

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

ปัจจัยที่มีผลต่อการคุมชักไม่ได้ด้วยยากันชักหนึ่งชนิดในเด็กโรคลมชัก
Factors predicting poor response to first antiepileptic drug
in pediatric epilepsy

เก๋ พงศ์วัชรารณ, พ.บ.*

Kea Pongwatcharaporn, M.D.*

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ ประเทศไทย 32000

*Department of pediatric, Surin Hospital, Surin Province, Thailand, 32000

Corresponding author. Email Address: keakea29168@gmail.com

Received: 8 July 2020. Revised: 14 July 2020. Accepted: 13 August 2020

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : โรคลมชักในเด็กเป็นโรคทางระบบประสาทที่พบได้บ่อย การรักษาโรคลมชักปัจจุบันมีหลากหลาย แต่การรักษาหลักยังเป็นการรักษาด้วยยา โดยพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 60-70 สามารถคุมอาการชักได้ด้วยยากันชักเพียงชนิดเดียว อย่างไรก็ตามร้อยละ 30-40 ของเด็กโรคลมชักไม่สามารถคุมอาการชักด้วยยากันชักชนิดเดียวได้ จำเป็นต้องได้รับยากันชักชนิดที่สองในการคุมชัก การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการใช้ยากันชักมากกว่าหนึ่งชนิดเพื่อเป็นประโยชน์ในการใช้ประเมินการให้ยากันชักตัวที่สองเร็วขึ้นเพื่อควบคุมอาการชักได้ดียิ่งขึ้น
- วัตถุประสงค์** : ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการคุมชักไม่ได้ด้วยยากันชักหนึ่งชนิด
- วิธีการศึกษา** : เป็นการศึกษา Retrospective cohort study ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคลมชักที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสุรินทร์ระยะเวลาที่ทำการศึกษาดังแต่ เดือนมกราคม พ.ศ. 2559 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2561 รวม 3 ปี รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน เวชระเบียนผู้ป่วยนอก และจากใบส่งตัวของโรงพยาบาลที่ได้ส่งตัวผู้ป่วยมารับการรักษาที่โรงพยาบาลสุรินทร์ โดยศึกษาลักษณะทางคลินิก ผลการตรวจร่างกายทางระบบประสาท ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง ผลการตรวจเอกซเรย์สมอง ผลการรักษา และนำมาหาปัจจัยที่มีผลต่อการใช้ยากันชักมากกว่าหนึ่งชนิดในการคุมชัก
- ผลการรักษา** : จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 157 ราย โดยพบว่ากลุ่มที่ใช้ยากันชักมากกว่า 1 ชนิด มีจำนวนทั้งสิ้น 48 คน คิดเป็นร้อยละ 30.6 อายุเฉลี่ย 58.4 ± 4.5 เดือน พบเพศหญิงมากกว่าเพศชายคิดเป็นร้อยละ 54.2 เมื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อการใช้ยากันชักมากกว่า 1 ชนิดมาเปรียบเทียบทีละปัจจัย โดย univariable analysis พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการใช้ยากันชักมากกว่า 1 ชนิด ได้แก่ เพศหญิง (OR 2.04, 95% CI 1.02-4.06, p-value = 0.043) ประวัติชักตอนทารกแรกเกิด (OR 15.43, 95% CI 1.80-132.03, p-value = 0.012) ประวัติชักหลายรูปแบบ (OR 5.25, 95% CI 1.50-18.40, p-value = 0.010) ประวัติชักที่ทราบสาเหตุ (OR 0.31, 95% CI 0.15-0.67, p-value = 0.003) ประวัติพัฒนาการช้า (OR 4.06, 95% CI 1.96-8.43, p-value < 0.001) ผลการตรวจร่างกายทางระบบประสาทผิดปกติ (OR 2.91, 95% CI 1.30 – 6.47, p-value = 0.009) ผลการ

ตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือแม่เหล็กไฟฟ้าสมองที่ผิดปกติ (OR 2.77, 95% CI 1.31–5.85, p-value = 0.007) ผลคลื่นไฟฟ้าสมองผิดปกติ (OR 6.31, 95% CI 2.61–15.27, p-value < 0.001) แต่เมื่อวิเคราะห์โดยใช้ multivariable analysis พบว่า ประวัติพัฒนาการช้า (OR 4.30, 95% CI 1.04 – 17.72, p-value = 0.043) ความผิดปกติของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง (OR 4.15, 95% CI 1.14–15.13, p-value = 0.031) ความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมอง (OR 5.21, 95% CI 1.73–15.70, p-value = 0.003) เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการใช้ยากันชักมากกว่า 1 ชนิด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป : ปัจจัยที่มีผลต่อการใช้ยากันชักมากกว่าหนึ่งชนิด ได้แก่ ประวัติพัฒนาการที่ผิดปกติ ความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมอง ความผิดปกติของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือแม่เหล็กไฟฟ้า ซึ่งสามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการเฝ้าระวัง ติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพื่อจะได้ให้ยากันชักตัวที่สองได้เร็วขึ้น

