

ผลการรักษาด้วยวิธีกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในผู้ป่วยโรคลมชักที่ต่อเนื่อง  
ยากันชักในกลุ่มอาการชักต่างๆ ในคนไทย

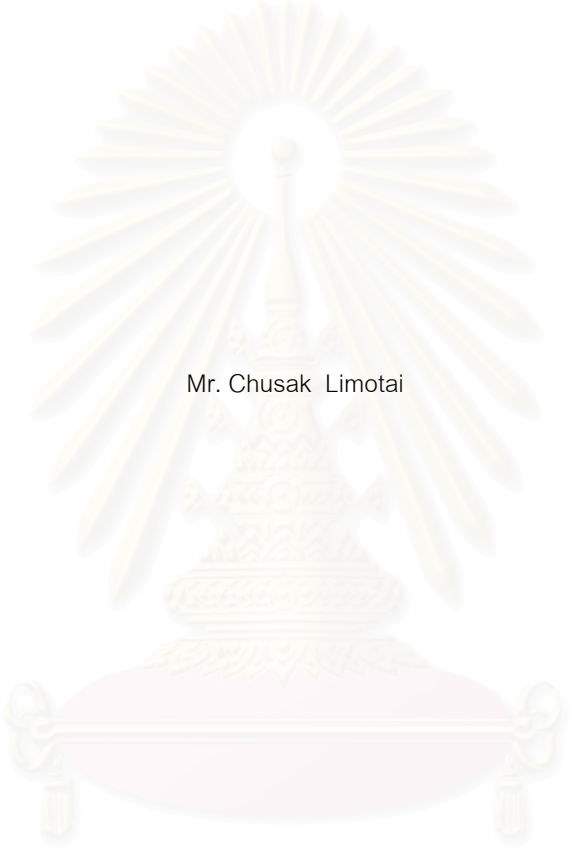


นาย ชูศักดิ์ ลิ้มทั้ย

## สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2549  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECTS OF VAGUS NERVE STIMULATION IN SOME EPILEPTIC SYDROMES IN THAI PATIENTS



Mr. Chusak Limotai

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn university


Academic year 2006

Copyright of Chulalongkorn University

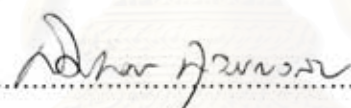
หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลการรักษาด้วยวิธีกระตุ้นเส้นประสาทเวกส์ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ต่อเนื่อง  
ยากันชักในกลุ่มอาการชักต่าง ๆ ในคนไทย  
โดย นาย ชูศักดิ์ ลิ้มไทย์  
สาขาวิชา อายุรศาสตร์  
อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชัยชน โฉ่วเจริญกุล  
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม อาจารย์ นายแพทย์ ชีรเดช ศรีกิจวิไลกุล

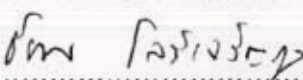
---

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต


  
..... คณะบดีคณะแพทยศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร)

  
..... อาจารย์ที่ปรึกษา  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชัยชน โฉ่วเจริญกุล)

  
..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
(อาจารย์ นายแพทย์ ชีรเดช ศรีกิจวิไลกุล)

  
..... กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชูชนา สอนกระต่าย)

  
..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ทายาท ดีสุจิต)

ชู้ศักดิ์ ลิ้มททัย : ผลการรักษาด้วยวิธีกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในผู้ป่วยโรคลมชักที่ติดต่อยากันชักในกลุ่มอาการชักต่างๆ ในคนไทย (EFFECTS OF VAGUS NERVE STIMULATION IN SOME EPILEPTIC SYNDROMES IN THAI PATIENTS) อ. ที่ปรึกษา : รศ. นพ. ชัยชน โสวัชรวิญญูถ , อ. ที่ปรึกษาร่วม : อ. นพ. ธีรเดช ศรีกิจวิไลกุล 89 หน้า

