

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดชักซ้ำในผู้ป่วยสูงอายุที่มาด้วยอาการชักครั้งแรก

ขวัญรัตน์ หวังพลพัฒนศิริ พ.บ.

หน่วยประสาทวิทยา แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลเลิดสิน เขตบางรัก กรุงเทพมหานคร 10500

Abstract: Risk of Recurrent Seizure in First Ever Seizure in Elderly

Khwanrat Wangphonphatthanasiri, M.D.

Neurology Division, Internal Medicine Department, Lerdsin Hospital, Bangrak, Bangkok, 10500

(E-mail: Khwanrat.wang@gmail.com)

(Received: December 6, 2019; Revised: July 15, 2020; Accepted: August 8, 2020)

Background: There are some approach and treatment guidelines for first seizure generally used in all age groups. The risk of recurrent seizure is proved to be highly significant and reasonable to start antiepileptic medication after the second seizure. However, in elderly patients, the seizure etiology is commonly symptomatic causes therefore the risk of seizure recurrence could be different and possibly higher comparing to other age groups even in first seizure. In order to understand the risk of recurrent seizure in first seizure in the elderly, the specific study in old age patients with first seizure is required. **Objectives:** To determine the risk factors of seizure recurrence in elderly and the treatment response in short (within 2 years) and long term duration (from 3-5 years). **Methods:** Retrospective study of 149 patients who were older than 65 years and diagnosed of first seizure at Prasat Neurological Institute during January 1, 2007- December 31, 2017 was performed. Medical history, blood chemistry, routine electroencephalogram (EEG) and brain imaging (CT or MRI) were reviewed. We evaluated the risk factors of seizure recurrence and treatment response in short and long term duration. **Results:** We identified 149 patients who had first seizure after the age of 65 years. 76 patients (51.0%) of this patients had recurrent seizures. The common etiologies were remote symptomatic (n = 78, 52.3%) and unknown causes (n = 44, 29.5%) respectively. Only clinical semiology of focal with impaired awareness and epileptic discharge abnormality were statistically significant predictors in term of seizure recurrence. Most of patients were treated by monotherapy and seizure could be controlled within 2 years. **Conclusions:** Most of elderly patients with first seizure have evidence of cerebrovascular disease as seizure etiology. Focal with unawareness and epileptic discharge abnormality from EEG are significant predictors of seizure recurrence. Second seizure commonly recurs within 4 months. However, majority of the cases respond well to antiepileptic medication without serious adverse events.

Keywords: Risk, Recurrent seizure, Epilepsy, Elderly

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: โรคลมชักเป็นโรคทางระบบประสาทที่พบได้บ่อยในทุกกลุ่มอายุ ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการชักครั้งแรก มีแนวทางในการให้การรักษากล่าวรวมในทุกกลุ่มอายุ คือการเริ่มให้ยากันชักเมื่อมีอาการชักตั้งแต่ 2 ครั้ง เมื่อไม่มีปัจจัยเสี่ยง เช่นรอยโรคผิดปกติในสมอง ซึ่งมีความแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่มีสาเหตุของอาการชักที่เกิดจากรอยโรคผิดปกติในสมอง โดยเฉพาะหลอดเลือดสมองตีบ ที่บางรายอาจไม่มีอาการแสดง จึงมีความเป็นไปได้

ว่าในกลุ่มผู้สูงอายุจะมีความเสี่ยงของการเกิดอาการชักซ้ำหลังจากมีอาการชักครั้งแรกสูงกว่ากลุ่มอายุอื่นๆ **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการชักซ้ำในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่มาด้วยอาการชักครั้งแรก และการตอบสนองต่อการรักษาในระยะสั้น และระยะยาว **วิธีการ:** เป็นการศึกษาแบบ retrospective โดยการศึกษาข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปี ที่มาตรวจที่คลินิกผู้ป่วยนอกทางระบบประสาท ที่สถาบันประสาทวิทยา ด้วยอาการชักครั้งแรกในระยะเวลาดังแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550- 31 ธันวาคม พ.ศ.