คำสำคัญ : โรคลมชักในเด็ก ยากันชักชนิดแรก

วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์ 2563;35(2): 491-500

ABSTRACT

Background : Epilepsy in children is a common neurological disease. There are a variety of treatments for epilepsy, as well as pharmacotherapy remains a treatment of choice. However, a first-line antiepileptic drug can effectively control seizure in approximately 60 to 70 percent although 30 to 40 percent required second medication. This study aimed to acknowledge factors affecting the use of antiepileptic drug more than one, to consider the second antiepileptic drug for improving seizures control.

Objective : To identify the factor affecting the use of more than one antiepileptic drug in the control of seizures

Methods : A retrospective study was conducted with patient, in the department of pediatric in Surin hospital. Who had been diagnosed epilepsy and on antiepileptic drug more than 6 months, from January 2016 to December 2018. The Fisher's exact test, Univariable logistic regression and multiple logistic regression was used in the analysis.

Results : The results showed that 48 patients (30.6%) out of the total 157 epilepsy used more than one antiepileptic drug. The mean age is 58.42 ± 4.5 months, females are found more than males. In the univariable analysis found that factors affecting the use of more than 1 antiepileptic drug were female (OR 2.04, 95% CI 1.02 - 4.06, p-value = 0.043), history of neonatal seizures (OR 15.43, 95% CI 1.80 - 132.03, p-value = 0.012), multiple seizure type (OR 5.25,

95% CI 1.50-18.40, p-value = 0.010), symptomatic epilepsy (OR 0.31, 95% CI 0.15-0.67, p-value = 0.003), history of delay development (OR 4.06, 95% CI 1.96 - 8.43, p-value = < 0.001), neurological deficit (OR 2.91, 95% CI 1.30 - 6.47, p-value = 0.009), abnormal imaging (OR 2.77, 95% CI 1.31 - 5.85, p-value = 0.007) multivariable logistic analysis, it was found that history of delay development (OR 4.30, 95% CI 1.04 - 17.72, p-value = 0.043) abnormal imaging (OR 4.15, 95% CI 1.14 - 15.13, p-value = 0.031) abnormal EEG (OR 5.21, 95% CI 1.73-15.70, p-value = 0.003) are main factor that has a statistically significant effect on the use of more than one antiepileptic drug.

Conclusion : Considering history of delay development, abnormal imaging and abnormal EEG in children with epilepsy along with rapidly establish second antiepileptic drug would be beneficial for them to control seizure.

Keywords : Pediatric epilepsy, first antiepileptic drug.

Med J Srisaket Surin Buriram Hosp 2020;35(2): 491-500

หลักการและเหตุผล

โรคลมชักในเด็กเป็นโรคทางระบบประสาทที่พบได้บ่อย อุบัติการณ์เด็กโรคลมชักทั่วโลก พบประมาณ 4-7 คนต่อประชากร 1,000 คน^(1,2) ในประเทศไทยพบความชุกของโรคลมชัก 7.2 คนต่อประชากร 1,000 คน⁽³⁾ การรักษาโรคลมชักปัจจุบันมีหลากหลาย แต่การรักษาหลักยังเป็นการรักษาด้วยยา โดยพบว่าร้อยละ 60-70 สามารถควบคุมอาการชักด้วยยาเพียงชนิดเดียว⁽⁴⁻⁶⁾ อย่างไรก็ตาม ร้อยละ 30-40 ของเด็กโรคลมชักไม่สามารถควบคุมอาการชักด้วยยากันชักเพียงชนิดเดียวได้^(4,7-9) การคุมอาการชักไม่ได้ทำให้เกิดปัญหาด้านต่างๆ ตามมาทั้งด้านสติปัญญา สมาธิ ปัญหาด้านจิตใจสังคม ส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวัน การเรียน⁽¹⁰⁾ มีการศึกษาก่อนหน้านี้ศึกษาทั้งผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ พบว่าสาเหตุของการล้มเหลวต่อการใช้ยากันชักชนิดแรก คือ ผลข้างเคียงของยา และการคุมอาการชักไม่ได้ โดยพบว่าร้อยละ 44 ที่ไม่สามารถคุมชักได้ด้วยยากันชักชนิดแรก โดยเพศชาย จำนวนการชักก่อนการรักษา ความผิดปกติของเอ็กซเรย์แม่เหล็กไฟฟ้าสมอง เป็นปัจจัยที่ทำให้คุม