ที่มา ถึงแม้ปัจจุบันมีการพัฒนายากันชักรุ่นใหม่ที่มีประสิทธิภาพดี มีความก้าวหน้าทางการถ่ายภาพรังสีที่ใช้ในการหาจุดกำเนิดชัก และมีการผ่าตัดโรคลมชักที่ทันสมัย แต่ยังคงมีผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่งที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ และติดต่อยากันชักที่มีอยู่ในปัจจุบัน การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสเป็นทางเลือกหนึ่งที่ใช้ในการรักษาอาการชักในผู้ป่วยเหล่านี้ ซึ่งผลของการรักษาด้วยวิธีดังกล่าวยังไม่มียารายงานในประเทศไทย

วิธีการศึกษา ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 20 คน เป็นผู้ป่วยที่ติดต่อยากันชัก และได้รับการประเมินแล้วว่าไม่สามารถผ่าตัดได้ ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2547 ถึง มกราคม พ.ศ. 2550 ได้รับการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสอย่างน้อย 3 เดือน ได้รับการประเมินผลของการกระตุ้นในแง่ของการเปลี่ยนแปลงความถี่อาการชัก ความรุนแรงอาการชัก ภาวะทางจิตประสาท และผลข้างเคียงจากการกระตุ้น โดยประเมินที่ 3, 6, 12, 18, และ 24 เดือน หลังการกระตุ้น

ผลการศึกษา ในจำนวนผู้ป่วย 20 คน ที่เข้าร่วมการศึกษา มีผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มอาการชักแบบกระจายทั่วทั้งศีรษะ ซึ่งทั้งหมดอยู่ในกลุ่มอาการ Lennox-Gastaut syndrome มีจำนวน 5 คน และมีผู้ป่วย 15 คนที่อยู่ในกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ ในแง่ของผลการกระตุ้นในการลดอาการชัก พบว่า การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสสามารถลดอาการชักได้ดี ในกลุ่มอาการชัก Lennox-Gastaut syndrome โดยมีค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง เท่ากับ 9.36% ( $p = 0.746$ ), 13.25% ( $p = 0.745$ ), 30.88% ( $p = 0.547$ ), 18.29% ( $p = 0.513$ ) และ 10.27% ( $p = 0.579$ ) หลังการกระตุ้นที่ 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับ ส่วนในกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ ผลการกระตุ้นที่ 3 เดือน มีค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง เท่ากับ 5.09% ( $p = 0.707$ ) ส่วนที่ระยะเฝ้าติดตาม 6, 12, 18 และ 24 เดือน มีค่าเฉลี่ยอาการชักที่เพิ่มขึ้น เท่ากับ 29.65% ( $p = 0.139$ ), 11.35% ( $p = 0.385$ ), 42.63% ( $p = 0.403$ ), และ 13.99% ( $p = 0.047$ ) ตามลำดับ แต่มีผู้ป่วยที่รายงานว่าความรุนแรงอาการชักลดลง 25-100% และภาวะจิตประสาทดีขึ้น 17-100% ที่ระยะเฝ้าติดตามต่างๆ โดยผลข้างเคียงจากการกระตุ้นน้อยและดีขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป

สรุปผลการศึกษา การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสได้ผลดีในการลดอาการชักในกลุ่มอาการชัก Lennox-Gastaut syndrome และช่วยให้ความรุนแรงอาการชัก และการประเมินทางจิตประสาทของผู้ป่วยในกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะดีขึ้น โดยที่ผลข้างเคียงจากการกระตุ้นมีเพียงเล็กน้อย และผู้ป่วยสามารถทนต่อการรักษาด้วยวิธีนี้ได้ดี

ภาควิชา \_\_\_\_\_ อายุรศาสตร์ \_\_\_\_\_ ลายมือชื่อนิสิต \_\_\_\_\_  
 สาขาวิชา \_\_\_\_\_ อายุรศาสตร์ \_\_\_\_\_ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา \_\_\_\_\_  
 ปีการศึกษา \_\_\_\_\_ 2549 \_\_\_\_\_ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม \_\_\_\_\_

# # 4874721930 : MAJOR MEDICINE (NEUROLOGY)

KEYWORD: MEDICALLY REFRACTORY EPILEPSY, VAGUS NERVE STIMULATION

CHUSAK LIMOTAI: EFFECTS OF VAGUS NERVE STIMULATION IN SOME EPILEPTIC SYNDROMES IN THAI PATIENTS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. CHAICHON

LOCHALERNKUL, M.D., THESIS CO-ADVISOR : TEERADEJ SRIKIJVILAIKUL, M.D. 89 pp.