2560 และมีการติดตามการรักษา เป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี จำนวน 149 ราย โดยศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงในการเกิดชักซ้ำ และการตอบสนองต่อการรักษาโดยแบ่งเป็น 2 ช่วงคือช่วง 2 ปีแรก (short term) และ ตั้งแต่ 3-5 ปี (long term) **ผล:** จากการศึกษาในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปีที่มีอาการชักครั้งแรกจำนวน 149 ราย 76 ราย (ร้อยละ 51.0) มีอาการชักซ้ำ สาเหตุของอาการชักส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่ม remote symptomatic (n = 78, 52.3%) และ unknown cause (n = 44, 29.5%) อาการชักรูปแบบ focal with impaired awareness และการตรวจพบ epileptic discharge abnormality เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีความสำคัญทางสถิติของการเกิดชักซ้ำ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยากันชักชนิดเดียวและควบคุมชักได้ภายใน 2 ปี **สรุป:** ผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการชักครั้งแรก มีสาเหตุของอาการชักที่สำคัญคือภาวะหลอดเลือดสมองตีบ โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดชักซ้ำคือมีอาการชักแบบ focal with unawareness และมี epileptic discharge abnormality จากการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG) ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการชักซ้ำภายใน 4 เดือนหลังอาการชักครั้งแรก แต่จะสามารถควบคุมอาการชักได้ดี ด้วยยากันชักเพียง 1 ชนิด และไม่พบผลข้างเคียงของยาที่รุนแรง

คำสำคัญ: ปัจจัยเสี่ยง อาการชักซ้ำ โรคลมชัก ผู้สูงอายุ

บทนำ

โรคลมชักเป็นโรคทางระบบประสาทที่พบบ่อย รองจากโรคหลอดเลือดสมองและสมองเสื่อมพบได้ในทุกกลุ่มอายุ โดยโรคลมชักมีอุบัติการณ์ 44 ต่อ 100,000 ราย-ปี² แต่ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการชักครั้งแรก (single unprovoked seizure) พบว่ามีอุบัติการณ์ อยู่ที่ 23-61 ต่อ 100,000 ราย-ปี และมีอุบัติการณ์สูงสุดในกลุ่มผู้ป่วยเด็กและผู้สูงอายุเช่นเดียวกับที่พบในผู้ป่วยโรคลมชัก^{3,4} แนวทางในการดูแลผู้ป่วยที่มาด้วยอาการชักครั้งแรก มีการทบทวนจากหลายการศึกษา ที่กล่าวรวมในทุกกลุ่มอายุ โดยทั่วไป ผู้ป่วยที่มีอาการชักครั้งแรก จะมีโอกาสเกิดอาการชักครั้งที่ 2 ประมาณร้อยละ 30-50 และ หากมีอาการชักครั้งที่ 2 แล้วจะมีโอกาสเกิดอาการชักตามมาอีกสูงถึงร้อยละ 70-80^{1,5} จึงเป็นแนวทางปฏิบัติทางคลินิกที่ยอมรับทั่วไป ในการเริ่มให้การรักษาด้วยยากันชักเมื่อผู้ป่วยมีอาการชักมาแล้วตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป สอดคล้องกับคำจำกัดความของโรคลมชัก (epilepsy)^{6,7} นอกจากนี้มีการประเมินความเสี่ยงของการชักซ้ำ โดยเฉพาะใน 2 ปีแรก โดยพิจารณาจากจำนวนอาการชักก่อนเข้ารับการรักษา ความผิดปกติจากการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง ความผิดปกติจากการตรวจร่างกาย หรือการมีพัฒนาการผิดปกติ ทั้งทางร่างกายหรือสติปัญญา การเรียนรู้หรือการมีอาการชักที่พบขณะหลับ^{8,9} ที่พบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการชักซ้ำ เนื่องจากมีความแตกต่างของสาเหตุของอาการชักของผู้ป่วยสูงอายุ กับผู้ป่วยกลุ่มอายุอื่น ที่มักมีสาเหตุจากความผิดปกติในเนื้อสมอง เช่น หลอดเลือดสมองตีบ ที่อาจไม่มีอาการแสดง หรือภาวะสมองเสื่อมที่ไม่พบรอยโรคที่ชัดเจน (structural lesion) จึงมีความเป็นไปได้ที่

ผู้ป่วยสูงอายุจะมีโอกาสเสี่ยงที่สูงกว่าในกลุ่มอายุอื่นในการเกิดอาการชักซ้ำ¹ ดังนั้น การตัดสินใจในการให้การรักษาด้วยยากันชักโดยรอนมีอาการชักครั้งที่ 2 อาจเพิ่มความเสี่ยงต่ออุบัติเหตุ หรือการบาดเจ็บโดยเฉพาะ ผู้ป่วยที่มีโรคร่วม (co-morbidity) เช่น โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ รับประทานยาละลายลิ่มเลือด กระดูกพรุน แต่ในทางตรงกันข้าม การเลือกให้ยากันชักในผู้ป่วยสูงอายุที่มาด้วยอาการชักครั้งแรกทุกรายเพื่อป้องกันการเกิดชักซ้ำ อาจทำให้ผู้ป่วยได้รับผลข้างเคียงจากยากันชักได้ง่าย เพราะการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์รวมทั้งการทำงานของไตและตับที่เสื่อมลงตามอายุที่มากขึ้น มีผลทำให้ระดับยาในร่างกายน้อยลง ดังนั้นแนวทางในการรักษาอาการชักครั้งแรกในผู้สูงอายุ และพยากรณ์โรคหรือการตอบสนองต่อการรักษา จึงเป็นข้อมูลที่สำคัญที่จำเป็นในการนำมาใช้ในการพิจารณาการรักษาอาการชัก หรือโรคลมชักในผู้สูงอายุ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดชักซ้ำในผู้สูงอายุที่มาด้วยอาการชักครั้งแรก รวมถึงพยากรณ์โรคและการตอบสนองต่อการรักษาในช่วง 2 ปีแรก (short term response) และตั้งแต่ 3 ปีขึ้นไป (long term response)