ชักไม่ได้ด้วยยากันชักชนิดแรก⁽¹¹⁾ การศึกษาในเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี พบว่าร้อยละ 30-35 ไม่สามารถคุมชักด้วยยากันชักชนิดแรก และปัจจัยที่มีผลได้แก่ อายุที่เริ่มวินิจฉัย สาเหตุของชัก การเลือกยากันชัก^(7,8) การศึกษาในเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี มีเพียงการศึกษาเดียว โดยพบว่าร้อยละ 33.8 ไม่ตอบสนองต่อยากันชักตัวแรก แต่การศึกษานี้ศึกษาประสิทธิภาพของยากันชักชนิดแรก และผลข้างเคียงของยากันชัก⁽⁴⁾ ไม่ได้ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการคุมชักไม่ได้ด้วยยากันชักชนิดแรก

เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมามีความแตกต่างกันทั้งด้านกลุ่มอายุที่ศึกษา เชื้อชาติ ปัจจัยทางด้านพันธุกรรม และในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาในเด็ก ดังนั้นการศึกษาครั้งนี้ต้องการศึกษาในเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี โดยศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการใช้ยากันชักมากกว่าหนึ่งชนิดในการคุมชัก ปัจจัยที่ได้จากการศึกษา น่าจะมีประโยชน์ นำไปใช้พยากรณ์ผู้ป่วยโรคลมชักที่คุมไม่ได้ด้วยยาหนึ่งชนิด เพื่อให้ได้รับการรักษาด้วยยาตัวที่สองเร็วขึ้น หรือใช้การรักษาด้วยวิธีอื่น

วัตถุประสงค์ (Objective)

ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการคุมชักไม่ได้ด้วยยากันชักหนึ่งชนิด

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการคุมชักไม่ได้ด้วยยากันชักหนึ่งชนิด (Retrospective cohort study) ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปีที่มารักษาที่โรงพยาบาลสุรินทร์และได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคลมชัก ระยะเวลาที่ทำการศึกษาดังแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2559 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2561 รวม 3 ปี รวบรวม ข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน เวชระเบียนผู้ป่วยนอก และจากใบส่งตัวของโรงพยาบาลที่ได้ส่งตัวผู้ป่วยมารับการรักษาที่โรงพยาบาลสุรินทร์ โดยศึกษาลักษณะทางคลินิก ผลการตรวจร่างกายทางระบบประสาท ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง ผลการตรวจเอกซเรย์สมอง ผลการรักษา และนำมาหาปัจจัยที่มีผลต่อการใช้ยากันชักมากกว่าหนึ่งชนิดในการคุมชัก การศึกษานี้ได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสุรินทร์

เกณฑ์คัดเลือกเข้าการศึกษา (inclusion criteria)

ผู้ป่วยโรคลมชักอายุตั้งแต่แรกเกิด จนถึงอายุ 15 ปีที่เข้ารับการรักษารอโรคลมชักที่โรงพยาบาลสุรินทร์ และติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 2 ปี

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดตามการรักษาต่อเนื่อง และผู้ป่วยที่ข้อมูลเวชระเบียนไม่สมบูรณ์
- ผู้ป่วยที่ได้ยากันชักตัวที่สองเนื่องจากเกิดผลข้างเคียงของยากันชักชนิดแรก

เกณฑ์การศึกษา

กลุ่มแรกคือผู้ป่วยที่ใช้ยากันชักหนึ่งชนิดแล้วคุมอาการชักได้ หมายถึง ผู้ป่วยที่ใช้ยากันชักหนึ่งชนิดโดยไม่มีอาการชักอย่างน้อย 6 เดือนหลังเริ่มยา และไม่ได้มีการใช้ยาตัวที่สอง

กลุ่มที่สองคือผู้ป่วยที่ใช้ยากันชักหนึ่งชนิดแล้วคุมชักไม่ได้ หมายถึง ผู้ป่วยที่ใช้ยากันชักหนึ่งชนิดในขนาดและระดับยาที่เหมาะสม แล้วไม่สามารถคุมชักได้ โดยยังมีความถี่ของการชักมากกว่าร้อยละ 50 ของความถี่การชักเดิมและจำเป็นต้องให้ยากันชักตัวที่สองหรือตัวที่สามในการคุมอาการชัก

