthani Hospital between 1 January - 31 December 2018. Univariate and multivariate analysis were analyzed by STATA (version 15).

Results: There were 30.79% DRE from total 277 pediatric epilepsy patients. Univariate analysis of associated factors of DRE included age of onset <1 year (OR 0.51, 95% CI 0.30–0.86), neurodevelopment comorbidity (OR 5.54, 95% CI 3.10–93.90), structural cause (OR 4.73, 95% CI 2.56–8.73), abnormal neuroimaging (OR 2.55, 95% CI 1.16–5.59), abnormal EEG (OR 3.69, 95% CI 1.47-9.28) and persistence of seizure after initial treatment for 2 year (OR 76.95, 95% CI 26.59–222.68) while multivariate analysis included persistence of seizure after initial treatment for 2 years (OR 95.11, 95% CI 8.42-1073.67). The average cost of anti-epileptic drug was 94.6 ± 105.8 baht/day (95% CI 71.79 – 117.42) in DRE group and was 21.9 ± 37.9 baht/day (95% CI 15.08 – 28.78) in drug responsive group. Total anti-epileptic drug costs were 10,672.75 baht/day and 75.3% were from DRE group. Total costs for drug level tests were 40,890 baht/day and 88.3% were from DRE group. Total EEG costs were 36,000 baht/day and 55.6% were from DRE group. Total CT brain costs were 15,000 baht/day and all from DRE group. Total MRI brain costs were 124,000 baht/day and 75% were from DRE group.

Conclusion: Associated factor for DRE was seizure persistence after initial treatment for 2 years. More than half of anti-epileptic drugs and investigation costs were from drug resistant group, which occupied 30.7% of all patients.

Keyword: drug resistant epilepsy (DRE), risk factor drug resistant epilepsy, seizure control.

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการเกิดโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อยาในผู้ป่วยเด็กโรงพยาบาลอุดรธานี

กนกพรรณ รงค์นพรัตน์

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: โรคลมชักในเด็กเป็นโรคที่พบบ่อย ค่าใช้จ่ายโรคลมชักโดยเฉลี่ยรายปีต่อคนอยู่ระหว่าง 204-11,432 ดอลลาร์สหรัฐ ผู้ป่วยโรคลมชัก 1 ใน 3 คือต่อยากันชัก การหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยากันชักจึงมีความจำเป็น

วัตถุประสงค์:

1. เพื่อศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการเกิดโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อยา (drug resistant epilepsy: DRE)
2. เพื่อศึกษาค่าพยากรณ์โรคลมชักและค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในปีที่ทำการศึกษาของผู้ป่วยโรคลมชักกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยาและกลุ่มที่ตอบสนองต่อยากันชัก

วิธีการศึกษา: การศึกษาเชิงสังเกตย้อนหลังจากเวชระเบียน เพื่อค้นหาผู้ป่วยเด็กทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชักในโรงพยาบาลอุดรธานีระหว่างวันที่ 1 มกราคม - 31 ธันวาคม 2561 และมาติดตามการรักษาต่อเนื่องอย่างน้อย 2 ปี เก็บข้อมูลและวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ STATA version 15

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยเด็กโรคลมชักทั้งหมด 277 ราย เป็น DRE ร้อยละ 30.7 univariate analysis พบปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด DRE อย่างมีนัยสำคัญ (p value < 0.05) ได้แก่ อายุที่เริ่มแสดงอาการชักก่อนหนึ่งปี OR 0.51 (95% CI 0.30–0.86) มีโรคเกิดร่วมทางระบบประสาทและพัฒนาการ OR 5.54 (95% CI 3.10–93.90) สาเหตุการชักจาก structural cause OR 4.73 (95% CI 2.56–8.73) ภาพถ่ายสมองผิดปกติ OR 2.55 (95% CI 1.16–5.59) คลื่นไฟฟ้าสมองผิดปกติ OR 3.69 (95% CI 1.47–9.28) ผู้ป่วยยังไม่หยุดชักภายในระยะเวลา 2 ปีแรกหลังเริ่มรักษา OR 76.95 (95% CI 26.59–222.68) multivariate analysis พบปัจจัย ผู้ป่วยยังไม่หยุดชักภายในระยะเวลา 2 ปีแรกหลังเริ่มรักษา OR 95.11 (95% CI 8.42–1073.67) กลุ่ม DRE ค่ายารายวันเฉลี่ย 94.6 ± 105.8 บาท/วัน (95% CI 71.79 – 117.42) ส่วนกลุ่ม drug responsive epilepsy 21.9 ± 37.9 บาท/วัน (95% CI 15.08 – 28.78) (p value < 0.05) ค่ายากันชักรายวันรวม 10,672.75 บาท/วัน เกิดจากกลุ่ม DRE ร้อยละ 75.3 ค่าตรวจระดับยากันชักรวม 40,890 บาท (จากกลุ่ม DRE ร้อยละ 88.3) ค่าตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองรวม 36,000 บาท (จากกลุ่ม DRE ร้อยละ 55.6) ค่าตรวจ CT brain รวมทั้งหมดจากกลุ่ม DRE (ร้อยละ 100) ค่าตรวจ MRI brain รวม 124,000 บาท (จากกลุ่ม DRE ร้อยละ 75)

สรุป: ผู้ป่วยที่ยังไม่หยุดชักภายในระยะเวลา 2 ปีแรกหลังเริ่มรักษาเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด DRE 95.11 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่ายาและค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการมากกว่าครึ่งหนึ่งเกิดจากกลุ่ม DRE ซึ่งมีผู้ป่วยร้อยละ 30.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด