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective โดยศึกษาข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 65 ปี ที่มาตรวจที่คลินิกผู้ป่วยนอกระบบประสาท ที่สถาบันประสาทวิทยา ด้วยอาการชักครั้งแรก ในระยะเวลาตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 - 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 และมีการติดตามการรักษาเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี จำนวน 149 ราย โดยเป็นการทบทวนประวัติผู้ป่วยได้แก่ ลักษณะอาการชัก โรคร่วม การตรวจร่างกายและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น glucose, BUN, creatinine, electrolyte, ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG), เอกซเรย์สมองคอมพิวเตอร์ (CT) หรือเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง (MRI) โดยเป็นการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงในการเกิดชักซ้ำ และพยากรณ์โรค การตอบสนองต่อการรักษาโดยแบ่งเป็น 2 ช่วงคือ ช่วง 2 ปีแรก (short term response) และตั้งแต่ 3-5 ปี (long term response) วิเคราะห์สถิติ ใช้ SPSS version 16 ตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variable) แสดงค่าเฉลี่ย (mean), ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) หรือ ค่ามัธยฐาน (median), พิสัยควอร์ไทล์ (interquartile range; IQR) ตัวแปรกลุ่ม (categorical variable) ใช้สถิติ chi square หรือ Fisher's exact test และ ตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variable) ใช้สถิติ independent sample t-test หรือ Mann Whitney U test รายงานทั้งหมดด้วยค่า p-value (2 sided) และค่านัยสำคัญทางสถิติที่ระดับน้อยกว่า 0.05

ผล

ผู้ป่วยจำนวน 149 รายเป็นชาย 76 ราย (ร้อยละ 51) หญิง 73 ราย (ร้อยละ 49) อายุค่าเฉลี่ยที่มีอาการชักครั้งแรก 75.41, 73.48

ปี (กลุ่มไม่มีชักซ้ำ ชักซ้ำ ตามลำดับ) (mean) (ตารางที่ 1) มีโรคร่วมที่พบบ่อย คือ โรคหลอดเลือดสมองตีบ (n = 70, 47%) ภาวะสมองเสื่อม (n = 20, 13.4%) แต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติของ เพศ อายุ และ โรคร่วมระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มี และไม่มีอาการชักซ้ำ อาการชักถูกแบ่งตาม ILAE classification of epileptic seizures 2017¹⁰ เป็น focal with or without impaired awareness, generalized และ unknown onset รวมถึงกลุ่ม atypical presentation¹¹ ได้แก่ อาการพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง ความจำผิดปกติระยะสั้น หรือภาวะสับสนเฉียบพลัน พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ จากการศึกษานี้มีอาการชักครั้งแรก เป็นกลุ่ม unknown onset tonic-clonic seizure แต่เฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบไม่รู้สึกตัว (focal with impaired awareness) (n = 11, 7.4%) และ ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองแบบมี epileptic discharge abnormality (n = 22, 44.9%) จะมีโอกาสเกิดชักซ้ำได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.034, 0.013 ตามลำดับ) ส่วนของการรักษาด้วยยากันชักมีการเริ่มให้ยากันชักแก่ผู้ป่วยที่มีอาการชักครั้งแรกจำนวน 141 ราย (ร้อยละ 94.6) และพบว่ามีอาการชักซ้ำ 76 ราย (100%, p = 0.003) แม้ได้รับยากันชักตั้งแต่นั้น มีจำนวนมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาแต่ไม่มีอาการชักซ้ำ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่ามีโรคร่วม 63 ราย (ร้อยละ 82.9) และมีสาเหตุของอาการชักเป็นกลุ่ม acute symptomatic seizure ชนิดที่เป็น acute brain insult (n = 7, 46.8%) และ remote symptomatic seizure (n = 39, 51.3 %) เป็นส่วนใหญ่ ผลข้าง