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ใช้แบบบันทึกข้อมูลโรคลมชักที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นจากการทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้องข้อมูลที่เก็บ ได้แก่ เพศ อายุ ประวัติไข้ชัก ประวัติโรคลมชักในครอบครัว ประวัติคลอด ประวัติพัฒนาการ (โดยประเมินพัฒนาการจากกุมารแพทย์ร่วมกับการใช้แบบทดสอบ DENVER-II) ประวัติชักตอนแรกเกิด รูปแบบการชัก สาเหตุของการชัก การตรวจร่างกายทางระบบประสาท ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง และผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม STATA สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) วิเคราะห์โดยการแจกแจงความถี่ ในรูปร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน สถิติเชิงอนุมานได้แก่ Fisher's exact test วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการใช้ยากันชักมากกว่าหนึ่งชนิดในการคุมชัก โดยใช้ univariable logistic regression และนำตัวแปรที่เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการใช้ยากันชักมากกว่าหนึ่งชนิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติมาวิเคราะห์ต่อโดยใช้ multivariable logistic regression เพื่อหาอัตราส่วนความเสี่ยง (odds ratio) ของปัจจัยที่มีผลต่อการใช้ยากันชักมากกว่าหนึ่งชนิดในการคุมชัก ที่เชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence interval) และค่า p-value two tail, $p < 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอก พบมีผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยโรคลมชักและมาได้รับการรักษาในโรงพยาบาลสุรินทร์ ในช่วงเวลาดังตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 มีจำนวนทั้งหมด 240 ราย คัดออกในผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์ 83 ราย เหลือจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 157 ราย โดย แบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกคือผู้ป่วยที่ใช้ยากันชักหนึ่งชนิดแล้วคุมอาการชักได้ และกลุ่มที่สองคือคุมชักไม่ได้ด้วยยากันชักหนึ่งชนิด พบว่ากลุ่มที่คุมชักไม่ได้ด้วยยากันชักหนึ่งชนิด มีจำนวนทั้งสิ้น 48 คน คิดเป็นร้อยละ 30.6 อายุเฉลี่ยที่เริ่มมีอาการชัก 58.42 ± 4.5 เดือน พบเพศหญิงมากกว่าเพศชาย โดยเป็นเพศหญิง 26 ราย (ร้อยละ 54.2) รูปแบบการชักพบว่าเป็น generalized seizure มากกว่า focal seizure พบ 32 คน (ร้อยละ

66.7) ชักที่ทราบสาเหตุ (symptomatic seizure) 20 คน (ร้อยละ 41.7) พัฒนาการช้า 25 คน (ร้อยละ 52.1) ผลการตรวจร่างกายทางระบบประสาทผิดปกติ 16 คน (ร้อยละ 33.3) ผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือแม่เหล็กไฟฟ้าสมองที่ผิดปกติ 24 คน (ร้อยละ 50) ผลคลื่นไฟฟ้าสมองผิดปกติ 31 คน (ร้อยละ 64.6)

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อการใช้ยากันชักมากกว่า 1 ชนิด โดยใช้ Fisher's exact test พบว่าเพศหญิง ประวัติชักตอนทารกแรกเกิด ประวัติชักหลายรูปแบบ ประวัติชักที่ทราบสาเหตุ ประวัติพัฒนาการช้า ผลการตรวจร่างกายทางระบบประสาทผิดปกติ ผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือแม่เหล็กไฟฟ้าสมองที่ผิดปกติ ผลคลื่นไฟฟ้าสมองผิดปกติ มีความสัมพันธ์ต่อการใช้ยามากกว่า 1 ชนิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยโรคลมชัก จำแนกด้วยการคุมชักด้วยยากันชักหนึ่งชนิด

ลักษณะที่ศึกษา	กลุ่มที่คุมชักไม่ได้ ด้วยยากันชักหนึ่งชนิด N 48 (%)	กลุ่มที่คุมชักได้ ด้วยยากันชักหนึ่งชนิด N = 109 (%)	p-value
เพศ			
หญิง	26 (54.2%)	40 (36.7%)	0.041
อายุเฉลี่ยที่เริ่มมีอาการชัก (เดือน)	58.4±4.5	66.4± 5.2	0.348
Age onset of seizure			
< 1 year	5 (10.4%)	14 (12.8%)	
1- 5 year	20 (41.7%)	38 (34.9%)	0.530
> 5-10 year	16 (33.3%)	31 (28.4%)	
>10 year	7 (14.6%)	26 (23.9%)	
History of febrile seizure	13 (27.1%)	29 (26.6%)	0.950
History of neonatal seizures	6 (12.5%)	1 (0.9%)	0.001
Prior history of status epilepticus	6 (12.5%)	7 (6.4%)	0.203
Multiple seizure type	8 (16.7%)	4 (3.7%)	0.005
Symptomatic epilepsy	20 (41.7%)	20 (18.4%)	0.002
Seizures type			
Generalized	32 (66.7%)	71 (65.1%)	0.853
Focal	16 (33.3%)	38 (34.9%)	

