

บทนำ

Status epilepticus (SE) หรือภาวะชักต่อเนื่อง เป็นภาวะฉุกเฉินหนึ่งของโรคระบบประสาท มีอัตราการเสียชีวิตค่อนข้างสูง ปัจจัยหลักหนึ่งในหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิต คือ การควบคุมอาการชักต่อเนื่องไม่ได้จนเกิดเป็นภาวะ refractory SE (RSE) และ super RSE (SRSE) คือ มีภาวะชักต่อเนื่องนานมากกว่า 1 ชั่วโมงและนานมากกว่า 24 ชั่วโมงตามลำดับ¹ ปัญหาหลักของการควบคุมภาวะชักต่อเนื่องไม่ได้ คือ การวินิจฉัยที่ล่าช้า ดังจะเห็นได้จากการชักต่อเนื่องแบบ non-convulsive SE ที่แพทย์ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ ส่งผลให้เกิดการล่าช้าในการรักษา และทำให้ควบคุมอาการชักต่อเนื่องไม่ได้ ผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตสูงมาก นอกจากนี้ การเริ่มให้การรักษาล่าช้า เนื่องจากไม่ได้มีการให้ยา benzodiazepine หลังจากที่เริ่มมีอาการชักนานกว่า 5 นาทีของการชักแบบ generalized convulsive SE (GCSE) ซึ่งการรักษาอาการชักต่อเนื่องนั้นต้องเริ่มให้การรักษาดังแต่ที่เกิดอาการชัก เช่น ที่บ้าน หรือที่ทำงาน ไม่ใช่เริ่มรักษาที่ห้องฉุกเฉินของโรงพยาบาล

การรักษาภาวะชักต่อเนื่องนั้น ถือว่าเป็นการรักษาที่เป็น time sensitive คือ ระยะเวลาที่เริ่มให้การรักษานั้นต้องรวดเร็วและมีผลต่อการพยากรณ์โรค² ซึ่งมีลักษณะเหมือนการรักษาโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ที่ต้องให้การรักษาให้เร็วที่สุด ผลการรักษาก็จะดี ภาวะแทรกซ้อนก็ต่ำ การรักษาโรคหลอดเลือดสมองนั้นมีระบบ stroke fast track (ทางด่วนโรคหลอดเลือดสมอง) และมีการรณรงค์ใช้คำว่า Time is Brain ซึ่งผมมีความเห็นว่าภาวะชักต่อเนื่องก็ควรมีระบบ status epilepticus fast track (ทางด่วนภาวะชักต่อเนื่อง) และควรมีการรณรงค์ใช้คำว่า Time is Brain เช่นเดียวกับโรคหลอดเลือดสมอง เนื่องจากช่วงระยะเวลาที่ส่งผลต่อผลลัพธ์การรักษา หรือ golden period นั้นสั้นกว่าโรคหลอดเลือดสมองอีก เพราะในโรคหลอดเลือดสมอง คือ 270 นาทีสำหรับการให้การรักษาด้วยยา thrombolytic agent ส่วนภาวะชักต่อเนื่อง ถ้าเป็นการชักแบบ CSE นั้น ค่า T2 คือ ระยะเวลาที่ต้องหยุดชักให้ได้ เพียงแค่ 30 นาทีเท่านั้น ดังนั้น

Status Epilepticus: Time is Brain

สมศักดิ์ เกียมเก่า

สมศักดิ์ เกียมเก่า

อนุสาขาศัลยกรรมประสาท ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ศูนย์วิจัยโรคสมองไขสันหลังและการแพทย์ประสาท ภาควิชาอายุรศาสตร์

ผู้รับผิดชอบบทความ:

สมศักดิ์ เกียมเก่า

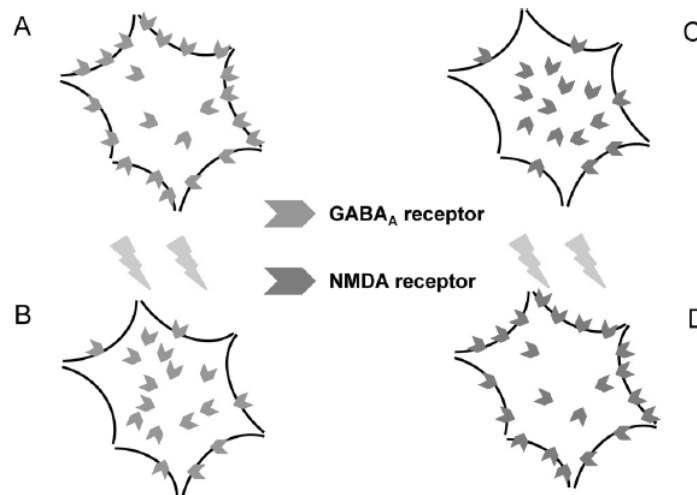
อนุสาขาศัลยกรรมประสาท ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ศูนย์วิจัยโรคสมองไขสันหลังและการแพทย์ประสาท ภาควิชาอายุรศาสตร์

การรักษาภาวะชักต่อเนื่องนั้น อาจต้องพัฒนาเป็นระบบ ultra- fast track³

ทำไมจึงต้องพัฒนาระบบ status epilepticus fast track

จากการกำหนดค่า T 1 (time to treatment) และ T 2 (time to control) ของ ILAE สำหรับผู้ป่วย CSE คือนาทีที่ 5 และ 30 ตามลำดับนั้น เพราะระยะเวลาชักยาวนานที่ผ่านไปจะเกิดการเปลี่ยนแปลงในระดับ cell คือ GABA receptor ในช่วงแรกของการชักจะอยู่ที่ผิวของเซลล์มาก ดังรูป A และ NMDA receptor จะอยู่

ภายในเซลล์มากกว่าที่ผิวเซลล์ ดังรูป C มีผลให้ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่ม benzodiazepine และยากันชักที่เป็น first line ได้ แต่ถ้าวะยะเวลาการชักที่ยาวนานมากขึ้น GABA receptor จะเคลื่อนย้ายเข้าไปในเซลล์มากขึ้น ดังรูป B เช่นเดียวกับ NMDA receptor ก็จะเคลื่อนย้ายจากภายในเซลล์มาที่ผิวเซลล์มากขึ้น ดังรูป D ส่งผลให้การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่ม benzodiazepine และยากันชัก first line ได้ผลไม่ดี ก็จะส่งเสริมให้เกิดภาวะชักต่อเนื่องที่ยาวนานมากขึ้น ส่งผลเสียต่อสมองและระบบอื่นๆ ของร่างกายมากยิ่งขึ้น²



รูปที่ 1 แสดงการกระจายตัวของ GABA receptor และ NMDA receptor ในภาวะชักต่อเนื่องที่ควบคุมภาวะชักได้ และควบคุมภาวะชักไม่ได้