คำสำคัญ: โรคลมชักคือยา, ปัจจัยเสี่ยงการชักคือยา, การควบคุมการชัก

บทนำ

โรคลมชักในเด็กเป็นโรคที่สำคัญและพบบ่อยถึงหนึ่งในสามอันดับแรกของโรคทางระบบประสาทในเด็ก หากได้รับการรักษาอย่างไม่เหมาะสมอาจส่งผลกระทบต่อการเรียนรู้ พัฒนาการและการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วยอย่างมาก Beckley และคณะในปี ค.ศ.2022¹ ทำการศึกษาแบบ systematic review and meta-analysis ประมาณค่าใช้จ่ายโรคลมชักโดยเฉลี่ยรายปีต่อคนอยู่ระหว่าง 204 ดอลลาร์สหรัฐ (ในประเทศรายได้ต่ำ) ถึง 11,432 ดอลลาร์สหรัฐ (ในประเทศรายได้สูง) และรวมประชากรทั่วโลกในขณะนั้น 52.51 ล้านคน เฉลี่ยค่าใช้จ่ายปรับตามความแตกต่างของการรักษาในแต่ละประเทศเป็นเงินถึง 119,270 ล้านดอลลาร์สหรัฐ

การรักษาโรคลมชักเริ่มต้นด้วยการใช้ยากันชักหนึ่งชนิด^{2,3} ผลการรักษาพบว่าสามารถคุมอาการชักได้ร้อยละ 60-70 ของผู้ป่วยทั้งหมด⁴ แม้ว่ายารักษาโรคลมชักในปัจจุบันจะมีการพัฒนาขึ้นหลากหลายชนิดแต่ยังพบว่ามีผู้ป่วย 1 ใน 3 ที่คือต้องยากันชักมากกว่า 2 ชนิด การรักษาโรคลมชักมุ่งเน้นไปที่การหยุดหรือลดจำนวนการชักโดยมีผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์น้อยที่สุด หากภายหลังพบภาวะลมชักรักษายากหรือโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อยา (drug resistant epilepsy: DRE) ผู้ป่วยจึงจะถูกส่งต่อไปยังโรงเรียนแพทย์เพื่อรับการประเมินรักษาด้วยวิธีอื่นต่อไปเช่น การผ่าตัดโรคลมชัก การผ่าตัดฝังเครื่องกระตุ้นประสาท (vagus nerve stimulation: VNS) การกินอาหารแบบคีโต⁵

เดิมการจำแนกผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากันชักมีคำนิยามหลากหลาย ต่อมา International League Against Epilepsy (ILAE) ในปี ค.ศ. 2010⁶ ได้กำหนดคำนิยามโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อยา (DRE) หมายถึงผู้ป่วยยังมีการชักแม้จะผ่านการรักษาด้วยการรับยากันชักอย่างเหมาะสมแล้วสองชนิด (ไม่ว่าจะเป็นการรักษาด้วยยากันชักชนิดเดียวหรือยากันชักหลายชนิดพร้อมกัน) ส่วนโรคลมชักที่ตอบสนองต่อยา (drug responsive epilepsy) หมายถึง ผู้ป่วยไม่มีอาการชัก (seizure freedom) เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เท่าจากระยะห่างของการชักเดิมก่อนเริ่มต้นรักษาหรือเป็นเวลา 12 เดือน (แล้วแต่อย่างไรก็ตาม) เพื่อความเหมาะสมและความเข้าใจตรงกันในการทำการศึกษาวิจัยต่อไป

ภายหลังการกำหนดนิยาม Sultana และคณะในปี ค.ศ.2021⁷ ทำ systematic review and meta-analysis พบความชุก DRE ร้อยละ 13.7 (95% CI: 9.2-19.0) ในกลุ่มประชากรทั่วไปและร้อยละ 36.3 (95% CI: 30.4-42.4) ในคลินิกเฉพาะโรค

จากการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิด DRE ที่ผ่านมาโดย Xue-Ping และคณะในปี ค.ศ.2019⁸ ทำการศึกษา systematic review and meta-analysis ผลการศึกษาที่ผ่านมาในต่างประเทศในผู้ป่วยโรคลมชักที่มีอายุตั้งแต่หนึ่งเดือนไปจนถึงวัยผู้ใหญ่พบว่าปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อการศึกษาเกิด DRE ได้แก่ ผลตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองผิดปกติ (abnormal EEG) ทั้งแบบที่เป็นคลื่นไฟฟ้าสมองช้าหรือแบบมีคลื่นชัก (RR 2.80; 95% CI 1.95–4.0) ภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus) (RR 11.60; 95% CI 7.39–18.22) ลมชักที่มีต้นเหตุ (symptomatic etiology) (RR 3.36; 95% CI 2.53–4.46) มีอาการชักหลายแบบ (multiple seizure types) (RR 3.66; 95% CI 2.37–5.64) และไข้ชัก (RR 3.43; 95% CI 1.95–6.02) ในประเทศไทยมีการศึกษาโดย

ธิดิมา วัฒนวิจิตรกุลและคณะในปี พ.ศ.2561⁹ พบว่าเมื่อวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกส์พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการปลดการชัก 12 เดือน คือ จำนวนยากันชักที่เคยได้รับและการได้รับการผ่าตัด โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนยากันชักที่เคยได้รับตั้งแต่ 4 รายการขึ้นไป มีโอกาสปลดชักที่ 12 เดือนน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับน้อยกว่า 4 รายการ (OR=0.21, 95%CI 0.09-0.51) และผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมีโอกาสปลดชัก 12 เดือนมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด (OR=8.42, 95%CI 2.09–33.86)