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยโรคลมชัก จำแนกด้วยการคุมชักด้วยยากันชักหนึ่งชนิด (ต่อ)

ลักษณะที่ศึกษา	กลุ่มที่คุมชักไม่ได้ ด้วยยากันชักหนึ่งชนิด	กลุ่มที่คุมชักได้ ด้วยยากันชักหนึ่งชนิด	p-value
	N 48 (%)	N = 109 (%)	
Delay development before seizures	25 (52.1%)	23 (21.1%)	< 0.001
Family history of epilepsy	1 (2.1%)	7 (6.4%)	0.255
Abnormal neurological exam	16 (33.3%)	16 (14.7%)	0.008
Abnormal CT brain or MRI brain	24 (50%)	22 (20.2%)	0.007
Abnormal EEG	31 (64.6%)	35 (32.1%)	< 0.001

เมื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อการใช้ยากันชักมากกว่า 1 ชนิด โดย univariate analysis ดังแสดงในตารางที่ 2 พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการใช้ยากันชักมากกว่า 1 ชนิด ได้แก่ เพศหญิง (OR 2.04, 95% CI 1.02-4.06) ประวัติชักตอนทารกแรกเกิด (OR 15.43, 95% CI 1.80-132.03) ประวัติชักหลายรูปแบบ (OR 5.25, 95% CI 1.50-18.40) ประวัติชักที่ทราบสาเหตุ (OR 0.31, 95% CI 0.15-0.67) ประวัติพัฒนาการช้า (OR 4.06, 95% CI 1.96-8.43) ผลการตรวจร่างกายทางระบบประสาทผิดปกติ (OR 2.91, 95% CI 1.30-6.47) ผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือแม่เหล็กไฟฟ้าสมองที่ผิดปกติ (OR 2.77, 95% CI 1.31-5.85) ผลคลื่นไฟฟ้าสมองผิดปกติ (OR 6.31, 95% CI 2.61 - 15.27)

ตารางที่ 2 วิเคราะห์ปัจจัยด้านข้อมูลทั่วไปและลักษณะทางคลินิกที่มีผลต่อการใช้ยากันชักมากกว่า 1 ชนิด โดย univariate analysis

Characteristics	Crude odds ratio	(95% CI)	p-value
Age onset	0.99	(0.99 - 1.00)	0.346
Female	2.04	(1.02 - 4.06)	*0.043
Generalized Seizure	1.07	(0.52 - 2.19)	0.853
Symptomatic epilepsy	0.31	(0.15 - 0.67)	*0.003
Multiple seizure	5.25	(1.50 - 18.40)	*0.010
Prior history of febrile seizure	1.02	(0.48 - 2.20)	0.950
Prior of neonatal seizure	15.43	(1.80 - 132.03)	*0.012
Prior history of status epilepticus	2.08	(0.66 - 6.56)	0.211
Family history of epilepsy	0.31	(0.04 - 2.59)	0.280
Delay developmental	4.06	(1.96 - 8.43)	*< 0.001
Abnormal neurological exam	2.91	(1.30 - 6.47)	*0.009
Abnormal imaging	2.77	(1.31 - 5.85)	0.007
Abnormal EEG	6.31	(2.61 - 15.27)	*< 0.001

*p-value < 0.05

เมื่อวิเคราะห์ โดยใช้ multivariate analysis ดังแสดงในตารางที่ 3 พบว่า พัฒนาการที่ผิดปกติ เพิ่มโอกาสในการใช้ยากันชักมากกว่าหนึ่งชนิด 4.3 เท่า (95% CI 1.04-17.72, $p = 0.043$) ความผิดปกติของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือแม่เหล็กไฟฟ้าสมองเพิ่มโอกาสในการ

ใช้ยากันชักมากกว่าหนึ่งชนิด 4.15 เท่า (95% CI 1.14-15.13, $p = 0.031$) และความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองเพิ่มโอกาสในการใช้ยากันชักมากกว่าหนึ่งชนิด 5.21 เท่า (95% CI 1.73 -15.70, $p = 0.003$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 3 วิเคราะห์ปัจจัยด้านข้อมูลทั่วไปและลักษณะทางคลินิกที่มีผลต่อการใช้ยากันชักมากกว่า 1 ชนิดโดย multivariable analysis

characteristics	adjusted Odds ratio	95% CI	p-value
Female	2.04	0.77 - 5.47	0.153
Symptomatic epilepsy	2.04	0.40 - 10.47	0.392
Multiple seizure	2.09	0.40 - 10.86	0.380
Prior of neonatal seizure	6.25	0.51 - 75.93	0.151
Delay developmental	4.30	1.04 - 17.72	*0.043
Abnormal neurological exam	0.65	0.10 - 3.98	0.637
Abnormal imaging	4.15	1.14 - 15.13	*0.031
Abnormal EEG	5.21	1.73 - 15.70	*0.003