เคียงของยาที่พบส่วนใหญ่ ได้แก่ มึนศีรษะ ง่วง มือสั่น หงุดหงิด ก้าวร้าว เกล็ดเลือดต่ำ ผื่นแพ้ยาชนิดไม่รุนแรง ตับอักเสบ (n = 17, 11.4%) ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกโดยการปรับลดขนาดยาหรือเปลี่ยนยา ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น มีเพียง 2 ราย มีอาการเวียนศีรษะ เดินเซ ตรวจพบ phenytoin intoxication ที่ต้องรับการรักษาแบบผู้ป่วยใน แต่ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีผลข้างเคียงรุนแรงต้องรับการรักษาในโรงพยาบาลเกิน 14 วันหรือเสียชีวิต

การศึกษาได้ลงในรายละเอียดของผู้ที่มีอาการชักซ้ำ (n = 76, 51.0%) โดยแยกแต่ละกลุ่มสาเหตุ acute symptomatic, remote symptomatic และ unknown cause พบว่าระยะห่างระหว่างอาการชักครั้งที่ 1 และ 2 การตอบสนองต่อการรักษา จำนวนยากันชักที่ใช้ และ ความสามารถในการหยุดยากันชักได้ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแต่ละกลุ่มสาเหตุ (ตารางที่ 2) แต่ remote symptomatic (n = 39, 51.3%) และ unknown (n = 24, 31.9%) พบว่าเป็นสาเหตุที่พบบ่อยของกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการชักซ้ำ และค่ามัธยฐานของการเกิดอาการชักซ้ำเร็วที่สุดในกลุ่ม remote symptomatic ภายใน 60 วัน (IQR 30-360) และผู้ป่วยแต่ละกลุ่มมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีภายในช่วง 2 ปีแรก (short term response) และมีจำนวนผู้ป่วยที่ชักลดลงหลังจาก 3 ปีขึ้นไป (long term response) โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยากันชักเพียง 1 ชนิดและผู้ป่วยส่วนหนึ่งสามารถหยุดยากันชักได้ โดยเฉพาะกลุ่มสาเหตุ acute symptomatic (3, 20%)

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย จำนวน (ร้อยละ)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด	จำนวนผู้ป่วยที่ไม่มีชักซ้ำ	จำนวนผู้ป่วยที่มีชักซ้ำ	p-value
เพศ				
ชาย	76 (51)	35 (47.9)	41 (53.9)	0.464
หญิง	73 (49)	38 (52.1)	35 (46.1)	
อายุที่เริ่มมีอาการชัก (mean, ปี)		75.41	73.48	0.074
โรคร่วมที่พบ				
- Cerebrovascular disease	70 (47.0)	36 (49.3)	34 (44.7)	0.576
- Dementia	20 (13.4)	9 (12.3)	11 (14.6)	0.701
- Intracerebral/ subdural hemorrhage	9 (6.0)	3 (4.1)	6 (7.9)	0.495
- Parkinsonism	9 (6.0)	4 (5.5)	5 (6.6)	1.00
- Brain tumor post surgery	4 (2.7)	1 (1.4)	3 (3.9)	0.620
- Psychiatric disorder	4 (2.7)	2 (2.7)	2 (2.6)	1.00
- Chronic alcoholism	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.3)	1.00
- Underlying malignancy	4 (2.7)	4 (5.5)	0 (0)	0.055

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย จำนวน (ร้อยละ) (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด	จำนวนผู้ป่วยที่ไม่มีชักซ้ำ	จำนวนผู้ป่วยที่มีชักซ้ำ	p-value
ชนิดของอาการชัก				
- Unknown onset tonic-clonic	97 (65.1)	47 (64.4)	50 (65.8)	0.857
- Focal with awareness	50 (33.6)	26 (35.6)	24 (31.6)	0.602
- Focal with unawareness	11 (7.4)	2 (2.7)	9 (11.8)	0.034*
- Atypical seizure presentations: behavioural/ memory dysfunction, acute confusional state	8 (5.4)	4 (5.5)	4 (5.3)	1.00
มี Convulsive/ nonconvulsive status epilepticus	4(2.7)	1(1.4)	3(3.9)	0.620
เป็นอาการนำ				
สาเหตุอาการชัก				
- Acute symptomatic cause	33 (22.1)	18 (24.7)	15 (19.7)	0.470
- Remote symptomatic cause	78 (52.3)	39 (53.4)	39 (51.3)	0.797
- Unknown cause	44 (29.5)	20 (27.4)	24 (31.6)	0.576
เอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain)				
- ปกติ	69 (50.4)	34 (49.3)	35 (51.5)	0.797
- ผิดปกติ	68 (49.6)	35 (50.7)	33 (48.5)	
เอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง (MRI brain)				
- ปกติ	11 (19.6)	5 (18.5)	6 (20.7)	0.838
- ผิดปกติ	45 (80.4)	22 (81.5)	23 (79.3)	
การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG)				
- ปกติ	23 (31.9)	10 (30.3)	13 (33.3)	
- ผิดปกติ	49 (68.1)	23 (69.7)	26 (66.7)	0.783
- Epileptic discharge abnormality	22 (44.9)	6 (26.1)	16 (61.5)	0.013*
ผู้ป่วยที่เริ่มชักตั้งแต่ชักครั้งแรก	141 (94.6)	65 (89.0)	76 (100)	0.003*
พบอาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse event)				
- ระดับเล็กน้อย	17 (11.4)	6 (8.2)	11 (14.5)	0.230
- ระดับรุนแรงต้องรับเป็นผู้ป่วยใน (ไม่เกิน 14 วัน)	2 (11.8)	1 (16.7)	1 (9.1)	1.000

