



วารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย
Thai Journal of Neurology
www.thaijoneuro.com

วารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย

Thai Journal of Neurology



Thai Journal of Neurology
Volume 38 No. 4 October - December 2022

ISSN : 2228 - 9801

วารสาร

ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 ตุลาคม - ธันวาคม 2565

ประสาทวิทยา

แห่งประเทศไทย

TOPIC REVIEW

- การใช้ยา Lemborexant ในการรักษาภาวะนอนไม่หลับในผู้ใหญ่ 1

ORIGINAL ARTICLE

- Postictal Clinical Manifestations Related Epilepsy in Neurological Institute of Thailand 10
- Mortality Rate within 30 Days of the Patients Present with Malignant Middle Cerebral Occlusion in Stroke Unit, Rajavithi Hospital 21
- Apixaban Concentration According to Creatinine Clearance in Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients 29
- The Relationship between Age of Thrombus and Outcomes of Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Neurological Institute of Thailand 39
- ชีตความสามารถของฟอสโฟนิวโรฟิลาเมนต์เฮฟวีเซนจากเลือด ในการช่วยวินิจฉัยโรคเซลล์ประสาทสั่งการเอแอลเอสในผู้ป่วยคนไทย 47

INTERESTING CASE

- A Case Report and Literature Review of Temporal Lobe Resection Failure Associated with Temporal Plus Epilepsy 54

บทคัดย่อ

- การประชุมวิชาการประจำปี 2565 ครั้งที่ 11 สมาคมโรคสมองเสื่อมแห่งประเทศไทย วันที่ 17-19 กุมภาพันธ์ 2565 รูปแบบประชุม Virtual Meeting 59

Thai
.....
Journal
.....
of
.....
Neurology



วารสาร
.....
ประสาทวิทยา
.....
แห่งประเทศไทย

คณะบรรณาธิการของวารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย

บรรณาธิการหลัก

ศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า

สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บรรณาธิการร่วม

- | | |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 1. นพ.เมธา อภิวัฒน์นากุล | กลุ่มงานประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา |
| 2. พญ.ชวัลรัตน์ หวังพลพัฒน์ศิริ | กลุ่มงานประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา |
| 3. นพ.สุรศักดิ์ โกมลจันทร์ | กลุ่มงานประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา |
| 4. นพ.สุรัตน์ ต้นประเวช | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 5. รศ.นพ.พรชัย สกิตร์ปัญญา | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ |
| 6. พอ.(พิเศษ) โยธิน ชินวลัญช์ | แผนกประสาทวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า |
| 7. พอ.(พิเศษ) เฉษฐา อุดมมงคล | แผนกประสาทวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า |
| 8. พศ.นพ.ชูศักดิ์ ลิ้มภัย | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 9. นพ.ดำรงวิทย์ สุขจินตนากาญจน์ | กลุ่มงานประสาทวิทยา โรงพยาบาลราชวิถี |
| 10. พญ.สิริภัสรา พูลพล | กลุ่มงานประสาทวิทยา โรงพยาบาลราชวิถี |
| 11. ศ.นพ.ก้องเกียรติ กุลทักันทรากร | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ |
| 12. รศ.นพ.สมบัติ นุ่มทวีพงษ์ | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ |
| 13. พศ.นพ.ณรงค์ฤทธิ์ เกษมทรัพย์ | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น |
| 14. ศ.พญ.นาราพร ประยูรวิวัฒน์ | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 15. รศ.พญ.วรพรรณ เสนานรงค์ | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 16. พศ.นพ.สุพจน์ ตูลยาเดชานนท์ | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |

คณะบรรณาธิการ

ประธานวิชาการสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย

ประธานวิชาการสมาคมหลอดเลือดสมองแห่งประเทศไทย

ประธานวิชาการสมาคมโรคสมองเสื่อมแห่งประเทศไทย

ประธานวิชาการชมรมโรคพาร์กินสันแห่งประเทศไทย

ประธานวิชาการชมรมศึกษาโรคปวดศีรษะ

ประธานวิชาการชมรมโรคเส้นประสาทร่วมกล้ามเนื้อและเวชศาสตร์ไฟฟ้าวินิจฉัย

ประธานวิชาการชมรม Multiple Sclerosis

สำนักงานสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย

เลขที่ 2 อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ซอยศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่ ห้วยขวาง บางกะปิ

กรุงเทพฯ 10320 E-mail : nstt2004@gmail.com

www.neurothai.org



คณะกรรมการบริหารสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย

สมัยวาระ พ.ศ. 2564-2566

- | | |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. ศ.พญ.รวิพรรณ วิจารณ์ชัย | ที่ปรึกษา |
| 2. พลตรี.พญ.จิตกนอม สุวรรณเดมิย์ | ที่ปรึกษา |
| 3. รศ.พญ.ศิวาพร จันทร์กระจ่าง | ที่ปรึกษา |
| 4. ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา | ที่ปรึกษา |
| 5. นพ.สมศักดิ์ ลัทธิกุลธรรม | ที่ปรึกษา |
| 6. นพ.สมชาย ไทวณะบุตร | ที่ปรึกษา |
| 7. ศ.พญ.นารามร ประยูรวิวัฒน์ | ที่ปรึกษา |
| 8. นพ.ไพโรจน์ บุญคงชื่น | ที่ปรึกษา |
| 9. ศ.พญ.นิจศรี ชาญนรงค์ | ที่ปรึกษา |
| 10. พญ.ภัศนีย์ ตันติฤทธิศักดิ์ | นายกสมาคม |
| 11. ศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า | อุปนายก คนที่ 1 และบรรณาธิการวารสาร |
| 12. ศ.นพ.ก้องเกียรติ กุณฑกัทราก | อุปนายก คนที่ 2 |
| 13. รศ.พญ.กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์ | เลขาธิการ และประธานฝ่ายพัฒนาหลักสูตรและกระบวนการ
ฝึกอบรมและสอบแพทย์ประจำบ้าน สาขาประสาทวิทยา |
| 14. นพ.เมธา อภิวัฒน์นกุล | เหรียญกฐิก และรองเลขาธิการ |
| 15. พศ.ดร.นพ.จรุงไทย เดชเทวพร | ประธานฝ่ายวิชาการ |
| 16. ศ.นพ.รุ่งโรจน์ พิทยศิริ | ประธานฝ่ายวิจัย และวิเทศสัมพันธ์ |
| 17. พ.อ.นพ.เจษฎา อุดมมงคล | ปฏิคม และประชาสัมพันธ์ |
| 18. รศ.นพ.สุรัตน์ ตันประเวช | นายกทะเบียน และเว็บไซต์ |
| 19. รศ.นพ.สมบัติ มุ่งทวีพงษา | กรรมการกลาง และฝ่ายจริยธรรม |
| 20. พ.อ.พญ.พาสิริ สุภินามสุวรรณ | กรรมการกลาง และรองเลขาธิการ และผู้ช่วยปฏิคม |
| 21. รศ.พญ.วรพรรณ เสนานรงค์ | กรรมการกลาง และฝ่ายประสานงานกับสมาคมโรคสมองเสื่อมฯ |
| 22. รศ.พญ.อรอุมา ชุตินทร | กรรมการกลาง |
| 23. นพ.สุวัฒน์ ศรีสุวรรณานุกร | กรรมการกลาง |
| 24. พศ.พญ.สุวรรณา เศรษฐวัชรานิช | กรรมการกลาง และผู้แทนภาคใต้ |

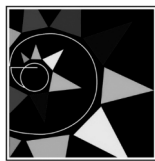
รายนามคณะกรรมการบริหารชมรมโรคมาร์กินสันไทย และคณะกรรมการที่ปรึกษา

สมัยวาระ พ.ศ. 2564-2566

1. พันเอก นพ.ปานศิริ ไชยรังษกุล	ประธานชมรม
2. นพ.จักรวุฒิ วิริยะเวชกุล	รองประธานชมรม
3. พญ.ณัฐดา สิมอภัย	เหรียญนุ๊ก
4. รศ.นพ.ประวิณ ไส่หิเลขา	ประธานวิชาการ
5. นพ.ไพโรจน์ บุญคงชื่น	ที่ปรึกษาคณะกรรมการบริหาร
6. นพ.อภิชาติ พิศาลพงษ์	ที่ปรึกษาคณะกรรมการบริหาร
7. ศ.นพ.รุ่งโรจน์ พิทยศิริ	ที่ปรึกษาคณะกรรมการบริหาร
8. พศ.นพ.สุรัตน์ ต้นประเวช	กรรมการ
9. นพ.สุรัตน์ สิงห์มณีสกุลชัย	กรรมการ
10. พญ.ปรีญา จาโกดำ	กรรมการ
11. นพ.สิทธิ เพชรรัชตะชาติ	กรรมการ
12. พศ (พิเศษ) ดร.พญ.อรอนงค์ โพธิ์แก้วรวงกุล	กรรมการ
13. พศ.นพ.ปรัชญา ศรีวานิชภูมิ	กรรมการ
14. พญ.พัทธมน ปัญญาแก้ว	กรรมการ
15. ดร.พญ.จิรดา ศรีเงิน	กรรมการ
16. นพ.พีเชฐ เต็มสารทรัพย์	กรรมการ
17. นพ.ชยุตม์ เกษมสุข	กรรมการ
18. พญ.ยุวดี พิทักษ์ปฐม	กรรมการ
19. พศ.นพ.นรงค์ฤทธิ์ เกษมทรัพย์	กรรมการ
20. นพ.ชญาศักดิ์ วันทนีวงศ์	กรรมการ
21. นพ.วัชระ รัตนชัยสิทธิ์	กรรมการ

คณะกรรมการที่ปรึกษา

1. พลตรีหญิง ศ.คสิณิก พญ.จิตถนอม สุวรรณเตมีย์
2. ศ.พญ.รวีพรรณ วิฑูรพัฒน์ชัย
3. ศ.นพ.นิพนธ์ พวงวงรินทร์
4. รศ.พญ.ศิวาพร จันทร์กระจ่าง
5. นพ.สมศักดิ์ อัษฎกุลธรรม
6. ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา
7. นพ.สมชาย ไทวณะบุตร
8. ศ.พญ.นาราพร ประยูรวิวัฒน์



ชมรมศึกษาโรคปวดศีรษะ

รายนามคณะกรรมการบริหารชมรมโรคปวดศีรษะ

สมัยวาระ พ.ศ. 2564-2566

- | | |
|----------------------------------------------|---------------------|
| 1. รศ.พญ.ศิวาพร จันท์กระจ่าง | ที่ปรึกษา |
| 2. ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา | ที่ปรึกษา |
| 3. ศ.นพ.อนันต์ ศรีเกียรติขจร | ที่ปรึกษา |
| 4. รศ.ดร.ภญ.จุฑามณี สุทธิสีสังข์ | ที่ปรึกษา |
| 5. พศ.ดร.นพ.ธนิษร์ อัครวิเชียรจินดา | ประธาน |
| 6. พศ.นพ.สุรัตน์ ตันประเวช | รองประธาน |
| 7. เรืออากาศโท นพ.กัศัตกร ว่องไววานิชย์ | ประธานวิชาการ |
| 8. รศ.นพ.วัฒน์ชัย โชติชัยวัตรกุล | ประธานวิจัย |
| 9. พญ.ธนิษจitra พูลเพชรพันธุ์ | ประชาสัมพันธ์ |
| 10. นพ.ประทีป อนุกุลวิฑูยา | ปฏิคม |
| 11. พญ.กนกรัตน์ สุวรรณละออง | นายทะเบียน |
| 12. พญ.เพชรรัตน์ คูสีตานนท์ | เทร่ญญิก |
| 13. นพ.เสกข์ แทนประเสริฐสุข | กรรมการ |
| 14. ว่าที่ ร.ต.ท.หญิง พญ.จุฑาทิพย์ รัตนพันธ์ | กรรมการและเลขานุการ |



รายนามคณะกรรมการชมรมโรคเส้นประสาทร่วมกล้ามเนื้อ และเวชศาสตร์ไฟฟ้าวินิจฉัย

สมัยวาระ พ.ศ. 2564-2566

- | | |
|---------------------------------|----------------------|
| 1. ศ.พญ.รวีพรรณ วัชรพนิชย์ | ที่ปรึกษา |
| 2. ดร.นพ.จรุงไทย เดชเทวพร | ประธาน |
| 3. ศ.นพ.ก้องเกียรติ กุณฑกักรากร | รองประธาน 1 |
| 4. รศ.พญ.กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์ | รองประธาน 2 |
| 5. นพ.นฤพัชร์ สอนประเสริฐ | เลขานุการ |
| 6. รศ.นพ.ชัยยศ คงคศิริธรรม | เทร่ญญิก |
| 7. พญ.อารดา โรจนอุดมศาสตร์ | ประธานวิชาการ |
| 8. พญ.ธนันท์ ธรรมมงคลชัย | รองประธานวิชาการ |
| 9. นพ.ธเนศ เต็มกลิ่นจันทร์ | ปฏิคม |
| 10. นพ.จักรกฤษ อมรวิทย์ | นายทะเบียน |
| 11. นพ.อาคม อารยาวิชานนท์ | กรรมการ และผู้แทนภาค |
| 12. ศ.นพ.ธีรธร พูลเกษ | กรรมการ |
| 13. พญ.สิญจน์ีย์ พงษ์ภักดี | กรรมการ |
| 14. พศ.นพ.ณัฐ พสุธารชาติ | กรรมการ |
| 15. พศ.พญ.อรณี แสนมณีชัย | กรรมการ |
| 16. พศ.พญ.จริยา ไวศยาธักร | กรรมการ |
| 17. พญ.จันทิมา แทนบุญ | กรรมการ |

รายนามคณะกรรมการบริหารชมรม MS

สมัยวาระ พ.ศ. 2564-2566

1. ศ.พญ.นาราพร ประยูรวิวัฒน์	ที่ปรึกษาชมรม
2. พญ.สสิธร ศรีโท	ประธานชมรม
3. นพ.เมธา อภิวัฒน์นากุล	รองประธาน
4. นพ.สหรัฐ อังศุมาศ	เหรัญญิก
5. ดร.นพจรงค์ไทย จรุงไทย	ประธานวิชาการ
6. นพ.ณัฐพล รัตนธรรมสกุล	เลขานุการ
7. ศ.นพ.ธนิษทร์ อัศววิเชียรจินดา	กรรมการ
8. พญ.พกามาศ พสกภักดี	กรรมการ
9. พญ.จันจิรา สาธุกิจชัย	กรรมการ
10. พญ.จิราพร จิตประไพกุลศาล	กรรมการ
11. พศ.นพ.นรงค์ฤทธิ์ เกษมทรัพย์	กรรมการ
12. พศ.นพ.เพ็ญรัตน์ ก่อรัตนคุณ	กรรมการ

บทบรรณาธิการ

สวัสดีท่านสมาชิกสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย และผู้สนใจทุกท่าน วารสารฉบับที่ท่านกำลังอ่านอยู่นี้เป็นวารสารเล่มที่ 4 ปี 2565 ซึ่งเป็นเล่มสุดท้ายของปีนี้ ผมและกองบรรณาธิการต้องขอขอบคุณท่านสมาชิกสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย โดยเฉพาะอายุรแพทย์ระบบประสาทรุ่นใหม่หลายท่านได้ส่งผลการศึกษาวิจัยที่น่าสนใจอย่างมากมาเผยแพร่ในวารสารสมาคมฉบับนี้ เพื่อเป็นการเผยแพร่ความรู้สู่วงกว้างเป็นการยกระดับความรู้ของท่านสมาชิกและผู้สนใจ ส่งผลให้ผู้อ่านมีความรู้และประสบการณ์มากขึ้นสามารถนำความรู้ที่ได้ไปรักษาคนไข้โรคระบบประสาทให้มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น

วารสารสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทยนี้มีการพัฒนามาอย่างต่อเนื่อง ปีนี้เป็นปีที่ 38 ของวารสารซึ่งมีการพัฒนามาอย่างต่อเนื่อง ในปีนี้มีการจัดทำเว็บไซต์วารสารสมาคมโดยเฉพาะ ชื่อเว็บไซต์คือ www.thaijoneuro.com เป็นการอำนวยความสะดวกของผู้อ่านในการค้นคว้าหาความรู้และอ่านวารสารฉบับ electronic ได้ดียิ่งขึ้น

กองบรรณาธิการตั้งใจในการพัฒนาวารสารสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทยให้มีมาตรฐานสูงขึ้นก่อให้เกิดประโยชน์กับท่านสมาชิกและผู้สนใจ กรณีท่านสมาชิกสมาคมและผู้สนใจมีข้อคิดเห็น ข้อเสนอแนะสามารถติดต่อมาที่ผมได้โดยตรง ศ.นพ. สมศักดิ์ เทียมเก่า email:somtia@kku.ac.th

ศ.นพ. สมศักดิ์ เทียมเก่า

บรรณาธิการหลัก

คำแนะนำสำหรับผู้พิมพ์ในการส่งบทความทางวิชาการ เพื่อรับการพิจารณาลงในวารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย (Thai Journal of Neurology)

วารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย หรือ Thai Journal of Neurology เป็นวารสารที่จัดทำขึ้นเพื่อเผยแพร่ความรู้โรคทางระบบประสาทและความรู้ทางประสาทวิทยาศาสตร์ในทุกสาขาที่เกี่ยวข้อง เช่น การเรียนรู้ พฤติกรรม สารสนเทศ ความปวด จิตเวชศาสตร์ และอื่นๆ ต่อสมาชิกสมาคมฯ แพทย์สาขาวิชาที่เกี่ยวข้อง นักวิทยาศาสตร์ ผู้สนใจด้านประสาทวิทยาศาสตร์ เป็นสื่อกลางระหว่างสมาชิกสมาคมฯ และผู้สนใจ เผยแพร่ผลงานทางวิชาการและผลงานวิจัยของสมาชิกสมาคมฯ แพทย์ประจำบ้านและแพทย์ต่อยอดด้านประสาทวิทยา นักศึกษาสาขาประสาทวิทยาศาสตร์ และเพื่อพัฒนาองค์ความรู้ใหม่ ส่งเสริมการศึกษาต่อเนื่อง โดยกองบรรณาธิการสงวนสิทธิ์ในการตรวจทางแก้ไขต้นฉบับ และพิจารณาตีพิมพ์ตามความเหมาะสม บทความทุกประเภท จะได้รับการพิจารณาถึงความถูกต้อง ความน่าเชื่อถือ ความน่าสนใจ ตลอดจนความเหมาะสมของเนื้อหาจากผู้ทรงคุณวุฒิจากในหรือนอกกองบรรณาธิการ วารสารมีหลักเกณฑ์และคำแนะนำทั่วไป ดังต่อไปนี้

1. ประเภทของบทความ บทความที่จะได้รับการตีพิมพ์ในวารสารอาจเป็นบทความประเภทใดประเภทหนึ่งดังต่อไปนี้

1.1 บทบรรณาธิการ (Editorial) เป็นบทความสั้น ๆ ที่บรรณาธิการและผู้ทรงคุณวุฒิที่กองบรรณาธิการเห็นสมควร เขียนแสดงความคิดเห็นในแง่มุมต่าง ๆ เกี่ยวกับบทความในวารสารหรือเรื่องที่บุคคลนั้นเชี่ยวชาญ

1.2 บทความทั่วไป (General article) เป็นบทความวิชาการด้านประสาทวิทยาและประสาทวิทยาศาสตร์ และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้อง

1.3 บทความปริทัศน์ (Review article) เป็นบทความที่เขียนจากการรวบรวมความรู้ในเรื่องใดเรื่องหนึ่งทางประสาทวิทยาและประสาทวิทยาศาสตร์ และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้อง ที่ผู้เขียนได้จากการอ่านและ

วิเคราะห์จากวารสารต่าง ๆ ควรเป็นบทความที่รวบรวมความรู้ใหม่ ๆ ที่น่าสนใจที่ผู้อ่านสามารถนำไปประยุกต์ได้ โดยอาจมีบทสรุปหรือข้อคิดเห็นของผู้เขียนด้วยก็ได้

1.4 นิพนธ์ต้นฉบับ (Original article) เป็นเรื่องรายงานผลการศึกษาวิจัยทางประสาทวิทยาและประสาทวิทยาศาสตร์ และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้องของผู้เขียนเอง ประกอบด้วยบทคัดย่อ บทนำ วัสดุและวิธีการ ผลการศึกษา สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา และเอกสารอ้างอิง

1.5 ย่อวารสาร (Journal reading) เป็นเรื่องย่อของบทความที่น่าสนใจทางประสาทวิทยาและประสาทวิทยาศาสตร์ และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้อง

1.6 วิทยาการก้าวหน้า (Recent advance) เป็นบทความสั้น ๆ ที่น่าสนใจแสดงถึงความรู้ ความก้าวหน้าทางวิชาการด้านประสาทวิทยาและประสาทวิทยาศาสตร์ และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้อง

1.7 จดหมายถึงบรรณาธิการ (Letter to the editor) อาจเป็นข้อคิดเห็นเกี่ยวกับบทความที่ตีพิมพ์ไปแล้วในวารสารและกองบรรณาธิการได้พิจารณาเห็นว่าจะเป็นประโยชน์ต่อผู้อ่านท่านอื่น หรืออาจเป็นผลการศึกษาค้นพบความรู้ใหม่ ๆ ที่สั้นและสมบูรณ์ในตัว

1.8 กรณีศึกษาน่าสนใจ (Interesting case) เป็นรายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจหรือผู้ป่วยที่มีการวินิจฉัยที่พบไม่บ่อยผู้อ่านจะได้เรียนรู้จากตัวอย่างผู้ป่วย

1.9 บทความอื่น ๆ ที่กองบรรณาธิการเห็นสมควรเผยแพร่

2. การเตรียมต้นฉบับ

2.1 ให้พิมพ์ต้นฉบับด้วย font Angsana New ขนาดอักษร 14 โดยพิมพ์เว้นระยะห่างระหว่างบรรทัด 2 ช่วง (double space) และใส่เลขหน้ากำกับไว้ทุกหน้า

2.2 หน้าแรกประกอบด้วย ชื่อเรื่อง ชื่อผู้เขียน และสถานที่ทำงานภาษาไทยและภาษาอังกฤษ และ

ระบุชื่อผู้เขียนที่รับผิดชอบในการติดต่อ (corresponding author) ไว้ให้ชัดเจน ชื่อเรื่องควรสั้นและได้ใจความตรงตามเนื้อเรื่อง

2.3 เนื้อเรื่องและการใช้ภาษา เนื้อเรื่องอาจเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ ถ้าเป็นภาษาไทยให้ยึดหลักพจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถานและควรใช้ภาษาไทยให้มากที่สุด ยกเว้นคำภาษาอังกฤษที่แปลแล้วได้ใจความไม่ชัดเจน

2.4 รูปภาพและตาราง ให้พิมพ์แยกต่างหาก หน้าละ 1 รายการ โดยมีคำอธิบายรูปภาพเขียนแยกไว้ต่างหาก รูปภาพที่ใช้ถ้าเป็นรูปจริงให้ใช้รูปถ่ายสี ขนาด 3" x 5" ถ้าเป็นภาพเขียนให้เขียนด้วยหมึกดำบนกระดาษมันสีขาวหรือเตรียมในรูปแบบ digital file ที่มีความคมชัดสูง

2.5 นิพจน์ต้นฉบับให้เรียงลำดับเนื้อหา ดังนี้

บทคัดย่อภาษาไทยและภาษาอังกฤษพร้อมคำสำคัญ (keyword) ไม่เกิน 5 คำ บทนำ (introduction) วัสดุและวิธีการ (material and methods) ผลการศึกษา (results) สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา (conclusion and discussion) กิตติกรรมประกาศ (acknowledgement) และเอกสารอ้างอิง (references)

2.6 เอกสารอ้างอิงใช้ตามระบบ Vancouver's International Committee of Medical Journal โดยใส่หมายเลขเรียงลำดับที่อ้างอิงในเนื้อเรื่อง (superscript) โดยบทความที่มีผู้เขียนจำนวน 3 คน หรือน้อยกว่าให้ใส่ชื่อผู้เขียนทุกคน ถ้ามากกว่า 3 คน ให้ใส่ชื่อเฉพาะ 3 คนแรก ตามด้วยอักษร et al ดังตัวอย่าง

วารสารภาษาอังกฤษ

Leelayuwat C, Hollinsworth P, Pummer S, et al. Antibody reactivity profiles following immunisation with diverse peptides of the PERB11 (MIC) family. Clin Exp Immunol 1996;106:568-76.

วารสารที่มีบรรณาธิการ

Solberg He. Establishment and use of reference values with an introduction to statistical technique. In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry. 3rd. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1987:202-12.