**Background** Despite utilization of several new antiepileptic drugs, modern imaging technique and advance resective surgery for epilepsy treatment, some epileptic patients have still suffered from epileptic attacks. Vagus nerve stimulation (VNS), widely used as adjunctive treatment of medically refractory partial epilepsy, is an alternative treatment in these patients. Whilst the effectiveness and safety of the VNS have not been reported in Thai epileptics.

**Methods** Twenty patients were enrolled between May 2004 and January 2007 after undergoing an implantation of VNS device. All of them underwent presurgical 24-hour video-EEG monitoring for excluding candidates of epilepsy surgery. Seizure frequency, severity of seizure, neuropsychological assessment, and side effects were collected and assessed at 3, 6, 12, 18, and 24-month.

**Results** twenty patients in King Chulalongkorn Memorial Hospital, dividing into 5 patients with generalized epilepsy, Lennox-Gastaut syndrome(LGS), and 15 patients with focal epilepsy . Apparently in subgroup of LGS, the seizure frequency reduced in every follow-up period , mean seizure reduction at 3, 6, 12, 18 and 24 months after stimulation were 9.36% ( $p = 0.746$ ), 13.25% ( $p = 0.745$ ), 30.88% ( $p = 0.547$ ), 18.29% ( $p = 0.513$ ) and 10.27% ( $p = 0.579$ ) respectively. In focal epileptic patients, mean seizure reduction was 5.09% ( $p = 0.707$ ) at 3 months, the other follow-up periods, 6, 12, 18 and 24 months. seizure increased 29.65% ( $p = 0.139$ ), 11.35% ( $p = 0.385$ ), 42.63% ( $p = 0.403$ ), and 13.99% ( $p = 0.047$ ) respectively. However, 25-100% of these patients reported improvement in seizure severity in every follow-up period. Neuropsychological assessment was improved in 17-100% of patients. Side effects, which resolved over time, were minimal and tolerable.

**Conclusions** In our experience, the VNS treatment is effective and tolerable in some epileptic syndromes, particularly Lennox-Gastaut syndrome. Even though anti-seizure effects of VNS in focal epilepsy is modest, severity of seizure and neuropsychological function are obviously improved.

Department Medicine Student's signature \_\_\_\_\_

Field of study Medicine Advisor's signature \_\_\_\_\_

Academic year 2006 Co-advisor's signature \_\_\_\_\_

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงด้วยดีด้วยความกรุณาช่วยเหลือเป็นอย่างดี จาก รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ชัยชน โฉวีเจริญกุล อาจารย์ประจำภาควิชาอายุรศาสตร์ และ อาจารย์ นายแพทย์ วีระเดช ศรีกิจวิไลกุล อาจารย์ประจำภาควิชาศัลยกรรมประสาท ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาและอาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ผู้ควบคุมการวิจัยครั้งนี้ ที่ได้สละเวลาในการให้คำปรึกษา คำแนะนำในการแก้ไขปัญหาต่างๆเป็นอย่างดี มาโดยตลอด ซึ่งผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบคุณพยาบาลและเจ้าหน้าที่ห้องเฝ้าชัก (epilepsy monitoring unit) ตึกธนาคารกรุงเทพชั้น 3 ทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูลเป็นอย่างดี และขอขอบคุณบุคคลที่สำคัญยิ่งในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ คือ ผู้ป่วยโรคลมชักที่เข้าร่วมการศึกษาและญาติผู้ดูแลทุกท่านที่ให้ความร่วมมือ