*p-value < 0.05

วิจารณ์

ในการรักษาโรคลมชักในเด็กจากการศึกษาครั้งนี้พบว่าร้อยละ 30.6 ไม่สามารถคุมอาการชักได้ด้วยยากันชักเพียงหนึ่งชนิด ในผู้ใหญ่มีหลายการศึกษาเกี่ยวกับการล้มเหลวของการใช้ยากันชักตัวแรก โดยพบมากถึงร้อยละ 50⁽¹²⁻¹⁵⁾ แต่ในเด็กการศึกษาที่ผ่านมาพบร้อยละ 31-40^(4,7-9,16,17) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาในครั้งนี้ มีบางการศึกษาที่พบมากถึงร้อยละ 50^(18,19) แต่กลุ่มอายุที่ศึกษารวมผู้ป่วยทั้งเด็กและผู้ใหญ่ด้วย จึงทำให้ผลต่างจากการวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อการใช้ยากันชักมากกว่าหนึ่งชนิดด้วย Univariate analysis พบว่าเพศหญิงสัมพันธ์กับการใช้ยามากกว่าหนึ่งชนิด แต่เมื่อวิเคราะห์ Multivariate analysis พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งมีการศึกษาที่ได้ผลเหมือนกัน⁽⁸⁾ และผลต่างกัน^(7,9) โดยการศึกษาที่ได้ผลเพศชายสัมพันธ์กับการใช้ยามากกว่าหนึ่งชนิดศึกษาในกลุ่มอายุที่ต่างกันซึ่งรวมกลุ่มอายุผู้ใหญ่ร่วมด้วย และมีจำนวนเพศชายมากกว่าเพศหญิงในการศึกษา แต่อย่างไรก็ตามไม่พบว่ามีผลแตกต่างอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ

อายุที่เริ่มมีอาการชัก ในการศึกษาที่พบว่าอายุในช่วง 1-10 ปีมีผลต่อการใช้ยามากกว่าหนึ่งชนิดมากกว่ากลุ่มอายุน้อยกว่า 1 ปี และกลุ่มอายุมากกว่า 10 ปี เช่นเดียวกับการศึกษาที่ผ่านมา⁽²⁰⁾ แต่แตกต่างจากการศึกษาอื่นซึ่งศึกษาในกลุ่มอายุ 0-18 ปี^(7,17) อย่างไรก็ตามพบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ปัจจัยอื่นที่ไม่มีการศึกษาใดกล่าวถึงคือประวัติชักตอนทารกแรกเกิด ประวัติชักหลายรูปแบบ เมื่อวิเคราะห์ด้วย Univariate analysis พบว่าสัมพันธ์กับการใช้ยามากกว่าหนึ่งชนิด แต่เมื่อวิเคราะห์ Multivariate analysis พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

การชักที่ทราบสาเหตุ (symptomatic epilepsy) พบว่ามีผลต่อการใช้ยามากกว่าหนึ่งชนิดใน Univariate แต่เมื่อวิเคราะห์ Multivariate analysis พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเหมือนการศึกษาที่ผ่านมา^(7,8,21)

ประวัติพัฒนาการช้า พบว่ามีผลต่อการใช้ยามากกว่าหนึ่งชนิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบ

ข้อมูลในการศึกษาอื่น โดยกลุ่มพัฒนาการช้าจากการศึกษาครั้งนี้ ได้แก่ tuberous sclerosis, chromosome ring 20, Menkes disease, cortical dysplasia, lissencephaly ซึ่งเป็นกลุ่มชักที่มีโอกาสคุมชักยากอยู่แล้ว นอกจากนี้มีกลุ่มพัฒนาการช้า (global delay development) ที่ยังไม่ทราบสาเหตุอีกจำนวนหนึ่ง ซึ่งผู้วิจัยคิดว่าการตรวจเพิ่มเติมทางพันธุศาสตร์อาจจะบอกสาเหตุของกลุ่มนี้ได้มากขึ้น