* p < .05

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบการตอบสนองต่อการรักษาของกลุ่มผู้ป่วยที่มีชักซ้ำแบ่งตามชนิดของสาเหตุการชัก

สาเหตุการชัก	Acute symptomatic (n = 15)	Remote symptomatic (n = 39)	Unknown (n = 24)	p-value
ระยะเวลาระหว่างชักครั้งแรกและครั้งที่ 2 (วัน) Median (IQR)	120.0 (30.00 - 420.00)	60.00 (30.00 - 360.00)	90.00 (37.50 - 382.50)	0.565

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบการตอบสนองต่อการรักษาของกลุ่มผู้ป่วยที่มีชักซ้ำแบ่งตามชนิดของสาเหตุการชัก (ต่อ)

สาเหตุการชัก	Acute symptomatic (n = 15)	Remote symptomatic (n = 39)	Unknown (n = 24)	p-value
จำนวนผู้ป่วยที่มีชักซ้ำ, n(%)				
-short term response (ภายใน 2 ปี)	12 (80.0)	36 (92.3)	22 (91.7)	0.384
-long term response (3-5 ปี)	2 (22.2)	5 (19.2)	4 (28.6)	0.896
จำนวนยากันชักที่ใช้, n(%)				
- 1 ชนิด	9 (60.0)	30 (76.9)	21 (87.5)	0.125
- 2 ชนิด	5 (33.3)	9 (23.1)	3 (12.5)	
- 3 ชนิด	1 (6.7)	0 (0)	0 (0)	
จำนวนผู้ป่วยที่หยุดยากันชักได้	3 (20.0)	2 (5.1)	2 (8.3)	0.207

วิจารณ์

จากการศึกษานี้มีผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการชักซ้ำ จำนวน 76 รายจาก 149 ราย คิดเป็นร้อยละ 51.0 ที่มีความเสี่ยงในการเกิดชักซ้ำหลังมีอาการชักครั้งแรก ใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นๆ ที่กล่าวรวมในทุกกลุ่มอายุ ที่พบว่าผู้ป่วยที่ชักครั้งแรกมีโอกาสชักซ้ำร้อยละ 30-50^{1,5} จึงยังเป็นปัญหาในการตัดสินใจในการเริ่มยากันชัก เพราะผู้ป่วยสูงอายุมีความแตกต่างจากกลุ่มอายุอื่นที่มักมีโรคประจำตัว มีสาเหตุของอาการชัก หรือความผิดปกติของการทำงานของสมองที่พบได้บ่อยกว่า จึงมีแนวโน้มจะทำให้เกิดอาการชักซ้ำ หรือโรคลมชักตามมาได้สูง¹² จากการศึกษานี้ เพศ อายุ โรคร่วมของผู้ป่วยทั้งที่มีอาการชักซ้ำ และไม่มีชักซ้ำ ไม่มีความแตกต่างกันแต่พบว่ามีแนวโน้มที่ผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการชัก มักมีโรคร่วมที่พบบ่อยที่สุดคือ โรคหลอดเลือดสมองตีบ โรคสมองเสื่อม และโรคเลือดออกในสมอง ตามลำดับ ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยพบสาเหตุของอาการชัก^{3,13} (n = 105, 70.5%) และเมื่อพิจารณาแยกสาเหตุจากกลุ่ม acute symptomatic cause มีผู้ป่วยชักซ้ำจำนวน 15 ราย(ร้อยละ 19.7) ใกล้เคียงกับผลการศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่ากลุ่มสาเหตุของอาการชัก acute symptomatic cause มีความเสี่ยงในการเกิดชักซ้ำร้อยละ 3-10⁵ โดยมีความเสี่ยงสูงร้อยละ 10 ในกลุ่มที่เป็น acute brain insult โดยตรงที่ไม่ใช่ผลจาก metabolic imbalance (provoked seizure) เช่นเดียวกับผู้ป่วยส่วนใหญ่ของกลุ่มสาเหตุ acute symptomatic จากการศึกษานี้ (n = 20, 60.6%) ที่เป็นผู้ป่วยที่มี acute brain insult ได้แก่ โรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน (n = 8) ไข้สมองอักเสบ (n = 4) บาดเจ็บของสมอง (n = 2) เลือดออกในสมอง/ ชันเยื่อหุ้มสมอง (n = 6) ในขณะที่ผู้ป่วยสูงอายุส่วนใหญ่สาเหตุการชักเป็นจาก remote symptomatic cause (n = 39, 51.3%) รองมาเป็นกลุ่มที่ไม่พบสาเหตุชัดเจน (n = 24, 31.6%) กลุ่ม remote symptomatic พบว่าเป็นสาเหตุจาก