3. การส่งต้นฉบับ

ส่งต้นฉบับของบทความทุกประเภทในรูปแบบไฟล์เอกสารไปที่ www.thaijoneuro.com

4. เงื่อนไขในการพิมพ์

4.1 เรื่องที่ส่งมาลงพิมพ์ต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังรอตีพิมพ์ในวารสารอื่น หากเคยนำเสนอในที่ประชุมวิชาการใดให้ระบุเป็นเชิงอรรถ (foot note) ไว้ในหน้าแรกของบทความ ลิขสิทธิ์ในการพิมพ์เผยแพร่ของบทความที่ได้รับการตีพิมพ์เป็นของวารสาร

บทความจะต้องผ่านการพิจารณาจากผู้เชี่ยวชาญ 3 ท่าน (reviewer) ซึ่งผู้เชี่ยวชาญทั้ง 3 ท่านนั้นจะไม่ทราบผลการพิจารณาของท่านอื่น ผู้รับผิดชอบบทความจะต้องตอบข้อสงสัยและคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญทุกประเด็น ส่งกลับให้บรรณาธิการพิจารณาอีกครั้งว่ามีความเหมาะสมในการเผยแพร่ในวารสารหรือไม่

4.2 ข้อความหรือข้อคิดเห็นต่างๆ เป็นของผู้เขียนบทความนั้นๆ ไม่ใช่ความเห็นของกองบรรณาธิการหรือของวารสาร และไม่ใช่ความเห็นของสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย

4.3 สมาคมฯ จะมอบวารสาร 5 เล่ม ให้กับผู้เขียนที่รับผิดชอบในการติดต่อเป็นอนินันท์นาการ

4.4 สมาคมฯ จะมอบค่าเผยแพร่ผลงานวิจัยนิพนธ์ต้นฉบับกรณีผู้รับผิดชอบบทความหรือผู้พิมพ์หลักเป็นแพทย์ประจำบ้านหรือแพทย์ต่อยอดประสาทวิทยา

สารบัญ

TOPIC REVIEW

- การใช้ยา Lemborexant ในการรักษาภาวะนอนไม่หลับในผู้ใหญ่ 1

ORIGINAL ARTICLE

- Postictal Clinical Manifestations Related Epilepsy in Neurological Institute of Thailand 10
- Mortality Rate within 30 Days of the Patients Present with Malignant Middle Cerebral Occlusion in Stroke Unit, Rajavithi Hospital 21
- Apixaban Concentration According to Creatinine Clearance in Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients 29
- The Relationship between Age of Thrombus and Outcomes of Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Neurological Institute of Thailand 39
- ชีตความสามารถของฟอสโฟนิวโรฟีลาเมนต์เฮฟวีเซนจากเลือด ในการช่วยวินิจฉัยโรคเซลล์ประสาทสั่งการเอแอลเอสในผู้ป่วยคนไทย 47

INTERESTING CASE

- A Case Report and Literature Review of Temporal Lobe Resection Failure Associated with Temporal Plus Epilepsy 54

บทคัดย่อ

- การประชุมวิชาการประจำปี 2565 ครั้งที่ 11 สมาคมโรคสมองเสื่อมแห่งประเทศไทย วันที่ 17-19 กุมภาพันธ์ 2565 รูปแบบประชุม Virtual Meeting 59

บทคัดย่อ

ยาเลมโบรีแซนท (Lemborexant) เป็นยารักษาภาวะนอนไม่หลับ (insomnia) ในผู้ใหญ่รายที่หลับยากและ/หรือตื่นบ่อย เป็นยากลุ่มใหม่ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย โดยออกฤทธิ์แบบ Dual Orexin Receptor Antagonist (DORA) คือจับกับตัวรับได้ทั้ง Orexin-1 Receptor (OX1R) ซึ่งเป็นตัวรับของ Orexin A และ Orexin-2 Receptor (OX2R) ซึ่งเป็นตัวรับของ Orexin B มีผลให้กดการตื่นตัวและทำให้หลับโดยยาตัวแรกในกลุ่มนี้ที่ใช้รักษาภาวะนอนไม่หลับ คือ Suvorexant ซึ่งยังไม่มีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย สำหรับยา Lemborexant ดูดซึมได้ถึงระดับสูงสุดภายใน 1-3 ชั่วโมง ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำคือ 5 mg โดยมีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ อาการง่วงนอนในช่วงกลางวัน (somnolence) และมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยภาวะง่วงเกิน (narcolepsy) รวมถึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคตับบกพร่องรุนแรง ซึ่งมีการศึกษาในรูปแบบ meta-analysis จำนวน 45 การศึกษา โดยเปรียบเทียบการรักษาภาวะนอนไม่หลับโดยใช้ยา Lemborexant กับการรักษาอื่นๆ 15 การศึกษา พบว่าการรักษาภาวะนอนไม่หลับโดยใช้ยา Lemborexant ส่งผลให้ช่วงเวลาในการนอนหลับยาวนานที่สุด เข้าสู่ช่วงเวลาในการหลับเร็วที่สุด และทำให้มีประสิทธิภาพในการนอนหลับสูงสุด

คำสำคัญ: เลมโบรีแซนท, ภาวะนอนไม่หลับ, อาการง่วงนอนในช่วงกลางวัน, ภาวะง่วงเกิน

บทนำ

ภาวะนอนไม่หลับ (insomnia) เป็นความผิดปกติของวงจรการตื่น/หลับที่พบบ่อยที่สุดประเภทหนึ่ง¹ ความชุกของผู้ที่มีภาวะนอนไม่หลับประมาณร้อยละ 30 ของประชากรทั่วโลก² ซึ่งเป็นภาวะเรื้อรังที่อาจทำให้เกิดผลกระทบด้านลบที่หลากหลาย และผลที่ตามมาในระยะยาวต่อสุขภาพ รวมถึงการมีสุขภาพที่แย่¹ ยาที่ถูกเลือกใช้บ่อยในการรักษาภาวะนอนไม่หลับเป็นยาในกลุ่ม benzodiazepines, nonbenzodiazepines, hypnotics และ antidepressants แต่มีผลข้างเคียงที่หลากหลาย

การใช้ยา Lemborexant ในการรักษาภาวะนอนไม่หลับ ในผู้ใหญ่

ภักจิรา วชิรวัฒนา,
สรรัตน์ กำแก้ว

ภักจิรา วชิรวัฒนา, สรรัตน์ กำแก้ว
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้รับผิดชอบบทความ:
ภักจิรา วชิรวัฒนา

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
ถนนวังหลัง แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กทม. 10700
E-mail: pakjira.wac@mahidol.edu

มาก เช่น ภาวะสูญเสียการประสานกันของท่าเดิน และภาวะสับสน³ โดยเมื่อไม่นานมานี้ได้มีการค้นพบยา Lemborexant ซึ่งเป็นยากลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์แบบ Dual Orexin Receptor Antagonist (DORA) มีการออกฤทธิ์ที่ตรงจุดมากขึ้นโดยไปยับยั้งความรู้สึกตื่นตัว ส่งผลให้ผลข้างเคียงลดน้อยลง โดยเฉพาะด้านการรับรู้ ความจำ และพฤติกรรมด้านทักษะพิสัย (psychomotor behavior)⁴ ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการรวบรวมข้อมูลข้อบ่งใช้ การออกฤทธิ์ การบริหารยา อาการข้างเคียง และอื่นๆ ที่น่าสนใจเกี่ยวกับยา Lemborexant ในการรักษาภาวะนอนไม่หลับในผู้ใหญ่

ภาวะนอนไม่หลับ (Insomnia)

ภาวะนอนไม่หลับ (insomnia) เป็นความผิดปกติของการนอนหลับเรื้อรัง³ ซึ่งบ่งชี้ได้จากการเข้าสู่ช่วงของการนอนหลับยาก และ/หรือระยะเวลาที่อยู่ในช่วงของการนอนหลับ¹ โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะนอนไม่หลับหลากหลายมาก โดยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ คือ การทำงานที่ไม่มีประสิทธิภาพในช่วงกลางวัน การใช้สารที่ส่งผลให้สุขภาพเสีย ภาวะซึมเศร้า ภาวะสมองเสื่อม โรคที่มีอาการผิดปกติทางจิต การปวดเรื้อรัง รวมถึงโรคและกลุ่มอาการต่างๆ อีกมากมาย นอกจากนี้ภาวะนอนไม่หลับอาจเกิดจากการรับประทานยาบางกลุ่ม รวมถึงภาวะอ้วน ความดันโลหิตสูง โรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคความจำเสื่อม ดังนั้น การรักษาภาวะนอนไม่หลับจึงควรทำเป็นอันดับแรก โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีความเสี่ยงที่สูงในการเกิดการรบกวนการหลับอย่างต่อเนื่อง เช่น มีปัญหาในช่วงต้นของการหลับ รวมไปถึงความต่อเนื่อง และระยะเวลาในการหลับ⁴

การรักษาภาวะนอนไม่หลับ (Insomnia)

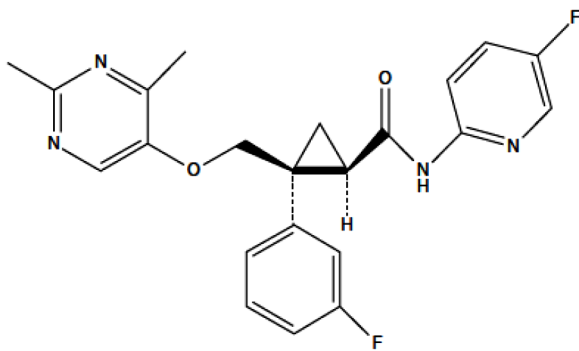
การรักษาภาวะนอนไม่หลับทางเลือกแรก (first-line treatment) โดยปกติจะเกี่ยวข้องกับการบำบัดความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavioural

therapy : CBT) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับ การรักษาด้วยยาร่วมด้วย^{3, 4} โดยเกือบทั้งหมดของยาที่ใช้รักษาภาวะนอนไม่หลับจะเกี่ยวข้องกับ gamma-aminobutylic acid agonists เช่น zolpidem, benzodiazepines³ ซึ่งส่วนใหญ่มีผลข้างเคียง เช่น อาจทำให้เกิดอาการง่วงนอน ภาวะบกพร่องทางสมอง หรือ สมองเสื่อมได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุจะมีความเสี่ยง ในการเกิดผลข้างเคียงอย่างมีนัยสำคัญ^{4, 5} นอกจากนี้ยาที่ขึ้นทะเบียนข้อบ่งใช้สำหรับรักษาภาวะนอนไม่หลับที่ นิยมใช้สำหรับผู้ป่วยสูงอายุ คือยาในกลุ่ม melatonin agonist เช่น ramelteon และยาที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนข้อบ่ง ใช้สำหรับรักษาภาวะนอนไม่หลับ เป็นยาในกลุ่มของ sedating antidepressants เช่น trazodone^{3, 4} ซึ่ง ส่วนมากจะทำให้เกิดผลข้างเคียง เช่น ภาวะการสูญเสีย การประสานกันของท่าเดิน (unsteady gait) และภาวะ สับสน (confusion)³ โดยในปัจจุบันได้มีการค้นพบยา กลุ่มใหม่สำหรับรักษาภาวะนอนไม่หลับ คือ Dual Orexin Receptor Antagonists (DORAs)⁴ ซึ่งเกี่ยวข้องกับ orexin peptides และวิถีการส่งสัญญาณของตัวรับ ของ orexin peptides ที่มีบทบาทในการควบคุมวงจร การหลับ-ตื่น³ ยาในกลุ่มนี้ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนใน ประเทศไทยปัจจุบัน คือ Lemborexant^{6, 7}

ยา Lemborexant

ข้อมูลทั่วไปของยา Lemborexant

ยา Lemborexant ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในปี พ.ศ. 2565 จำหน่ายในประเทศไทยชื่อการค้า DayvigoTM คิดค้นและพัฒนาโดยบริษัท เอไซ จำกัด ส่วนประกอบตัวยาคือ คือ ยาเลมโบรีแซนท (Lemborexant)^{6, 7} มีชื่อทางเคมี คือ (1R,2S)-2-[(2,4-dimethylpyrimidin-5-yl)oxymethyl]-2-(3-fluorophenyl)-N-(5-fluoropyridin-2-yl)cyclopropane-1-carboxamide^{8, 9} สูตรโมเลกุล มวลโมเลกุล C₂₂H₂₀F₂N₄O₂ มวลโมเลกุล 410.40 มีสูตรโครงสร้างเคมี³ ดังนี้



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างเคมีของ Lemborexant³

ข้อบ่งใช้ รูปแบบยา และขนาดที่มีในไทย

ยา Lemborexant มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาภาวะนอนไม่หลับในผู้ใหญ่รายที่หลับยากและ/หรือตื่นบ่อย เนื่องจากตัวยาจะช่วยทำให้หลับง่าย และ/หรือหลับตลอดช่วงระยะเวลาการนอน ขนาดที่แนะนำคือไม่เกิน 5 มิลลิกรัมต่อวัน รับประทานทันทีที่ก่อนเข้านอน^{1, 3, 10} โดยต้องให้มีช่วงระยะเวลาการนอนหลับอย่างน้อย 7 ชั่วโมง เพื่อไม่ให้เกิดอันตรายจากการเคลื่อนไหว¹¹ นอกจากนี้ อาจปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นเป็น 10 มิลลิกรัมต่อวัน โดยประเมินจากการตอบสนองต่อยาและความทนต่ออาการข้างเคียงของผู้ป่วยแต่ละราย โดยขนาดยาสูงสุดต่อวันคือ 10 มิลลิกรัม และมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะง่วงเกิน หรือเป็นโรคลมหลับ (narcolepsy)^{1, 3, 10} ซึ่งในประเทศไทยยา Lemborexant ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เป็นรูปแบบยาเม็ดเคลือบฟิล์ม ชนิดรับประทาน ขนาด 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม^{6, 7}

เภสัชจลนศาสตร์ของยา Lemborexant

การดูดซึม

ยา Lemborexant ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว เวลาที่มีความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดสูงที่สุดอยู่ที่ 1-3 ชั่วโมง การดูดซึมของยาจะเปลี่ยนแปลงไปเมื่อรับประทานยา Lemborexant หลังมื้ออาหารที่มีไขมันสูง และมีแคลอรีสูง โดยจะทำให้อัตราเวลาที่ระดับยาจะถึงความเข้มข้นสูงสุดจะช้าลงประมาณ 2 ชั่วโมง และความ

เข้มข้นของยาในซีรัมจะลดลงประมาณร้อยละ 23 ส่งผลให้ระยะเวลาในการเข้าสู่ช่วงของการหลับนานขึ้นเมื่อรับประทานยา Lemborexant พร้อมหรือหลังอาหารทันที^{3, 10, 12}

การกระจายยา

ยา Lemborexant มีความสามารถในการจับกับโปรตีนในซีรัมได้สูงมาก ประมาณร้อยละ 94 มีปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution) 1970 ลิตร โดยมีอัตราส่วนระหว่างพลาสมาต่อเลือด (blood to plasma ratio) อยู่ที่ 0.65³

การเปลี่ยนแปลงยา และการกำจัดยา

ยา Lemborexant จะถูกเมทาบอลิไตโดยเอนไซม์ Cytochrome P450 โดย CYP3A4 เป็นหลัก และรองลงมาเป็น CYP3A5 ซึ่งมีเมทาบอลิไตตัวหลัก คือ M10 ยา Lemborexant จะถูกกำจัดออกทางอุจจาระประมาณร้อยละ 57.4 และร้อยละ 29.1 จะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ โดยมีประมาณร้อยละ 1 ที่ถูกกำจัดออกในรูปแบบที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง ยา Lemborexant ขนาด 5 มิลลิกรัม มีค่าครึ่งชีวิตของ 17 ชั่วโมง และขนาด 10 มิลลิกรัม 19 ชั่วโมง^{1, 3, 12}

Lemborexant และ M10 มีประสิทธิภาพในการเหนี่ยวนำ CYP3A4 แต่จะยับยั้ง CYP3A4 และเหนี่ยวนำ CYPB6 ได้น้อย และไม่ยับยั้ง CYP isoforms หรือตัวพา (transporters) อื่นๆ โดย Lemborexant เป็นตัวตั้งต้น (substrate) ที่แย่งสำหรับ P-gp ในขณะที่ M10 จะเป็นตัวตั้งต้นสำหรับตัวพา P-gp³

กลไกการออกฤทธิ์และเภสัชพลศาสตร์ของยา Lemborexant

กลไกการออกฤทธิ์ของยา Lemborexant คาดว่าออกฤทธิ์ผ่านการยับยั้งตัวรับ Orexin³ โดยมี Orexin neuropeptide คือ Orexin A และ Orexin B ซึ่งสร้างมาจากต่อมไฮโปทาลามัส (hypothalamus) นั้น เป็นบทบาทสำคัญในวงจรการหลับ-ตื่น (sleep-wake cycle)^{1, 11} โดยกระตุ้นให้เกิดการตื่นตัว (wakefulness) และยับยั้งช่วงการนอนหลับแบบถูกตากรอกอย่างรวดเร็ว (rapid

eye movement : REM sleep) และช่วงการนอนหลับแบบลูกตากรอกตัวไปมาช้าๆ (non-rapid eye movement : non-REM sleep) ซึ่งสัญญาณของ Orexin จะถูกส่งผ่าน Orexin Receptor-1 (OXR1) และ Orexin Receptor-2 (OXR2)³ โดย Orexin A จะจับแบบไม่จำเพาะกับ OXR1 และ OXR2 ในขณะที่ Orexin B จับแบบจำเพาะกับ OXR2 มากกว่า และเมื่อเกิดการยับยั้งการจับของ Orexin A และ B กับ OXR1 และ OXR2 จะมีผลต่อการยับยั้งการตื่น¹¹

ตัวยา Lemborexant จะแย่งจับที่ OXR1 และ OXR2 ซึ่งจะมีผลที่ OXR2 มากกว่า โดยมีค่าการยับยั้ง (inhibitory concentration : IC₅₀) ที่ตัวรับ OXR1 และ OXR2 เท่ากับ 6.1 nmol/L และ 2.6 nmol/L ตามลำดับ^{1,3} ซึ่งยาที่ถูกเปลี่ยนสภาพเป็นเมทาบอลิต์ตัวหลัก (M10) จะมีความสามารถในการจับกับตัวรับ OXR1 และ OXR2 อยู่ที่ IC₅₀ 4.2 และ 2.9 nmol/L ตามลำดับ³

การยับยั้งแบบแข่งขันที่ OXR1 และ OXR2 จะรบกวนสารสื่อประสาท Orexin ช่วยให้หลับเร็วและไม่ตื่นบ่อย โดยปราศจากการรบกวนจากความสามารถในการทำให้ตื่นไปจนถึงสิ่งเร้าภายนอก^{3,8} ซึ่งมาจากผลการทดลองทั้งในมนุษย์และสัตว์ทดลอง¹¹ โดยในหนูไม่ช่วยลดระยะเวลาการตื่นอย่างมีนัยสำคัญในช่วง 3 ชั่วโมงแรกหลังจากได้รับยา ($p < 0.001$) และช่วยเพิ่มระยะเวลาการหลับแบบ REM อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$) ส่วนการเพิ่ม non-REM มีผลเฉพาะในขนาด 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$)³ ซึ่งผลต่อการเหนี่ยวนำให้หลับนั้นเกิดจากการแย่งจับแบบแข่งขันที่ OXR1 และ OXR2 โดยมีความชอบจับกับ OXR2 มากกว่า¹¹

ตารางที่ 1 คุณลักษณะและคุณสมบัติของยา Lemborexant³

ชื่อยา	Lemborexant; DAYVIGO™
กลุ่มยา	Cyclopropanes, hypnosedatives, pyridines, pyrimidines, sleep disorder therapies, small molecules
ชื่อทางเคมี	(1R,2S)-2-[(2,4-dimethylpyrimidin-5-yl)oxymethyl]-2-(3-fluorophenyl)-N-(5-fluoropyridin-2-yl)cyclopropane-1-carboxamide
กลไกการออกฤทธิ์	Orexin receptor type 1 (OXR1) antagonists; Orexin receptor type 2 (OXR2) antagonists
วิธีการบริหารยา	รับประทาน (Oral)
เภสัชจลนศาสตร์	ดูดซึมเร็ว; ปริมาตรกระจายยา (volume of distribution) 1970 ลิตร; ถูกเมทาบอลิต์หลักโดย CYP3A4 และรองลงมาโดย CYP3A5; เมทาบอลิต์ตัวหลัก คือ M10; ค่าครึ่งชีวิต ของขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัม คือ 17 และ 19 ชั่วโมง ตามลำดับ; ถูกกำจัดออกผ่านทางอุจจาระร้อยละ 57.4 และทางปัสสาวะร้อยละ 29.1 (น้อยกว่าร้อยละ 1 ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง)
เภสัชพลศาสตร์	ตัวยับยั้งของทั้ง OXR1 และ OXR2 แย่งจับแบบแข่งขันที่ OXR1 และ OXR2 โดยจะไปขัดขวางสารสื่อประสาท Orexin ช่วยให้หลับเร็วและไม่ตื่นบ่อย โดยปราศจากการรบกวนจากความสามารถในการทำให้ตื่นไปจนถึงสิ่งเร้าภายนอก
อาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด	ภาวะง่วงนอน
ATC codes	
WHO ATC code	N05C (hypnotics and sedatives)
EphMRA ATC code	N5B (hypnotics/sedatives)

ปฏิกริยาระหว่างยาของยา Lemborexant

ยา Lemborexant ถูกเมทาบอลิต์โดยเอนไซม์ Cytochrome P450 โดย CYP3A4 เป็นหลัก ดังนั้นควร

หลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับยาที่เป็นตัวเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 ระดับแรง เช่น Rifampin, Carbamazepine, St. John's wort ระดับปานกลาง เช่น Bosentan, Efavirenz, Rtravirine, Modafinil^{3, 11} เนื่องจากจะทำให้

ประสิทธิภาพผลของยา Lemborexant ลดลง¹¹ และควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยาที่เป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ระดับแรง เช่น Itraconazole, Clarithromycin ระดับปานกลาง เช่น Fluconazole, Verapamil เนื่องจากจะทำให้เพิ่มผลข้างเคียงจากยา Lemborexant ได้มากขึ้น^{3, 11} นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยาที่ถูกเมทาบอลไลต์โดย CYP2B6 เช่น Bupropion, Methadone³ เนื่องจากยา Lemborexant เหนี่ยววนา CYPB6 ได้เล็กน้อย¹³ รวมทั้งหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 ระดับปานกลางและรุนแรง หากจำเป็นต้องใช้ยาร่วมกัน แนะนำให้ใช้ Lemborexant 5 มิลลิกรัม ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 ระดับน้อย^{3, 11} ทั้งนี้ยา Lemborexant ไม่มีปฏิกิริยาระหว่างยากับยาที่ถูกเมทาบอลไลต์โดย CYP3A4 เช่น Midazolam หรือยาคุมกำเนิด เช่น Ethinyl estradiol และ Norethindone³

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Lemborexant

จากการศึกษาแบบวิเคราะห์ในระยะเวลา 6 เดือน การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม Lemborexant และกลุ่มยาหลอก (placebo) อาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นสาเหตุให้หยุดใช้ยาร้อยละ 3.8 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 4.1 ในกลุ่มที่ได้รับยา Lemborexant ขนาด 5 มิลลิกรัม และร้อยละ 8.3 ในกลุ่มที่ได้รับยา Lemborexant ขนาด 10 มิลลิกรัม อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือภาวะง่วงนอน (somnolence) ซึ่งพบได้มากในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ที่ได้รับยาขนาด 10 มิลลิกรัม (ร้อยละ 2.3 เทียบกับร้อยละ 1.1 สำหรับขนาด 5 มิลลิกรัม และเทียบกับร้อยละ 0.6 สำหรับยาหลอก) นอกจากนี้อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบรองลงมา คือ ปวดหัว และอ่อนแรง โดยพบอุบัติการณ์ที่ทำให้เกิดความคิดฆ่าตัวตายเพิ่มขึ้นหลังจากได้รับยา Lemborexant (ขนาด 10 มิลลิกรัม ร้อยละ 0.3 ขนาด 5 มิลลิกรัม ร้อยละ 0.4 สำหรับ และยาหลอก ร้อยละ 0.2)¹⁰

นอกจากนี้ จากการศึกษาคความปลอดภัยรูปแบบ pooled analysis ของ SUNRISE 1 (30 วัน) และ

SUNRISE 2 (6 เดือน) ในผู้ใหญ่ที่มีภาวะนอนไม่หลับ พบว่า มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Lemborexant 5 มิลลิกรัม ร้อยละ 1.4 และยา Lemborexant 10 มิลลิกรัม ร้อยละ 2.6 เมื่อเทียบกับยาหลอกร้อยละ 1.5 โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่ส่งผลให้เกิดการหยุดยาในช่วง 30 วัน ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยา Lemborexant ขนาด 5 มิลลิกรัม 10 มิลลิกรัม และยาหลอก คือ ภาวะง่วงนอน (somnolence) (ร้อยละ 0.7, 1.0 และ 0.4 ตามลำดับ) และอาการฝันร้าย (ร้อยละ 0.3, 0.3 และ 0 ตามลำดับ) ในการศึกษา SUNRISE 2 ในช่วง 6 เดือน พบอาการไม่พึงประสงค์ที่ส่งผลให้เกิดการหยุดยาในช่วง 30 วัน ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยา Lemborexant ขนาด 5 มิลลิกรัม 10 มิลลิกรัม และยาหลอก คือ ภาวะง่วงนอน (somnolence) (ร้อยละ 1.0, 2.9 และ 0.6 ตามลำดับ) อาการฝันร้าย (ร้อยละ 0.3, 1.3 และ 0 ตามลำดับ) และอาการใจสั่น (ร้อยละ 0, 0.6 และ 0 ตามลำดับ) โดยพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าเท่ากับร้อยละ 5 ของผู้ที่ได้รับยา Lemborexant (5 และ 10 มิลลิกรัม) และมีความถี่อย่างน้อย 2 เท่าของอัตราการได้รับยาหลอก ในช่วง 30 วันแรก ของ SUNRISE 1 และ SUNRISE 2 คือ ภาวะง่วงนอน (ร้อยละ 7, 10 และ 1 ตามลำดับ) และอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าเท่ากับร้อยละ 2 ของผู้ที่ได้รับยา Lemborexant (5 และ 10 มิลลิกรัม) และมีความถี่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ภาวะง่วงนอนหรืออ่อนแรง (ร้อยละ 6.9, 9.6 และ 1.3 ตามลำดับ) อาการปวดหัว (ร้อยละ 5.9, 4.5 และ 3.4 ตามลำดับ) และอาการฝันร้ายหรือฝันผิดปกติ (ร้อยละ 0.9, 2.2 และ 0.9 ตามลำดับ)³

ยา Lemborexant ขนาด 10 มิลลิกรัม ควรระมัดระวังการสูญเสียความสามารถในการขับรถในช่วงเช้าของวันถัดไป ทั้งนี้จากการศึกษาการวิจัยทางคลินิก 9 งานวิจัย เกี่ยวกับอาการข้างเคียงตกค้างในช่วงเช้าจากการได้รับยา Lemborexant พบว่า ผู้ที่ได้รับยา Lemborexant ทั้งแบบครั้งเดียวและแบบต่อเนื่องนาน ไม่ส่งผลให้เกิดอาการข้างเคียงที่ผิดปกติในวันถัดไป ทั้งในกลุ่มผู้ที่สุขภาพดี และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะนอนไม่หลับ¹⁴

นอกจากนี้ยังอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้ คือ ภาวะที่ไม่สามารถขยับตัวได้ขณะกำลังจะตื่น (sleep paralysis) ภาวะเห็นภาพหลอนขณะกำลังจะหลับ (hypnagogic hallucination) โดยการเกิดพฤติกรรมการหลับที่ซับซ้อน 2 เหตุการณ์ขึ้นไป พบได้ในผู้ป่วยที่ได้ยา Lemborexant ขนาด 10 มิลลิกรัม ใน 1 คืน ซึ่งหากเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวควรหยุดยาทันที รวมถึงการนอนละเมอเดิน (sleep-walking) ภาวะง่วงนอนขณะขับรถ

(sleep-driving) และการมีส่วนร่วมในการทำกิจกรรมใดๆ ในขณะที่ตื่นตัวไม่เต็มที่³

ยา Lemborexant ทั้งขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัม ไม่สัมพันธ์กับการเกิดอาการนอนไม่หลับกลับมาเป็นซ้ำ และไม่ทำให้เกิดอาการถอนยาหลังจากหยุดยา³ นอกจากนี้การใช้ยา Lemborexant อาจทำให้เกิดอาการผลอยหลับ หรือการมีกล้ามเนื้ออ่อนแรง คอตกเวลาที่มีอารมณ์เปลี่ยนแปลง¹¹

ตารางที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องได้รับการรักษาทันที (Treatment-Emergent Adverse Events : TEAE*) ระหว่างช่วงการรักษาและการติดตามผล, Safety analysis set⁹

อาการไม่พึงประสงค์	ร้อยละของผู้ป่วยที่รายงานการเกิดอาการข้างเคียง (%)			
	ยาหลอก (N = 209)	Zolpidem (N = 263)	Lemborexant 5 mg (N = 266)	Lemborexant 10 mg (N = 268)
อาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องได้รับการรักษาทันที	53 (25.4)	93 (35.4)	74 (27.8)	82 (30.6)
อาการที่สัมพันธ์กับการรักษา	16 (7.7)	41 (15.6)	30 (11.3)	39 (14.6)
รุนแรง (severe)	3 (1.4)	8 (3.0)	1 (0.4)	2 (0.7)
ร้ายแรง (serious)	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0
เป็นสาเหตุให้ต้องหยุดการรักษา	2 (1.0)	7 (2.7)	2 (0.8)	3 (1.1)
ทำให้ขัดขวางการรักษาด้วยยา	1 (0.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
เสียชีวิต	0	0	0	0
อาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องได้รับการรักษาทันที ที่ได้รับรายงาน >2% ของผู้ป่วย ในทุกกลุ่มที่ยังได้รับการรักษา				
ปวดศีรษะ	13 (6.2)	14 (5.3)	17 (6.4)	13 (4.9)
ง่วงนอน	4 (1.9)	4 (1.5)	11 (4.1)	19 (7.1)
ติดเชืทางเดินปัสสาวะ	2 (1.0)	2 (0.8)	3 (1.1)	9 (3.4)
เยื่อจมูกและลำคออักเสบเฉียบพลัน	3 (1.4)	1 (0.4)	7 (2.6)	1 (0.4)
ติดเชืทางเดินหายใจส่วนบน	4 (1.9)	2 (0.8)	6 (2.3)	1 (0.4)
เวียนศีรษะ	4 (1.9)	8 (3.0)	3 (1.1)	2 (0.7)

*TEAE คือ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในวันแรกหรือหลังจากมื้อแรกที่ได้รับยาในการศึกษาจนถึงหลังจากได้รับยาในการศึกษาครั้งสุดท้าย 14 วัน โดยมีช่วงเวลาในการติดตามผลอย่างน้อย 14 วัน (และน้อยกว่าหรือเท่ากับ 18 วัน) เริ่มเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาครบระยะเวลา 30 คืนแล้ว

การใช้ยา Lemborexant ในประชากรกลุ่มพิเศษ

ยา Lemborexant ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรง และในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องปานกลางแนะนำให้ใช้ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 5 มิลลิกรัม คินละ 1 ครั้ง สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องระดับน้อยไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา¹⁵ ทั้งนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องจะมีผลเพียงเล็กน้อยต่อระดับยาในเลือด

โดยยังไม่มีการศึกษาในผู้หญิงมีครรภ์ เด็ก และผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) หรือภาวะหยุดหายใจขณะหลับ (obstructive sleep apnea : OSA) ยา Lemborexant มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคลมหลับ (narcolepsy) อีกทั้งควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา Lemborexant ร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลางและแอลกอฮอล์¹⁰