ผลการตรวจร่างกายทางระบบประสาทผิดปกติ (neurological deficit) มีผลต่อการคุมชักไม่ได้ด้วยยากันชักหนึ่งชนิด เหมือนการศึกษาที่ผ่านมา⁽¹⁷⁾ แต่เมื่อวิเคราะห์ Multivariable analysis พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องจากข้อมูลผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มน้อย ทำให้ไม่เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ความผิดปกติของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง มีผลต่อการใช้ยากันชักมากกว่าหนึ่งชนิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเหมือนการศึกษาก่อนหน้านี้^(11,21) แต่การศึกษาเหล่านั้นผลการศึกษามีความสำคัญทางสถิติและข้อแตกต่างคือศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 5 ปีขึ้นไปทำให้มีกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ด้วย ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาที่เป็นกลุ่มอายุน้อยกว่า 15 ปี ทำให้ผลการศึกษาวางจะแตกต่างกันจากการศึกษาครั้งนี้กลุ่มที่มีความผิดปกติของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง ได้แก่ cortical dysplasia, absent septum pellucidum, mesial temporal sclerosis, lissencephaly, schizencephaly, ganglioglioma, cortical tuber, subependymal giant cell astrocytoma, abnormal gray white matter ซึ่งความผิดปกติของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือแม่เหล็กไฟฟ้าสมองพบได้ในกลุ่มชักคุมยาก เหมือนการศึกษาที่ผ่านมา^(19,22-24) พบว่าความผิดปกติของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือแม่เหล็กไฟฟ้าสมองเป็นปัจจัยที่ช่วยทำนายกลุ่มชักที่คุมยาก

ความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมอง มีผลต่อการใช้ยากันชักมากกว่า 1 ชนิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งคล้ายกับการศึกษาที่ผ่านมา⁽²¹⁾ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษาในครั้งนี้พบว่า

คลื่นไฟฟ้าสมองที่มีผลต่อการใช้ยากันชักมากกว่าหนึ่งชนิด ได้แก่ คลื่นไฟฟ้าสมองที่มีความผิดปกติแบบ Hypsarrhythmia, a high frequency of spikes or sharp waves, and focal spike and wave activity, burst suppression หลายการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองที่กล่าวมาเป็นรูปแบบคลื่นไฟฟ้าสมองที่พบในชักที่คุมยาก⁽²⁵⁻²⁷⁾

นอกจากนี้ยังมีหลายการศึกษาที่ได้ศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการคุมชักยาก โดยรูปแบบวิจัยจะศึกษาในกลุ่มที่ใช้ยากันชักมากกว่า 2 ชนิดแล้วยังคุมชักไม่ได้ ซึ่งรูปแบบการวิจัยอาจจะไม่ได้เหมือนการวิจัยครั้งนี้ ผลการศึกษาพบว่าประวัติพัฒนาการช้า ประวัติชักที่ทราบสาเหตุ ประวัติชักตอนทารกแรกเกิด ผลการตรวจร่างกายทางระบบประสาทผิดปกติ (neurological deficit) ผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือแม่เหล็กไฟฟ้าสมองที่ผิดปกติ คลื่นไฟฟ้าสมองที่ผิดปกติ เป็นปัจจัยที่พบในผู้ป่วยโรคลมชักคุมยาก^(8,19,22,27-30) ซึ่งมีหลายปัจจัยที่ใกล้เคียงกับผลการวิจัยครั้งนี้ ถึงแม้ว่ารูปแบบวิจัยอาจจะไม่ได้ศึกษาแบบเดียวกัน แต่ในกลุ่มคุมชักยากมักใช้ยากันชักมากกว่าหนึ่งชนิดอยู่แล้ว

ดังนั้น ในผู้ป่วยโรคลมชักถ้าเราพบปัจจัยต่างๆ ได้แก่ ความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมอง ความผิดปกติของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง พัฒนาการที่ผิดปกติ และถ้ามีหลายปัจจัยในคนเดียวกัน อาจมีผลต่อการคุมชักไม่ได้ด้วยยากันชักหนึ่งชนิด ผลของงานวิจัยนี้น่าจะมีประโยชน์ ที่นำมาช่วยในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักในเด็ก ซึ่งถ้ามีหลายปัจจัยทำให้ต้องเฝ้าระวังว่าจะเป็นชักที่คุมได้ยาก ควรจะต้องมีการวางแผนในการใช้ยากันชักตัวที่สองให้เร็วขึ้นเพื่อให้เด็กโรคลมชักมีคุณภาพชีวิตที่ดี

ข้อจำกัดการศึกษา

การศึกษานี้ใช้ข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียน บางรายไม่สามารถเรียกเอกสารเวชระเบียนมาทบทวนจะถูกตัดออกจากการศึกษา ทำให้ขาดข้อมูลของผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง

ข้อเสนอแนะ

จากผลการศึกษาทำให้ควรมีการประเมินปัจจัยทางด้านพัฒนาการช้า ความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมอง ความผิดปกติของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือแม่เหล็กไฟฟ้าสมองในการดูแลผู้ป่วยโรคลมชักในเด็กเพื่อเป็นแนวทางในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยเพื่อให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นพ.ประวิณ ตัณฑประภา ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสุรินทร์ ที่อนุญาตให้ทำการศึกษาวิจัยในโรงพยาบาลสุรินทร์ และขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ ดร.นพ.ชยันตร์ธร ปทุมานนท์ ที่ช่วยให้คำปรึกษาและแนะนำให้ งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จสมบูรณ์ลงได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002;17 (Suppl 1): S4-17.
2. Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population- based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia* 1996;37(1): 19-23.
3. Asawavichienjinda T, Sitthi-Amorn C, Tanyanont W. Prevalence of epilepsy in rural Thailand: a population-based study. *J Med Assoc Thai* 2002;85(10):1066-73.
4. Ma MS, Ding YX, Ying W, Fang F, Ding CH, Zou LP. Effectiveness of the first antiepileptic drug in the treatment of pediatric epilepsy. *Pediatr Neurol* 2009;41(1):22-6.
5. 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
6. 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.
7. Arhan E, Serdaroglu A, Kurt AN, Aslanyavrusu M. Drug treatment failures and effectivity in children with newly diagnosed epilepsy. *Seizure* 2010;19(9):553-7.
8. Dudley RW, Penney SJ, Buckley DJ. First-drug treatment failures in children newly diagnosed with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2009;40(2):71-7.
9. Carpay HA, Arts WF, Geerts AT, Stroink H, Brouwer OF, Boudewyn Peters AC, et al. Epilepsy in childhood: an audit of clinical practice. *Arch Neurol* 1998 ;55(5):668-73.
10. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001;357(9251):216-22.
11. Bonnett LJ, Tudur Smith C, Donegan S, Marson AG. Treatment outcome after failure of a first antiepileptic drug. *Neurology* 2014;83(6):552-60.
12. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001769.
13. Richens A, Davidson DL, Cartlidge NE, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. *Adult EPITEG Collaborative Group. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(6):682-

14. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen 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.
15. Zhu F, Lang SY, Wang XQ, Shi XB, Ma YF, Zhang X, et al. Long-term Effectiveness of Antiepileptic Drug Monotherapy in Partial Epileptic Patients: A 7-year Study in an Epilepsy Center in China. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(22):3015-22.
16. Ding YX, Zou LP, Ma MS, Wang Y, Meng LL, Fang F, et al. Retrospective analysis of the effectiveness of first-line antiepileptic drugs for generalized onset and unclassified epileptic seizures in Chinese children. *Childs Nerv Syst* 2011;27(2):279-84.
17. Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, Dooley JM. If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug? *J Pediatr* 1997;131(6):821-4.
18. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on?. *Seizure* 2000;9(7):464-8.
19. Barkovich AJ, Dobyns WB, Guerrini R. Malformations of cortical development and epilepsy Cold Spring Harb Perspect Med 2015;5(5):a022392.
20. Yılmaz U, Yılmaz TS, Dizdärer G, Akıncı G, Güzel O, Tekgül H. Efficacy and tolerability of the first antiepileptic drug in children with newly diagnosed idiopathic epilepsy. *Seizure* 2014;23(4):252-9.
21. Xia L, Ou S, Pan S. Initial Response to Antiepileptic Drugs in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy As a Predictor of Long-term Outcome. *Front Neurol* 2017;8:658.
22. Kuzniecky R, Murro A, King D, Morawetz R, Smith J, Powers R, et al. Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations. *Neurology* 1993;43(4):681-7.
23. Seker Yılmaz B, Okuyaz C, Komur M. Predictors of intractable childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2013;48(1):52-5.
24. Saygi S, Erol İ, Alehan F. Early clinical predictors of intractable epilepsy in childhood. *Turk J Med Sci* 2014;44(3):490-5.
25. Smith SJ. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jun;76 Suppl 2(Suppl 2):ii2-7.
26. Ko TS, Holmes GL. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clin Neurophysiol* 1999; 110(7):1245-51.
27. Nikodijević D, Baneva-Dolnenec N, Petrovska-Cvetkovska D, Caparoska D. Refractory Epilepsy-MRI, EEG and CT scan, a Correlative Clinical Study. *Open Access Maced J Med Sci* 2016;4(1):98-101.
28. Atugonza R, Kakooza-Mwesige A, Lhatoo S, Kaddumukasa M, Mugenyi L, Sajatovic M, et al. Multiple anti-epileptic drug use in children with epilepsy in Mulago hospital, Uganda: a cross sectional study. *BMC Pediatr* 2016;16:34.
29. Shahar E, Genizi J. Predictive factors of seizure control in childhood onset epilepsy. *J Pediatr Neurosci* 2008;3(1):117-20.
30. Boonluksiri P, Visuthibhan A, Katanyuwong K. Clinical Prediction Rule of Drug Resistant Epilepsy in Children. *J Epilepsy Res* 2015; 5(2):84-8.