ในปัจจุบันแม้จะมีวิธีการรักษาโรคลมชักหลากหลาย แต่อย่างไรก็ตามการเริ่มต้นการรักษาด้วยยากันชักเป็นวิธีหลักและแพร่หลายสามารถทำได้ในโรงพยาบาลส่วนใหญ่ และจากที่พบว่าผู้ป่วย 1 ใน 3 คือต่อยากันชักมากกว่า 2 ชนิด และแม้จะพยายามรักษาด้วยการเพิ่มยากันชักชนิดที่ 3 หรือมากกว่าก็มักมีอาการชักได้น้อย การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาปัจจัยที่มีผลทำให้เกิด DRE เพื่อเป็นประโยชน์ในการพิจารณา การรักษาลมชักด้วยวิธีการอื่นนอกเหนือจากยาได้เร็วขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง เพื่อควบคุมอาการชักได้ดียิ่งขึ้น นอกจากนี้ผู้ป่วยยังต้องการศึกษาถึงค่ายารักษาโรคลมชักและค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยประมาณของผู้ป่วยเด็กโรคลมชักในโรงพยาบาลอุดรธานีเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการเกิดโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อยา
2. เพื่อศึกษาค่ายารักษาโรคลมชักและค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในปีที่ทำการรักษาของผู้ป่วยโรคลมชักกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยาและกลุ่มที่ตอบสนองต่อยากันชัก

วิธีการศึกษา

การศึกษาเชิงสังเกต ชนิดย้อนหลัง (retrospective study) เก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชักทุกรายในโรงพยาบาลอุดรธานี โดยเก็บข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ เพศ อายุแรกวินิจฉัย ชนิดของการชัก ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ จำนวนยากันชัก โรคเกิดร่วม ผลการรักษาโรคลมชัก ค่ายาและค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ข้อมูลเชิงกลุ่มนำเสนอจำนวนร้อยละ ข้อมูลต่อเนื่องนำเสนอ ค่าเฉลี่ย (mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) และค่าต่ำสุดและค่าสูงสุด (min-max) สถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ Fisher's exact test การหาปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยใช้ univariable logistic regression และ multivariable logistic regression และใช้สถิติ odds ratio, 95% confidential interval, p value การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ STATA version 15

กลุ่มประชากรตัวอย่าง

ผู้ป่วยเด็กโรคลมชักทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชักในโรงพยาบาลอุดรธานี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2561 ถึง 31 ธันวาคม 2561

สูตรคำนวณขนาดประชากร

โดยที่ e = Precision (0.05)

$$n > \frac{Z^2 \alpha P(1-P)}{e^2}$$

$Z\alpha = 1.96$ at 95 % CI, $Z^2 \alpha = 3.84$

$P = 0.14$ (ความชุก drug-resistant epilepsy ร้อยละ 13.7)⁷

จำนวนประชากรที่คำนวณได้เท่ากับ 185 ราย จำนวนเพื่อข้อมูลเสียหายหรือตกหล่นเพิ่มอีกร้อยละ 20 คิดเป็น 37 ราย ดังนั้นรวมต้องการประชากรในการศึกษา 222 ราย

เกณฑ์การคัดเข้า

1. ผู้ป่วยเด็กโรคลมชักทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชักในโรงพยาบาลอุดรธานี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2561 ถึง 31 ธันวาคม 2561
2. มาติดตามการรักษาต่อเนื่องอย่างน้อย 2 ปี

เกณฑ์การคัดออก

1. ไม่สามารถระบุแยกกลุ่มผู้ป่วยได้อย่างชัดเจนว่าเป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาหรือเป็นกลุ่ม drug-resistant epilepsy ตามนิยามของ ILAE ในปี ค.ศ. 2010⁶
2. ผู้ป่วยที่ข้อมูลเวชระเบียนไม่สมบูรณ์ ข้อมูลที่ต้องการศึกษาไม่ครบ

ผลการศึกษา

จากการค้นเวชระเบียนรวบรวมข้อมูลค้นหาผู้ป่วยโรคลมชักในเด็ก ด้วย ICD-10 รหัส G40/G41 ในโรงพยาบาลอุดรธานี ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2561 ถึง 31 ธันวาคม 2561 รวมระยะเวลา 1 ปี พบผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาวิจัย 300 ราย จากตรวจสอบข้อมูลเพื่อคัดเลือกเข้าสู่การศึกษา พบมีผู้ที่ไม่เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 23 ราย เนื่องจากไม่สามารถระบุแยกกลุ่มผู้ป่วยได้อย่างชัดเจนว่าเป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาหรือเป็นกลุ่ม DRE ตามนิยามของ ILAE ในปี ค.ศ. 2010⁶ จึงมีประชากรเข้าเกณฑ์ในการศึกษา 277 ราย เป็นผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อยา DRE 85 ราย (ร้อยละ 30.7)

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่ม DRE เป็นเพศชาย 44 ราย (ร้อยละ 51.78) ส่วนกลุ่มที่ตอบสนองต่อยา (drug responsive epilepsy) เป็นเพศชาย 112 ราย (ร้อยละ 58.3) ไม่แตกต่างกัน