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษา SUNRISE 1 เป็นการศึกษาระยะสั้น (1 เดือน) แบบ randomized, double-blind, placebo และ active-controlled, multi-center Phase III เป็นการศึกษาทางคลินิกแบบ parallel-group ในผู้ใหญ่ที่เป็นผู้หญิงอายุ 55 ปีขึ้นไป และผู้ชายอายุ 65 ปีขึ้นไป ที่เข้าเกณฑ์การประเมินเป็นภาวะผิดปกติในการนอนหลับโดยการวินิจฉัยตามคู่มือวินิจฉัยและสถิติสำหรับความผิดปกติทางจิต ฉบับที่ 5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition : DSM-5) โดยผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (จำนวน 208 คน) กลุ่มที่ได้รับยา Lemborexant 5 มิลลิกรัม (จำนวน 266 คน) กลุ่มที่ได้รับยา Lemborexant 10 มิลลิกรัม (จำนวน 269 คน) และ active comparator (จำนวน 263 คน) คินละ 1 ครั้ง โดยตัวชี้วัดหลักของการศึกษาคือ ค่าเฉลี่ยในการเปลี่ยนแปลง (mean change) ในระยะเวลาตั้งแต่เริ่มนอนจนถึงเริ่มหลับ (latency to persistent sleep : LPS คือ เวลาที่นับตั้งแต่เริ่มปิดไฟจนถึง 10 นาทีแรกแบบต่อเนื่องของช่วงที่ไม่มีการตื่นตัว) ตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษา (baseline) จนถึงสิ้นสุดการรักษา (day 29/30) ซึ่งวัดจากการติดตามการตรวจการนอนหลับ (polysomnography : PSG) ตลอดทั้งคืน โดยตัวชี้วัดประสิทธิผลทุติยภูมิที่กำหนดไว้ก่อนใน SUNRISE 1 คือ การเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษาจนถึงสิ้นสุดการรักษา (day 29/30) ในด้านประสิทธิภาพการนอนหลับ (sleep efficiency : SE) และการตื่นในช่วงของการนอนหลับ (wake after sleep onset : WASO) ซึ่งวัดจากการตรวจการนอนหลับ (PSG) โดยในการศึกษา SUNRISE 1 แสดงให้เห็นว่ายาลemborexant 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม มีตัวชี้วัดประสิทธิผลหลัก คือ ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มนอนจนถึงเริ่มหลับ (LPS) ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่า Lemborexant 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม ทำให้มีประสิทธิผลการนอนหลับ (SE) และการตื่นในช่วงของการนอนหลับ (WASO) ที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก¹

การศึกษา SUNRISE 2 เป็นการศึกษาระยะยาว (6 เดือน) แบบ randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center phase III โดยศึกษาในผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ที่พบว่า DSM-5 เข้าเกณฑ์กลุ่มโรคนอนไม่หลับ ผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (จำนวน 325 คน) กลุ่มที่ได้รับ Lemborexant 5 มิลลิกรัม (จำนวน 323 คน) กลุ่มที่ได้รับ Lemborexant 10 มิลลิกรัม (จำนวน 323 คน) คินละ 1 ครั้ง ตัวชี้วัดประสิทธิผลหลักของการศึกษาคือ ค่าเฉลี่ยในการเปลี่ยนแปลง (mean change) ตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษาจนถึงสิ้นสุดการรักษาในระยะเวลา 6 เดือน โดยการประเมินของตัวผู้ป่วยเองในเรื่องระยะเวลาที่ใช้ในการเปลี่ยนสภาวะจากการตื่นเข้าสู่การหลับ (sleep onset latency : SOL) ซึ่งเป็นการประเมินจากเวลาที่ผู้ป่วยพยายามนอนหลับจนถึงอยู่ในช่วงสภาวะหลับ นอกจากนี้ตัวชี้วัดประสิทธิผลทุติยภูมิที่กำหนดไว้ถูกเปลี่ยนจากค่าเริ่มต้นก่อนเริ่มการรักษาไปจนถึงจบการรักษาที่ 6 เดือน โดยการรายงานจากผู้ป่วยในเรื่องประสิทธิภาพของการนอนหลับ (sleep efficiency : SE) ซึ่งประเมินจากสัดส่วนของเวลาที่ถูกใช้ในช่องของการหลับในระหว่างระยะเวลาที่เข้านอนทั้งหมด และระยะเวลาที่เข้าสู่การหลับ (sleep onset) รวมถึงระยะเวลาที่อยู่ในช่วงหลับ (sleep maintenance) ของผู้ป่วย (WASO) ซึ่งวัดจากเวลาในช่วงการตื่นตั้งแต่เริ่มเข้าสู่ช่วงของการหลับไปจนถึงขณะเปิดไฟ โดยตัวชี้วัดประสิทธิผลหลักและทุติยภูมิจะถูกวัดจากแบบบันทึกการนอนหลับของผู้ป่วย ใน SUNRISE 2 แสดงให้เห็นว่า ยา Lemborexant 5 และ 10 มิลลิกรัม มีตัวชี้วัดหลัก คือ sleep onset latency (SOL) และตัวชี้วัดทุติยภูมิ คือ sleep efficiency (SE) และระยะเวลาที่เข้าสู่การหลับ (sleep onset) รวมถึงระยะเวลาที่อยู่ในช่วงหลับ (sleep maintenance) ของผู้ป่วย (WASO) ที่ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹

การศึกษาทางคลินิก Phase III ของยา Lemborexant โดยเป็นผู้ป่วยอายุ 55 ปีขึ้นไป ที่มีภาวะนอนไม่หลับ แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา Lemborexant 5 มิลลิกรัม หรือ 10 มิลลิกรัม หรือยา Zolpidem รูปแบบออกฤทธิ์เนิ่น 6.25 มิลลิกรัม หรือยาหลอก ก่อนนอน เป็นเวลา 1 เดือน

ผลการรักษาประเมินโดยการตรวจการนอนหลับ (polysomnography : PSG) ซึ่งก่อนการรักษาระยะเวลาที่เริ่มเข้าสู่ช่วงหลับสนิทประมาณ 45 นาที หลังจาก 4 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ได้รับยา Lemborexant 5 มิลลิกรัม ลดลงเหลือ 25.8 นาที ในกลุ่มที่ได้รับยา Lemborexant 10 มิลลิกรัม ลดลงเหลือ 22.8 นาที ในกลุ่มที่ได้รับยา Zolpidem ลดลงเหลือ 37.1 นาที และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ลดลงเหลือ 37.1 นาที โดยประสิทธิภาพในการนอนหลับเพิ่มขึ้นร้อยละ 13-14 สอดคล้องกับการเพิ่มขึ้นของระยะเวลาทั้งหมดในการนอนหลับ อย่างน้อย 60 นาที เมื่อได้รับยา Lemborexant^{9, 10}

สรุป

ยา Lemborexant เป็นยากลุ่มใหม่ซึ่งออกฤทธิ์แบบ dual orexin receptor antagonist (DORA) ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาภาวะนอนไม่หลับในผู้ใหญ่รายที่หลับยากและ/หรือตื่นบ่อย โดยผลการศึกษาทางคลินิกพบว่า ยา Lemborexant มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะนอนไม่หลับได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึงยากลุ่ม gamma-aminobutylic acid agonists ซึ่งเป็นที่นิยมใช้ในการรักษาภาวะนอนไม่หลับด้วยเช่นกัน ในด้านความปลอดภัยมีการศึกษาทางคลินิกที่แสดงให้เห็นว่า ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญสำหรับอาการข้างเคียงระหว่างผู้ที่ได้รับยา Lemborexant กับยาหลอก โดยอาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด คือ ภาวะง่วงนอน (somnolence) และอาการข้างเคียงอื่น ได้แก่ ปวดหัว อ่อนแรง ผื่นร้ำย ภาวะง่วงนอนขณะขับรถ (sleep-driving) เป็นต้น ซึ่งยา Lemborexant ทำให้เกิดอาการข้างเคียงน้อยกว่ายาในกลุ่มอื่นที่ใช้รักษาภาวะนอนไม่หลับ และไม่ทำให้เกิดอาการง่วงเมื่อหยุดใช้ยา ทั้งนี้มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะง่วงเกิน หรือเป็นโรคลมหลับ (narcolepsy) อย่างไรก็ตามควรใช้ยา Lemborexant อย่างระมัดระวัง เนื่องจากยา Lemborexant มีการเกิดอันตรกิริยากับยาที่มีฤทธิ์เหนียวน้ำและยับยั้ง CYP3A4 ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อร่างกายได้ โดยสรุปแล้วยา Lemborexant ทำให้ช่วงเวลา

ในการนอนหลับยาวนาน เข้าสู่ช่วงเวลาในการหลับเร็ว และทำให้มีประสิทธิภาพในการนอนหลับ จึงเป็นอีกหนึ่งทางเลือกใหม่ในการรักษาภาวะนอนไม่หลับ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ เภสัชกรหญิง พลอยลาภ เลิศวิภาภัทร หน่วยแพ้ยา ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ที่ให้ความช่วยเหลือข้อมูล รายละเอียดเพิ่มเติม รวมถึงคำแนะนำต่างๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Eisai [Internet]. Tokyo: Eisai; 2019 [cited 2022 Jun 27]. Available from: <https://www.eisai.com/news/2019/news201993.html>
2. Murphy P, Moline M, Mayleben D, Rosenberg R, Zammit G, Pinner K, et al. Lemborexant, A dual orexin receptor antagonist (DORA) for the treatment of insomnia disorder: results from a Bayesian, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Sleep Med* 2017;13:1289-99.
3. Scott LJ. Lemborexant: first approval. *Drugs* 2020;80:425-32.
4. Grandner MA, Perlis ML. Pharmacotherapy for insomnia disorder in older adults. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1918214. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.18214
5. Suzuki H, Hibino H. The effect of lemborexant for insomnia disorder. *SAGE Open Med* 2021;9:1-4.
6. กองยา [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2565 [วันที่ปรับปรุง 7 กุมภาพันธ์ 2565; วันที่อ้างถึง 16 มีนาคม 2565]. ที่มา: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug.aspx?Newcode_U=U1DR1C1012651501211C&pvncd=10&drgtpcd=1&rgtppcd=1C&rgtno=6515012
7. กองยา [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2565 [วันที่ปรับปรุง 7 กุมภาพันธ์ 2565; วันที่อ้างถึง 16 มีนาคม 2565]. ที่มา http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug.aspx?Newcode_U=U1DR1C1012651501311C&pvncd=10&drgtpcd=1&rgtppcd=1C&rgtno=6515013
8. Beuckmann CT, Suzuki M, Ueno T, Nagaoka K, Arai T, Higashiyama H. In vitro and In silico characterization of lemborexant (E2006), a novel dual orexin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2017;362:287-95.

9. Rosenberg R, Murphy P, Zammit G, Mayleben D, Kumar D, Dhadda S, et al. Comparison of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release for the treatment of older adults with insomnia disorder: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1918254. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.18254
10. Lemborexant for insomnia. *Aust Prescr* 2022;45:29-30.
11. Ardeljan AD, Hurezeanu R. Lemborexant [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [Cite 2022 Mar 19] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559070/>
12. Landry I, Nakai K, Ferry J, Aluri J, Hall N, Lalovic B, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of the dual orexin receptor antagonist lemborexant: findings from single-dose and multiple-ascending-dose phase 1 studies in healthy adults. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2021; 10:153-65.
13. Landry I, Aluri J, Nakai K, Hall N, Miyajima Y, Ueno T, et al. Evaluation of the CYP3A and CYP2B6 drug-drug interaction potential of lemborexant. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2021;10:681-90.
14. Moline M, Zammit G, Yardley J, Pinner K, Kumar D, Perdomo C, et al. Lack of residual morning effects of lemborexant treatment for insomnia: summary of findings across 9 clinical trials. *Postgrad Med* 2021;133:71-81.
15. Dayal S, Aluri J, Hall N, Filipov G, Moline M, Reyderman L, et al. Effect of hepatic impairment on pharmacokinetics, safety, and tolerability of lemborexant. *Pharmacol Res Perspect* 2021;9:e00758. <https://doi.org/10.1002/prp2.758>

Abstract

Background: Epilepsy and postictal symptoms affect quality of life. Postictal symptoms have a variety of manifestation, to recognize that symptoms and its factor-related could help clinician to manage properly.

Objective: To describe the postictal clinical manifestations and the factor related.

Methods: Descriptive retrospective cohort study of patients with epilepsy in Neurological Institute of Thailand, between June 2021 and November 2021. Demographic data, seizure characters and special investigations were collected and analyze.

Results: Ninety-seven clinical seizures recording from 13 patients found postictal cognitive impairment (32.99%), drowsiness (22.68%), hyperthermia (12.37%), hypertension (11.34%) headache (11.34%), sleep disturbance (10.31%) autonomic dysfunction (6.19%) language dysfunction (5.15%) and psychosis (1.03%).

Conclusions: According to our findings, cognitive impairment, drowsiness, hyperthermia, hypertension, and headache are the most common postictal clinical manifestations of epilepsy. When the seizure involved the dominant hemisphere of temporal lobe was linked to postictal tachycardia, tachypnea, verbal cognitive dysfunction, autonomic dysfunction, and language dysfunctions. Postictal drowsiness, tachycardia, tachypnea, cognitive dysfunction, autonomic dysfunction, headache, and postictal duration are strong associated to GTC seizures. To improve quality of life for patient with epilepsy must including well seizure control and management to prevent unfavorable postictal symptoms that lead the patient to well participate with others in daily living.

Keywords: Epilepsy, Postictal, Postictal symptoms, Postictal suppression, Seizure

Postictal Clinical Manifestations Related Epilepsy in Neurological Institute of Thailand

Suttanon Jantapatsakun,
Chonpivat Treepong,
Chaichana Sinthuwong

**Suttanon Jantapatsakun,
Chonpivat Treepong,
Chaichana Sinthuwong**

Division of Neurology, Neurological Institute of Thailand
Department of Medical Services Ministry of Public Health, Thailand

**Corresponding author:
Suttanon Jantapatsakun**

Neurological Institute of Thailand
312 Rajavithi Road, Thung Phaya Thai, Ratchathewi,
Bangkok, Thailand 10400
Telephone. 02 306 9889 Fax. 02 354 7086
Mobile Phone. 085 929 8972
E-mail. Suttanonjantapatsakun@gmail.com

Introduction

Epilepsy is one of the most common neurological diseases that affect quality of life. Patient with epilepsy suffer from not only seizure frequency but also restriction in daily living, unable to continuing education, difficulty finding a job or even inability of family planning are effect. Therefore, management in seizure or epilepsy must cover both seizure control and peri-ictal phenomenon. The problem related to seizure are including sensory, cognitive and motor deficits such as unresponsiveness, headaches and memory impairments particularly in postictal state. However, psychiatric symptoms may occur, including postictal depression and psychosis. Symptoms can vary in severity and may last from minutes to hours, or days, depending on age, type of seizures and underlying brain pathology. These postictal symptoms may associated with severity of seizure and definitely effects to quality of life

Despite of above findings, the postictal period and related factors do not well understood, and research in this area is limited. The extent and intensity of the postictal state affects patients' quality of life substantially and correlates strongly with patients' rating of seizure severity, but has received little attention in epilepsy treatment.

The aim of this study is to identify the clinical manifestation of the postictal period, and related factors that influence pattern, duration and frequency of postictal symptoms. We hypothesize that postictal manifestations would be common and often severe in persons with epilepsy, particularly in generalized tonic clonic seizure pattern. When we can clarify the symptoms and related factor of postictal state, we can manage better for either

seizure or postictal symptoms. We hope that publication of this study can encourage clinician in epilepsy and peri-ictal management to improve the quality of life for patient with epilepsy and their family.

Subjects and Methods

1. Patients

We retrospective reviewed medical record and interview retrospectively 13 patients whom diagnosed epilepsy and have scheduled plan for pre-surgical evaluation in Epilepsy Monitoring Unit (EMU). All of them are in regular management of EMU protocol for capture clinical and EEG seizure at Neurological Institute of Thailand between June 2021 and November 2021.

Inclusion criteria

1. Age of 18 years old and older
2. Diagnosis of epilepsy

Exclusion criteria

1. Patient with dementia
2. Patient with status epilepticus
3. Patient with active autoimmune encephalitis

3. Data collection and analysis

Manual medical records review were conducted to collect demographic data, seizure onset, seizure duration, seizure type, Modified ranking scale, underlying disease, psychiatric problem co-morbidity and MRI findings.

Clinical and EEG seizures were revealing to confirm seizure semiology and spreading EEG pattern. Postictal clinical manifestations and vital signs were routinely recorded by attending nurses and epileptologists, we reveal all again and thereafter analyzed.

4. Statistical analysis

Descriptive statistics which were performed for each variable are mean, median and Standard Deviation. The Pearson's chi-square test was used to compare the frequencies of each group, while t-test was used to compare means of each group. Data analyses were performed in SPSS for Windows version 17.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA)

5. Definition of postictal clinical characteristic

Postictal state defines as a temporary brain condition following seizures by neurological deficits and/or psychiatric symptoms, often accompanied by EEG slowing or suppression, lasting minutes to days.

Alert defines as a state of normal arousal or wakefulness and normal awareness

Drowsiness defines as patient can be aroused by moderate stimuli (voice or touch), follows commands, and then drifts back to sleep

Hyperthermia defines as body temperature from axillar $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$

Hypothermia defines as body temperature from axillar $\leq 36.5^{\circ}\text{C}$

Normothermia defines as body temperature from axillar $36.6 - 37.7^{\circ}\text{C}$

Hypertension defines as blood pressure $\geq 140/90$ mmHg

Hypotension defines as blood pressure $\leq 90/60$ mmHg

Normal blood pressure defines as blood pressure $91/61 - 139/89$ mmHg

Tachycardia defines as pulse rate $> 100/\text{min}$

Bradycardia defines as pulse rate $< 60/\text{min}$

Normal pulse rate defines as pulse rate $61-99/\text{min}$

Tachypnea defines as respiratory rate $> 18/\text{min}$

Bradypnea defines as respiratory rate $< 12/\text{min}$

Normal respiratory rate defines as respiratory rate $13-17/\text{min}$

Normal oxygenation defines as oxygen saturation $\geq 95\%$

Deoxygenation defines as oxygen saturation $< 95\%$

Cognitive dysfunction defines as impaired single word memory

Autonomic dysfunctions define as coughing, nose rubbing, spitting or hypersalivation

Headache defines as any complaining of head discomfort symptoms

Psychiatric symptoms define as visual hallucination, auditory hallucination, aggression, depression

Sleep disturbances define as insomnia of somnolence

Language dysfunctions define as motor aphasia, sensory aphasia

Todd's paralysis defines as weakness or paralysis in part or all of the body after a seizure.

Results

1. Demographic data

There were 97 clinical seizures recording from 13 patients with epilepsy admitted in Epilepsy Monitoring Unit (EMU) for EEG monitoring between June and November 2021 at Neurological Institute of Thailand. The demographic of all patients in this study have shown in Table 1. Of these, 8 (61%) were female patient, median age is 34 years old (29.5-39.5), age of onset is 25 years old (16.5-30.0), duration of epilepsy is 9 years (4.5-8.0). According to clinical seizure presentation as generalized tonic clonic seizure (GTC), we have found GTC seizure in 9 (69%) patients and 8 (61.53%) patients were diagnosed with temporal lobe epilepsy. Almost

of patients 11 (84.6%) patients have no underlying disease or psychiatric co-morbidity.

2. Postictal clinical characteristics

Among 97 seizures, there were non-GTC seizures 80%, found of postictal drowsiness 22.68%. Vital signs changed after seizure are hyperthermia 12.37%, hypertension 11.34%, tachycardia 4.12%, and tachypnea 4.12%. No patient had deoxygenation. For cognitive assessment after seizure, cognitive dysfunction has found in 32.99%, language dysfunction found in 5.15% and almost is sensory aphasia (60%). For postictal autonomic dysfunction found 6.19%, of these were hypersalivation 66.67%. Headache was found 11.34%, of these were diffuse headache (90.91%). Postictal psychological problems were found less (1.03%), only aggression found in 1 seizure (100%). Insomnia and sleep disorder found 10.31%. There was no Todd's paralysis reported in our study. The postictal clinical characteristics of these patients demonstrated in Table 2.

3. Postictal clinical in non-generalized tonic-clonic seizure (non-GTC)

There were 78 non-GTC seizures with mean seizure duration 1 minute and postictal duration was 2 minutes (IQR 1-4). The postictal drowsiness was found 11.5% ($p < 0.001$), hyperthermia 14.1%,

normal blood pressure 88.5%, normal heart rate 100%, normal respiratory rate 100%, cognitive dysfunction 25.6%, autonomic dysfunction 1.3%, headache 5.1% (diffuse 100%), no psychiatric symptom found. Sleep disturbance found 9%, language dysfunction 3.8% and no one had deoxygenation or Todd's paralysis.

4. Postictal clinical in generalized tonic-clonic seizure (GTC)

There were 19 GTC seizures with mean seizure duration 2 minutes (IQR 1-2), and postictal duration 6 minutes (IQR 2-14). There were drowsiness or falling asleep found 68.4% ($p < 0.001$), hypotension 5.3%, tachycardia 21.1% ($p = 0.001$), tachypnea 21.1% ($p = 0.001$), cognitive dysfunction 63.2% ($p = 0.003$), autonomic dysfunction 26.3% ($p = 0.001$). Postictal headache found 36.8% 7 ($p = 0.001$) and all are diffuse headache (100%). Postictal psychiatric found 5.3% (aggression 100%), sleep disturbance 15.8% (insomnia 100%), language dysfunction 10.5% (sensory aphasia 60% and motor aphasia 40%), and no one had deoxygenation or Todd's paralysis. The demographic, postictal clinical characteristics differentiated between GTC and non-GTC seizures were demonstrated in Table 3.

Table 1 Demographic data of 13 patients with epilepsy.

Patient NO.	Gender	Age (Y)	Age of onset (Y)	Duration of epilepsy (Y)	MRS	U/D*	Psychiatric	MRI finding	Seizure semiology	IED	EEG seizure
1	Female	33	28	5	1	No	No	Rt. hippocampal sclerosis	Autonomic aura > RINCH Rt. Hand > oral automotor	SW FT10 (100%) Intermittent slow, right FT	FT10 Postictal slow right FT
2	Female	30	16	14	1	T1DM (GAD 65+ve)	No	Rt. hippocampal sclerosis	Deja vu > Lt. hand automotor > Lt. head versive > GTC with last clonic ending Rt. arm	SW FT10 (100%) Intermittent slow, right FT	FT10/T4 Postictal slow generalized
3	Male	40	26	14	1	No	No	Encephalomalacic change Lt. frontal	Dialeptic > Lt. arm tonic > Lt. eye versive	SW T4 (100%) Continuous slow, right FT	T4 Postictal slow right FT
4	Male	48	44	4	1	No	No	Normal	Rt. leg tonic-clonic seizure	SW FT9 (100%) Intermittent slow, left FT	FT9 Postictal slow left FT
5	Female	36	4	32	1	No	No	Lt. hippocampal sclerosis	Palpitation > Automotor seizure (Lt hand and oral) > GTC	SW FT9 (100%) Intermittent slow, left FT	FT9 Postictal slow generalized
6	Male	33	25	8	2	No	Schizophrenia-like disorder	Subtle Lt. hippocampal sclerosis	Hypermotor seizure > Rt. arm tonic-clonic	SW FT9 (95%), SW F8 > F10 (5%). Continuous slow, left FT	FT9 Postictal slow generalized
7	Male	29	24	5	1	No	No	Mass at Lt. frontal convexial	Automotor (Rt hand and oral)	SW FP1/F7 (40%) FT9 (20%), FT10 (30%) T4 (10%) Intermittent slow right FT	FT10/T4 Postictal slow generalized
8	Female	49	39	10	1	No	No	Lt. hippocampal sclerosis	Dialeptic seizure > Bilateral arm tonic > GTC	SW FT9 (100%) Intermittent slow, left FT	FT9 Postictal slow generalized
9	Female	23	15	8	1	No	Adjustment disorder	FCD Rt. sylvial fissure	Automotor Rt arm	SW FT10 (100%) Intermittent slow, right FT	FT10 Postictal slow right FT
10	Male	39	17	22	1	No	No	Rt. mesial temporal sclerosis	Palpitation > Automotor (Lt hand and oral > Lt. head versive > Lt. arm tonic	SW FT10 (100%) Intermittent slow, right FT Intermittent slow, left FT & FC	FT10 Postictal slow generalized
11	Female	30	22	8	1	No	No	Bilateral hippocampal sclerosis	Visual aura > Dialeptic > automotor (oral) > GTC	SW FT10 (60%) FT9 (40%)	Bilateral FT10, FT9 Postictal slow generalized
12	Female	24	14	10	1	No	No	Lt. hippocampal sclerosis	Dialeptic > GTC	Fast activity FT10 (50%), T5 (30%) Spike wave T5 (20%)	FT10 Postictal slow left FT
13	Female	35	24	11	1	Brain tumor (Benign)	No	No residual tumor at surgical bed (Rt. Occipito-temporal)	Ictal tachycardia > Automotor (oral and Lt hand)	SW FT10 (90%) T4 (10%) Intermittent slow, right FT	FT10 Postictal slow right hemisphere

Note; U/D: underlying disease

Table 2 Postictal clinical characteristics of patients with epilepsy in Neurological Institute of Thailand

Postictal clinical		Frequency - N (%)
GTC		19(19.59%)
Non-GTC		78(80.41%)
Clinical features		
1. Consciousness	Alert	75 (77.32%)
	Drowsiness	22 (22.68%)
2. Vital signs and Oxygenation		
Body temperature	Hyperthermia	12 (12.37%)
	Hypothermia	-
	Normal	85 (87.63%)
Blood pressure	Hypertension	11 (11.34%)
	Hypotension	1 (1.03%)
	Normal	85 (87.63%)
Oxygen saturation	Deoxygenation	-
	Normal	97 (100%)
Pulse rate	Tachycardia	4 (4.12%)
	Bradycardia	-
	Normal	93 (95.88%)
Respiratory rate	Tachypnea	4 (4.12%)
	Bradypnea	-
	Normal	93 (95.88%)
3. Cognitive dysfunction	No	65 (67.01%)
	Yes	32 (32.99%)
4. Autonomic dysfunction	No	91 (93.81%)
	Yes	6 (6.19%)
	Yes : Coughing	-
	Yes : Nose rubbing	1 (1.67%)
	Yes : Spitting	1 (1.67%)
	Yes : Hypersalivation	4 (66.67%)
5. Headache	No	86 (88.66%)
	Yes	11 (11.34%)
	Yes : Diffuse	10 (90.91%)
	Yes : Rt. side	-
	Yes : Lt. side	1 (9.09%)
6. Psychosis	No	96 (98.97%)
	Yes	1 (1.03%)
	Yes : Visual hallucination	-
	Yes : Auditory hallucination	-
	Yes : Aggressive	1 (100%)
	Yes : Depressive	-
8. Sleep problem	No	87 (89.69%)
	Yes	10 (10.31%)
	Yes : Insomnia	10 (100%)
	Yes : Somnolence	-
9. Language dysfunction	No	92 (94.85%)
	Yes	5 (5.15%)
	Yes : Motor aphasia	2 (40%)
	Yes : Sensory aphasia	3 (60%)
10. Todd's paralysis	No	97 (100%)
	Yes	-

Table 3 Demographic and postictal clinical characteristics of seizure differentiated between GTC and non-GTC seizures.

Characteristics	GTC (N=19)	Non-GTC (N=78)	P value
Postictal clinical manifestation			
1. Alteration of conscious n (%)			
Alert - n (%)	6 (31.6%)	69 (88.5%)	<0.001
Drowsiness/ falling asleep - n (%)	13 (68.4%)	9 (11.5%)	
2. Vital sign & Oxygenation			
BT			
Normal - n (%)	18 (94.7%)	67 (85.9%)	0.450
Hypothermia (BT < 36.5) - n (%)	-	-	
Hyperthermia (BT >37.8) - n (%)	1 (5.3%)	11 (14.1%)	0.450
BP			
Normal - n (%)	19 (84.2%)	69 (88.5%)	0.698
Hypotension (BP<90/60) - n (%)	1 (5.3%)	0 (0%)	0.196
Hypertension (BP>140/90) - n (%)	2 (10.5%)	9 (11.5%)	1.000
HR			
Normal - n (%)	15 (78.9%)	78 (100%)	0.001
Bradycardia (HR < 50) - n (%)	-	-	
Tachycardia (HR >100) - n (%)	4 (21.1%)	0 (0%)	0.001
RR			
Normal- n (%)	15 (78.9%)	78 (100%)	0.001
Hypopnea (RR <10) - n (%)	-	-	
Tachypnea (RR>20) - n (%)	4 (21.1%)	0 (0%)	0.001
Oxygenation			
Normal- n (%)	19 (100%)	78 (100%)	
Hypoxia (O2 sat < 95) - n (%)	-	-	
3. Cognitive dysfunction			
No - n (%)	7 (36.8%)	58 (74.4%)	0.003
Yes - n (%)	12 (63.2%)	20 (25.6%)	
4. Autonomic dysfunction			
No - n (%)	14 (73.7%)	77 (98.7%)	0.001
Yes - n (%)	5 (26.3%)	1 (1.3%)	
Coughing - n (%)	-	-	
Nose rubbing - n (%)	0 (0%)	1 (100%)	0.167
Spitting - n (%)	1 (20%)	0 (0%)	1.000
Hypersalivation - n (%)	4 (80%)	0 (0%)	0.333
5. Headache			
No - n (%)	12 (63.2%)	74 (94.6%)	0.001
Yes - n (%)	7 (36.8%)	4 (5.1%)	
Diffuse - n (%)	7 (100%)	3 (75%)	0.364
Lt. side - n (%)	0 (0%)	1 (25%)	
Rt. side - n (%)	-	-	
6. Psychiatric symptom			
No - n (%)	18 (94.7%)	78 (100%)	0.196
Yes - n (%)	1 (5.3%)	0 (0%)	

Table 3 Demographic and postictal clinical characteristics of seizure differentiated between GTC and non-GTC seizures. (cont.)