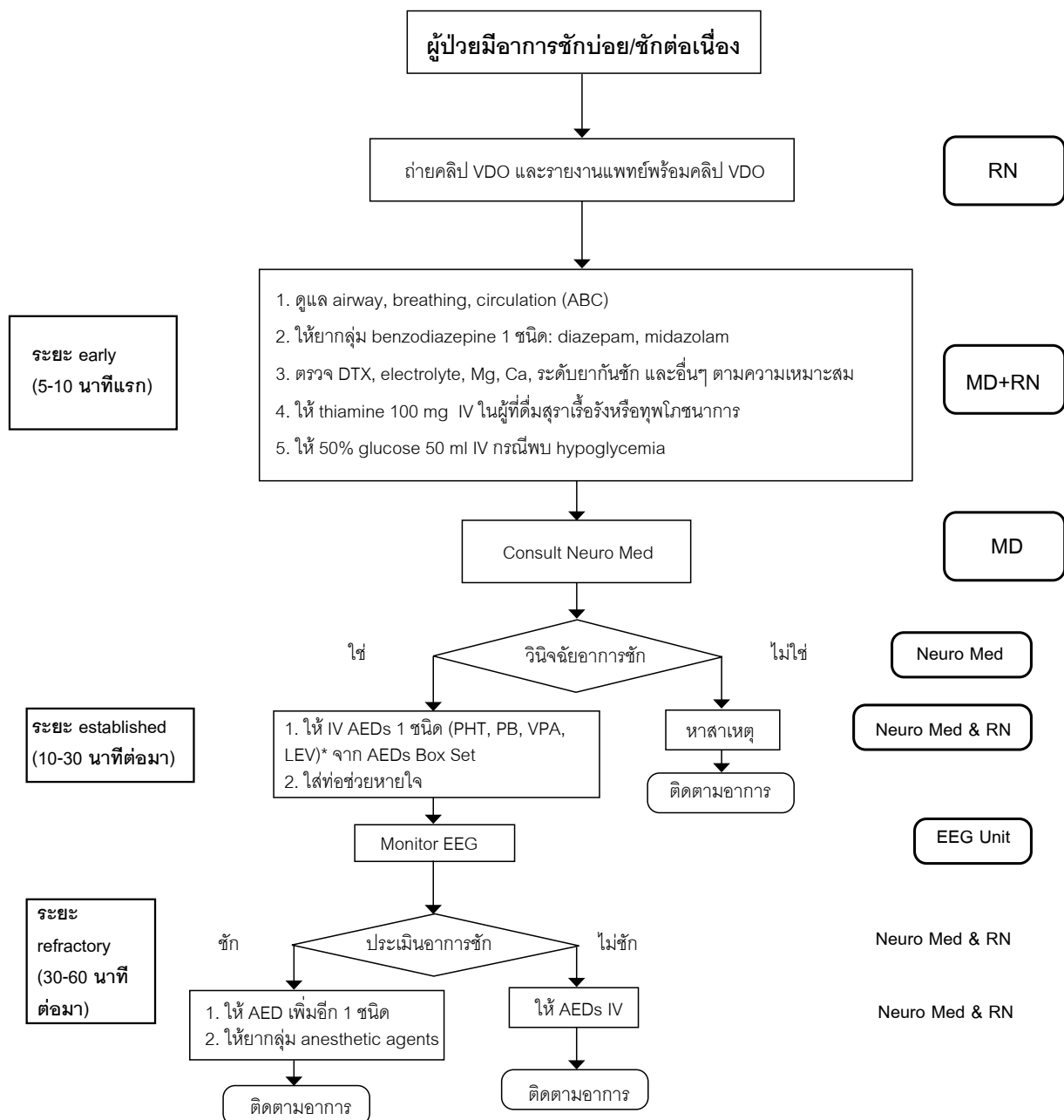
ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการจนได้รับการวินิจฉัย (time to diagnosis) และระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัยจนเริ่มได้รับการรักษา (time to treatment) ถ้าวะยะเวลานั้นก็ทำให้การรักษาได้ผลดี โดยใช้หลักการเหมือนโรค stroke คือ Time is Brain^{1,2} เพราะยิ่งให้การวินิจฉัยล่าช้า ก็ย่อมส่งผลให้การรักษาล่าช้าออกไป เกิดภาวะ SE คือต้องการรักษา ทั้งยากลุ่ม benzodiazepine (BZP) และยากันชักที่เป็น first line จากการศึกษาของกลุ่มวิจัยโรคลมชักแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น³ ได้พัฒนาระบบบริการ status epilepticus fast track พบว่าการวินิจฉัยและให้การรักษาอย่างรวดเร็วสามารถควบคุมอาการชักได้

อย่างรวดเร็ว และอัตราการเสียชีวิตลดลงอย่างชัดเจน ดังตารางที่ 1 ดังนั้นการรักษาภาวะชักต่อเนื่องต้องให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องอย่างรวดเร็ว และเริ่มให้การรักษาทันที ดังนั้นในทุกหอผู้ป่วยหรือที่บ้านของผู้ป่วยที่มีอาการชักบ่อยครั้ง ควรมียากลุ่ม benzodiazepine พร้อมใช้ที่บ้าน ส่วนหอผู้ป่วยควรมียากลุ่ม benzodiazepine และยากันชักชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำพร้อมใช้เช่นเดียวกัน ดังแนวทางการวินิจฉัยและให้การรักษาของกลุ่มวิจัยโรคลมชักแบบบูรณาการได้ออกแบบระบบไว้ดังแผนภูมิที่ 1 และภาพที่ 2 แสดงกล่องยากันชักชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ

ตารางที่ 1 ผลการรักษาผู้ป่วย status epilepticus ก่อนและหลังมีระบบ status epilepticus fast track³

Outcomes	Before n=35	After n=36	P
Time to diagnosis, min	1 (1-45)	1 (1-1)	.013
Time to treatment, min	30 (20-60)	3.5 (2.5-7)	<.001
Seizure control			.009
Controlled	23 (65.7)	34 (94.4)	
Uncontrolled	12 (34.3)	2 (5.6)	
Mortality rate	3 (8.6)	0	.115

Note. Data presented as number (%) or median (first to third interquartile range).



แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวทางการรักษาผู้ป่วยภาวะชักต่อเนื่อง³

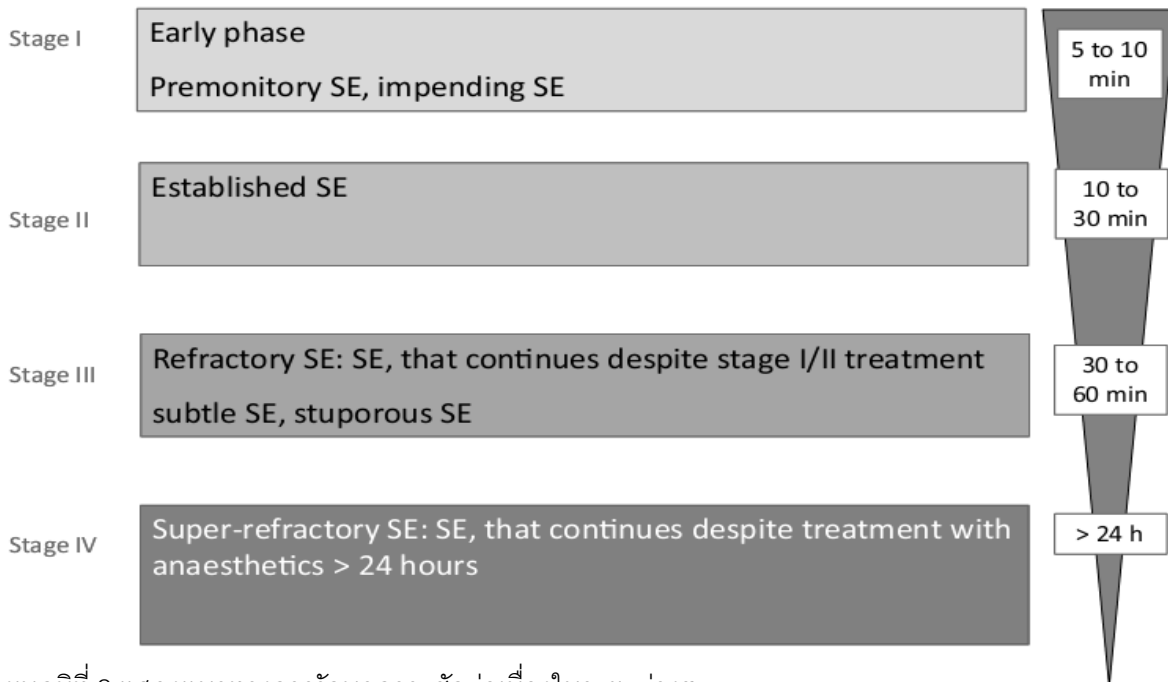


รูปที่ 2 แสดงกล่องยากันชักชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำพร้อมวิธีใช้

จากการพัฒนาระบบการรักษา status epilepticus fast track สามารถลดระยะเวลา time to treatment ลงไปได้เป็นระยะเวลาถึง 26 นาที⁷ ส่งผลให้การรักษาผู้ป่วยได้ผลดีขึ้นอย่างมาก