กลุ่ม DRE มีอายุเฉลี่ย 11.2 ± 14 ปี (95% CI 8.12-14.16) เริ่มแสดงอาการชักตอนอายุก่อนหนึ่งปี 36 ราย (ร้อยละ 42.4) มีโรคเกิดร่วมทางระบบประสาทและพัฒนาการ (neurodevelopment comorbidity) 66 ราย (ร้อยละ 76.5) พบอาการชักต่อเนื่อง (status epilepticus) ในปีการศึกษา 5 ราย (ร้อยละ 5.9) ส่วนกลุ่ม drug

responsive epilepsy อายุเฉลี่ย 8.5 ± 4.04 ปี (95% CI 7.96 – 9.10) เริ่มแสดงอาการชักตอนอายุก่อนหนึ่งปี 52 ราย (ร้อยละ 27.1) neurodevelopment comorbidity 70 ราย (ร้อยละ 36.5) และไม่พบ status epilepticus แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p value <0.05)

สาเหตุของโรคลมชักกลุ่ม DRE เกิดจากมีรอยโรคในสมอง (structural) 36 ราย (ร้อยละ 42.4) ไม่มีรอยโรคในสมอง (non-structural) 8 ราย (ร้อยละ 9.4) และไม่ทราบสาเหตุ (unknown) 41 ราย (ร้อยละ 48.2) โดย non-structural จำแนกเป็นเหตุจากโรคทางพันธุกรรม (genetic) 3 ราย (ร้อยละ 3.5) โรคติดเชื้อ (infectious) 4 ราย (ร้อยละ 4.7) โรคเมตาบอลิก (metabolic) 1 ราย (ร้อยละ 1.2) ส่วนกลุ่ม drug responsive epilepsy เกิดจาก structural 26 ราย (ร้อยละ 13.5) non-structural 26 ราย (ร้อยละ 13.5) และ unknown 140 ราย (ร้อยละ 72.9) โดย non-structural จำแนกเป็นเหตุจาก genetic 15 ราย (ร้อยละ 7.8) infectious 7 ราย (ร้อยละ 3.7) metabolic 4 ราย (ร้อยละ 2.1) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p value <0.05)

ท่าชักของกลุ่ม DRE เป็นแบบ focal 1 ราย (ร้อยละ 1.2) ชักแบบ generalized 70 ราย (ร้อยละ 82.4) และชักแบบ focal to bilateral tonic-clonic 14 ราย (ร้อยละ 16.5) ส่วนกลุ่ม drug responsive epilepsy มีท่าชักแบบ focal 4 ราย (ร้อยละ 2.1) generalized 166 ราย (ร้อยละ 86.5) focal to bilateral tonic-clonic 21 ราย (ร้อยละ 10.9) และไม่สามารถระบุท่าชักได้ชัดเจน (unknown) 1 ราย (ร้อยละ 0.5) ไม่แตกต่างกัน

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการกลุ่ม DRE ได้รับการตรวจภาพถ่ายทางระบบประสาท (neuroimaging) 54 ราย (ร้อยละ 63.5) ตรวจพบความผิดปกติ 38 ราย (ร้อยละ 44.7) ส่วนกลุ่ม drug responsive epilepsy ได้รับการตรวจ neuroimaging 56 ราย (ร้อยละ 29.1) ตรวจพบความผิดปกติ 27 ราย (ร้อยละ 14.1) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p value <0.05)

ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG) กลุ่ม DRE ได้รับการตรวจ 65 ราย (ร้อยละ 76.5) ตรวจพบความผิดปกติ 59 ราย (ร้อยละ 68.4) ส่วนกลุ่ม drug responsive epilepsy ได้รับการตรวจ 132 ราย (ร้อยละ 68.8) ตรวจพบความผิดปกติ 96 ราย (ร้อยละ 50.0) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p value <0.05) และเมื่อจำแนกความผิดปกติว่าเป็นจากส่วนหนึ่งของสมอง (focal) หรือจากความผิดปกติหลายส่วนในสมอง (multifocal) พบว่ากลุ่ม DRE พบความผิดปกติแบบ focal 16 ราย (ร้อยละ 18.8) multifocal 43 ราย (ร้อยละ 50.6) ส่วนกลุ่ม drug responsive epilepsy เป็นความผิดปกติ focal 41 ราย (ร้อยละ 21.4) และ multifocal 55 ราย (ร้อยละ 28.7) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p value <0.05)

ด้านการรักษาด้วยยากันชักกลุ่ม DRE รับประทานด้วยยาชนิดเดียวในขณะที่ทำการศึกษา (โดยในกลุ่มนี้ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยยากันชักอื่นมาแล้วอย่างน้อยสองชนิดแต่ไม่ได้ผล) 18 ราย (ร้อยละ 21.2) ยาสองชนิด 43 ราย (ร้อยละ 50.6) ยาสามชนิด 15 ราย (ร้อยละ 17.7) ยาสี่ชนิด 8 ราย (ร้อยละ 9.4) ยาห้าชนิด 1 ราย (ร้อยละ 1.2) ส่วนกลุ่ม drug responsive epilepsy รับประทานด้วยยาชนิดเดียว 88 ราย (ร้อยละ 45.8) ยาสองชนิด 19 ราย (ร้อยละ 9.9) ยาสามชนิด 8 ราย (ร้อยละ 4.2) ไม่พบผู้ใช้นามากกว่าสามชนิด และมีผู้ป่วยที่หยุดยากันชักแล้ว 77 ราย (ร้อยละ 40.1) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p value <0.05)