Characteristics	GTC (N=19)	Non-GTC (N=78)	P value
7. Sleep disturbance			
No - n (%)	16 (84.2%)	71 (91.0%)	0.406
Yes - n (%)	3 (15.8%)	7 (9.0%)	
Insomnia - n (%)	3 (100%)	7 (100%)	
Somnolence - n (%)	-	-	
8. Language dysfunction			
No- n (%)	17 (89.5%)	75 (96.2%)	0.252
Yes - n (%)	2 (10.5%)	3 (3.8%)	
Motor aphasia - n (%)	2 (100%)	0 (0%)	0.100
Sensory aphasia- n (%)	0 (0%)	3 (100%)	
9. Postictal Todd's paralysis			
No - n (%)	19 (100%)	78 (100%)	
Yes - n (%)	-	-	
Ipsilateral with EEG - n (%)	-	-	
Contralateral with EEG - n (%)	-	-	
Postictal stage time			
Duration of ictal stage - min (IQR)	2.00 (1.00-2.00)	1.00 (1.00-1.00)	<0.001
Duration of postictal stage- min (IQR)	6.00 (2.00-14.00)	2.00 (1.00-4.00)	0.008

*indicated significant difference at $p < 0.05$

Discussion

Of 97 seizures in 13 patients, the majority of postictal clinical manifestations presented with cognitive impairment (32.99%), drowsiness (22.68%), hyperthermia (12.37%), hypertension (11.34%) and headache (11.34%). This study is to identify the clinical manifestation of the postictal period, and related factors that influence pattern, duration and frequency of postictal symptoms. All the clinician can offer and provide to improve the quality of life for patients with epilepsy and their own family.

1. Level of consciousness in postictal

According to a recent study, a common finding after GTC is an altered states of consciousness range from unresponsiveness to postictal coma.^{1,2} As same as we have found in our research, 77.32% were alertness and 22.68% were drowsiness. The postictal drowsiness is most frequent seen in GTC

seizure (68.4%) than non-GTC seizure (11.5%) with statistical significantly ($P < 0.001$).

Well seizure control or even better to have non-GTC seizures are effect postictal state of consciousness. Moreover, postictal conscious change must be understood and manage properly to prevent of SUDEP that related to postictal drowsiness.³

2. Vital signs in postictal

In our research, we found that vital signs in a postictal state are normal in BT (87.63%), BP (87.63%), oxygenation (100%), PR (95.88%), and RR (95.88 %). Only GTC seizure (21.1%, $P = 0.001$) had substantial postictal tachypnea and tachycardia. According to a previous study, patients with GTC seizures have more ictal tachycardia and a higher breathing rate in postictal than those with complex partial seizures.⁴ Seizures begin in the

medial temporal area in all individuals with postictal tachypnea and tachycardia, which is the most common epileptogenic onset for autonomic seizure. These data could support the hypothesis that postictal respiratory and cardiac dysfunction, which occurs after a GTC seizure, is an important factor in epilepsy-related sudden unexpected death (SUDEP).³ Clinician should take more awareness in patient with seizure onset from medial temporal and who have GTC seizures.

3. Postictal cognitive dysfunction

In our study, postictal verbal memory impairment defined as cognitive dysfunction found in 32.99 %. Epileptogenic onset of the left temporal lobe is the most associated to this group as same as previous study which reported that verbal memory was impaired in left temporal lobe epilepsy.⁵ We found statistically significant difference between postictal cognitive dysfunction in GTC seizure (63.2%) and non-GTC seizure (25.6%) ($P=0.003$).

Again with GTC seizure related to postictal cognitive dysfunction. As more as GTC seizure present or uncontrolled, cognitive function must be declined as a time.

4. Postictal autonomic dysfunction

Most autonomic dysfunction in postictal state is hypersalivation (66.67%), spitting (1.67%) and nose rubbing (1.67%). All patients in this group has temporal lobe epilepsy that previously reported associated with postictal coughing, spitting, nose rubbing and hypersalivation.⁶ We found statistically significant difference of postictal autonomic dysfunction frequent found in GTC seizure (26.3%) than non-GTC seizure (1.13%) ($P=0.001$).

Postictal hypersalivation or spitting are postictal symptoms that embarrassing the patient with epilepsy moreover than seizing in the public.⁷

Thus seizure well controlled is meaningful.

5. Postictal headache

This study showed postictal headache found in 11.34%, the most type of headache is diffuse headache (90.91%). In postictal headache, we have found statistically significant frequent in GTC seizure (36.8%) than non-GTC seizure (5.1%) ($P=0.001$). This finding is according to the previous study postictal headache is reported more often in patients with generalized tonic-clonic secondary to focal seizures with impaired awareness.⁸

Postictal headache is harmless but mostly effect daily living and quality of life. Proper management must rely on seizure control, particularly well controlled GTC seizures.

6. Postictal psychiatric symptom

We have found only one clinical seizure having postictal psychiatric symptom, aggressive behavior (1.03%) and this finding not found in a patient with psychiatric underlying co-morbidity. The most of patient with GTC seizure in our study have no psychiatric symptoms. This finding is difference from Evinsky et.al reported from his study.⁹ GTC seizures are rarely happen in our Epilepsy Monitoring Unit due to antiepileptic drugs were slightly decreased, contrasting with spontaneous GTC seizure from other study.

7. Postictal sleep disturbance

In our study, demonstrate the postictal sleep disturbance 10.31%. All of those clinical seizures are insomnia found after breakthrough seizure during sleep. This finding is according to the previous study if seizures occur during sleep, postictal phenomena may range from confusion on awakening to disturbances in sleep patterns.¹⁰ There is no different of sleep disturbances in GTC or non-GTC seizure.

8. Postictal language dysfunction

There is postictal language dysfunction 5.15% in our study. Of this, there are sensory aphasia (60%) and motor aphasia (40%). This clinical of language dysfunction found in a patient who has seizure originate from the right temporal region (non-dominant) and then seizure evolved and spread to the left temporal region (dominant). This finding is according to the previous study, postictal speech disturbances mostly occur in patients with dominant temporal lobe epilepsy (TLE) or seizures spreading through the dominant temporal lobe regardless of time.¹¹ There is no difference between the groups of GTC or non-GTC seizure.

9. Postictal Todd's paralysis

In previous study showed Todd's paresis can develop after focal or generalized seizures involving the (contralateral) sensorimotor cortex, and can even be presented bilaterally.¹² But the incidence is very rare, we also not having seen in our study even in GTC or non-GTC seizure.

10. Postictal duration

In our study, demonstrate the mean of postictal duration 6.00 minutes (IQR 2.00-4.00) in GTC seizure and 2.00 minutes (IQR 1.00-4.00) in non-GTC seizure. There is statistically significant longer duration in GTC seizure as comparing with non-GTC seizure ($P=0.008$). This finding is according to the previous study They showed that mean duration of postictal scalp EEG changes after focal seizures was 4 minutes 58 seconds, ranging from 7 seconds to >40 minutes.^{13,14} Others reported postictal periods of 45 minutes after generalized convulsions, but not associated with other factors such as age or duration of postictal in previous study.¹⁵

Limitation of the study

Descriptive retrospective cohort study analysis of a single center and low amount of patient, number of seizure and short duration to collected data in our study are limitation due to COVID-19 Era. Further study in multicenter with a large sample size and an extended duration to collected data could be clarifying some trend to be clear.

Conclusion

According to our study, the postictal clinical manifestations related epilepsy present predominately with cognitive impairment, drowsiness, hyperthermia, hypertension and headache. Temporal lobe epilepsy was found related to postictal tachycardia, postictal tachypnea, postictal verbal cognitive dysfunction, postictal autonomic dysfunction and postictal language dysfunctions when the seizure spreading through the dominant hemisphere. In subgroup analysis to determining between postictal manifestations associated with GTC seizure are postictal drowsiness, postictal tachycardia, postictal tachypnea, postictal cognitive dysfunction, postictal autonomic dysfunction, postictal headache and duration of postictal state. To improve quality of life for patient with epilepsy must including well seizure control and management to prevent unfavorable postictal symptoms that lead the patient well participate with others in daily living.

Conflicts of interest

The authors have no conflict of interest in this study.

References

1. Englot DJ, Yang LI, Hamid H, Danielson N, Bai X, Marfeo A, et al. Impaired consciousness in temporal lobe seizures: role of cortical slow activity. *Brain* 2010;133:3764-77.
2. Shorvon S, Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and the postictal state. *Epilepsy Behav* 2010;19:172-5.
3. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013;12:966-77
4. Simon RP. Heart and lung in the postictal state. *Epilepsy Behav* 2010;19:167-71.
5. Rémi J, Noachtar S. Clinical features of the postictal state: correlation with seizure variables. *Epilepsy Behav* 2010;19:114-7.
6. Kanner AM, Trimble M, Schmitz B. Postictal affective episodes. *Epilepsy Behav* 2010;19:156-8.
7. Alkhotani A, Alrishi N. Ictal kissing of dominant temporal lobe epilepsy. *Journal of the Neurological Sciences* 2019;405(suppl):169.
8. Subota A, Khan S, Josephson CB, Manji S, Lukmanji S, Roach P, et al. Signs and symptoms of the postictal period in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2019;94:243-51.
9. Evinsky O. Postictal psychosis: common, dangerous, and treatable. *Epilepsy Curr* 2008;8:31-4.
10. Bazil CW. Effects of sleep on the postictal state. *Epilepsy Behav* 2010;19:146-50.
11. Privitera M, Kim KK. Postictal language function. *Epilepsy Behav* 2010;19:140-5.
12. Werhahn KJ. Weakness and focal sensory deficits in the postictal state. *Epilepsy Behav* 2010;19:138-9.
13. So NK, Blume WT. The postictal EEG. *Epilepsy Behav* 2010;19:121-6.
14. Kaibara M, Blume WT. The postictal electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;70:99-104.
15. Ohira J, Yoshimura H, Morimoto T, Ariyoshi K, Kohara N. Factors associated with the duration of the postictal state after a generalized convulsion. *Seizure* 2019;65:101-5.

Abstract

Background: Malignant middle cerebral artery occlusion was high mortality rate in previous study and had longer hospital stay than non-middle cerebral artery occlusion.

Object: To study mortality rate, characteristics, other morbidity cause and modified ranking score (mRS) at 30 days after patients had malignant middle cerebral artery occlusion in stroke unit, Rajavithi Hospital.

Method: Retrospective cross sectional study of all acute ischemic stroke patients admitted in stroke unit, Rajavithi hospital from 1 July 2019 to 31 December 2021. Reviewing the medical record database of acute ischemic stroke patients who had middle cerebral artery occlusion. The diagnosis of middle cerebral artery occlusion was made by cerebrovascular specialist. The patients who had malignant middle cerebral artery more than 48 hours after onset of symptom and who were less than 18 years old would be excluded.

Result: From all 1100 ischemic stroke patients, 158 patients with malignant middle cerebral artery occlusion were included in this study. 20 patients were death within 30 days. Mortality rate is 12.7%. Risks for poor prognosis outcome are statistic significantly for patients who died within 30 days were NIHSS score (16.5 vs 13.48, P 0.04), onset time (359 min vs 671.9 min, P 0.002), congestive heart failure (45% vs 15.2%, P 0.04), midline shift (50% vs 8.7%, P < 0.01) and hemorrhagic transformation (65% vs 26.4%, P < 0.01). The patients who died within 30 days average of hospital stay were 9.9 days. Survive patients had higher hospital stay (22.2 days vs 9.9 days, P < 0.01)

Mortality Rate within 30 Days of the Patients Present with Malignant Middle Cerebral Occlusion in Stroke Unit, Rajavithi Hospital

Piyanuch Niltarach,
Sirikanlaya Poonphol

Piyanuch Niltarach, Sirikanlaya Poonphol
Neurology Unit, Department of Medicine, Rajavithi Hospital

Corresponding author:
Piyanuch Niltarach
Neurology Unit, Department of Medicine, Rajavithi Hospital
2 Ratchawithi Road, Khwaeng Thung Phaya thai,
Khet Ratchathewi, Bangkok, Thailand 10400
Tel. 02-2062900 Fax. 02-3548179 Mobile phone: 063-4654953
E-mail: p.niltarach@gmail.com

Conclusion: Malignant middle cerebral artery occlusion patients in stroke unit, Rajavithi Hospital had higher mortality rate at 30 days, higher mRS score at 30 days and longer hospital stay than those of general ischemic stroke patients.

Keywords: Acute ischemic stroke, Mortality, large artery occlusion, Middle cerebral artery occlusion,

Introduction

Ischemic stroke is a major healthcare problem that represents the third leading cause of death in Thailand. The overall incidence is around 206 per 100,000 population per year and is likely to rise in the future.¹ The disease accounts for 10% of deaths and 50-60 percent of the patient are left permanently disabled. In the case of large artery ischemic stroke, which is found in approximately 3-15% of all ischemic stroke patients¹⁻⁶, it was found to be associated with higher rates of death and disability, with a 17-80%¹⁻⁶ higher rate of death among hospitalized patients.

Patients with large artery ischemic stroke tend to develop cerebral edema after the brain is deprived of blood supply. It was found that the death rate was much higher, about 80%.^{2,5,6} As a result of increased intracranial pressure, patients experience cerebral displacement or cerebral hemorrhage in the area of the brain that is deprived of blood supply. The duration of palliative care is 2-5 days^{2-4,7} and it is often performed in an intensive care unit because there are complications that can cause reduced consciousness, a coma, or an inability to breathe adequately. Those patients often have to be treated by craniectomy to help reduce intracranial pressure.^{2,4-6,9,10} and in a study in Hong

Kong, patients with large artery ischemic stroke had a 30-day mortality rate significantly higher than those with ischemic stroke, at 31.1% and 4.6%,¹¹ respectively.

However, if large artery ischemic stroke patients who are at risk of developing more complications can be identified in the early stages through physical examination history, level of consciousness, stroke assessment scale score, neurological diagnostic imaging report, and blood pressure and blood sugar level, the death rate will be decreased accordingly.^{2,3-6,10}

However, mortality rate of malignant middle cerebral artery occlusion in Rajavithi Hospital has not been study. The researcher thus recognized the importance of finding large arterial ischemic stroke due to malignant middle cerebral artery occlusion patients who are at risk of death.

Objectives

The main objective is to determine the mortality rates within the 30 days after hospital admission of large artery ischemic stroke due to malignant middle cerebral artery occlusion patients in the stroke unit of Rajavithi Hospital.

The secondary objective is to study the factors associated with the death of large artery ischemic stroke due to malignant middle cerebral artery occlusion patients.

Materials and Methods

A retrospective cross-sectional study used collected data from large arterial ischemic stroke due to malignant middle cerebral artery occlusion patients admitted to the stroke unit of Rajavithi Hospital between 1 July 2019 - 31 December 2021.

Inclusion criteria

- Age 18 and above
- Computed tomography of the brain revealed more than 50% of the middle cerebral artery (MCA) occlusion patients.
- A patient diagnosed with large artery ischemic stroke due to malignant middle cerebral artery occlusion based on a CT brain scan who is hospitalized within 48 hours after showing symptoms of large artery ischemic stroke.

Exclusion criteria

- Patients whose medical record is incomplete or missing.
- Patients who were diagnosed with large artery ischemic stroke due to malignant middle cerebral artery occlusion based on a CT brain scan who is hospitalized more than 48 hours after showing symptoms of large artery ischemic stroke.
- Patients who were with large artery ischemic stroke was referred for the continuation of treatment according to the patient right before the duration of 30 days.

Withdrawal criteria

None

Sample size calculation

Sample size calculating for descriptive to estimate single proportion (categorical data)

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 p(1-p)}{d^2}$$

α = Pr. of type I error = 0.05 (2-sided)

$Z_{0.025} = 1.96$

P = Estimated proportion of large artery ischemic stroke patients who died within 30 days was 31.1 from study of Anderson COT¹¹

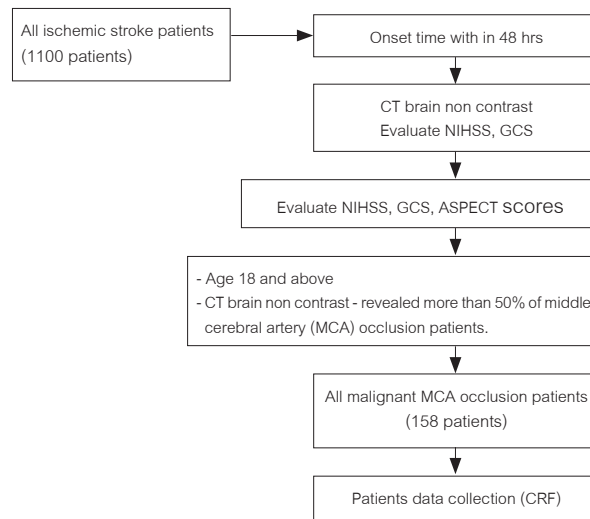
d = Margin of error in estimating π = 20% of estimated proportion ($d = 0.20 \times 0.311 = 0.062$)

$$n = \frac{1.96^2 \times 0.311 \times (1-0.311)}{0.062^2}$$

$n = 215 + \text{missing data } 10\% = 237$

Total patients estimate for this study is 237.

The researcher collected data from large artery ischemic stroke patients admitted to the stroke unit of Rajavithi Hospital between 1 July 2019 - 31 December 2021, approximately 158 patients.

Flowchart of the study**Statistical analyses**

Descriptive data were shown as mean and standard deviation (SD). Categorical data were presented in frequency and percent. SPSS version 22.0 was used for statistical analysis. Chi-square test was used to compare risk factors and outcomes between mRS below 6 group and mRS 6 group. Independent T-test was used to compare. Statistical significance was defined as p-value < 0.05.

Result

The new stroke unit of Rajavithi Hospital was founded in July 2019. To date, a total of 158 large artery ischemic stroke due to malignant middle cerebral artery occlusion patients have been reported, accounting for 14.4%.

The 30-day mortality rate of these patients resulted in a total of 20 cases, accounting for 12.7%. The researcher sees a relatively high mortality rate and wants to search for the factors associated with the death of this group of patients.

The study found that the average age of all patients is 67 years old and 49.4% of patients are women. When comparing large artery ischemic stroke patients who died within 30 days of being in the hospital and those who do not die, the mean age of the deceased is 70.4 years old VS 63.7 years old P 0.10, female 55% vs 48.6% P 0.59. NIHSS score 16.5 vs 13.5 P 0.04, GSC score 12.4 vs 13.3 P 0.28, ASPECT 5.6 vs 5 P 0.29, onset time 359 mins vs 671.9 mins P 0.02. (Table 1)

Other conditions that may be associated with large artery ischemic stroke and 30-day mortality rate include: diabetes mellitus 25% vs 24.6% P 0.58, hypertension 50% vs 56.5% P 0.58, dyslipidemia 15% vs 18.8% P 1.00, previous stroke 50% vs 39.1% P 0.36, congestive heart failure 45% vs 15.2% P 0.04, AF 50% vs 36.2% P 0.33, smoking 20% vs 28.9% p 0.40 (Table 1)

Other laboratory findings show no significant difference : HbA1C 6.9% vs 6.6% P 0.77, blood sugar at ER 160.8 VS 145.2 P 0.36, LDL 125.7 vs 121.6 P 0.70, WBC count at day1 8912 vs 9561.7 P 0.36. (Table 1)

In terms of radiology test result, there was no significant difference among patients who died within 30 days and those who do not die. It is found that M1-segment middle cerebral artery (MCA) occlusion is 85% vs 72.4% P 0.23, MCA occlusion is more than 50% of MCA territory is 15% vs 27.6% P 0.16, hyperdense MCA sign 80% vs 61.6% P 0.11, hyperdense ICA sign 40% vs 23.9% P 0.13 (Table 1)

When comparing the treatment of patients who died within 30 days and those who do not die., rtPA 35% vs 30.4% p 0.68, thrombectomy 15% vs 5.79% p 0.15. No statistically significant of treatment of patients in 2 groups but we found the patients who was died within 30 days were had thrombectomy more than other group. (Table 1)

The predictors prognosis for previous study were age above 70 years, lower GSC at day 1 below 10⁸, in this study risks for poor prognosis outcome are not statistic significantly but found higher ratio in patients who died within 30 days were age more than 80 years (40% vs 19.6%), GCS at day 1 < 10 (20% vs 13%), ICA occlusion (35% vs 26.8%), arrhythmia (55% vs 44.2%) and DBP ≥ 110 at ER (35% vs 15.9%) (Table 2)

Large artery ischemic stroke patients who were treated at Rajavithi Hospital received 31% rtPA and 7% thrombectomy (Table 3)

Complications seen in the patients who died within 30 days and survived patients are midline shift 50% vs 8.7% P < 0.01, hemorrhagic transformation 65% vs 26.5% P 0.001, craniectomy 25% vs 8% P 0.34, tracheostomy 5% vs 10.9% P 0.70 (Table 4)

The duration from the stroke onset to worsening is 27.8 hrs vs 37.5 hrs P 0.24. We found the patients who had midline shift and hemorrhagic transformation in patients who died within 30 days more than survived patients groups were statistic significantly.

In this study the risks for poor prognosis outcome are statistic significantly for patients who died within 30 days were NIHSS score, onset time, congestive heart failure, midline shift and hemorrhagic transformation. (Table 4)

It was found that the patients who died within 9.9 days after being hospitalized and survived patients had an average hospital stay of 22.2 days, which is longer than those of general ischemic stroke patients. The patients who died within

30 days have a 100% rate of bedridden from the beginning of hospitalization, while the survived counterparts have a 42% rate of bedridden, $p < 0.01$ (Table 5)

Table 1 Demographic profile and patients characteristic of malignant middle cerebral artery occlusion

	mRS < 6 in 30 (n= 138)	mRS = 6 in 30 (n = 20)	P value
Demographics			
Age (mean years)	63.7	70.4	0.10
Female	67 (48.6%)	11 (55%)	0.59
NIHSS	13.5	16.5	0.04
GSC	13.3	12.4	0.28
ASPECT	5	5.6	0.29
Onset (mins)	671.9	359	0.02
Comorbidity			
Diabetes mellitus	34 (24.6%)	5 (25%)	0.58
Hypertension	78 (56.5%)	10 (50%)	0.58
Dyslipidemia	26 (18.8%)	3 (15%)	1.00
Previous stroke	54 (39.1%)	10 (50%)	0.36
Congestive heart failure	21 (15.2%)	9 (45%)	0.04
Atrial fibrillation	50 (36.2%)	10 (50%)	0.33
Smoking	40 (28.9%)	4 (20%)	0.40
Laboratory			
HbA1C	6.6	6.9	0.77
Blood sugar at ER	145.2	160.8	0.36
LDL	121.7	125.7	0.70
WBC count at day 1	9561.7	8912	0.36
Imaging			
cMCA	100 (72.4%)	17(85%)	0.23
pMCA	38 (27.6%)	3 (15%)	0.16
Hyperden MCA	85 (61.6%)	16 (80%)	0.11
Hyperdense ICA	33 (23.9%)	8 (40%)	0.13

cMCA - total occlusion of MCA territories.

pMCA - partial occlusion and occlusion more than 50% of MCA territories.

Table 2 Risks for poor prognosis outcome after malignant middle cerebral artery occlusion

	mRS < 6 in 30 (n = 138)	mRS = 6 in 30 (n = 20)	P value
Demographics			
Age (years)			
<80	111 (80.4%)	12 (60%)	0.48
≥ 80	27 (19.6%)	8 (40%)	
GCS at day 1			
< 10	18 (13%)	4 (20%)	0.49
≥ 10	120 (87%)	16 (80%)	
ASPECT			
< 6	86 (62.3%)	13 (65%)	0.82
≥ 6	52 (37.7%)	17 (35%)	
ICA			
Yes	37 (26.8%)	7 (35%)	0.45
No	101 (73.2%)	13 (65%)	
Treatment			
rtPA or thrombectomy	46 (33.3%)	8 (40%)	0.56
None	92 (66.7%)	12 (60%)	
Arrhythmia			
Yes	61 (44.2%)	11 (55%)	0.50
No	77 (55.8%)	9 (45%)	
DBP (mmHg)			
< 110	116 (84.1%)	17 (65%)	0.61
≥ 110	22 (15.9%)	3 (35%)	

Table 3 Treatment after malignant middle cerebral artery occlusion

	mRS < 6 in 30 (n = 138)	mRS = 6 in 30 (n = 20)	P value
Treatment			
rtPA	42 (30.4%)	7 (35%)	0.68
Thrombectomy	8 (5.7%)	3 (15%)	0.15
None	92 (66.7%)	12 (60%)	0.56

Table 4 Complication after malignant middle cerebral artery occlusion

	mRS < 6 in 30 (n = 138)	mRS = 6 in 30 (n = 20)	P value
Complication			
Midline shift	12 (8.7%)	10 (50%)	<0.01
Hemorrhagic transformation	37 (26.5%)	13 (65%)	<0.01
Time to deterioration (hrs)	37.54	27.79	0.24

Table 5 Outcome after malignant middle cerebral artery occlusion

	mRS < 6 in 30 (n = 138)	mRS = 6 in 30 (n = 20)	P value
Outcome			
Length of stay (days)	22.2	9.85	<0.01
Tracheostomy	15 (10.9%)	1 (5%)	0.70
Bed ridden	59 (42.7%)	20 (100%)	<0.01
Craniectomy	11 (7.97%)	5 (25%)	0.34

Values are presented as number(percent) and mean±SD

* Significant at P-value <0.05 with Chi-square test and Independent T-test.

Discussion

The malignant middle cerebral artery occlusion patients had 14.4% in stroke unit, Rajavithi Hospital. Which similar to the previous study, the rate of large artery ischemic stroke patients was 3-15%.²⁻⁶ The 30-day mortality rate of these patients resulted in a total of 20 cases, accounting for 12.7%. It is lowest to a previous study in Hong Kong, which showed the 30-day mortality rate at 31.1%.¹¹

We found the risks for poor prognosis outcome are statistic significantly for patients who died within 30 days were NIHSS score, onset time, congestive heart failure, midline shift and hemorrhagic transformation. It shows that the NIHSS score of the patients who died within 30 days is higher and significantl statistically. Shorter onset time to the hospital than those who do not die after suffering from an ischemic stroke. It is probably because this patients may have more severe neurological symptoms. The NIHSS score can be used as a tool to assess neurological symptoms in ischemic stroke patients. The other comorbid conditions seen significantly in patients who died within 30 days after being hospitalized is congestive heart failure. These informations would help for recognized the importance of finding large arterial ischemic stroke due to malignant middle cerebral artery occlusion

patients who are at risk of death and help planning for early management in high risk groups.

Other risks for poor prognosis outcome are not statistic significantly but found higher ratio in patients who died within 30 days were age more than 80 years, GCS at day 1 < 10, ICA occlusion, arrhythmia, and DBP ≥ 110 at ER. The limitation of our study was small sample size.

Large artery ischemic stroke due to malignant middle cerebral artery occlusion patients at Rajavithi Hospital received rtPA 31% and thrombectomy 7%, which was lower than 10% and lower than western countries due to clinical efficacy, cost-effectiveness, universal access to thrombectomy remains challenge in asia.¹¹ Average hospital stay of 22.2 days, which is longer than those of general ischemic stroke patients. The patients who died within 30 days have a 100% rate of bedridden from the beginning of hospitalization.

Conclusion

The severity of stroke at onset was related to mortality and morbidity of ischemic stroke patients. The risks for poor prognosis outcome are statistic significantly for patients who died within 30 days were NIHSS score, onset time, congestive heart failure, midline shift and hemorrhagic transformation.