โรคหลอดเลือดสมองตีบมากที่สุด ดังนั้นจะเห็นว่าโรคหลอดเลือดสมองตีบทั้งเฉียบพลันและรอยโรคเก่าเป็นสาเหตุของอาการชักที่สำคัญของผู้ป่วยสูงอายุ^{3,12-16} ที่อาการชักในช่วง early post stroke (<7 วัน) เป็นผลจาก metabolic dysfunction, มีการหลั่ง excitotoxic neurotransmitters, เกิดการสะสมของ calcium และ sodium เป็นผลให้เกิด cell membrane depolarization ส่วนอาการชักที่เป็น late post stroke seizure (>7-14 วัน) เป็นผลจาก structural change เช่น selective neuronal loss, gliosis, scarring, deafferentiation และ collateral sprouting^{1,3} จากการศึกษา The second Dutch National survey of General practice¹⁷ พบว่ามีความชุกของโรคลมชักสูงในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมอง สนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่างโรคหลอดเลือดสมองที่เป็นโรคทางระบบประสาทที่พบได้บ่อยที่สุด โดยเฉพาะในผู้สูงอายุกับโรคลมชัก และมีการศึกษาพบว่า large cortical lesion with multiple lobar involvement, severity ของ initial neurological deficit และ mRS at discharge มีความสัมพันธ์กับการเกิด post stroke seizure¹ ในกลุ่มที่ไม่พบสาเหตุ (n=24,31.6%) ที่พบเป็นอันดับที่สอง มีข้อมูลพบว่าร้อยละ 25-40 ของโรคลมชักอุบัติใหม่ในผู้ป่วยสูงอายุ (>60 ปี) ไม่พบสาเหตุของอาการชัก ซึ่งชี้ให้เห็นว่าสาเหตุของอาการชักในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจเป็นผลจาก aging หรือ degenerative process ที่อาจไม่พบรอยโรคผิดปกติจากการตรวจ brain imaging ได้^{3,12} อย่างไรก็ตามสาเหตุของอาการชักในแต่ละกลุ่มจากการศึกษานี้ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับโอกาสการเกิดชักซ้ำ ซึ่งต่างจากบางการศึกษาที่พบว่า acute symptomatic, remote symptomatic และ progressive symptomatic etiology เป็น strong predictor ของการเกิดชักซ้ำ¹⁸ ลักษณะอาการชัก (clinical seizure semiology) แบ่งตาม