ผลการรักษาโรคลมชักหลังได้รับยากันชักครั้งแรกกลุ่ม DRE หยุดชัก (remission) ภายในสองปีแรก 4 ราย (ร้อยละ 4.7) โดย remission ภายในหกเดือนแรก 3 ราย (ร้อยละ 3.5) และ remission ภายในหนึ่งถึงสองปี 1 ราย (ร้อยละ 1.2) และยังไม่หยุดชักภายในระยะเวลาสองปีแรกหลังเริ่มรักษา 81 ราย (ร้อยละ 95.3) ส่วนกลุ่ม drug responsive epilepsy หยุดชักภายในสองปีแรก 152 ราย (ร้อยละ 79.2) โดย remission ภายในหกเดือนแรก 109 ราย (ร้อยละ 56.8) remission ภายในระยะเวลา 6 เดือนถึงหนึ่งปี 17 ราย (ร้อยละ 8.9) remission ภายในหนึ่งถึงสองปี 26 ราย (ร้อยละ 13.5) และยังไม่หยุดชักภายในระยะเวลาสองปีแรกหลังเริ่มรักษา 20 ราย (ร้อยละ 20.8) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p value <0.001) ข้อมูลข้างต้นดังแสดงในตารางที่ 1

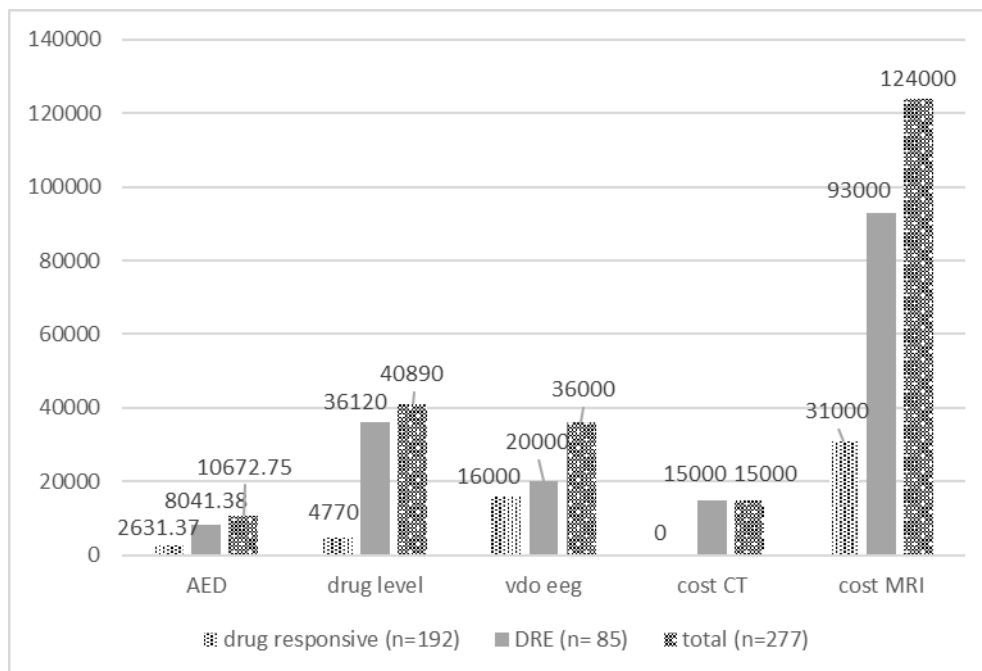
ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐาน อาการชัก ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาและกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยากันชัก

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนผู้ป่วย (n=277)		p value
	drug resistant (DRE) (n=85)	drug responsive (n= 192)	
เพศชาย	44 (51.6%)	112 (58.3%)	0.309
อายุ (ปี) เฉลี่ย±SD	11.15 ± 14	8.53 ± 4.04	0.018
95% CI	8.12-14.16	7.96 – 9.10	
Onset of seizure < 1 year	36 (42.4%)	52 (27.1%)	0.012
Neurodevelopment comorbidity	66 (76.5%)	70 (36.5%)	<0.001
History of status epilepticus	5 (5.9%)	0	<0.001
Cause of epilepsy			
structural	36 (42.4%)	26 (13.5%)	<0.001
non-structural	8 (9.4%)	26 (13.5%)	
Unknown	41 (48.2%)	140 (72.9%)	
Epilepsy type			
Focal	1 (1.2%)	4 (2.1%)	0.646
generalized	70 (82.4%)	166 (86.5%)	
focal to bilateral tonic-clonic	14 (16.5%)	21 (10.9%)	
Unknown	0	1 (0.5%)	

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนผู้ป่วย (n=277)		p value
	drug resistant	drug responsive	
	(DRE) (n=85)	(n= 192)	
Investigation			
Abnormal neuroimaging	38 (44.7%)	27 (14.1%)	0.018
Abnormal EEG	59 (68.4%)	96 (50.0%)	0.004
Focal	16 (18.8%)	41 (21.4%)	0.051
Multifocal	43 (50.6%)	55 (28.7%)	
Treatment and outcome			
Number of AED			
monotherapy	18 (21.2%)	88 (45.8%)	<0.001
two AED	43 (50.6%)	19 (9.9%)	(fisher's exact)
three AED	15 (17.7%)	8 (4.2%)	
four AED	8 (9.4%)	0	
five AED	1 (1.2%)	0	
No AED	0	77 (40.1%)	
ผลการรักษาด้วยยากันชักครั้งแรก			
remission within 2 years	4 (4.7%)	152 (79.2%)	<0.001
seizure persisted after treatment for 2 years	81 (95.3%)	40 (20.8%)	
ค่ายากันชัก (บาท/วัน) เฉลี่ย±SD	94.6 ± 105.78	21.9 ± 37.91	<0.001
95% CI	71.79 – 117.42	15.08 – 28.78	
ค่าตรวจระดับยากันชัก (บาท) เฉลี่ย±SD	424.9 ± 1345.09	147.6 ± 769.06	0.001
95% CI	134.81 – 715.07	10.91 – 38.78	