Malignant middle cerebral artery occlusion patients in stroke unit, Rajavthi Hospital had higher mortality rate at 30 days, higher mRS score at 30 days and longer hospital stay than those of general ischemic stroke patients.

References

1. สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันสำหรับแพทย์. กรุงเทพมหานคร, บริษัท ธนาเพรส จำกัด; 2562.
2. Wartenberg K, Mayer S. Management of large hemispheric infarction. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2005., vol 2005. Springer, New York: pp 647-60.
3. Karamchandani RR, Rhoten JB, Strong D, et al. Mortality after large artery occlusion acute ischemic stroke. Sci Rep 2021;11:10033.
4. Hacke W, Schwab S, Horn M, et al. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. Arch Neurol 1996;53:309-15.
5. Heinsius T, Bogousslavsky J, Van Melle G. Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns. Neurology 1998;50:341-50.
6. Berrouschot J, Sterker M, Bettin S, et al. Mortality of space-occupying ('malignant') middle cerebral artery infarction under conservative intensive care. Intensive Care Med 1998;24:620-3.
7. Heiss WD. Malignant MCA infarction: pathophysiology and imaging for early diagnosis and management decisions. Cerebrovasc Dis 2016;41:1-7.
8. Chen WH, Bai CH, Huang SJ, et al. Outcome of large hemispheric infarcts: an experience of 50 patients in Taiwan. Surg Neurol 2007;68 (Suppl 1):S68-73. discussion S74.
9. Hofmeijer J, Algra A, Kappelle LJ, et al. Predictors of life-threatening brain edema in middle cerebral artery infarction. Cerebrovasc Dis 2008;25:176-84.
10. Chien-Fu C, Ruey-Tay L, Hsiu-Fen L, A-Ching C. A multiparameter model predicting in-hospital mortality in malignant cerebral infarction. Medicine 2017; 96:28(e7443).
11. Anderson COT, Jia Y. Burden of large vessel occlusion stroke and the service gap of thrombectomy: A population-based study using a territory-wide public hospital system registry. International Journal of Stroke 2020;15:69-7.

Abstract

Background: Apixaban is effective and safe for preventing stroke, and its usage has exponentially increased in recent years. Dose adjustment is based on creatinine level, regardless of creatinine clearance (CrCl). In addition, data concerning therapeutic range of apixaban is limited.

Objectives: The study aimed to determine plasma concentration of apixaban (C_{peak} and C_{trough}) in patients with both standard-dose and reduced-dose in association with creatinine clearance (CrCl \geq 50 ml/min, CrCl $<$ 50 ml/min).

Materials and Methods: A prospective observational study was conducted at Phramongkutklao hospital during July 2021 to January 2022. Patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf) who received apixaban were enrolled. Plasma concentrations (C_{peak} and C_{trough}) of apixaban were tested in individuals who on either standard-dose and reduced-dose. Furthermore, we evaluated apixaban concentration according to CrCl (CrCl \geq 50 ml/min and CrCl $<$ 50 ml/min).

Results: Total of 34 eligible patients were enrolled. Twenty patients received standard-dose apixaban and 14 patients received reduced-dose apixaban. Median C_{peak} and C_{trough} in standard-dose group with CrCl \geq 50 ml/min were 196 and 129 ng/mL, and levels with CrCl $<$ 50 ml/min were 349 and 190 ng/mL. Whereas peak and trough levels in reduced-dose group with CrCl \geq 50 ml/min were 257 and 104 ng/mL, and with CrCl $<$ 50 ml/min were 190 and 108 ng/mL respectively. Therapeutic range of 41-321 ng/ml is recommended as the standard level.

Conclusion: There was no significant difference between trough and peak concentration of apixaban according to creatinine clearance.

Keywords: Direct factor Xa inhibitors, Non-valvular atrial fibrillation, Apixaban concentration, Recurrent ischemic stroke, Bleeding

Apixaban Concentration According to Creatinine Clearance in Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients

Pawittra Puangsuwan,
Juthathip Suphanklang,
Jutikan Imsub,
Sansanee Sangwanit,
Chesda Udommongkol

Pawittra Puangsuwan¹, Juthathip Suphanklang²,
Jutikan Imsub³, Sansanee Sangwanit⁴, Chesda Udommongkol¹
¹3rd year Neurology Resident, Phramongkutklao Hospital
²Department of Pharmacy, Silpakorn University
³Department of Pharmacy, Burapha University
⁴Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital

Corresponding author:
Pawittra Puangsuwan

Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital,
Bangkok, 10400 Thailand
E-mail: pimmesung@hotmail.com

Introduction

Direct factor Xa inhibitors oral anticoagulants (DOACs) including rivaroxaban, apixaban and edoxaban have been shown to be equivalent or superior to warfarin for prevention of stroke or systemic embolism and DOACs have lower rates of major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf).¹ DOACs also have less dosing variability, a rapid onset of action and stability.^{2,3} Additionally, DOACs do not require routine coagulation monitoring. However, plasma concentration should be measured in patients who suffer some conditions such as trauma, emergency surgery, bleeding or embolic events, and concomitant treatment.⁴ Dose monitoring is essentially needed to reduce adverse effects including recurrent infarction because of failure to reach the therapeutic dose or major bleeding caused by over dosage.³ The standard recommended dose of apixaban is 5 mg taken orally twice daily, but dose reduction will be of 2.5 mg if at least two of the following criteria are met: age ≥ 80 years, body weight < 60 kg, and serum creatinine level ≥ 1.5 mg/dL.²⁻⁵

There is insufficient published information regarding the laboratory testing of apixaban. In fact, routine coagulation tests show lower sensitivity to the effect of apixaban including PT and aPTT reagents typically show mild or modest sensitivity.⁶ The reliable recommendation for the assessment of apixaban exposure is anti-factor Xa chromogenic assays.⁷ A previous study showed a linear correlation between the levels of apixaban concentration and apixaban-specific anti-factor Xa activity (AFXaA).⁸ According to EHRA 2018 guidelines, the expected range (P5/95 percentiles) of apixaban in terms of

plasma concentration at peak and trough for standard-dose were 69-321 and 34-230 ng/ml.³

There are several studies investigating the concentration of apixaban in both doses but data on apixaban concentration specified by serum creatinine clearance is limited. Hence, this study aimed to determine plasma concentration of apixaban (C_{peak} and C_{trough}) in standard-dose and reduced-dose according to creatinine clearance (CrCl < 50 & CrCl ≥ 50).

Objectives

1. To evaluate plasma apixaban concentration (C_{peak} and C_{trough}) in both standard-dose and reduced-dose apixaban.
2. To evaluate plasma apixaban concentration according to creatinine clearance (CrCl ≥ 50 ml/min, CrCl < 50 ml/min).

Materials and Methods

Study design

This prospective observational study was conducted in inpatient and outpatient departments of Phramongkutklao hospital between August 2021 and January 2022. This project was approved by the Institutional Review Board Royal Thai Army Medical Department no. R046h/64.

Trial Population

We recruited patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf) treated with apixaban. Eligible cases must age above 20 years old and consecutively used unchanged dose of apixaban for at least 7 days. The study excluded patients with severe kidney disease (CrCl < 15 ml/min), chronic liver disease (Child-Pugh Class C), thrombocytopenia (platelet $< 100,000/\text{mm}^3$),

pregnancy, breastfeeding, prosthetic mechanical heart valve or active bleeding. All patients provided informed consents before enrollment into the study.

Procedures

Total 20 patients taking apixaban 5 mg (standard-dose group) and 14 patients taking apixaban 2.5 mg (reduced-dose group) twice a day were enrolled. Demographics, thromboembolic and hemorrhagic risks according to the scoring system CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED were recorded. Renal function was calculated by using the Cockcroft-Gault equation. Concurrent medications were reviewed and recorded.

Blood sample at peak and trough times were collected in all enrolled cases whenever patients had continued fixed-dose apixaban for more than 7 days. The blood samples for peak concentration (C_{peak}) were collected at 3-4 hours after the immediate dose of apixaban and the samples for trough concentration (C_{trough}) were collected before the morning dosing. Blood was collected in 3.2% Citrated blood tube and centrifuged. Serums were analyzed by chromogenic assay (BIOPHEN® Heparin liquid reagents ready to use).^{10,13} Follow-up visits were regularly scheduled at 3, 4 or 6-month basis in case the patients remained stable without complications. Any bleeding or thromboembolic events were subsequently observed and documented for 12 months.

Outcomes

The primary outcome was differences of plasma concentrations of apixaban in patients who on standard-dose or reduced-dose, and plasma concentrations between patients with CrCl ≥50 ml/min and CrCl <50 ml/min.

Statistical methods

Statistical analysis was evaluated by using SPSS 26.0 statistical software. Descriptive statistics were used in demographic data. Continuous variables were presented as median and ranges. Categorical variables are presented as frequencies and percentages. Comparison of the difference between groups was evaluated by paired t-test or Mann-Whitney U test. Discrete data was described in percentage and analyzed by Chi-square. P-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

From July 2021 to January 2022, a total of 34 eligible patients were enrolled. 20 patients received standard-dose apixaban and 14 patients received reduced-dose apixaban. In standard dose group, 16 patients had CrCl ≥50 ml/min (mean CrCl =66.7 ml/min) and 4 patients had CrCl <50 ml/min (mean CrCl =42.5 ml/min). And in reduced-dose group, 4 patients had CrCl ≥50 ml/min (mean CrCl =54.0 ml/min) and 10 patients had CrCl <50 ml/min (mean CrCl =26.4 ml/min). Patients on reduced-dose apixaban group were older [87 (65-99) vs 71 (57-83) year, p =0.203], had lower body weight [57 (47-67) vs 68 (54-62) kg., p =0.546] and creatinine clearance (CrCl) [54 vs 66 ml/min (CrCl ≥50), p =0.128, 26 vs 42 ml/min (CrCl <50), p =0.565] but no statistically significant difference. However, patients in this group had higher CHA₂DS₂-VASc (p =0.015) and HAS-BLED (p =0.006) scores with statistically significant difference. The baseline characteristics of all patients were shown in Table 1.

The median Cpeak and Ctrough of apixaban in standard-dose group were 213 (148-322) ng/mL and 137 (108-179) ng/mL, respectively. The median Cpeak and Ctrough of reduced-dose apixaban group were 197 (155-289) ng/mL and 108 (83-164) ng/mL, respectively.

Of the 20 patients consuming standard-dose apixaban, 16 patients had CrCl \geq 50 ml/min with median Cpeak level of 196 (148-268) ng/mL and Ctrough level of 129 (108-162) ng/mL. 4 patients had CrCl <50 ml/min with median Cpeak level of 349 (175-1,024) ng/mL and Ctrough level of 190 (110-661) ng/mL. There was no significant difference in plasma concentration of apixaban

between these two subgroups.

For 14 patients consuming reduced-dose apixaban, 4 patients had CrCl \geq 50 ml/min with median Cpeak level of 257 (119-309) ng/mL and Ctrough level of 104 (56-161) ng/mL. 10 patients had CrCl <50 ml/min with median Cpeak level of 190 (155-269) ng/mL and Ctrough level of 108 (87-177) ng/mL. Similarly, there was no significant difference in plasma concentration of apixaban between these two subgroups. Plasma concentration of apixaban (Cpeak and Ctrough) and incidence of recurrent ischemic stroke and bleeding events were shown in Table 2.

Table 1 Baseline characteristics

Characteristics	Standard-dose apixaban 5 mg twice a day (n= 20)	Reduced-dose apixaban 2.5 mg twice a day (n= 14)	P-value*
Age - year			
Median (range)	71 (57-83)	87 (65-99)	0.203
Sex - no. (%)			
Male	14 (70)	7 (50)	0.458
Weight - kg			
Median (IQR)	68 (54-82)	57 (47-67)	0.546
CrCl - no. (%)			
\geq 50 ml/min	16 (80)	4 (28.5)	0.249
< 50 ml/min	4 (20)	10 (71.5)	1.000
Mean ClCr - ml/min			
CrCl \geq 50 ml/min	66.7 (61.8-69.4)	54.0 (53.2-54.9)	0.128
CrCl < 50 ml/min	42.5 (39.7-44.3)	26.4 (21.3-28.9)	0.565
Comorbidity - no. (%)			
Prior stroke	9 (45)	6 (42.8)	1.000
Hypertension	19 (95)	14 (100)	1.000
Dyslipidemia	20 (100)	13 (92.8)	0.412
Post stroke seizure	3 (15)	1 (7.1)	0.283
Vascular dementia	1 (5)	0 (0)	1.000
Alzheimer's disease	0 (0)	1 (7.1)	1.000
CHA ₂ DS ₂ -VASc - no. (%)			
1	1 (5)	0 (0)	
2	6 (30)	1 (7.1)	
3	3 (15)	2 (14.3)	
4	1 (5)	3 (21.4)	
5	4 (20)	3 (21.4)	
6	5 (25)	3 (21.4)	
7	0 (0)	2 (14.3)	
Median (range)	4 (3-5)	5 (4-6)	0.015

Table 1 Baseline characteristics (cont.)

Characteristics	Standard-dose apixaban 5 mg twice a day (n= 20)	Reduced-dose apixaban 2.5 mg twice a day (n= 14)	P-value*
HAS-BLED - no. (%)			
0	2 (10)	0 (0)	
1	7 (35)	3 (21.4)	
2	7 (35)	5 (35.7)	
3	4 (20)	4 (28.6)	
4	0 (0)	2 (14.3)	
Median (range)	2 (1-2)	2 (2-3)	0.006
Indication - no. (%)			
Primary stroke prevention	11 (55)	8 (57.1)	
Secondary stroke prevention	9 (45)	6 (42.9)	
Drug interaction - no. (%)			
Amiodarone	2 (10)	3 (21.4)	
Dronedarone	1 (5)	2 (14.3)	
Ranolazine	1 (5)	1 (7.1)	
Levetiracetam	0 (0)	2 (14.3)	
Vortioxetine	1 (5)	0 (0)	
Paroxetine	0 (0)	1 (7.1)	
Nicergoline	0 (0)	1 (7.1)	

Table 2 Plasma concentration of apixaban (Cpeak and Ctrough) and incidence of recurrent ischemic stroke and bleeding events

Outcomes	Standard-dose apixaban (n=20)			Reduced-dose apixaban (n=14)		
	CrCl ≥ 50 (16)	CrCl < 50 (4)	p-value*	CrCl ≥ 50 (4)	CrCl < 50 (10)	p-value*
Plasma apixaban concentration						
Cpeak (ng/mL)	196 (148-268)	349 (175-1,024)	0.682	257 (119-309)	190 (155-269)	0.304
Ctrough (ng/mL)	129 (108-162)	190 (110-661)	0.437	104 (56-161)	108 (87-177)	0.240
Stroke events						
Ischemic stroke (%)		N/A			1	
Odd ratio (95% CI)			2.92 (0.89-8.15)			
p-value*			0.10			
Hemorrhagic stroke (%)		N/A			N/A	
Odd ratio (95% CI)			N/A			
p-value*			N/A			
Bleeding events						
Major bleeding (%)		1			N/A	
Odd ratio (95% CI)			1.35 (0.57-3.19)			
p-value*			0.63			
Minor bleeding (%)		N/A			2	
Odd ratio (95% CI)			2.67 (1.71-4.17)			
p-value*			0.081			

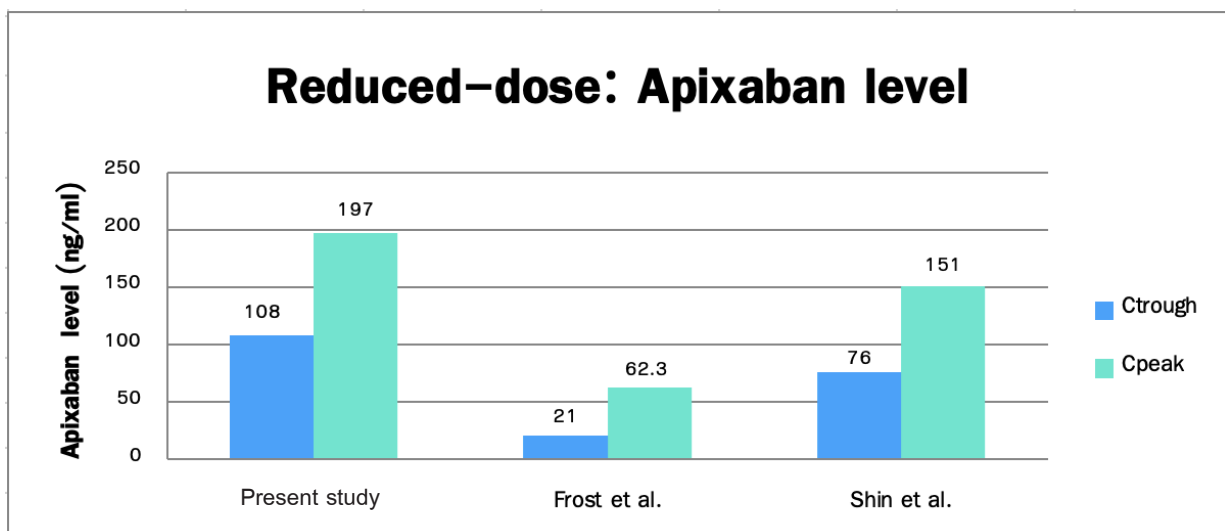
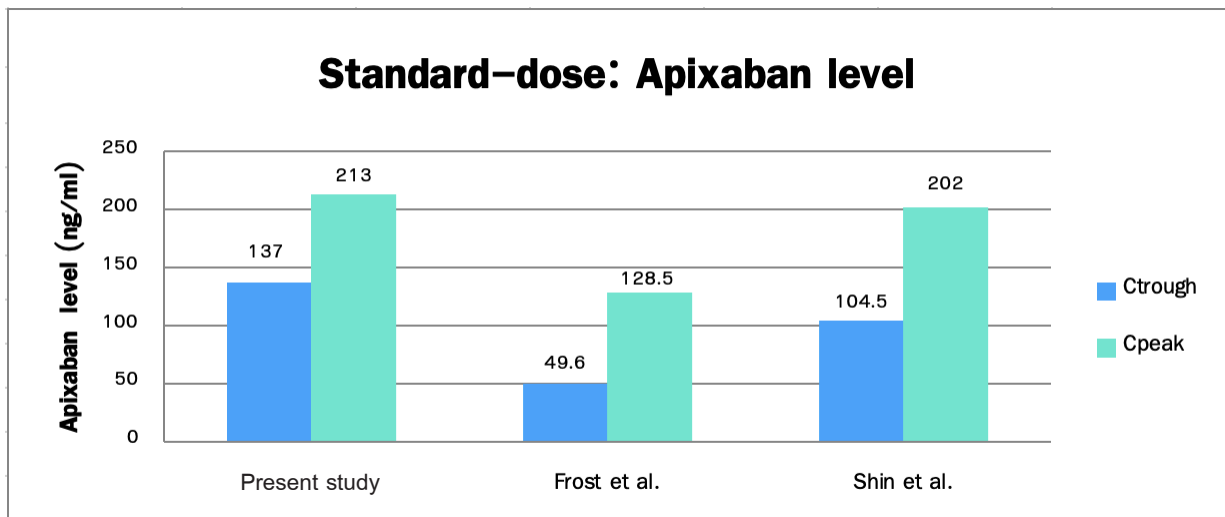
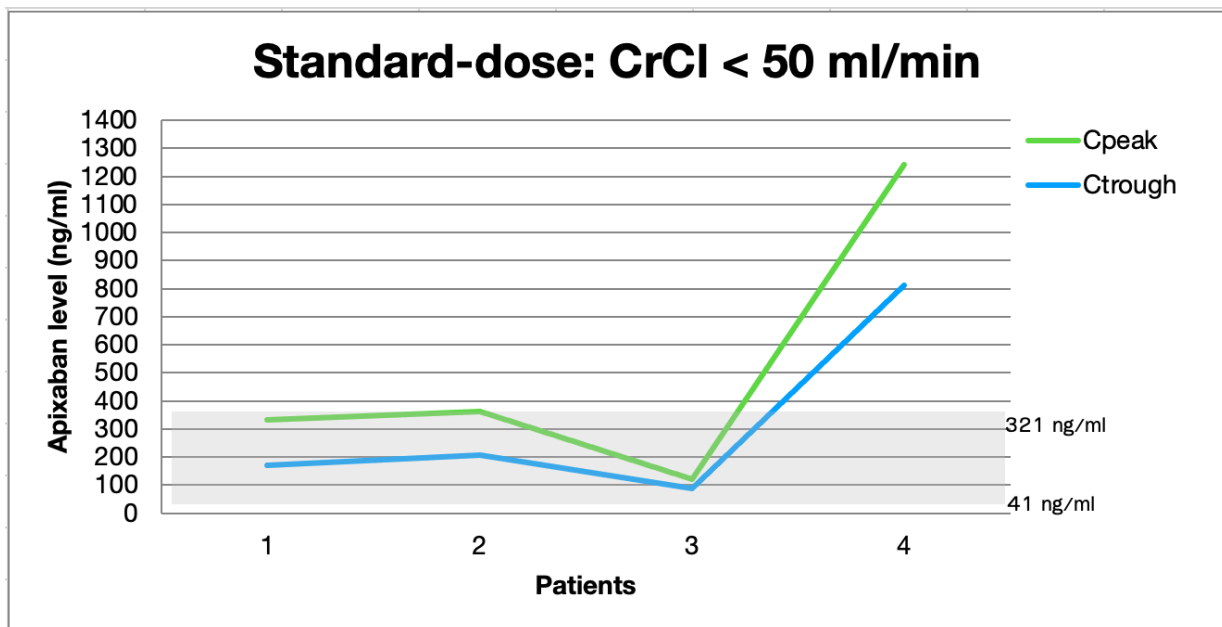
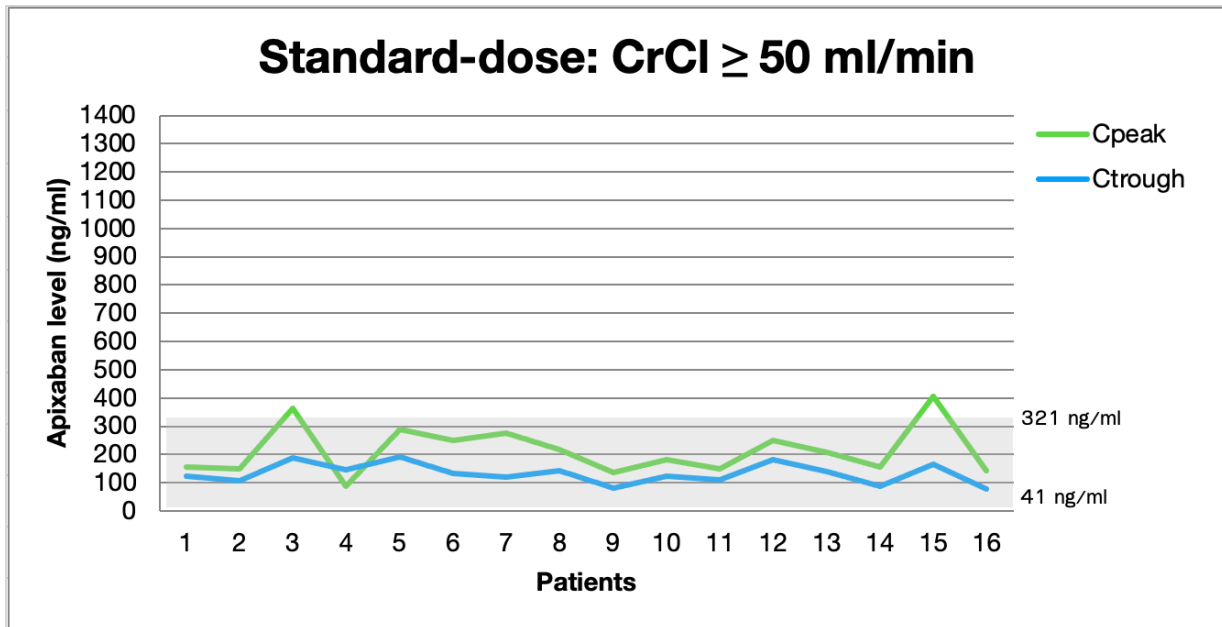


Figure 1 Comparison of the median Cpeak and Ctrough between present study and other studies



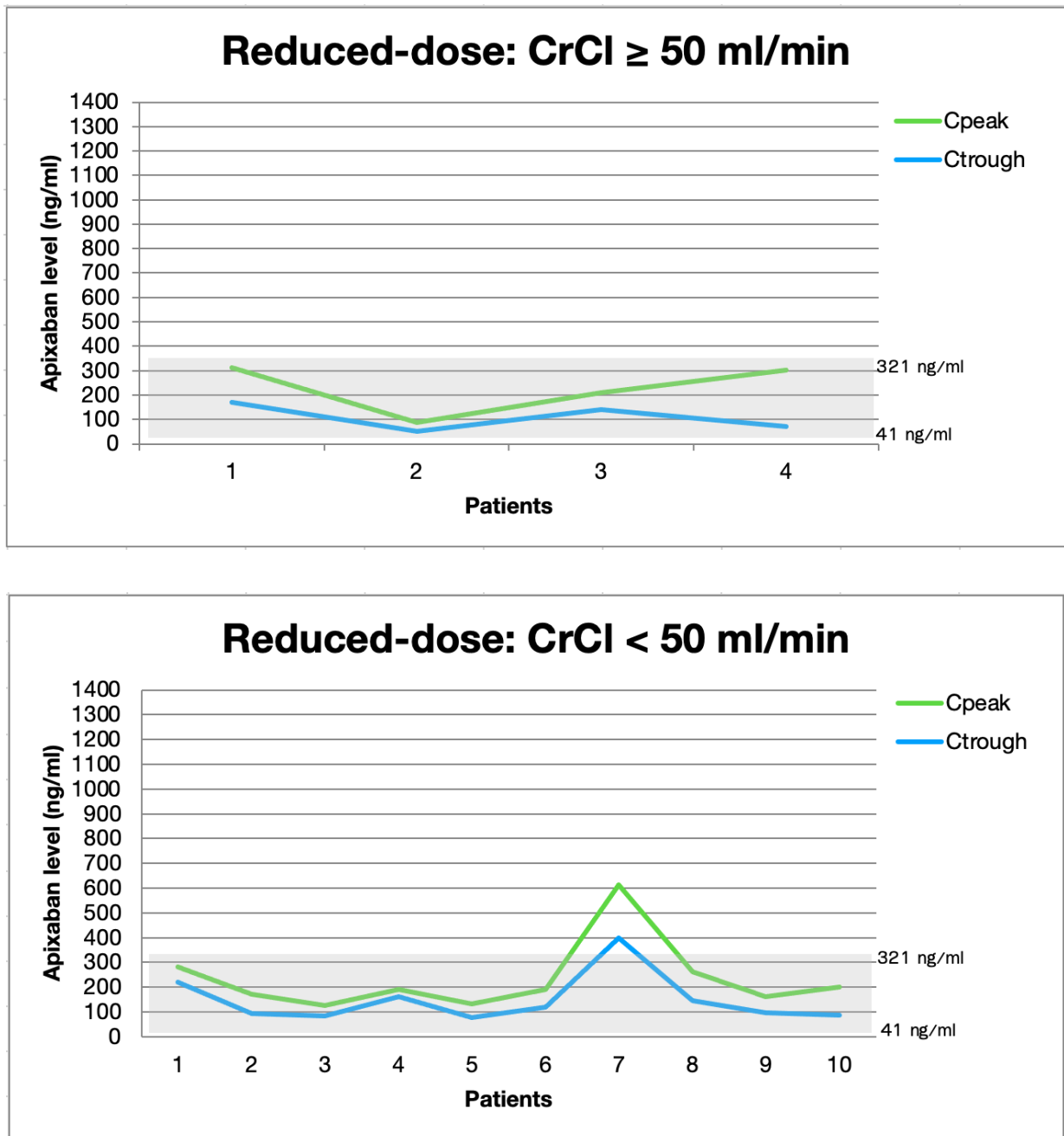


Figure 2 Cpeak and Ctrough level in standard-dose and reduced dose groups with CrCl ≥ 50 ml/min and CrCl <50 ml/min

Discussion

To our knowledge, this is the first study determined the median Cpeak and Ctrough level in NVAf patients treated with apixaban in Thailand. The median Cpeak and Ctrough level of apixaban concentration were 213 (148-322) ng/mL and 137 (108-179) ng/mL respectively in standard-dose group and 197 (155-289) ng/mL and 108 (83-164) ng/mL respectively in reduced-dose group.