ILAE seizure classification ปี 2017¹⁰ รูปแบบที่พบมากที่สุดจากการศึกษานี้คือ unknown onset tonic-clonic seizure โดยยึดตามข้อมูลของผู้ป่วยส่วนใหญ่ ที่อาการชักถูกบันทึกว่าเป็น ชักเกร็ง กระตุกทั้งตัว ซึ่งเป็นไปได้สูงว่าส่วนหนึ่งของผู้ป่วยเป็น focal to bilateral tonic-clonic เพราะผู้ป่วยอาจจำไม่ได้ หรือญาติไม่ได้สังเกตเห็นว่าที่จริงแล้วอาจมีอาการชักแบบ focal seizure นำมาก่อน จากข้อมูลทั่วไป โรคลมชักหรืออาการชักในผู้ใหญ่ เป็น focal at onset มากกว่าร้อยละ 68^{14,18} โดยที่จุดกำเนิดชักพบมากที่สุดที่ temporal lobe ตามด้วย frontal lobe³ และเฉพาะอาการชักแบบ focal with impaired awareness (complex partial seizure without secondarily generalization) เท่านั้นที่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติของการเกิดอาการชักซ้ำ ($p = 0.034$) ซึ่งเป็นรูปแบบอาการชักที่พบบ่อยที่สุดในหลายการศึกษา (ร้อยละ 43-49)^{3,13,14} นอกจากนี้ผู้ป่วยสูงอายุยังมีอาการชักแบบ atypical presentations ($n = 8, 5.4\%$) ได้แก่ อาการสับสน เหนื่อยล้า ความจำผิดปกติ หรือพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงที่ขึ้นๆ ลงๆ (fluctuation) ที่อาจเป็น postictal event ที่สามารถเกิดได้เป็นชั่วโมง วัน หรือสัปดาห์^{3,11,12} รวมทั้งอาการชักต่อเนื่องรุนแรง (status epilepticus) ($n = 4, 2.7\%$) ยังพบเป็นอาการชักครั้งแรกของผู้ป่วยได้^{15,19} แต่อย่างไรก็ตามไม่พบข้อมูลสนับสนุนอาการชักแบบ generalized onset ในกลุ่มผู้ป่วยจากการศึกษานี้ ด้านการตรวจวินิจฉัยยังไม่พบว่าความผิดปกติจากการตรวจเอกซเรย์สมองคอมพิวเตอร์ ($n = 68, 49.6\%$) และเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง ($n = 45, 80.4\%$) มีความสัมพันธ์กับโอกาสการเกิดชักซ้ำ ถึงแม้ว่าเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าจะสามารถตรวจพบความผิดปกติในสมองได้ในสัดส่วนที่สูงกว่าเอกซเรย์สมองคอมพิวเตอร์อย่างชัดเจน แต่อย่างไรก็ดีความผิดปกติที่พบจาก brain imaging ทั้งสองชนิดยังคงเป็นภาวะหลอดเลือดสมองตีบ ซึ่งสนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่างโรคหลอดเลือดสมองและโรคลมชัก โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุให้ชัดเจนมากขึ้น ความผิดปกติจากการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG) ($n = 49, 68.1\%$) ชนิด epileptic discharge abnormality ($n = 22, 44.9\%$) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญของการเกิดชักซ้ำ ($p = 0.013$) พบว่าการเริ่มให้ยากันชักในผู้ป่วยที่มีอาการชักครั้งแรก สัมพันธ์กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการชักซ้ำอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.003$) ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยเกือบทั้งหมดได้รับยากันชักตั้งแต่ชักครั้งแรก ($n = 141, 94.6\%$) และผู้ป่วยทุกรายที่มีชักซ้ำได้รับยากันชักตั้งแต่แรก ($n = 76, 100\%$) ที่อาจอธิบายได้ว่าในทางคลินิก แพทย์มีแนวโน้มจะเริ่มให้ยากันชักไว้ตั้งแต่ชักครั้งแรกในผู้สูงอายุ เพราะมีโรคร่วมที่มีโอกาสสูงที่จะเป็น

สาเหตุของการเกิดชักซ้ำ เพื่อพิสูจน์สมมติฐานนี้การทำ subgroup analysis เช่นศึกษาในกลุ่มย่อยที่ได้รับยาเมื่อชักครั้งแรก กับกลุ่มไม่ได้ยา ให้มีสัดส่วนของโรคร่วม หรือสาเหตุของอาการชักให้ใกล้เคียงกัน น่าจะทำให้ได้คำอธิบายที่ชัดเจนยิ่งขึ้น ในแง่ผลข้างเคียงของการใช้ยากันชัก พบผู้ป่วย 17 ราย (ร้อยละ 11.4) ที่มีอาการง่วง มึนศีรษะ มือสั่น หงุดหงิดง่าย ผื่นแพ้ยา (minor drug rash) ผอมร่าง เกล็ดเลือดต่ำ ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (asymptomatic hyponatremia) ดับอวัยวะ ที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยการปรับลดหรือเปลี่ยนยาและติดตามอาการเป็น OPD case แต่มีผู้ป่วย 2 ราย ที่มีผลข้างเคียงที่ต้องรับไว้ในโรงพยาบาลช่วงสั้นๆ เพราะมีอาการ เวียนศีรษะ เดินเซ จาก phenytoin intoxication แต่ไม่มีผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงรุนแรงต้องรับการรักษาในโรงพยาบาลนานเกิน 14 วันหรือเสียชีวิต สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา ที่ผลข้างเคียงของยากันชักพบได้ประมาณร้อยละ 7-31 แต่มักไม่มีความรุนแรง⁹ อย่างไรก็ตามเป็นการศึกษาที่ไม่ได้จำเพาะในกลุ่มผู้สูงอายุโดยตรง เมื่อศึกษาเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการชักซ้ำ พบว่าเป็นสาเหตุจาก remote symptomatic และ unknown cause มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม acute symptomatic cause แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างแต่ละกลุ่มสาเหตุ ดังที่กล่าวข้างต้น โดยที่อาการชักซ้ำ มักจะอยู่ในช่วง 60-120 วันหลังจากชักครั้งแรกและผู้ป่วยส่วนใหญ่จะควบคุมชักได้ภายใน 2 ปี¹³ โดยใช้ยากันชักเพียง 1 ชนิด แต่มีแนวโน้มที่จะต้องรับประทานยาต่อเนื่องสูงกว่าในกลุ่มสาเหตุ remote symptomatic และ unknown เมื่อเทียบกับกลุ่ม acute symptomatic cause