สุดท้ายผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบุคคลที่สำคัญมากในชีวิต คือ คุณพ่อ คุณแม่ พี่ชาย และพี่สาว ที่อยู่เคียงข้าง ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา และทำให้ผู้วิจัยสามารถทำหลายสิ่งหลายอย่างที่ยาก สำเร็จลุล่วงได้เป็นอย่างดี นอกจากนี้ท่านทั้งหลายยังให้พื้นฐานชีวิตที่ดีแก่ผู้วิจัย ซึ่งทำให้ผู้วิจัยสามารถแบ่งปัน และช่วยเหลือผู้ป่วยได้ต่อไป



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 สมมุติฐานการวิจัย.....	2
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.6 ขอบเขตในการวิจัย.....	4
1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
1.8 ข้อยกเว้นของการวิจัย.....	4
1.9 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	4
1.10 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
2.1 แนวคิดและทฤษฎี.....	6
2.2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	45
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	45
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย.....	45
3.3 วิธีการดำเนินการวิจัย.....	46
3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	48
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	49
4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	51
5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	69

	หน้า
รายการอ้างอิง.....	76
ภาคผนวก.....	81
ก. ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย .....	82
ข. แบบบันทึกผลต่างๆ.....	84
ค. การใส่เครื่องกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส.....	87
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ .....	89



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 2.1 แสดงค่าไฟการกระตุ้นในผู้ป่วย 2 กลุ่มที่เข้าร่วมการศึกษา EO3.....	8
ตารางที่ 2.2 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย 2 กลุ่มที่เข้าร่วมการศึกษา EO3.....	9
ตารางที่ 2.3 แสดงสรุปผลการกระตุ้นระหว่างก่อนการกระตุ้น และหลังการกระตุ้น ในกลุ่มที่ได้รับค่าการกระตุ้นที่สูง และ กลุ่มที่ได้รับค่าการกระตุ้นที่ต่ำ ในการศึกษา EO3.....	10
ตารางที่ 2.4 แสดงร้อยละของผู้ป่วยในระดับการตอบสนองต่างๆ ในการศึกษา EO3.....	11
ตารางที่ 2.5 แสดงการเปลี่ยนค่ากระตุ้นหลังการกระตุ้น 3 เดือน โดยผู้ป่วยที่อยู่ใน กลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่ต่ำ ถูกเปลี่ยนให้รับค่าการ กระตุ้นที่สูง ในการศึกษา EO3.....	13
ตารางที่ 2.6 แสดงจำนวนของผู้ป่วยในระดับการตอบสนองต่างๆ ที่ระยะเฝ้าติดตาม ต่างๆกัน ในการศึกษา EO3.....	14
ตารางที่ 2.7 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงอาการชักระหว่างกลุ่มที่ได้รับค่ากระตุ้นที่สูง (high stimulation group) และ กลุ่มที่ได้รับค่ากระตุ้นที่ต่ำ (low stimulation group) ในการศึกษาของ Handforth และคณะ ในปี ค.ศ.1998.....	17
ตารางที่ 2.8 แสดงผลการกระตุ้นในกลุ่มอาการชักต่างๆ ในการศึกษาของ Tanganelli P และคณะ ในปี ค.ศ.2002.....	20
ตารางที่ 2.9 แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยอาการชัก โดยประเมินแบบ declining number (DCN) และ last-visit-carried-forward (LVCF) ในการศึกษา ของ Uthman BM และคณะ ในปี ค.ศ.2004.....	22
ตารางที่ 2.10 แสดงผลการกระตุ้นในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการกระตุ้น ในการศึกษาของ Casazza M และคณะ ในปี ค.ศ.2006.....	23
ตารางที่ 2.11 แสดงผลการกระตุ้นในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้น ในการศึกษาของ Casazza M และคณะ ในปี ค.ศ.2006.....	23
ตารางที่ 2.12 แสดงผลการกระตุ้นของอาการชักแบบล้ม (falling seizure) ในการศึกษา ของ Casazza M และคณะ ในปี ค.ศ.2006.....	24
ตารางที่ 2.13 แสดงค่าเฉลี่ยอาการชักโดยใช้การประเมินของ National Hospital Seizure Severity Scale (NHS3) และผลต่อคุณภาพชีวิต (quality of life, QOL) ที่ระยะก่อนการกระตุ้น (run-in 6 เดือน) และหลังการกระตุ้น 4-6, 10-12, 16-18, และ 22-24 เดือน ในการศึกษาของ Lundgren J และคณะ ในปี ค.ศ.1998.....	26