Compared with previous studies, the median Cpeak and Ctrough level of apixaban were higher than the level of apixaban concentration in the study in Europe (Frost et al.) (median Cpeak and Ctrough were 128.5 ng/mL and 49.6 ng/mL ($p=0.098$) at 5.0 mg dose and 62.3 ng/mL and 21.0 ng/mL ($p=0.009$) at 2.5 mg dose).⁹ Our results were comparable to the study from Korea (Hyoshim Shin et al.).⁶ Differences of the results can be probably affected by ethnic, geographical or environmental elements that were formerly mentioned in this study. In comparison with the study from Korea (Hyoshim Shin et al.) (median Cpeak and Ctrough were 202.0 ng/mL and 104.5 ng/mL ($p=0.671$) at the 5.0 mg dose and 151.0 ng/mL and 76.0 ng/mL ($p=0.331$) at the 2.5 mg dose),⁶ our results showed higher plasma concentration in both groups that theoretically caused by lower CrCl.

In standard-dose group and CrCl<50 ml/min, median Cpeak were higher than those standard-dose group with higher CrCl ≥ 50 ml/min [349 (175-1,024) ng/mL vs 196 (148-268) ng/mL ($p=0.437$)], however the analysis showed no significant difference. But 2 out of 4 patients with CrCl <50 ml/min in our standard-dose group had Cpeak of apixaban level at upper border of expected range and 1 case had extremely high

Cpeak level. In the study on the efficacy and safety of off-label dose according to plasma concentration (Michihiro Suwa et al.), it was found that higher peak plasma apixaban concentration may lead to a greater risk of bleeding and should be an indication for dose reduction.¹¹ Therefore, patients who use standard-dose of apixaban with CrCl <50 ml/min, especially concomitant use other medication that could increase DOAC level such as amiodarone, SSRI, etc. should be closely monitored of bleeding complications.¹² Therefore, Cpeak measurement may be valuably used to improve the risk-benefit ratio in this group.

In reduced-dose of apixaban group, median Ctrough levels were relatively similar in CrCl ≥ 50 ml/min and CrCl <50 ml/min groups [104 (56-161) ng/mL vs 108 (87-177) ng/mL ($p=0.240$)] and median Cpeak level in CrCl ≥ 50 ml/min were slightly higher than in CrCl <50 ml/min group [257 (119-309) ng/mL vs 190 (155-269) ng/mL ($p=0.304$)] without significant difference. We noticed that one patient had unexpectedly under dosing with CrCl ≥ 50 ml/min and had plasma concentration level at lower border of the expected range [Ctrough 51 ng/mL and Cpeak 89 ng/mL, (41-321 ng/mL)]. Therefore, adjusting dose with off-label use should be cautiously monitored.¹¹ Under dose may potentially lead to failure in preventing thromboembolic events.¹³

From this study, we found that plasma concentration of apixaban in the group of standard-dose with CrCl ≥ 50 ml/min and reduced-dose with CrCl <50 ml/min group had mostly same levels. That suggests strong influence of CrCl to plasma level of apixaban. In supporting clinical practice, adjusting dose of apixaban according to CrCl would be concerned.

This study has several limitations. It was conducted at a single center with a small number of enrolled patients. Because of COVID-19 pandemic, recruitment was not achieved in time. So the number of cases with side effects were insufficient for statistic analysis on the relationship between apixaban concentration and thromboembolic or bleeding events.

Conclusion

There was no significant difference between trough and peak concentration of apixaban according to creatinine clearance.

Acknowledgements

We would like to acknowledge the consultants, the medical personnel of the Phramongkutklao hospital, all participants as well as the caretakers in the Neurology department of Phramongkutklao hospital.

References

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:e1-e88.
- Cirincione B, Kowalski K, Nielsen J, Roy A, Thanneer N, Byon W, et al. Population pharmacokinetics of apixaban in subjects with nonvalvular atrial fibrillation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2018;7:728-38.
- Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:967-77.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-93.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- Hyo SS, Min CC, Rock BK, Chang HK, Nack CC, Soo KK, et al. Laboratory measurement of apixaban using anti-factor Xa assays in acute ischemic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2017.
- Ten Cate H, Henskens YM, Lance MD. Practical guidance on the use of laboratory testing in the management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag* 2017;13:457-67.
- Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic review. *Clin Pharmacokinet* 2019;58:1265-79.
- Frost C, Nepal S, Wang J, Schuster A, Byon W, Boyd RA, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:776-86.
- Du S, Harenberg J, Kramer S, Kramer R, Wehling M, Weiss C. Measurement of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patient plasma using heptest-STAT coagulation method. *Ther Drug Monit* 2015;37:375-80.
- Michihiro S, Isao M, Masaya K, Rivaroxaban or apixaban for non-valvular atrial fibrillation-efficacy and safety of off-label under-dosing according to plasma concentration. *Circ J* 2019;83:991-9.
- Shin YL, Ching HK, Shin JY, Li KT, Yen BL, Chih FH, et al. Real-world rivaroxaban and apixaban levels in asian patients with atrial fibrillation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2020;107:278-86.
- Alenka M, Nina V, Mojca BM, Marko M, Lisbeth S, Anton P, et al. Apixaban concentration variability and relation to clinical outcomes in real-life patients with atrial fibrillation. *Scientific Reports* 2021;11:13908.

Abstract

Background: The primary thrombus component is fibrin fiber (~60%), with platelets, erythrocytes, and leukocytes constituting the remainder (~40%). Thrombus strength and viscoelasticity are highly associated with fibrin features at the molecular level. With high fibrin density, the clot had been observed to be more rigid, less permeable, and more resistant to fibrinolysis.

Objective: Therefore, we were interested in acute and early subacute stages of thrombus as the main measures because, in those stages, thrombus formation may resist anticoagulant due to high fibrin density. As a result, this study may provide a reference for clinicians to optimize their clinical decision to make early appropriate management in patient with acute or early subacute stage of thrombus.

Methods: Retrospective single-center analysis of 39 patients with CVST who were hospitalized in Neurological Institute of Thailand, during 5 years between October 2015 and October 2020. The diagnosis and estimated age of thrombus was confirmed using conventional MRI. The correlation between subacute stage of intramural thrombus and functional outcome at discharge and follow up of the CVST patients were summarized and analyzed by Fisher's exact test.

Results: Data were derived from the Neurological Institute of Thailand. Among our 39 patients, 74.4% were women, and 25.6% were men. The median age of the overall population was 40, with a range of 18-78 years. Headache is the most frequent symptom, present in 74.4% of the patients. The most frequency of risk factors of CVST were OCP consumption in women (38.5%). Most of the patients

The Relationship between Age of Thrombus and Outcomes of Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Neurological Institute of Thailand

Chonnipa Sitthiprawej,
Surasak Komonchan,
Yodkwan Wattanasen

Chonnipa Sitthiprawej¹, Surasak Komonchan¹,
Yodkwan Wattanasen²

¹Division of Neurology, Neurological Institute of Thailand

²Division of Radiology, Neurological Institute of Thailand
Department of Medical Services, Ministry of Public Health,
Bangkok, Thailand

Corresponding author:

Chonnipa Sitthiprawej

Division of Neurology, Neurological Institute of Thailand
312 Rajavithi Road, Thung Phaya Thai, Ratchathewi,
Bangkok, Thailand 10400

Telephone 02 306 9889 Fax 02 354 7086

Mobile phone 08 18524217

E-mail: chonnipa.nut@gmail.com

in both groups had neurological improvement. No significant correlation was found between the age of the thrombus and disease progression ($P = 0.336$) or complications ($P = 1.000$). Although there was a significant correlation between functional outcome at discharge and age of thrombus ($P = 0.046$), by acute stage of thrombus had a good outcome of 53.8% and a poor outcome of 46.2%, while all of the early subacute stages of thrombus had a good outcome.

Conclusion: Our study reveals that age of thrombus from T1-weight and T2-weight sequence MR imaging (MRI) were correlation with functioning outcome at discharge. overall outcome in our study was good in both acute and early subacute stage of thrombus.

Keywords: Venous thrombosis, Fibrin formation, Age of thrombus

Introduction

Thrombosis of the dural sinus and/or cerebral veins (CVST) is an uncommon form of stroke, usually affecting young individuals.¹ Despite advances in the recognition of CVST in recent years, diagnosis and management can be difficult because of the diversity of underlying risk factors. Anticoagulation remains the principal therapy and aims at preventing thrombus propagation and increasing recanalization.² Many invasive therapeutic procedures have been reported to treat CVST. These include chemical thrombolysis and direct mechanical thrombectomy with or without thrombolysis but there are no randomized controlled trials to support these interventions compared with anticoagulation.²

Although patients with CVST may recover with anticoagulation therapy, 9% to 13% have poor outcomes despite anticoagulation. As the result of

physical properties of a venous thrombus. The primary thrombus component is fibrin fibers (~60%) with platelets, erythrocytes and leukocytes constituting the remainder (~40%).³ Thrombus strength and viscoelasticity are highly associated with fibrin features at the molecular level, including diameter, branching, cross-linking and meshwork pore size. With high fibrin density, the clot had been observed to be more rigid, less permeable, and more resistant to fibrinolysis. A general timeline for thrombus formation includes the following: (a) 1-2 days after initial injury, clot rich in fibrin and platelets with pockets of erythrocytes; (b) 7-14 days after clot presentation, cell infiltration begins, clot increase in density and stiffness, eventual replacement by other extracellular proteins including collagen; and (c) 28 days after clot presentation, remodeled vein wall, rich in cells.³

Therefore, in our study, we were interested in acute and early subacute stage of thrombus as the main measure because in those stages, intraluminal thrombus formation may resistance to anticoagulant due to high fibrin density. Anticoagulation alone may not dissolve a large and extensive thrombus, and the clinical condition may worsen even during heparin treatment.^{2,4,5} Thereby, this study may provide a reference for clinicians to optimize their clinical decision to make early appropriate management in patient with acute or early subacute stage of thrombus.

Furthermore, a recent study found that factors such as extreme age, coma at onset, and hemorrhagic infarction were associated with a poor prognosis,⁶⁻⁸ and one interesting study looked at the sum of the thrombosis degrees in the multiple vessels, measured as the clot burden score, including both cerebral veins and cerebral sinuses which revealed that clot

burden was associated with the prognosis of patients.⁹ So, in our secondary outcome, we would record the relevant factor to compare the baseline at the onset of patients in both groups.

Materials and Methods

Patient enrollment

This study was conducted at the Neurological Institute of Thailand, a tertiary referral hospital in Bangkok, Thailand, which serves many patients from all over the country. From October 2015 to October 2020, retrospective data was gathered for all patients with a diagnosis of CVST (ICD-10-CM Diagnosis Code: I167) from documents recorded in the hospital registry system.

The inclusion criteria were as follows:

1. Age more than 15 years old
2. Patients who fulfilled the diagnostic criteria of CVST

3. Patients who received anticoagulation (IV heparin or SC LMWH)

4. The diagnosis was confirmed based on both T1-weight and T2-weight sequence magnetic resonance imaging (MRI)

The patients who had incomplete medical record or only performed one kind of imaging sequence on MRI were excluded.

All the patients with suspected CVST underwent a preliminary CT brain for initial evaluation. After that conventional MR imaging was performed. Consulting with radiologist was done for confirmation of diagnosis and estimation age of thrombus from predominant signal intensity on MR imaging.

Patient were divided into four groups based on signal intensity on T1 and T2 weight sequence as shown in Table 1.¹⁰⁻¹²

Table 1 Appearance of thrombus on T1WI and T2WI

Stage and No. of days	Cause	Appearances on T1WI	Appearance on T2WI
Acute (0-7 days)	DeoxyHb	Isointense	Hypointense
Early subacute (7-14 days)	Intracellular MethHb	Hyperintense	Hypointense
Late subacute (7-14 days)	Extracellular MethHb	Hyperintense	Hyperintense
Chronic (>15 days)	Hemosiderin	Isointense	Hyperintense

Data Collection

The data included demographic data, clinical signs and symptoms, the time from onset of symptoms occurred to diagnosis confirmed by MRI, CVST predisposing factor, Glasgow Coma Scale at admission, neuroimaging presentations, location of occluded sinus, estimated age of thrombus from predominant signal intensity according to MR imaging technique, duration of hospitalization,

progression of disease, complication and Oxford handicap score (modified Rankin scale) at both discharge and the time of follow-up were recorded.

Treatment and Outcomes

If no major contraindication, all patients were administered enoxaparin at 1.0 mg/kg subcutaneously twice a day while in hospital followed by oral anticoagulants. The dose of anticoagulant was adjusted to maintain INR level 2.0-3.0, while the selection of

anticoagulant would be left to the physicians based on the individualized condition of each patient. After discharge, all patients continued warfarin for a minimum of 3-12 months or lifelong according to the underlying etiology² and functional outcome were reviewed from outpatient recorded document.

The modified Rankin scale (mRS) was evaluated at both discharge and outpatient follow-up to measure the functional outcomes. The mRS = 0-2 was defined as relatively favorable outcomes (independency), whereas mRS = 3-6 was poor (dependency or death). The primary endpoint was functional outcomes at discharge and 3 to 6 months outpatient follow-up.

Statistical Analysis

The study protocol was approved by the research ethics committee of Neurological Institute of Thailand. Descriptive statistics were performed to describe all CVST patients. Amount of each stage of thrombus were shown in chart. For continuous data were presented as median with minimum to maximum range. For categorical data, numbers and percentages for each category were tabulated. A Fisher's Exact Test analysis was established to

identify relationship between age of thrombus and functional outcomes in acute and early subacute groups. Otherwise, Mann-Whitney test were used. All significant levels reported were 2-sided, and $P < 0.05$ is considered to indicate a statistical significance. All analyses were performed using SPSS software version 17.0 for window

Results

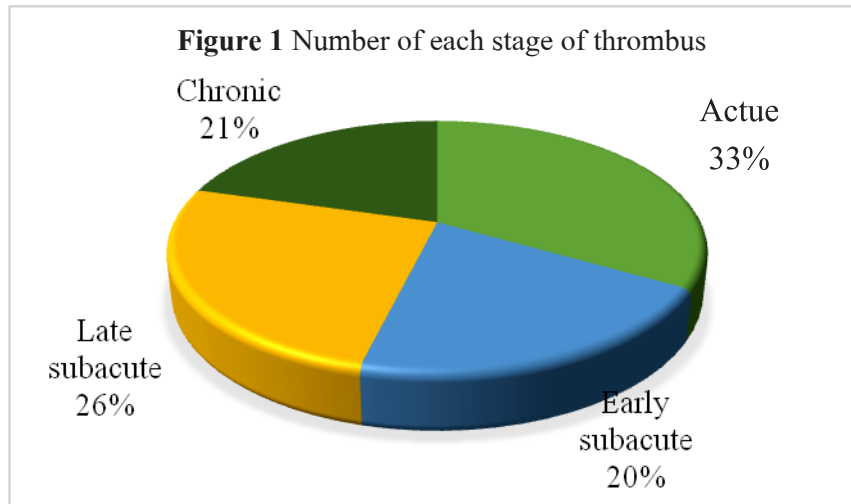
Between October 2015 to October 2020, 39 CVST patients were hospitalized in Neurological Institute of Thailand. No patients were lost to follow up. Among our 39 patients, 29 (74.4%) were women and 10 (25.6%) were men. The median age of the overall population was 40 with a range from 18-78 years. The overall of neurological symptoms and signs were summarized in the Table 2. Headache is the most frequent symptom, present in 74.4% of the patients. Other often occurring symptoms were motor weakness (41%), seizure (31.1%), alternation of consciousness (21.1%) and papilledema (15.4%). The most frequency of risk factors of CVST were OCP consumption in women (38.5%).

Table 2 Initial clinical presentation and predisposing factors of all 39 CVST patients

	No.	%
Manifestation		
Headache	29	74.4%
Motor weakness	16	41%
Seizure	12	31.6%
Altered consciousness	8	21.1%
Papilledema	6	15.4%
Sensory disturbance	2	5.1%
Aphasia	2	5.1%
Cranial nerve involvement (Isolated CN6 palsy)	1	2.6%
Neglect	1	2.6%
Visual field defect	1	2.6%
Hypersomnolence	1	2.6%
Predisposing factor of CVST		
Oral contraception	15	38.5%
Head and neck infection	2	5.1%
SLE	1	2.6%

At the beginning, all the patients were categorized into four groups based on predominant signal intensity on T1 and T2 weight sequence MR

imaging. The number of each stage is shown in Figure 1.



For primary outcome analysis, we selected only the interested groups to analysis: acute stage (Group 1) and early subacute stage (Group 2). Characteristic of patients at baseline in each group were shown in Table 3. The median age in acute group was 38 years (range 34-52) versus early subacute group, the median age was 39.5 years (range 25.75-55.5). Female was predominant in both group 92.3% vs 62.5%. At presentation, median GCS was 15 in both groups. The modified Rankin scale (mRS) at presentation was categorized into good (mRS \leq 2) and poor (mRS >2). In acute group, patients were measured 38.5% in good functioning and 61.5% in poor functioning, compared with early subacute group 75% were good and 25% were poor. Hemorrhage at onset were detected in both groups, 4 (30.8%) patients in acute and 3 (37.5%) patients in early subacute group. For location of sinus occluded, MRI showed the most frequent sinus involvement in both groups were superior sagittal sinus (84.6% vs 62.5%), followed

by multiple sinus involvement (53.8% vs 50%)

Outcomes

While hospitalization, after initiation of anticoagulant progression of disease and major complication were noted. Most of the patients in both groups had neurological improvement or stable (61.5% vs 87.5%). Although, some of the patients had neurological deterioration (38.5% vs 12.5%). The major complication in acute group were progressive hemorrhage (60%), systemic bleeding (20%) and infection (pneumonia 20%). In early subacute, one of the patients had progressive hemorrhage.

Among the acute group, two patients died in hospital, 7 (53.8%) had good outcomes and 6 (46.3%) had poor outcomes at discharge. During 3 to 6 months of outpatient follow-up, 9 (69.2%) had good outcomes and 4 (30.8%) had poor outcomes. Compared to the early subacute group, all of them had good functioning outcomes at discharge and follow-up.

No significant correlated between age of thrombus with progression of disease ($P=0.336$) and complication ($P=1.000$) as shown in Table 4. Although, there was significant correlation between functional outcome at discharge and age of

thrombus ($P=0.046$) (Table 5), by acute stage of thrombus had a good outcome 53.8% and poor outcome for 46.2%, while all of early subacute stage of thrombus had a good outcome.

Table 3 Characteristic of patients at baseline in acute and early subacute stage of thrombus

Characteristic	No. (%)		p-value
	Acute stage N=13 (%)	Early subacute stage N=8 (%)	
Median age (IQR), year	38 (34-52)	39.5 (25.75-55.5)	0.913
Gender			0.253
Male	1 (7.7)	3 (37.5)	
Female	12 (92.3)	5 (62.5)	
Median Glasgow coma scale (IQR)	15 (10.5-15)	15	0.142
mRS at presentation			0.183
mRS 0-2	5 (38.5)	6 (75)	
mRS 3-5	8 (61.5)	2 (25.0)	
Hemorrhage at onset			1.000
Yes	4 (30.8)	3 (37.5)	
No	9 (69.2)	5 (62.5)	
Location of thrombus			
Cortical vein	5 (38.5)	2 (25.0)	0.656
Superior sagittal sinus	11 (84.6)	5 (62.5)	0.325
Transverse sinus	5 (38.5)	2 (25.0)	0.656
Sigmoid sinus	4 (30.8)	2 (25.0)	1.000
Straight sinus	0	0	-
Deep venous system	2 (15.4)	2 (25.0)	0.618
Multiple sinus involvement	7 (53.8)	4 (50.0)	1.000

Table 4 progression and complication in acute and subacute stage of thrombus

	No. (%)		p-value
	Acute stage N=13 (%)	Early subacute stage N=8 (%)	
Progression			0.336
Neurological improvement or stable	8 (61.5)	7 (87.5)	
Neurological deterioration or coma	5 (38.5)	1 (12.5)	
Complication			1.000
Progressive hemorrhage	3 (60.0)	1 (100)	
Systemic bleeding	1 (20.0)	0	
Infection	1 (20.0)	0	

Table 5 Relationship between age of thrombus and primary outcomes.

Outcomes	No. (%)		<i>p-value</i>
	Acute stage N=13 (%)	Early subacute stage N=8 (%)	
At discharge			0.046
Good outcome mRS 0-2	7 (53.8)	8 (100)	
Poor outcome mRS 3-6	6 (46.2)	0	
At follow-up 3 to 6 months			0.131
Good outcome mRS 0-2	9 (69.2)		
Poor outcome mRS 3-6	4 (30.8)		

Discussion

In our study, the mean age of overall patients affected young people, and women were more often affected than men. The most frequently identified risk factors in our study were OCP. This observation is consistent with the majority of studies, such as Pakistan, India, and other developed countries.^{1,2,5,13-15} Clinical presentations of this cohort are generally in consistent with what has been previously reported in other studies.⁵

According to a recent study, characteristics like advanced age, coma upon onset, hemorrhagic infarction, and clot burden score were linked to a poor outcome. All those variables that may influence a patient's outcomes were documented in our record, and baseline characteristics in both the acute and early subacute groups were not different.

This study also focused on the outcome of acute stage and early subacute stage of thrombus. We hypothesized that the age of the thrombus would correlate with the functioning outcomes of the patient and that the early subacute stage of the thrombus would be resistant to anticoagulant due to high fibrin density. Chandrashekar et al reported

in previous study about high fibrin density within 1-14 days after clot presentation, which may be more resistant to fibrinolysis result in poor outcome in these stages.² However, overall outcome in our study was good in both groups: 71.4% of patients had independent survival (mRS<2) and 28.6% had moderate to severe dependency (mRS 3-5). Possible explanations for this discrepancy include a small sample size in each group and the influence of the details of the clot burden score. In a retrospective study, Shaban et al. looked at 115 patients who were admitted to University of Iowa Health Care with CVST between 2004 and 2014 and calculated clot burden scores as the total of thrombosis degrees in various vessels, including both cerebral veins (cortical veins, internal cerebral, Rosenthal vein, vein of Galen) and cerebral sinuses (superior sagittal, inferior sagittal, straight, torcula, transverse/sigmoid), which revealed that clot burden in cerebral veins was associated with worse discharge.⁹ However, in contrast to those studies, we were unable to capture additional details about the location of cerebral veins in our investigation, which may be a restriction at this time. On the other hand, due to a lower proportion of hemorrhagic

infarction in our early subacute group (14.2%), it has been proposed that hemorrhagic infarction is associated with a poor prognosis.⁶⁻⁸ There are also some limitations to our study. First of all, selection bias was unavoidable. Secondly, some of the screening tests, such as the evaluation of protein S and protein C levels, were only performed at admission, and no dynamic follow-up data was obtained.

Conclusion

Our study reveals that age of thrombus from T1-weight and T2-weight sequence MR imaging (MRI) were correlation with functioning outcome at discharge. These findings should be further verified by future well-designed clinical trials in Thailand.

Acknowledgement

We'd like to express our gratitude to the statisticians from the Neurological Institute of Thailand Research Center for assisting us with the statistical analysis.

References

1. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005;352:1791-8.
2. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42:1158-92. doi: 10.1161/STR.0b013e31820a8364
3. Chandrashekar A, Singh G, Jonah Garry, Sikalas N, Labropoulos N. Mechanical and biochemical role of fibrin within a venous thrombus. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55:417-424. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.12.002. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29336975.
4. Canhão P, Ferro JM, Lindgren AG, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2005;36:1720-5.
5. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-70.
6. Hameed B, Syed NA. Prognostic indicators in cerebral venous sinus thrombosis. *J Pak Med Assoc* 2006;56:551-4. PMID: 17183990.
7. Allroggen H, Abbott RJ. Cerebral venous sinus thrombosis. *Postgrad Med J* 2000;76:12-5.
8. de Bruijn SF, de Haan RJ, Stam J. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:105-8.
9. Shaban A, Samaniego E, Aksan N, Dai B, Ahmed U, Granchi J, et al. A clot burden score predicts functional outcome and neurological complications after cerebral venous sinus thrombosis. *Stroke* 2018;49:AWP59.
10. Khaladkar SM, Thakkar DK, Shrotri H, Kulkarni VM. Cerebral venous sinus thrombosis on MRI: A case series analysis. *Med J DY Patil Univ* 2014;7:296-303.
11. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown R, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:1158-92.
12. Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, Gaskill-Shipley MF. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics* 2006;26:S19-S41.
13. Yadegari S, Ghorbani A, Miri SR, Abdollahi M, Rostami M. Clinical features, risk factors, and outcome of cerebral venous thrombosis in Tehran, Iran. *J Neurosci Rural Pract* 2016;7:554-8. doi:10.4103/0976-3147.185512
14. Buccino G, Scoditti U, Pini M, Tagliaferri AR, Manotti C, Mancina D. Low-oestrogen oral contraceptives as a major risk factor for cerebral venous and sinus thrombosis: Evidence from a clinical series. *Ital J Neurol Sci* 1999;20:231-5.
15. Khealani BA, Wasay M, Saadah M, Sultana E, Mustafa S, Khan FS, et al. Cerebral venous thrombosis: a descriptive multicenter study of patients in Pakistan and Middle East. *Stroke* 2008;39:2707_2711, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.512814>.