กลุ่ม DRE มีค่ายารายวันพิสัย 1- 484 บาท ค่ายารายวันเฉลี่ย 94.6 ± 105.78 บาท (95% CI 71.79 – 117.42) ค่าตรวจระดับยากันชักเฉลี่ย 424.9 ± 1345.09 บาท (95% CI 134.81 – 715.07) ส่วนกลุ่ม drug responsive epilepsy มีค่ายารายวันพิสัย 0 - 316 บาท ค่ายารายวันเฉลี่ย 21.9 ± 37.91 บาท (95% CI 15.08 – 28.78) ค่าตรวจระดับยากันชักเฉลี่ย 147.6 ± 769.06 บาท (95% CI 10.91 – 38.78) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p value <0.05) ดังแสดงในตารางที่ 1

จากรูปที่ 1 พบว่าผู้ป่วยเด็กโรคลมชักทั้งหมดมีค่ายาเกินชักรายวันรวม 10,672.75 บาท/วัน มาจากกลุ่ม DRE 8,041.4 บาท/วัน (ร้อยละ 75.3) และกลุ่ม drug responsive 2,631.4 บาท/วัน (ร้อยละ 24.7) ค่าตรวจระดับยาเกินชักรายวันในปีที่ทำการศึกษารวม 40,890 บาท มาจากกลุ่ม DRE 36,120 บาท บาท (ร้อยละ 88.3) และกลุ่ม drug responsive epilepsy 4,770 บาท (ร้อยละ 11.7) ค่าตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG) ในปีที่ทำการศึกษารวม 36,000 บาท มาจากกลุ่ม DRE 20,000 บาท (ร้อยละ 55.6) และกลุ่ม drug responsive epilepsy 16,000 บาท (ร้อยละ 44.4) ค่าตรวจภาพถ่ายสมองด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT brain) ในปีที่ทำการศึกษารวม 15,000 บาท ทั้งหมดมาจากกลุ่ม DRE (ร้อยละ 100) ค่าตรวจภาพถ่ายสมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI brain) ในปีที่ทำการศึกษารวม 124,000 บาท มาจากกลุ่ม DRE 93,000 บาท (ร้อยละ 75) และกลุ่ม drug responsive epilepsy 31,000 บาท (ร้อยละ 25)



รูปที่ 1 ค่ายาเกินชักรวมและค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในปีที่ทำการศึกษา

จากการวิเคราะห์ทางสถิติด้วยวิธี univariate analysis พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อยาได้แก่ อายุที่เริ่มแสดงอาการชักก่อนหนึ่งปี (onset of seizure < 1 year) OR 0.51 (95% CI 0.30–0.86, p value 0.012) มีโรคเกิดร่วมทางระบบประสาทและพัฒนาการ (neurodevelopment comorbidity) OR 5.54 (95% CI 3.10–93.90, p value <0.001) สาเหตุการชักจาก structural cause OR 4.73 (95% CI 2.56–8.73, p value <0.001) ภาพถ่ายสมองผิดปกติ (abnormal neuroimaging) OR 2.55 (95% CI 1.16–5.59, p value 0.019) Abnormal EEG OR 3.69 (95% CI 1.47–9.28, p value 0.006) ผู้ป่วยยังไม่หยุดชักภายในระยะเวลาสองปีแรกหลังเริ่มรักษา OR 76.95 (95% CI 26.59–222.68, p value <0.001) ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการเกิดโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อยาวิเคราะห์โดยวิธี univariate analysis

Characteristics	Crude odds ratio	(95% CI)	p value
Onset of seizure < 1 year	0.51	0.30 – 0.86	0.012
Neurodevelopment comorbidity	5.54	3.10 – 93.90	<0.001
Cause of epilepsy			
structural	4.73	2.56 – 8.73	<0.001
non-structural	1.05	0.44 – 2.50	0.911
Abnormal neuroimaging	2.55	1.16 – 5.59	0.019
Abnormal EEG	3.69	1.47 - 9.28	0.006
Seizure persisted after treatment for 2 years	76.95	26.59 – 222.68	<0.001

จากการวิเคราะห์ทางสถิติด้วยวิธี multivariate analysis พบว่า ผู้ป่วยที่ยังไม่หยุดชักภายในระยะเวลาสองปีแรกหลังเริ่มรักษา (seizure persistence after treatment for 2 years เพิ่มโอกาสถึง 95.11 เท่า ต่อการเกิดโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 95.11, 95% CI 8.42-1073.67, p value <0.001) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการเกิดโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อยาวิเคราะห์โดยวิธี multivariate analysis

Characteristics	Adjusted odds ratio	(95% CI)	p value
Onset of seizure < 1 year	0.95	0.25 - 3.58	0.935
Neurodevelopment comorbidity	1.45	0.32 - 6.56	0.631
Cause of epilepsy			
structural	0.81	0.15 - 4.36	0.808
non-structural	1.64	0.09 - 28.50	0.735
Abnormal neuroimaging	0.75	0.13 - 4.17	0.738
Abnormal EEG	2.06	0.20 - 21.57	0.546
Seizure persisted after treatment for 2 years	95.11	8.42 - 1073.67	<0.001

อภิปรายผลการศึกษา

โรงพยาบาลอุดรธานีพบผู้ป่วยเด็ก โรคลมชักชนิด DRE ตามนิยามของ ILAE ในปี ค.ศ. 2010⁶ 85 ราย (ร้อยละ 30.7) ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Sultana และคณะในปี ค.ศ.2021⁷ ที่ พบความชุก DRE ในคลินิกเฉพาะโรคร้อยละ 36.3