สรุป

อาการชักพบได้บ่อยในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอายุอื่น มีแนวโน้มในการเกิดชักซ้ำหลังมีอาการชักครั้งแรกได้มากกว่า โดยมีสาเหตุที่สำคัญคือภาวะหลอดเลือดสมองตีบ รวมถึงผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ตรวจไม่พบสาเหตุ ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดชักซ้ำได้แก่ อาการชักแบบ focal with impaired awareness และการมี epileptic discharge abnormality จาก EEG และเมื่อพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการชักซ้ำ พบว่ามักมีอาการชักซ้ำภายใน 2-4 เดือนหลังจากมีอาการชักครั้งแรก แต่มีการตอบสนองต่อยากันชักได้ดี คือสามารถควบคุมชักได้ภายใน 2 ปีโดยส่วนใหญ่ของผู้ป่วยใช้ยากันชักเพียง 1 ชนิดแต่มีแนวโน้มต้องใชยาต่อเนื่องในระยะยาว โดยเฉพาะกลุ่มสาเหตุ remote symptomatic และ unknown

References

1. Sang Kun Lee, Epilepsy in the elderly: treatment and consideration of Comorbid diseases. *Journal of Epilepsy Research* 2019; 9: 27-35.
2. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-68.
3. Tanaka A, Akamatsu N, Shouzaki T, Toyota T, Yamano M, Nakagawa M, et al. Clinical characteristics and treatment responses in new - onset epilepsy in elderly. *Seizure* 2013; 22: 772-5.
4. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia* 2008; 49: 8-12.
5. Pohlmann-Eden B, Beghi E, Camfield C, Camfield P. The first seizure and its management in adults and children. *BMJ* 2006; 11: 339-42.
6. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizure and epilepsy. *Epilepsy Res* 2018; 139: 73-9.
7. Fisher RS, Acarado C, Arzimanoglou A. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55:475-82.
8. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006; 5:317-22.
9. Report of the guideline development Subcommittee of American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Evidence- based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults. *Neurology* 2015; 84:1705-13.
10. 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 type. *Epilepsia* 2017; 58: 531-42.
11. Ghosh S, Jehi LE. New-onset epilepsy in the elderly: challenges for the internist. *Cleve Clin J Med* 2014; 81: 490-8.
12. Chen LA, Cheng SJ, Joo SB. Epilepsy in the elderly. *Inter J Gerontology* 2012; 2: 63-7.
13. Thomas SV, Pradeep KS, Rajmohan SJ. First ever seizures in the elderly: a seven -year follow-up study. *Seizure* 1997; 6:107-10.
14. Stephen LJ, Brodie MJ. Epilepsy in elderly people. *Lancet* 2000; 22: 1441-6.
15. Assis TM, Bacellar A, Costa G, Nascimento OJ. Mortality predictors of epilepsy and epileptic seizures among hospitalized elderly. *Arq Neuropsiquiatr* 2015; 75:510-5.
16. Veles L, Selwa LM. Seizure disorders in the elderly. *Am Fam Physician* 2003; 15:325-32.
17. Stokx L, Kersten D, van der Velden K. Dutch general practice care for patients with epilepsy: results from the Dutch national Survey of Morbidity and Interventions. *Fam Pract* 1991; 8:125-8.
18. Phabphal K, Geater A, Limapichat K, Setthawatcharawanich S. Risk factors of recurrent seizure, co-morbidities, and mortality in new onset seizure in elderly. *Seizure* 2013; 22: 577-80.
19. Malter MP, Nass RD, Kaluschke T, Fink GR, Burghaus L, Dohmen C. New onset status epilepticus in older patients: Clinical characteristics and outcome. *Seizure* 2017; 51: 114-20.