บทคัดย่อ

Amyotrophic lateral sclerosis หรือย่อว่า ALS เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์ประสาทสั่งการ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคที่ต้องใช้เวลาเวลายาวนานถึงประมาณ 1 ปี การนำระดับของฟอสโฟนิวโรฟิลาเมนต์เฮฟวี่เชน (phosphorylated neurofilament heavy chain; pNfH) จากน้ำไขสันหลัง มาเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใช้ในการช่วยวินิจฉัยผู้ป่วย ALS กับ กลุ่มโรคที่เลียนแบบ ALS ได้เป็นอย่างดีโดยมีความไวและความจำเพาะมากกว่า 90% แม้ว่าจะเป็นในกลุ่มผู้ป่วยที่อยู่ในระยะแรกของโรค อย่างไรก็ตามการให้ไดมาซึ่งน้ำไขสันหลังจากผู้ป่วยนั้น เป็นหัตถการที่รุกราน ดังนั้นวัตถุประสงค์การศึกษาครั้งนี้คือ เพื่อศึกษาขีดความสามารถของฟอสโฟนิวโรฟิลาเมนต์เฮฟวี่เชนจากเลือดในการวินิจฉัยแยกโรค ALS จากโรคที่เลียนแบบ ALS และกลุ่มคนปกติ โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค ALS ที่สถาบันประสาทวิทยา ในช่วงตั้งแต่ มีนาคม 2563 จนถึง มิถุนายน 2563 เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมคือคนปกติ และผู้ป่วยโรคทางระบบประสาทอื่นๆ โดยเปรียบเทียบผลการตรวจหาระดับนิวโรฟิลาเมนต์เฮฟวี่เชนทำจากเลือด ด้วยวิธี ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ผลการศึกษาพบว่าระดับฟอสโฟนิวโรฟิลาเมนต์เฮฟวี่เชนที่ตรวจพบในเลือดของผู้ป่วย ALS จะสูงกว่าผู้ป่วยโรคระบบประสาทชนิดอื่นและผู้ป่วยกลุ่มควบคุมซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p = 0.036$ และ $p = 0.021$ ตามลำดับ และ receiving operating characteristic (ROC) แสดงให้เห็นถึงขีดความสามารถในการใช้ระดับความเข้มข้นของระดับฟอสโฟนิวโรฟิลาเมนต์เฮฟวี่เชน ในการแยกผู้ป่วย ALS ออกจากกลุ่มควบคุมรวมทั้งกลุ่มโรคระบบประสาทชนิดอื่นโดยมีค่าพื้นที่ใต้โค้งที่ 0.8707 ค่าจุดตัดที่เหมาะสมคือ 0.06 ng/ml ซึ่งจะให้ได้ค่าความไวและความจำเพาะในการแยกผู้ป่วย ALS กับกลุ่มควบคุมที่ 68.4% และ 95.7% ตามลำดับ

ระดับระดับฟอสโฟนิวโรฟิลาเมนต์เฮฟวี่เชนจากเลือดมีประโยชน์ในการที่จะนำมาใช้เป็นการตรวจคัดกรองสำหรับแยกโรค ALS กับกลุ่มควบคุมและโรคระบบประสาทชนิดอื่นๆ ได้ ผลของการศึกษานี้สามารถนำไปใช้ประยุกต์ทางคลินิก ในการตรวจผู้ป่วยที่สงสัยเป็น ALS เพื่อใช้ในการส่งตรวจเพิ่มเติมด้วยวิธีการอื่นต่อไป

ขีดความสามารถของฟอสโฟนิวโรฟิลาเมนต์เฮฟวี่เชนจากเลือด ในการช่วยวินิจฉัยโรคเซลล์ประสาทสั่งการเอแอลเอสในผู้ป่วยคนไทย

สรัฎฐ์ อังศุมาศ,
เมธา อภิวัฒน์นกุล

สรัฎฐ์ อังศุมาศ, เมธา อภิวัฒน์นกุล
กลุ่มงานประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา

ผู้รับพิชิตขอบบทความ:
สรัฎฐ์ อังศุมาศ

ภาควิชาประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา
312 ถนน ราชวิถี กรุงเทพฯ 10400
โทรศัพท์ 66-2306-9899 โทรสาร 66-2354-7085
E-mail: saharatau@hotmail.com

บทนำ

Amyotrophic lateral sclerosis หรือย่อว่า ALS เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์ประสาทสั่งการ แล้วส่งผลทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงเนื่องจากขาดเซลล์ประสาทนำคำสั่งมาควบคุม โดยเกิดจากการที่เซลล์ประสาทนำคำสั่งเหล่านี้ค่อยๆ เกิดการเสื่อมและตายไปในที่สุด จึงมีชื่อเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า “โรคของเซลล์ประสาทนำคำสั่ง (motor neuron disease; MND) หรือโรคเซลล์ประสาทนำคำสั่งเสื่อม” โรคนี้มีสาเหตุมาจากการเสื่อมตัวของเซลล์ประสาท (neurodegenerative) ที่กระทบต่อเซลล์ประสาทมอเตอร์บนและล่าง^{1, 2} โดยส่วนใหญ่โรค ALS มักจะไม่พบสาเหตุชัดเจน แต่อาจพบว่าสาเหตุทางพันธุกรรมผิดปกติได้ประมาณ 15%² แม้ว่าโรค ALS จะเป็นโรคที่พบได้น้อย มีการศึกษาพบอัตราความชุกอยู่ประมาณที่ 5 : 100,000 ราย³ ผู้ป่วยหลังได้รับการวินิจฉัยมักจะมีชีวิตอยู่ที่ประมาณ 2 ถึง 5 ปี นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคที่ถูกต้องจะใช้เวลานานถึงประมาณ 1 ปีเนื่องจากเป็นโรคที่วินิจฉัยได้ยากและต้องการแพทย์ผู้มีความเชี่ยวชาญด้านระบบประสาทพร้อมกับการใช้เครื่องมือตรวจพิเศษทางไฟฟ้าวินิจฉัย นอกจากนี้ยังมีความจำเป็นต้องใช้ความเชี่ยวชาญเพื่อแยกโรคที่คล้ายกับโรค ALS อีกด้วย⁴

การนำกระบวนการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางชีวภาพโดยการตรวจน้ำไขสันหลังของผู้ป่วย ALS จะเป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้ได้รับการวินิจฉัยได้รวดเร็วขึ้นและยังทำให้สามารถที่จะแยกกลุ่มโรคที่เลียนแบบ ALS (ALS mimics) เช่น multifocal motor neuropathy ซึ่งเป็นโรคที่รักษาให้หายได้ หรือ โรค Kennedy ที่มีการพยากรณ์ในการรักษาที่แตกต่างกัน^{5, 6} การวินิจฉัยที่รวดเร็วขึ้นในปัจจุบันยังเป็นโอกาสให้ผู้ป่วยสามารถได้รับการรักษาด้วยยาชนิดใหม่ที่มีแนวโน้มจะช่วยผู้ป่วยให้ชะลอความรุนแรงของโรคได้ หรือเป็นโอกาสการเข้าสู่การศึกษาทางคลินิกเพื่อทดสอบยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพ⁶

ในปัจจุบันการนำระดับของฟอสโฟนิวโรฟิลาเมนต์ เฮฟวีเชน (phosphorylated neurofilament heavy chain; pNfH) จากน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid; CSF) มาเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใช้ในการช่วยวินิจฉัยผู้ป่วย ALS กับ

กลุ่มโรคที่เลียนแบบ ALS ได้เป็นอย่างดีโดยมีความไวและความจำเพาะมากกว่า 90%แม้ว่าจะเป็นในกลุ่มผู้ป่วยที่อยู่ในระยะแรกของโรค⁹ อย่างไรก็ตามการให้ได้มาซึ่งน้ำไขสันหลังจากผู้ป่วยนั้นจำเป็นต้องผ่านขบวนการเจาะน้ำไขสันหลังซึ่งเป็นหัตถการที่รุกราน (invasive procedure) และยังมีข้อห้ามในผู้ป่วยบางราย เช่น ทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด ดังนั้นการนำเอาตัวอย่างชีวภาพจากเลือดมาใช้สำหรับการช่วยวินิจฉัยผู้ป่วย ALS น่าจะเป็นทางเลือกที่สะดวกกว่าและสามารถที่จะนำมาใช้บอกถึงการพยากรณ์ของโรคได้ในระดับหนึ่ง^{10, 11} ดังนั้นวัตถุประสงค์การศึกษานี้คือ เพื่อศึกษาชี้ความสามารถของฟอสโฟนิวโรฟิลาเมนต์เฮฟวีเชนจากเลือดในการวินิจฉัยแยกโรค ALS จากโรคทางระบบประสาทอื่นรวมถึงโรคที่เลียนแบบ ALS และกลุ่มคนปกติ (healthy control)

วัตถุประสงค์และวิธีการ

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค ALS ที่สถาบันประสาทวิทยาในคลินิกเฉพาะทางโรค ALS ในช่วงตั้งแต่มกราคม 2563 จนถึง มิถุนายน 2563 กลุ่มควบคุมคือคนปกติเช่นเจ้าหน้าที่ในสถาบันประสาท และผู้ป่วยโรคทางระบบประสาทอื่นๆ ซึ่งในกลุ่มสุดท้ายนับรวมถึง ผู้ป่วยที่เป็นโรคที่มีกลุ่มอาการเลียนแบบ ALS เช่น chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), multifocal motor neuropathy (MMN), หรือ Kennedy disease การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุขเลขที่ 63011

การตรวจหาระดับนิวโรฟิลาเมนต์เฮฟวีเชนทำโดยการเจาะเลือด 4 ซีซี ต่อราย และตัวอย่างเลือดดังกล่าวจะได้รับการตรวจโดย ห้องปฏิบัติการภูมิคุ้มกันระบบประสาท สถาบันประสาทวิทยา การตรวจหาระดับนิวโรฟิลาเมนต์เฮฟวีเชนด้วยวิธีการทาง ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) จะใช้ชุดตรวจจากบริษัท Euroimmun (Lundbeck, Germany) ซึ่งเป็นชุดมาตรฐานที่ขึ้นทะเบียนในการตรวจ (in vitro diagnosis; IVD)

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและอาสาสมัครกลุ่มควบคุมที่เข้าร่วมการวิจัยจะวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive analysis) แสดงเป็น ร้อยละ,

ค่าเฉลี่ย ส่วนการเปรียบเทียบความแตกต่างระดับ ฟอสโฟนิวโรฟิลาเมนต์เฮฟวีเซนของผู้ป่วยและ ALS กลุ่มควบคุม และผู้ป่วยโรคระบบประสาทอื่น (other neurological disease; OND) ใช้การวิเคราะห์รูปแบบ one way ANOVA ส่วนความสามารถในการแยกแยะระหว่าง ผู้ป่วย ALS กับ กลุ่มควบคุมและ ผู้ป่วยโรคระบบประสาทอื่น ใช้ขบวนการวิเคราะห์สมการถดถอยโลจิสติกส์ (logistic regression) เพื่อช่วยในการสร้าง receiver operating characteristic (ROC) สำหรับจุดตัด (cut off) ที่ใช้แยกผู้ป่วยผ่านระดับ ฟอสโฟนิวโรฟิลาเมนต์ เฮฟวีเซน ที่ให้ค่าความไวและความจำเพาะสูงสุด โดยยอมรับค่าความเชื่อมั่นที่ $p < 0.05$ การคำนวณหา ค่าความไวและความจำเพาะที่ได้จากจุดตัด ของระดับ ฟอสโฟนิวโรฟิลาเมนต์เฮฟวีเซนในประชากรไทยดังกล่าว จะนำมาเปรียบเทียบกับค่าจุดตัดที่กำหนดไว้ในคู่มือของบริษัท เพื่อเปรียบเทียบค่าความไวและความจำเพาะ

ผลการศึกษา

จากตารางที่ 1 แสดงให้เห็นข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ALS อาสาสมัครกลุ่มควบคุม และผู้ป่วยทางระบบ

ประสาทอื่นๆ การศึกษานี้มีผู้ป่วยรวมทั้งหมด 65 คน เป็นกลุ่มควบคุมทั้งหมดจำนวน 22 คนผู้ป่วยโรคระบบประสาทอื่นๆ 24 คนและผู้ป่วยโรค ALS 19 คน อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่ม ALS อยู่ที่ 59.3 ± 15.6 สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคระบบประสาทอื่นๆ 51.5 ± 14.7 และควบคุมควบคุม 49.6 ± 10.4 ขณะที่จำนวนเพศหญิงของกลุ่มควบคุมจะสูงที่สุดที่ 86.4% ขณะที่ส่วนผู้ป่วยโรค ALS และกลุ่มโรคระบบประสาทอื่นๆ อยู่ที่ 42.1% และ 37.5% ตามลำดับ

ในส่วนของผู้ป่วย ALS มีลักษณะการดำเนินโรคที่เข้าได้กับ progressive muscular atrophy 15 ราย fail arm 2 ราย progressive bulbar atrophy 1 ราย และ primary lateral sclerosis 1 ราย ขณะที่กลุ่มผู้ป่วยระบบประสาทอื่นๆ ประกอบไปด้วย BPPV 1 ราย Bell palsy 1 ราย cervical-spondylosis 2 ราย CIDP 3 ราย CNS vasculitis 1 ราย carpal tunnel syndrome 1 ราย hereditary spastic paraparesis 1 ราย Kennedy disease 1 ราย multifocal motor neuropathy 3 ราย myelitis 2 ราย cerebral infarct 3 ราย epilepsy 3 ราย migraine 1 ราย และ vasculitis neuropathy 1 ราย

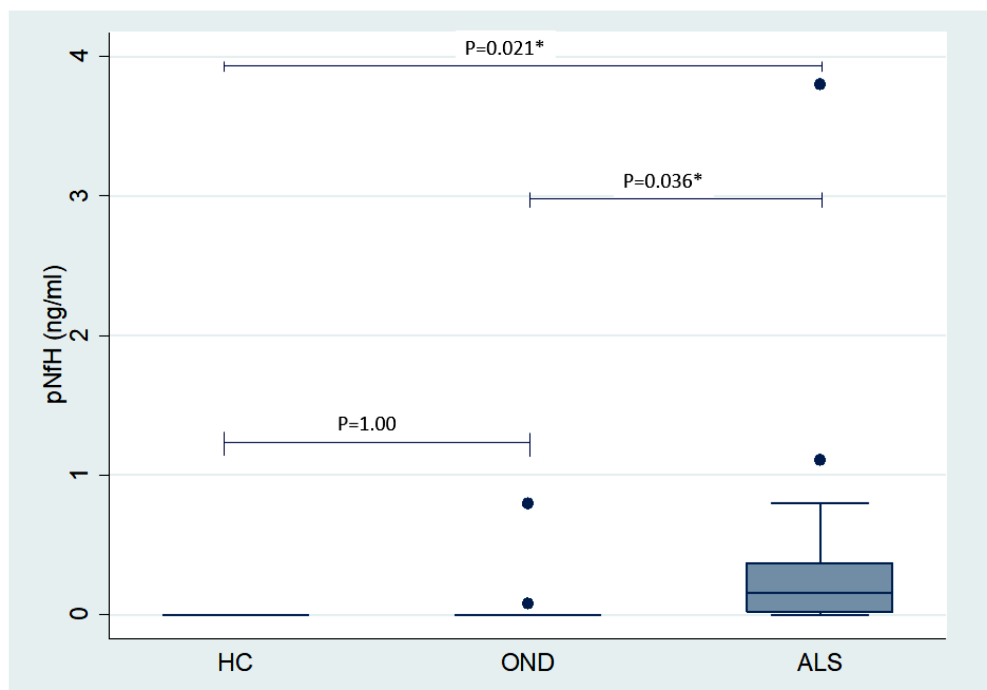
ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานกลุ่มควบคุมและผู้ป่วยโรคระบบประสาทชนิดอื่นๆ และเอแอลเอส

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มควบคุม	ผู้ป่วยโรคระบบประสาทอื่นๆ	ผู้ป่วยโรคเอแอลเอส
จำนวน	22	24	19
เพศหญิง (n %)	19 (86.4)	9 (37.5)	8 (42.1)
อายุ (ปี)	49.6 ± 10.4	51.5 ± 14.7	59.3 ± 15.6
ระดับนิวโรฟิลาเมนต์เฮฟวีเซนจากเลือด (ng/ml)	<0.01	0.037 ± 0.16	0.417 ± 0.87
การวินิจฉัย และกลุ่มโรคของผู้ป่วย เอแอลเอส	-	BPPV (1) Bell palsy (1) C-spondylosis (2) CIDP (3) CNS vasculitis (1) Carpal tunnel syndrome (1) HSP (1) Kennedy disease (1) MMN (3) Myelitis (MOG+) (1) NMOSD (AQP4+) (1) Cerebral infarct (3) Epilepsy (3) Migraine (1) Vasculitis neuropathy (1)	PMA (15) Fail arm (2) PBP(1) PLS (1)

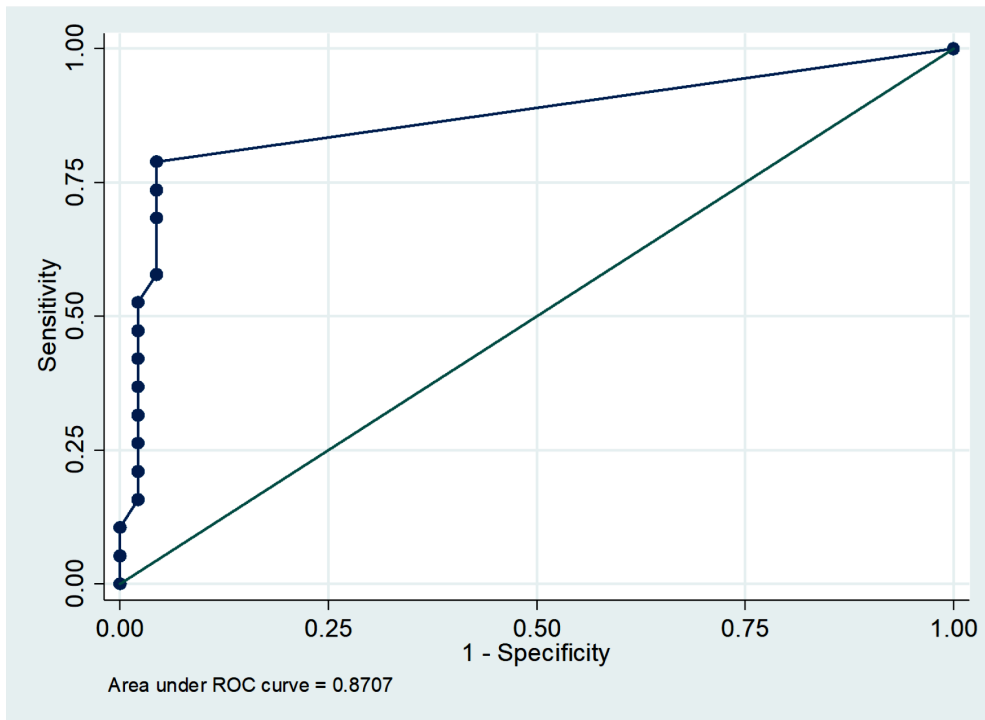
BPPV; benign paroxysmal vertigo, CIDP; Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, HSP; Hereditary spastic paraparesis, MMN, Multifocal motor neuropathy, NMOSD; neuromyelitis optica spectrum disorder, PMA; progressive muscular atrophy, PBP; progressive bulbar palsy, PLS; primary lateral sclerosis

ระดับพอสไฟนิวโรฟีลาเมนต์เฮฟวีเซน ที่ตรวจพบในเลือดของผู้ป่วย ALS จะอยู่ที่ 0.417 ± 0.87 ng/ml ในขณะที่ผู้ป่วยโรคระบบประสาทชนิดอื่นจะอยู่ที่ 0.037 ± 0.16 ng/ml ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมทั้งหมดตรวจไม่พบ ระดับพอสไฟนิวโรฟีลาเมนต์เฮฟวีเซน (< 0.01 ng/ml) ซึ่งความแตกต่างของผู้ป่วย ALS เทียบกับกลุ่มควบคุมและกลุ่มโรคระบบประสาทอื่นๆ มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p = 0.036$ และ $p = 0.021$ ตามลำดับ (รูปที่ 1) ขณะที่ค่า receiving operating characteristic (ROC)

แสดงให้เห็นถึงความสามารถในการใช้ระดับความเข้มข้นของระดับพอสไฟนิวโรฟีลาเมนต์เฮฟวีเซน ในการแยกผู้ป่วย ALS ออกจากกลุ่มควบคุมรวมกับกลุ่มโรคระบบประสาทอย่างอื่นโดยมีค่าพื้นที่ใต้โค้งที่ 0.8707 ค่าจุดตัดที่เหมาะสมที่สุดคือ 0.06 ng/ml ซึ่งจะทำให้ได้ค่าความไวและความจำเพาะที่ 68.4% และ 95.7% ตามลำดับ (ตารางที่ 2) ขณะที่การใช้จุดตัดที่ 0.17 ng/ml ตามเอกสารแนบของชุดตรวจ จะทำให้ค่าความไวและความจำเพาะอยู่ที่ 47.4% และ 97.8% ตามลำดับ



รูปที่ 1 แสดงความแตกต่างของระดับพอสไฟนิวโรฟีลาเมนต์เฮฟวีเซน ในผู้ป่วยโรค ALS (0.417 ± 0.87 ng/ml) เทียบกับกลุ่มควบคุม (< 0.01 ng/ml) และกลุ่มโรคระบบประสาทอื่นๆ (0.037 ± 0.16 ng/ml) โดยมีนัยทางสถิติที่ $p = 0.021$ และ $p = 0.036$ ตามลำดับ



รูปที่ 2 Receiving operating characteristic (ROC) แสดงให้เห็นถึงความสามารถในการใช้ระดับความเข้มข้นของระดับฟอสโฟนิวโรฟิลาเมนต์เฮฟวีเซน ในการแยกผู้ป่วย ALS ออกจากกลุ่มควบคุมร่วมกับกลุ่มโรคระบบประสาทอย่างอื่นโดยมีค่าพื้นที่ใต้โค้งที่ 0.8707

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบค่าจุดตัดสำหรับผลการตรวจระดับฟอสโฟนิวโรฟิลาเมนต์เฮฟวีเซนที่ได้จากค่าสูงสุดของความไวและความจำเพาะ เปรียบเทียบจากค่าที่ใช้จากเอกสารแนบที่ใช้จากบริษัทตรวจ

Diagnosis	ALS	กลุ่มควบคุมและโรคระบบประสาทอื่น
Test result (Cut off 0.06 ng/ml)		
ผลบวก	13	2
ผลลบ	6	44

ก) เมื่อใช้ค่าจุดตัดที่ได้จากการศึกษานี้คือ 0.06 ng/ml สำหรับกลุ่มประชากรคนไทยที่มาศึกษาจะทำให้ได้ค่าความไวและความจำเพาะที่ 68.4% และ 95.7% ตามลำดับ positive predictive value ที่ 86.7 % negative predictive value ที่ 88%

Diagnosis	ALS	กลุ่มควบคุมและโรคระบบประสาทอื่น
Test result (Cut off 0.17 ng/ml)		
ผลบวก	9	1
ผลลบ	10	45

ข) เมื่อใช้ค่าจุดตัดที่ได้จากการศึกษานี้คือ 0.17 ng/ml ตามเอกสารแนบของชุดตรวจในกลุ่มประชากรคนไทย จะทำให้ค่าความไวและความจำเพาะอยู่ที่ 47.4% และ 97.8% ตามลำดับ positive predictive value ที่ 90.0 % negative predictive value ที่ 81.8%

วิจารณ์

ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงขีดความสามารถของระดับพอสไฟนิวโรฟีลาเมนต์เฮฟวีเซนจากเลือดในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่เป็นโรค ALS แยกจากผู้ป่วยควบคุม และผู้ป่วยกลุ่มที่เป็นโรกระบบประสาทอื่นๆ ซึ่งจะเห็นได้ว่าค่าความเข้มข้นของระดับพอสไฟนิวโรฟีลาเมนต์เฮฟวีเซนจากเลือดของผู้ป่วย ALS จากการศึกษานี้ของเราอยู่ในระดับ 0.417 ± 0.87 ng/ml ในขณะที่ผู้ป่วยโรกระบบประสาทชนิดอื่นจะอยู่ที่ 0.037 ± 0.16 ng/ml และตรวจไม่พบในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม โดยความสามารถในการแยกผู้ป่วย ALS ออกจากโรกระบบประสาทอื่นๆ หรือ กลุ่มควบคุม มีค่า receiving operating characteristic อยู่ที่ 87.07% และเมื่อนำค่าจุดตัดที่ดีที่สุดที่ 0.06 ng/ml มาใช้จะให้ความไวและความจำเพาะในการแยกผู้ป่วย ALS ออกจากผู้ป่วยกลุ่มควบคุมและโรกระบบประสาทอื่นๆ อยู่ที่ 68.4% และ 95.7% ตามลำดับ ขณะที่การใช้ค่าจุดตัดที่ 0.17 ตามเอกสารแนบของชุดตรวจจะให้ความไวที่ 47.4% และความจำเพาะที่ 97.8%

เป็นที่ทราบกันดีว่าการใช้ระดับพอสไฟนิวโรฟีลาเมนต์เฮฟวีเซน โดยนำตัวอย่างจากน้ำไขสันหลังถูกนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายในการแยกโรค ALS ออกจากผู้ป่วยที่เป็นโรกระบบประสาทอื่นและกลุ่มควบคุมได้อย่างมีประสิทธิภาพ^{12, 13} จนสามารถได้รับการรับรองให้ใช้ในการตรวจผู้ป่วยทางคลินิกได้ แม้ว่าปัจจุบัน ตัวอย่างระดับพอสไฟนิวโรฟีลาเมนต์เฮฟวีเซนจากเลือด ยังไม่ได้รับการรับรองให้สามารถใช้ในทางคลินิก แต่จะใช้ในรูปแบบของการทดลองเป็นหลัก (research use only; RUO) แต่เนื่องจากการเจาะตรวจจากเลือดเป็นหัตถการที่ไม่รุกรานผู้ป่วยสามารถทำได้ง่ายไม่ต้องให้ผู้ป่วยนอนพักและไม่มีผลหรือภาวะแทรกซ้อน ซึ่งการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการนำเอาเลือดมาตรวจหาระดับพอสไฟนิวโรฟีลาเมนต์เฮฟวีเซนนั้นมีประโยชน์ในทางคลินิก จากการศึกษานี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อเปลี่ยนจุดตัดของผลบวกและผลลบจะให้ค่าความไวที่สูงขึ้นแต่ความจำเพาะลดลงแค่เพียงเล็กน้อย ผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้เช่นเดียวกันว่าระดับ

ของพอสไฟนิวโรฟีลาเมนต์เฮฟวีเซนจากเลือดน่าจะมีประโยชน์ที่นำมาใช้ในอนาคต¹⁴

สำหรับประเด็นการเลือกจุดตัดเพื่อใช้แปลผลนั้นขึ้นอยู่กับจุดประสงค์ของห้องปฏิบัติการที่ทำการวินิจฉัยโรค ตัวอย่างเช่นในกรณีที่ต้องการเพิ่มความไว การเลือกเอาจุดตัดที่มีค่าลดลง อย่างการศึกษานี้จะเห็นได้ว่าสามารถเพิ่มความไวได้มากกว่า 20% โดยที่ความจำเพาะไม่เปลี่ยนแปลง เช่นเดียวกับการศึกษาที่ตีพิมพ์เร็วๆ นี้ ที่เลือกจุดตัดระดับพอสไฟนิวโรฟีลาเมนต์เฮฟวีเซนอยู่ที่ 0.039 ng/ml จะมีความไวและความจำเพาะที่ 75%¹⁴ ซึ่งจะมีประโยชน์ในการที่นำมาใช้ในการตรวจคัดกรองผู้ป่วยได้ในขณะที่จุดประสงค์ของการเลือกจุดตัดที่สูงเช่นจากตัวอย่างของเอกสารแนบที่ 0.17 ng/ml หรือบางครั้งทางเอกสารแนบแนะนำให้ใช้จุดตัดที่ 0.29 ng/ml จะสามารถเพิ่มความจำเพาะของการตรวจได้ แต่ความไวอาจจะลดลงเหลือ 40% และ 30% ตามลำดับซึ่งจุดประสงค์ การเลือกจุดตัดที่สูงจะช่วยบอกความจำเพาะของการวินิจฉัยว่าเป็น ALS ค่อนข้างมากแตกต่างจากการเลือกตรวจคัดกรอง

อย่างไรก็ดีแม้ว่าจะมีความจำเพาะสูงมากเท่าไรก็ตาม การวินิจฉัย ALS มีอาจทำได้แค่เพียงเจาะเลือดหรือเจาะน้ำไขสันหลังเท่านั้น แต่จำเป็นต้องอาศัยประวัติทางคลินิก การตรวจร่างกาย และการตรวจไฟฟ้าวินิจฉัยร่วมไปกับการแยกสาเหตุอื่นออกไป ดังนั้นการเลือกจุดตัดที่สูงเพื่อเพิ่มความจำเพาะจึงอาจไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในการวินิจฉัยโรค ALS โดยมีได้ส่งตรวจอย่างอื่น ดังนั้นการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงการนำจุดตัดระดับพอสไฟนิวโรฟีลาเมนต์เฮฟวีเซนที่ต่ำลงเพื่อเพิ่มความไวของการวินิจฉัยโรค ALS ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการนำผู้ป่วยเข้าสู่กระบวนการตรวจต่อไป นอกจากนี้การตรวจจากเลือดไม่เป็นหัตถการที่รุกรานสามารถทำได้ง่ายตั้งแต่ในการตรวจผู้ป่วยที่คลินิกผู้ป่วยนอก

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ประกอบไปด้วยข้อที่ 1 กลุ่มควบคุมที่นำมาใช้เป็นกลุ่มคนปกติและ กลุ่มโรกระบบประสาทอื่นๆ ที่มีอายุน้อยกว่า ในทางปฏิบัติควรได้กลุ่มควบคุมที่เป็นโรคคล้าย ALS (ALS-mimic) มากกว่า เพื่อที่จะนำผลการทดลองมาใช้ ในการแยกผู้ป่วย ALS

ออกจากโรคที่คล้าย ALS แต่อย่างไรก็ดีเนื่องจากผู้ป่วยดังกล่าวหาได้ยากทำให้ต้องใช้กลุ่มควบคุมดังกล่าว ข้อ 2 การศึกษานี้ไม่ได้วัดระดับฟอสโฟเนโรฟิลาเมนต์เฮฟวีเซน ในน้ำไขสันหลังไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบกับระดับในเลือดได้ อย่างไรก็ตามก็มีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่แสดงให้เห็นถึงระดับความสัมพันธ์ของระดับฟอสโฟเนโรฟิลาเมนต์เฮฟวีเซน ในน้ำไขสันหลังเทียบกับระดับเลือดว่ามีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกันและน่าจะสามารรถใช้แทนกันได้¹⁰ ข้อที่ 3 การตรวจวัดระดับ ฟอสโฟเนโรฟิลาเมนต์เฮฟวีเซนของการศึกษานี้ใช้เทคนิค ELISA ซึ่งอาจจะไม่สามารถตรวจวัดระดับที่มีขนาดน้อยมากในเลือดได้ ซึ่งปัจจุบันสามารถทดแทนได้ด้วยการใช้เครื่องมือที่มีความสามารถในการวัดในระดับโมเลกุลเดี่ยว (Single molecular array; Simoa) อย่างไรก็ตามก็การศึกษาที่มีจุดแข็งที่เป็นการศึกษาเปรียบเทียบหาระดับฟอสโฟเนโรฟิลาเมนต์เฮฟวีเซน โดยเปรียบเทียบกับผู้ป่วยทางระบบประสาทหลายชนิดรวมไปถึงผู้ป่วยกลุ่มควบคุมเพื่อให้ได้ค่าจุดตัดที่แม่นยำและนำไปประยุกต์ทางคลินิกได้ต่อไป

สรุปผลงานวิจัย

ระดับระดับฟอสโฟเนโรฟิลาเมนต์เฮฟวีเซน จากเลือดมีประโยชน์ในการที่จะนำมาใช้เป็นการตรวจคัดกรองสำหรับแยกโรค ALS กับโรคระบบประสาทชนิดอื่นๆ ได้ ผลของการศึกษานี้สามารถนำไปใช้ประยุกต์ทางคลินิกได้ ในการตรวจหาผู้ป่วยที่สงสัยเป็น ALS เพื่อใช้ในการตรวจเพิ่มเติมต่อไป

References

1. Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nature reviews Neurology* 2013;9:617-28.
2. Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology* 2014;10:661-70.
3. Chio A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology* 2013;41:118-30.
4. Paganoni S, Macklin EA, Lee A, Murphy A, Chang J, Zipf A, et al. Diagnostic timelines and delays in diagnosing amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration* 2014;15:453-6.
5. Reijn TS, Abdo WF, Schelhaas HJ, Verbeek MM. CSF neurofilament protein analysis in the differential diagnosis of ALS. *Journal of Neurology* 2009;256:615-9.
6. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O. Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: a population-based study. *Archives of Neurology* 2000;57:109-13.
7. Al-Chalabi A, Chiò A, Merrill C, Oster G, Bornheimer R, Agnese W, et al. Clinical staging in amyotrophic lateral sclerosis: analysis of Edaravone Study 19. *Journal of neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2021;92:165-71.
8. Mullard A. ALS antisense drug falters in phase III. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20:883-5.
9. Feneberg E, Oeckl P, Steinacker P, Verde F, Barro C, Van Damme P, et al. Multicenter evaluation of neurofilaments in early symptom onset amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2018;90:e22-e30.
10. Li S, Ren Y, Zhu W, Yang F, Zhang X, Huang X. Phosphorylated neurofilament heavy chain levels in paired plasma and CSF of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2016;367:269-74.
11. Lu CH, Petzold A, Topping J, Allen K, Macdonald-Wallis C, Clarke J, et al. Plasma neurofilament heavy chain levels and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: insights from a longitudinal study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2015;86:565-73.
12. Oeckl P, Jardel C, Salachas F, Lamari F, Andersen PM, Bowser R, et al. Multicenter validation of CSF neurofilaments as diagnostic biomarkers for ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration* 2016;17:404-13.
13. Xu Z, Henderson RD, David M, McCombe PA. Neurofilaments as biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0164625.
14. Zecca C, Dell'Abate MT, Pasculli G, Capozzo R, Barone R, Arima S, et al. Role of plasma phosphorylated neurofilament heavy chain (pNfH) in amyotrophic lateral sclerosis. *J Cell Mol Med* 2022;26:3608-15.