จากการวิเคราะห์ทางสถิติด้วยวิธี univariate analysis พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด DRE อย่างมีนัยสำคัญได้แก่ อายุที่เริ่มแสดงอาการชักก่อนหนึ่งปี (onset of seizure < 1 year) โดยเป็นปัจจัยที่ช่วยลดความเสี่ยง 0.51 เท่า ต่างจากการศึกษาในประเทศอินโดนีเซียโดย Nugroho และคณะในปี ค.ศ.2023¹⁰ ที่พบว่า onset of seizure < 1 year เพิ่มความเสี่ยง 2.31 เท่า อย่างไรก็ตามเมื่อนำมาวิเคราะห์ multivariate analysis พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าการมี neurodevelopment comorbidity เพิ่มความเสี่ยง 5.54 เท่า สาเหตุการชักจาก structural cause เพิ่มความเสี่ยง 4.73 เท่า abnormal neuroimaging เพิ่มความเสี่ยง 2.55 เท่า และ abnormal EEG เพิ่มความเสี่ยง 3.69 เท่า ปัจจัยเหล่านี้เพิ่มความเสี่ยงการเกิด DRE คล้ายกับการศึกษาที่ผ่านมา^{8,10-13} แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์ multivariate analysis พบว่า ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามผู้วิจัยเห็นว่ายังคงต้องพิจารณา DRE ในผู้ที่ไม่มีปัจจัยเพิ่มความเสี่ยงดังกล่าวเพื่อป้องกันการรักษาที่ล่าช้า

จากข้อมูลพื้นฐานกลุ่ม drug responsive epilepsy ผลการรักษาโรคลมชักหลังได้รับยากันชักครั้งแรก ผู้ป่วยส่วนใหญ่หยุดชักภายในสองปีร้อยละ 79.2 และแม้จะยังไม่หยุดชักภายในระยะเวลาสองปีแรกหลังเริ่มรักษาแต่ยังพบผู้ป่วยร้อยละ 20.8 ที่สามารถมี seizure freedom ภายหลังจากได้ ในกลุ่มที่เป็น DRE เบื้องต้นหยุดชักภายในสองปีร้อยละ 4.7 แต่ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 95.3) จะยังไม่หยุดชัก เมื่อวิเคราะห์เพิ่มเติมจึงพบว่าหากผู้ป่วยยังไม่หยุดชักภายในระยะเวลาสองปีแรกหลังเริ่มรักษา จะเพิ่มความเสี่ยงการเกิด DRE ถึง 76.95 เท่า (95% CI 26.59–222.68, p value <0.001) จากการวิเคราะห์ทางสถิติด้วยวิธี univariate analysis และเมื่อเทียบความเสี่ยงและวิเคราะห์ทางสถิติด้วยวิธี multivariate analysis พบเพิ่มความเสี่ยงถึง 95.11 เท่า (OR 95.11, 95% CI 8.42-1073.67, p value <0.001) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษานี้อาจนำไปใช้นำร่องเพื่อพัฒนาการรักษา DRE โดยเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจแพทย์ผู้ให้การรักษา หากได้เริ่มให้ยากันชักอย่างเหมาะสมแล้วไม่ควรปล่อยเวลาการรักษาให้ล่วงเลยไปนานเกินระยะเวลา 2 ปี โดยไม่คำนึงถึงการรักษา ลมชักด้วยวิธีการอื่น เนื่องจากผู้ที่ไม่หยุดชักภายในระยะเวลาสองปีแรกหลังเริ่มรักษามีความเสี่ยงต่อการเกิด DRE เพิ่มขึ้นถึง 95.11 เท่า

กลุ่ม DRE มีค่ารายวันเฉลี่ย 94.6 ± 105.78 บาท/วัน (95% CI 71.79 – 117.42) สูงกว่ากลุ่ม drug responsive epilepsy 21.9 ± 37.91 บาท/วัน (95% CI 15.08 – 28.78) อย่างมีนัยสำคัญ โดยพบค่าสูงสุด 484 บาท/วัน (ในขณะที่นั้น โรงพยาบาลอุดรธานีใช้ยากันชักต้นแบบ) นอกจากนี้แม้ว่ากลุ่ม DRE มีประชากรประมาณหนึ่งในสามแต่มีค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ในปีที่ทำการศึกษาสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่ม drug responsive epilepsy ทั้งหมด โดยค่ายากันชักรายวันรวมร้อยละ 75.3 ของค่ายากันชักรายวันทั้งหมด ค่าตรวจระดับยากันชักในปีที่ทำการศึกษา ร้อยละ 88.3 ของค่าตรวจระดับยากันชักทั้งหมด ค่าตรวจ EEG ในปีทำ

ทำการศึกษารวมร้อยละ 55.6 ของค่าตรวจ EEG ทั้งหมด ค่าตรวจ CT brain ในปีทำการศึกษารวมร้อยละ 100 ค่าตรวจ MRI brain ในปีทำการศึกษารวมร้อยละ 75 ของค่าตรวจ MRI brain ทั้งหมด ดังนั้นควรพิจารณาการใช้ยาและการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างเหมาะสมในกลุ่ม DRE สามารถนำไปเป็นข้อมูลเบื้องต้นสำหรับการพัฒนาโครงการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล (rational drug use) และ โครงการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างสมเหตุสมผล (rational lab use)