การรักษาด้วยยากันชัก first line เร็วขึ้นในกรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา benzodiazepine โดยไม่ต้องรอการให้ยา benzodiazepine ครั้งที่ 2 หรือการให้ยาที่เป็น polytherapy^{4,5} เช่น ketamine กับ valproate, ketamine กับ brivaracetam หรือ clonazepam กับ levetiracetam ก็อาจเป็นอีกแนวทางหนึ่งที่น่าจะช่วยให้ความคุมภาวะชักต่อเนื่องได้ดีและเร็วขึ้น ตลอดจนการให้ targeting extrasynaptic GABA receptor ได้แก่ allopregnanolone ก็อาจช่วยให้ความคุมอาการชักได้ดีและเร็วขึ้น⁶⁻⁸

จากแนวทางการรักษาภาวะชักต่อเนื่องในระยะที่ 1-4 ดังแผนภูมิที่ 2 อัตราการเสียชีวิตก็จะสูงขึ้น การรักษาที่ดีควรควบคุมอาการชักให้ได้ตั้งแต่ระยะที่ 1 หรือ 2 ไม่ควรให้ผู้ป่วยมีอาการชักนานมากกว่า 60 นาที เป็น refractory SE ถ้ายิ่งนานมากกว่า 24 ชั่วโมง เป็น super refractory SE โอกาสการเสียชีวิตก็ยิ่งสูงขึ้น



แผนภูมิที่ 2 แสดงแนวทางการรักษาภาวะชักต่อเนื่องในระยะต่างๆ

ดังนั้นการรักษาภาวะชักต่อเนื่องที่ดี ต้องเริ่มจากการวินิจฉัยที่ถูกต้อง รวดเร็ว รีบให้การรักษาด้วยยากกลุ่ม benzodiazepine และยากันชัก first line เพื่อสามารถควบคุมอาการชักได้ภายในระยะเวลา T 2 ดังนั้นจึงต้องมีแนวทางการรักษาอย่างชัดเจน มีความพร้อมของยากกลุ่ม benzodiazepine ชนิดฉีด และยากันชักชนิดฉีดเข้า

หลอดเลือดดำ เพื่อให้การรักษาได้ทันทีเมื่อวินิจฉัยภาวะชักต่อเนื่อง เพื่อให้การรักษาภาวะชักต่อเนื่องเป็นไปด้วยความมีประสิทธิภาพสูง จึงจำเป็นต้องพัฒนาระบบ status epilepticus fast track และรณรงค์ Time is Brain⁹ เช่นเดียวกับการรักษาผู้ป่วย stroke fast track

เอกสารอ้างอิง

1. Fernández IS , Goodkin HP , Scott RC. Pathophysiology of convulsive status epilepticus. *Seizure* 2019;68:16-21.
2. Naylor DE, Liu H, Niquet J, Wasterlain CG. Rapid surface accumulation of NMDA receptors increases glutamatergic excitation during status epilepticus. *Neurobiol Dis* 2013;54:225-38.
3. Pranboon S, Tiamkao S, Chainirun N, et al. A fast-track care by a nursing case management concept improved status epilepticus outcome. *Journal of Neuroscience Nursing* 20120; 52: 200-4.
4. Wasterlain CG, Baldwin R, Naylor DE, Thompson KW, Suchomelova L, Niquet J. Rational polytherapy in the treatment of acute seizures and status epilepticus. *Epilepsia* 2011;52(Suppl. 8):70-1.
5. Navarro V, Dagron C, Elie C, Lamhaut L, Demeret S, Urien S, et al. Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2016;15:47-55.
6. Abramian AM, Comenencia-Ortiz E, Modgil A, et al. Neurosteroids promote phosphorylation and membrane insertion of extrasynaptic GABAA receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:7132-7.
7. Rogawski MA, Loya CM, Reddy K, et al. Neuroactive steroids for the treatment of status epilepticus. *Epilepsia* 2013;54 (Suppl. 6):93-8.
8. Zolkowska D, Wu CY, Rogawski MA. Intramuscular allopregnanolone and ganaxolone in a mouse model of treatment-resistant status epilepticus. *Epilepsia* 2018; 59 (Suppl 2):220-7.
9. Der-Nigoghossian C, Rubinos C, Alkhachroum A, et al. *Curr Opin Crit Care* 2019; 25: 638-46.