Introduction

To describe the feasibility, safety, and seizure outcome of a patient with temporal plus epilepsy who underwent tailored resection guided by SEEG.

Chief complaint

The patient had a history of repetitive generalized tonic 1-2 years prior to admission

Present medical history

A twenty-five-year-old man got a bachelor's degree in engineering. He works with his mother selling traditional Thai food at his home town. Seizure onset was at the age of 9. At the time, seizures began with a whole-body stiffening, predominately at night. The patient noticed that sometimes he had a dizzy sensation before an episode. Seizures recurred three times before being treated by a doctor. In 2016 he was referred to the epilepsy clinic at the Neurological Institute of Thailand from another hospital due to medically intractable epilepsy. Later on, the epileptologist adjusted many antiepileptic drugs, including carbamazepine 1200 mg/day, topiramate 425 mg/day, levetiracetam 2250 mg/day, phenytoin 225 mg/day, he still had a generalized tonic seizure once a week.

Past medical history

- he denied underlying diseases
- no history of head trauma
- no history of illicit drugs
- no allergy
- no febrile convulsion

Physical examination

Vital sign: BT 36.0°C, BP supine 123/83 mmHg, standing for 3 minute 120/79 mmHg, PR 64 bpm, body weight 50 kg, height 160 cm. The physical examination and detail neurological examination was unremarkable.

A Case Report and Literature Review of Temporal Lobe Resection Failure Associated with Temporal Plus Epilepsy

Tipakorn Tumnark

Tipakorn Tumnark

Division of Neurology, Neurological Institute of Thailand
Department of Medical Services, Ministry of Public Health,
Bangkok, Thailand

**Corresponding author:
Tipakorn Tumnark**

Division of Neurology, Neurological Institute of Thailand
312 Rajavithi Road, Thung Phaya Thai, Ratchathewi,
Bangkok, Thailand 10400
Tel: 66-2306-9899 Fax: 66-2354-7085
E-mail: tipakorn@gmail.com

Discussion

The first long-term VEEEG discovered his semiology consisted of complex motor seizures followed by the left head versive, then generalized tonic-clonic seizure. The EEG seizure was arising from the right frontotemporal area (FT10). Unfortunately, at first VEEEG monitoring he did not notice the vertiginous aura. His 3-tesla epilepsy protocol MRI brain was unremarkable studies, later on, the patient underwent interictal SPECT and ictal SPECT, the ictal SPECT at (10 seconds after habitual seizure) pointed to bifrontal. Due to inconclusive presurgical evaluation, the patient underwent the FDG-PET in Feb, 2017. The interictal FDG-PET revealed a large area of likely epileptogenic foci involving the right lateral anterior and mesial temporal lobe and the right inferior lateral region of the right frontal lobe. After gathering information from the PMC discussions, the patient underwent right anterior temporal lobectomy in March 2017.¹ The surgical specimens obtained from patients were consisted of hippocampus's parts with numerous red neurons in CA3, compatible with right mesial temporal sclerosis.² He became seizure-free for two months after surgery.¹

In June, 2017, his seizure recurred again with the same semiology, and especially he still had the vertiginous sensation before he had a seizure. He underwent second long-term video monitoring using more compact electrodes (Goldman Montage) in 2018. His seizure was still arising from the right frontotemporal area (FC6>T10). In August, 2019, he underwent an SEEG implant under robotic-assisted. The stereo electroencephalography (SEEG) planning was based on anatomo-electrical and imaging correlations as a scheme.³

The invasive monitoring showed interictal and ictal activity arose consistently from the right

posterior superior temporal sulcus, followed by rapid synchronization over the right frontal operculum and right frontal region within 20-50 ms.

The 50 Hz high-frequency cortical stimulated right posterior superior temporal sulcus contacts induced the typical aura using an electrical current at 1-2 mA and typical seizure at electrical current 3-4 mA.⁴

Finally, the patient underwent the right posterior superior temporal tailored resection. Post-operatively patient became seizure-free but experienced left homonymous hemianopia. At 30 months follow up, the patient is still seizure-free after reduced two antiepileptic drugs. The second surgery operation's pathology showed Type IIb focal cortical dysplasia.⁵

Conclusion

The present case illustrates that temporal plus epilepsy may mimic features of temporal lobe epilepsy.^{6, 7} In our case, at first long-term VEEEG monitoring, the patient did not mention his aura, which is crucial for localization of the epileptogenic zone.⁸ After the first surgical operation, the patient remained only focal impaired awareness motor seizure.⁹ Therefore, he could easily recognize the vertiginous aura before his typical seizures. The second-long term video monitor did in 2017, we integrated the further non-invasive study, including Morphometric MRI analysis (MAP18)^{10, 11}, Source Analysis of Interictal Spikes (BESA)¹² and ictal arterial spine labeling for delineated actual epileptogenic lesions. The second presurgical evaluation focused on anatomy-electro-clinical correlations including temporo-parieto-occipital junction, insular, orbital frontal, anterior cingulate, and the residual part of the temporal lobe.^{3, 7} Finally, we form the hypothesis and suggest the patient underwent invasive monitoring.^{13, 14} Finally, the epileptogenic zone actually extended to the residual part of the right

temporal lobe.¹⁵ According to the previous study, temporal plus epilepsy is a significant cause of temporal lobe surgery failures⁷, and there was no definite maker for observing patients.^{16, 17} A distinguishable form of focal temporal epilepsy

should not be offered standard ATL like our case^{7, 15}, anterior temporal lobectomy alone could not control seizures.¹⁵ The more extensive resection of temporal guided by SEEG provides a greater chance of post-operative seizure freedom.¹⁴

SEEG depth electrode insertion, Right Hemisphere

Possible epileptogenic zones
Right supramarginal gyrus ?

Target		Electrodes	
1	Anterior Cingulate	AC	15
2	Hippocampus	HIP	12
3	Inferior anterior supramarginal	IAS	10
4	Inferior posterior supramarginal	IPS	8
5	Orbitofrontal area	OF	15
6	Posterior Cingulate	PC	15
7	Posterior insula	PI	18
8	Superior anterior supramarginal	SAS	10
9	Superior posterior supramarginal	SPS	12
10	Anterior insula	AI	18

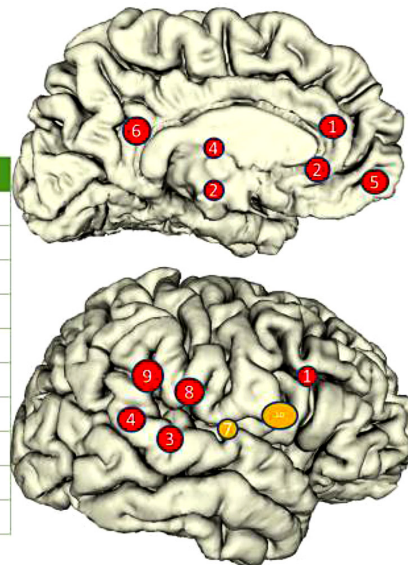


Figure 1 The picture shows The Stereo electroencephalography (SEEG) planning based on anatomoelectrical and imaging correlations

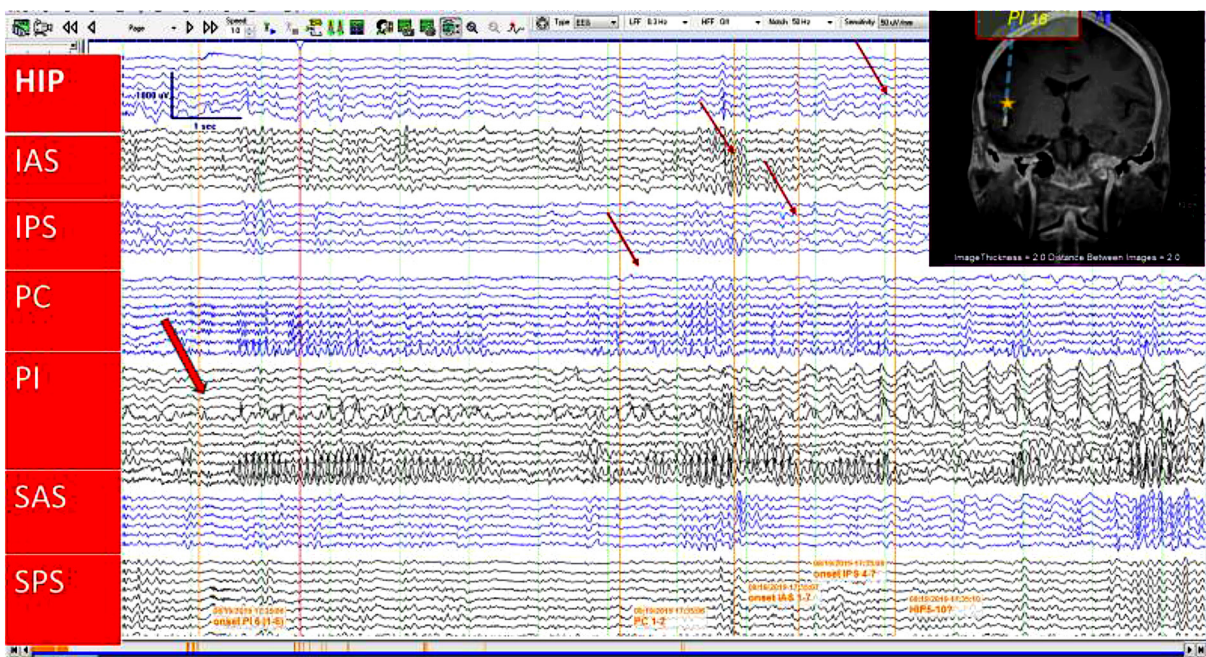


Figure 2 The picture shows that ictal activity arose consistently from the right posterior superior temporal sulcus, followed by rapid synchronization over the right frontal and right frontal regions within 20–50 ms.

High frequency (50 Hz), pulse width 1,000 ms, duration 8 ms					
Locations	Intensity (mA)	Clinical			
PI	1-2	3	Vertiginous aura		
	2-3	2	Vertiginous aura (more)		
	3-4	3	Vertiginous aura		
	4-5	3	Vertiginous aura		
IAS	2-3	1	Vertiginous aura (more)		
	3-4	1	Vertiginous aura		
PC	2-3	1	Vertiginous aura	Left head turning	Tonic left arm and leg
	3-4	1		Left head turning	Tonic left arm
	4-5	1		Left head turning	
	5-6	1.5	Vertiginous aura	Left head turning	
PC	9-10	1			Tonic left ring and little fingers
	10-11	1			Tonic left little finger
PI	5-6	1			Electrical shocked left thumb and index fingers
	12-13	1			Clonic left hand
	13-14	1			Clonic left arm
	14-15	1			Clonic left arm

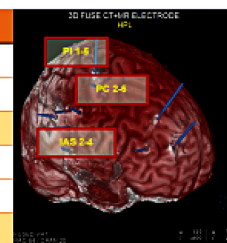


Figure 3 The picture shows That high-frequency cortical stimulated right posterior superior temporal sulcus contacts induced the typical aura using an electrical current at 1-2 mA and a typical seizure at 3-4 mA.

References

- Fong JS, Jehi L, Najm I, Prayson RA, Busch R, Bingaman W. Seizure outcome and its predictors after temporal lobe epilepsy surgery in patients with normal MRI. *Epilepsia* 2011;52:1393-401.
- Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013;54:1315-29.
- Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, Bourdillon P, Catenoix H, Chassoux F, et al. French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiol Clin* 2018; 48:5-13.
- Cuello Oderiz C, von Ellenrieder N, Dubeau F, Eisenberg A, Gotman J, Hall J, et al. Association of cortical stimulation-induced seizure with surgical outcome in patients with focal drug-resistant epilepsy. *JAMA Neurol* 2019;76:1070-8.
- Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 2011;52:158-74.
- Nowak A, Bala A. Occult focal cortical dysplasia may predict poor outcome of surgery for drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS One* 2021;16:e0257678.
- Barba C, Rheims S, Minotti L, Guenet M, Hoffmann D, Chabardes S, et al. Temporal plus epilepsy is a major determinant of temporal lobe surgery failures. *Brain* 2016;139(Pt 2):444-51.
- Foldvary-Schaefer N, Unnwongse K. Localizing and lateralizing features of auras and seizures. *Epilepsy Behav* 2011;20:160-6.
- Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58:531-42.
- Wagner J, Weber B, Urbach H, Elger CE, Huppertz HJ. Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II. *Brain* 2011;134(Pt 10):2844-54.
- Wang ZI, Jones SE, Jaisani Z, Najm IM, Prayson RA, Burgess RC, et al. Voxel-based morphometric magnetic resonance imaging (MRI) postprocessing in MRI-negative epilepsies. *Ann Neurol* 2015;77:1060-75.
- Scherg M, Bast T, Berg P. Multiple source analysis of interictal spikes: goals, requirements, and clinical value. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1999;16:214-24.

13. Jayakar P, Gotman J, Harvey AS, Palmini A, Tassi L, Schomer D, et al. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: Indications, modalities, and techniques. *Epilepsia* 2016;57:1735-47.
14. Jobst BC, Bartolomei F, Diehl B, Frauscher B, Kahane P, Minotti L, et al. Intracranial EEG in the 21st Century. *Epilepsy Curr* 2020;20:180-8.
15. Li LM, Cendes F, Andermann F, Watson C, Fish DR, Cook MJ, et al. Surgical outcome in patients with epilepsy and dual pathology. *Brain* 1999;122(Pt 5):799-805.
16. Uijl SG, Leijten FS, Arends JB, Parra J, van Huffelen AC, Moons KG. Prognosis after temporal lobe epilepsy surgery: the value of combining predictors. *Epilepsia* 2008;49:1317-23.
17. Wieshmann UC, Larkin D, Varma T, Eldridge P. Predictors of outcome after temporal lobectomy for refractory temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2008; 118:306-12.

บทคัดย่อ
การประชุมวิชาการประจำปี 2565 ครั้งที่ 11
สมาคมโรคสมองเสื่อมแห่งประเทศไทย
วันที่ 17-19 กุมภาพันธ์ 2565
รูปแบบประชุม Virtual Meeting

Early-Onset Dementia: Causes Compared to Late-Onset Dementia

Korarat Sakulvanich, Pirada Witoonpanich

Neurology Division, Department of Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Objectives: To compare characteristics and causes of early-onset dementia (EOD) and late-onset dementia (LOD) and to explore predictors of EOD and LOD.

Materials and Methods: A retrospective case-control study included dementia patients with MOCA score ≤ 25 or MMSE score ≤ 22 . Baseline characteristics and causes of dementia were collected. Student t-test or Mann-Whitney, and Chi-square or Fisher's exact tests were used to compare the data. Uni- and multivariate logistic regression were used to explore the predictive factors.

Results: Twenty-hundred twenty-six patients were included (148 in each group). The percentage of treatable causes in EOD was significantly higher than LOD (14.86% & 6.8%, respectively). Regarding non-treatable causes, mixed dementia was significantly lower in EOD (9.46%) than LOD (26.35%). There was a significant difference in presenting symptoms between EOD and LOD. Most of the LOD patients presented with memory problem (96%) while 18% of EOD patients presented with non-memory domain. Baseline characteristics showed that male gender, smoking, alcohol drinking, bachelor's degree or higher, family history of dementia was significantly higher in EOD compared with LOD. On the other hand, EOD group had significantly lower rate of hypertension (HT), dyslipidemia, diabetes and chronic kidney disease (CKD) than LOD group. However, in multivariate analysis, only smoking, family history, HT and CKD remained significantly different between the two groups.

Conclusions: Treatable causes of dementia was not uncommon and should be considered especially in EOD. Controlling risk factors (smoking, HT and CKD) may delay the development of both EOD and LOD.

Keywords: Dementia, Early onset, Late onset, Cause, Neurogenerative

Vascular Risk Factors for Vascular Dementia Compared with Alzheimer's Disease

Prasama Vasigachart, Pirada Witoonpanich

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Background and Objective: Evidence of an association between vascular risk factors and vascular dementia (VaD) and those of Alzheimer's disease (AD) are still inconsistent. Dyslipidemia was not previously included as a risk factor for any dementia in the Lancet model. This study aims to assess the vascular risk factors include hypertension, dyslipidemia, diabetes, and smoking in patients with VaD compared to AD.

Materials and Methods: The design was a retrospective cross-sectional analysis on patients who were diagnosed with AD and VaD conducted at Ramathibodi Hospital from January 2011 to December 2021. Multivariate analysis with multi-level mixed-effects logistic regression was used to determine independent vascular risk factors associated with the type of dementia.

Results: A total of 220 patients consisting of 110 patients with AD and 110 patients with VaD met the inclusion criteria. Hypertension and dyslipidemia were significantly higher in VaD compared to AD (OR = 3.2 [1.5-6.9]; P value=0.002, and OR 2.4 [1.2-4.8]; P value=0.012, respectively). However, smoking and diabetes tended to have more association with VaD than AD but no statistical significant.

Conclusion: Hypertension and dyslipidemia were significant risk factors associated with VaD compared with AD. In the present that has no curative treatment available for patients with dementia. This study found the importance of dyslipidemia that should not be overlooked. Controlling lipid level and hypertension may lower the risk of dementia especially VaD.

Cognitive Performance Improvement after CPAP Treatment in Obstructive Sleep Apnea Patients

Pecharut Tungwacharapong¹, Sorawich Kuendee¹, Chawanont Pimolsri²,

Wattanachai Chotinaiwattarakul^{1,2}, Chatchawan Rattanabannakit¹

¹Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

²Siriraj Sleep Center, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Objectives: We aimed to study any subjective and objective cognitive improvement after continuous positive airway pressure (CPAP) treatment in patients with obstructive sleep apnea (OSA).

Material and Methods: A pilot, prospective cohort of OSA patients, was conducted. Baseline demographic data and cognitive scores at baseline and follow-up after CPAP treatment were collected. Cognition was assessed by the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Color Trails Test (CTT). The Memory index score (MIS) was also calculated from the MoCA. All patients had to have cognitive impairment at baseline, which was defined by MoCA <25, or CTT-time part 1 (CTT1) or 2 (CTT2) score below 16th percentile. Patients with severe dementia were excluded. The subjective cognitive complaint was assessed using the Cognitive Change Index (CCI).

Results: Among 30 patients with an age of 62.5 years (IQR 55-68), 53.3% are female. All patients underwent polysomnography and were classified as having severe OSA. The median follow-up duration after CPAP treatment was 12 months (IQR 11-14). The baseline median score of MoCA was 23 (IQR 20.5-24). After CPAP treatment, there was a significant improvement in MoCA score to a median score of 24 (IQR 21-26) ($p=0.048$). The median of MIS before and after CPAP treatment was improved significantly ($p=0.002$) from 8.5 (IQR 6-10) to 12 (IQR 9-13). However, the CTT1, CTT2, CCI, and Thai-Geriatric Depression Scale did not differ significantly in comparison to the baseline.

Conclusion: Thai patients with severe OSA who had concomitant cognitive difficulties could have a cognitive benefit after CPAP treatment. A larger investigation is required to illustrate the magnitude and prognosis of CPAP treatment related to cognition in OSA patients.

Factors Associated with Caregivers' Distress of Patients with Dementia Receiving Activity-based Services at Dementia Day Center

Phenphichcha Chuchuen¹, Itthipol Tawankanjanachot^{1,2}, Chanita Tiyapanit¹, Jirakorn Kuntubtim¹, Eamwika klaewkla¹, Alissara Taithong¹, Sittisak Nualsri¹, Chavit Tunvirachaisakul^{1,2}

¹Dementia Day Center, Department of Psychiatry, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand.

²Cognitive Impairment and Dementia Research Unit, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

Abstract

Objective: To study the factors associated with caregivers' distress among service users of Dementia Day Center at King Chulalongkorn Memorial Hospital (DDC).

Method: Clinical information from patients with dementia and their caregivers was collected during initiation and using the clinical service of DDC. Only patients who utilized the service for at least three months were included. On the patient's features, cognition was measured by the TMSE; BPSD was examined by the NPI-Q; gait and balance were assessed by Berg Balance Scale; and activity of daily living was evaluated by ADFACS. On caregivers' distress, stress and burden were assessed by SPST-20 and ZBI, respectively. Data were modelled with PLS-SEM, using patient's profile and clinical features, caregiver distress, and duration of intervention as investigating latent variables.

Results: During the past 3 years of operation, 31 patients with dementia met the criteria for analysis. The average age was 79.7±9.02 years and 26 (83.9%) subjects were female. Treatment duration was varied between 3 to 44 months (median 15 months, IQR 6 and 29 months). PLS-SEM shows that caregivers' distress was largely explained by patients' features (p-value <0.001) than the duration of receiving services at DDC (p-value 0.100). Cognition, BPSD, balance and gait problems, basic and instrumental ADL, and being male were associated with increased caregiver distress (p-value <0.01). Treatment duration at DDC was associated with decreasing caregiver distress, but not statistically significant.

Conclusion: The patient's clinical characteristics and male gender were significantly related to the caregiver's distress. Treatment duration in DDC was negatively, but not statistically related to caregivers' distress. However, a small sample size and variation in treatment duration might limit the statistical power of the current observational study.

Abbreviations: TMSE – the Thai Mental State Examination; NPI-Q – Neuropsychiatric Inventory Questionnaire; ADFACS – Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale, SPST-20 – Suanprung Stress Test-20, ZBI- Zarit Burden Interview, PLS-SEM -- Partial Least Squares Structural Equation Modelling

The Effect of COVID-19 Pandemic on Self-Perceived Change of Caregiver's Burden in Providing Care for People with Dementia

Apichaya Wongmek¹, Weerasak Muangpaisan², Harisd Phannarus²,

Titima Wongviriyawong¹, Sutisa Pitiyarn³, Pitiporn Siritipakorn³

¹Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

²Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

³Department of Nursing, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Objectives: To evaluate caregiver burden and perceived change among caregivers (CG) of people with dementia (PwD) during the COVID-19 pandemic and its related factors.

Methods: This study was a cross-sectional, electronic questionnaire-based survey among the primary CG of PwD. Demographic data of CG and PwD, caregiver burden (Zarit Burden Interview; ZBI-12), depression (Patient Health Questionnaire; PHQ-9), functional independence (Barthel's index), and neuropsychiatric features (NPI-Q) were interviewed. In addition, the perceived change of PwD's function and NPI-Q between the period before the COVID-19 and during the COVID-19 pandemic were interviewed. Daily life, impact on medical service, COVID vaccination, and worry about the COVID situation were also interviewed.

Results: 135 primary CGs were enrolled at the Geriatric clinic, Siriraj Hospital, and online media. Most CGs reported increasing in a perceived change of CG burden and depression. The younger age, women, higher educational level of CGs, a conflict between PwD and CG, and functional deterioration of PwD were associated with CG burden ($p < 0.05$). Comparing between the period before and during the COVID-19 pandemic, there was a worsening of NPI-Q score ($p < 0.001$) and level of dependence of the PwD ($p < 0.001$). The multivariate analyses indicated the ZBI-12 scores were significantly associated with depression ($p < 0.001$) and the neuropsychiatric symptoms (NPI-Q) during the COVID-19 pandemic ($p = 0.022$). There was no significant association between CG burden and the worry of COVID-19 issues.

Conclusions: This study demonstrates the worsening mental health in CG and functional deterioration in PwD during the COVID-19 pandemic. Lack of emotional support, coping skills, and family relationships may contribute to the CG burden.

Keywords: Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Caregiver burden, Caregiver distress, Depression, dementia

Correlation of Activity Tracking Data and Wandering Symptom of Patients with Dementia at King Chulalongkorn Memorial Hospital

Sirinart Chaisupat¹, Surapa Thiemjarus², Tanyares Sathaporn³, Goontara Sangon³,
Isara Durongkadej³, Pakpum Somboon⁴, Setha Pan-ngum⁵, Peerapon Vateekul⁵,
Chavit Tunvirachaisakul^{1,3}

¹Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

²Health Innovation and Information Assistive Technology and Medical Devices Research Center, National Science and Technology Development Agency

³Cognitive Impairment and Dementia Research Unit, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University.

⁴Biomedical Engineering Program, Faculty of Engineering, Chulalongkorn University

⁵Department of Computer Engineering, Faculty of Engineering, Chulalongkorn University

Abstract

Objectives: To examine the correlation of information from an activity tracking device and questionnaire on wandering behavior of patients with dementia at home.

Methods: Concurrent data collection on the activity tracking device and wandering questionnaire (the Revised Algate Wandering Scale; RAWs) were obtained from ten dyads of patients with dementia and their caregivers. The eligible outpatient with clinically diagnosed dementia must be able to stand up from a sitting position, sit down on a chair as well as walk daily. The RAWs is a caregiver-rating questionnaire recording five wandering behavior aspects: persistent walking, spatial disorientation, eloping behavior, routinized walking, and mealtime Impulsivity. The study was conducted in patients' residence for four consecutive weeks. Weekly data from the activity tracking device were processed and correlated with the information from the RAWs.

Results: Between August 2021 and January 2022, the researchers had recruited ten dyads. A significant correlation was identified between the daytime walking proportion and movement score obtained from the activity monitoring device and the RAWs score. The walking proportion was associated with overall RAWs score ($r=0.591$), repetitive walking ($r=0.615$), eloping behavior ($r=0.582$), and persistent walking ($r=0.500$). In addition, the average weekly daytime movement was related to eloping behavior ($r=0.423$).

Conclusions: The current study shows the significant correlation of information from an activity tracking device and questionnaire on wandering behavior of patients with dementia. Although, a small sample size was a major limitation. The activity monitoring device could add objective information to clinical assessment, especially in wandering evaluation.



พิมพ์ที่ : ทอจ.โรงพิมพ์คลังงานศึกษา 232/199 ถ.ศรีจันทร์ ต.ในเมือง อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40000
Tel. 043-466444, 081-7174207 Fax. 043-466863 E-mail : klungpress@hotmail.com 2565