ข้อเสนอแนะ

โรคลมชักควรได้รับการวินิจฉัยและเริ่มต้นการรักษาอย่างรวดเร็ว ควรเลือกใช้ยากันชักอย่างถูกต้องเหมาะสมโดยเริ่มต้นจากการใช้ยากันชักชนิดเดียวก่อน อย่างไรก็ตามอาจเกิดโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อยาได้อยู่เสมอ ดังนั้นต้องตรวจค้นหาปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ได้แก่ การมี neurodevelopment comorbidity สาเหตุการชักจาก structural cause ภาพถ่ายสมองผิดปกติและคลื่นไฟฟ้าสมองผิดปกติ ซึ่งเป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงการเกิด DRE คล้ายกับการศึกษาที่ผ่านมา^{8,10-13} และจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยยังไม่หยุดชักภายในระยะเวลาสองปีแรกหลังเริ่มรักษา เป็นปัจจัยเพิ่มความเสี่ยงการเกิด DRE ถึง 95.11 เท่าจากการวิเคราะห์ทางสถิติด้วยวิธี multivariate analysis ดังนั้นหากพบปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ผู้ป่วยควรได้รับการพิจารณาเข้าประเมินการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ เช่น การผ่าตัดโรคลมชัก การผ่าตัดฝังเครื่องกระตุ้นประสาท (vagus nerve stimulation: VNS) การกินอาหารแบบคีโตเจน เร็วขึ้นเพื่อให้ควบคุมการชักได้ดีขึ้น

บทสรุป

กลุ่ม DRE มักพบ neurodevelopment abnormality ร่วมด้วยมากกว่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบสาเหตุของโรคลมชักเกิดจากมีรอยโรคในสมอง (structural cause abnormal neuroimaging และ abnormal EEG มากกว่ากลุ่ม drug responsive epilepsy กลุ่ม DRE มีค่ายารายวันสูงกว่ากลุ่ม drug responsive epilepsy อย่างมีนัยสำคัญเกินกว่าครึ่งหนึ่งของค่ายาและค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ มาจากกลุ่ม DRE โดยจากการวิเคราะห์ทางสถิติด้วยวิธี univariate analysis พบว่า onset of seizure < 1 year เป็นปัจจัยที่ช่วยลดความเสี่ยงต่อ DRE ส่วนการมี neurodevelopment comorbidity, สาเหตุการชักจาก structural cause, abnormal neuroimaging abnormal EEG และหากผู้ป่วยยังไม่หยุดชักภายในระยะเวลาสองปีแรกหลังเริ่มรักษา จะเพิ่มความเสี่ยงต่อ DRE วิเคราะห์ทางสถิติด้วยวิธี multivariate analysis พบว่ามีเพียงปัจจัยเดียวที่มีนัยสำคัญทางสถิติคือผู้ป่วยยังไม่หยุดชักภายในระยะเวลาสองปีแรกหลังเริ่มรักษา

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณเจ้าพนักงานเวชสถิติโรงพยาบาลอุดรธานีที่ให้ความช่วยเหลือในการค้นหารายชื่อผู้ป่วยจากฐานข้อมูลโรงพยาบาล

เอกสารอ้างอิง

1. Begley C, Wagner RG, Abraham A, Beghi E, Newton C, Kwon C, et al. The global cost of epilepsy: A systematic review and extrapolation. *Epilepsia*. 2022;63:892–903.
2. Shorvon SD, Reynolds EH. Reduction in polypharmacy for epilepsy. *BMJ*. 1979;2:1023–5.
3. Shorvon SD, Reynolds EH. Unnecessary polypharmacy for epilepsy. *BMJ*. 1977;1:1635–7.
4. Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, Marson AG, Tudur Smith C. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane epilepsy group, editor. Cochrane database syst rev* [cited 12 May 2024]; 2022. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011412.pub4>
5. Guery D, Rheims S. Clinical management of drug resistant epilepsy: A review on current strategies. *neuropsychiatr dis treat*. 2021;17:2229–42.
6. 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;51:1069–77.
7. Sultana B, Panzini MA, Veilleux Carpentier A, Comtois J, Rioux B, Gore G, et al. Incidence and prevalence of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2021;96:805–17.
8. Xue-Ping W, Hai-Jiao W, Li-Na Z, Xu D, Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(30):e16402.
9. วัฒนวิจิตรกุล ธ, สมสิทธิ์ จ. ปัจจัยที่มีผลต่อการปลดการชักในผู้ป่วยโรคลมชักคือยา. *JNHR I* [cited 12 Feb 2024]; 2018. Available from: <https://he01.tcithaijo.org/index.php/bcnpy/article/view/119545>
10. Department of Child Health, Medical Faculty, Airlangga University, Surabaya, Indonesia, Nugroho RA, Gunawan PI, Department of Child Health, Medical Faculty, Airlangga University, Surabaya, Indonesia, Utomo B, Department of Public Health, Medical Faculty, Airlangga University, Surabaya, Indonesia. Risk factors for drug-resistant epilepsy (DRE) in children and a model to predict development of DRE. *Romanian J Neurol*. 2023;22:5–10.
11. Yildiz EP, Gunes D, Bektas G, Aksu Uzunhan T, Tatli B, Caliskan M, et al. Predictive factors of drug-resistant epilepsy in children presenting under 2 years of age: Experience of a tertiary center in Turkey. *Acta neurol belg*. 2018;118:71–5.
12. Karaoğlu P, Yiş U, Polat Aİ, Ayanoğlu M, Hiz S. Clinical predictors of drug-resistant epilepsy in children. *Turk J Med Sci*. 2021;51:1249–52.

13. Mangunatmadja I, Indra RM, Widodo DP, Rafli A. Risk factors for drug resistance in epileptic children with age of onset above five years: A case-control study. Emanuele E, editor. Behav Neurol. 2021;2021:1-7.