ตารางที่ 2.14 แสดงผลการกระตุ้นหลังการกระตุ้น 3 เดือน และ 12 เดือน ในผู้ป่วยที่ยังมี อาการชักหลังจากได้รับการผ่าตัดแล้ว (failed surgery) ในการศึกษาของ Helmert SL และคณะ ในปี ค.ศ.2001.....	27
ตารางที่ 2.15 แสดงการเปลี่ยนแปลงความถี่อาการชักหลังการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส ในการศึกษาของ Labar D และคณะ ในปี ค.ศ.1998.....	32
ตารางที่ 2.16 แสดงการลดลงอาการชักและความสามารถของสมอง ในการศึกษาของ Aldenkamp AP และคณะ ในปี ค.ศ.2001 และ ค.ศ.2002.....	37
ตารางที่ 2.17 แสดงอาการและอาการแสดงที่เป็นผลข้างเคียงจากการกระตุ้น ในการศึกษา EO3.....	42
ตารางที่ 2.18 แสดงผลสรุปคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) และ Holter monitoring ในการศึกษา EO3.....	42
ตารางที่ 2.19 แสดงการทำงานผิดปกติของเครื่องกระตุ้น (NCP system malfunction) ใน การศึกษา EO3.....	43
ตารางที่ 4.1 แสดงข้อมูลพื้นฐานโดยรวมของผู้ป่วยก่อนเข้าร่วมการศึกษา ทั้งหมด 20 คน.....	52
ตารางที่ 4.2 แสดงข้อมูลการใช้ยากันชักของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาในช่วงก่อนเข้าร่วม การศึกษา.....	53
ตารางที่ 4.3 เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานในผู้ป่วยกลุ่มอาการชักแบบกระจายทั่วทั้ง ศีรษะ (generalized epilepsy) และแบบเฉพาะที่ (focal epilepsy).....	53
ตารางที่ 4.4 ตารางแสดงลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ จำนวน 15 คน.....	55
ตารางที่ 4.5 แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่มีระดับการเปลี่ยนแปลงความถี่อาการชักต่างๆ.....	65

## สารบัญแผนภูมิ

### หน้า

แผนภูมิที่ 2.1 แสดงรูปแบบการศึกษา (study design) ในการศึกษา EO3.....	8
แผนภูมิที่ 2.2 แสดงการตอบสนองในผู้ป่วยแต่ละราย โดยพิจารณาจากร้อยละของการเปลี่ยนแปลงความถี่อาการชัก ที่ระยะหลังการกระตุ้น 12 สัปดาห์ในการศึกษา EO3.....	11
แผนภูมิที่ 2.3 แสดงการเปลี่ยนแปลงความถี่อาการชัก (frequency) ความรุนแรง (intensity) และ ระยะเวลาชัก (duration) เปรียบเทียบใน 2 กลุ่ม ที่ค่าการกระตุ้นสูงและต่ำ ในการศึกษา EO3.....	12
แผนภูมิที่ 2.4 แสดงผลของการใช้แม่เหล็ก (magnet) ในการกระตุ้นการทำงานของเครื่อง ในการศึกษา EO3.....	13
แผนภูมิที่ 2.5 แสดงร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยอาการชัก ในกลุ่มที่ได้รับค่ากระตุ้นที่สูงตั้งแต่แรกและกระตุ้นค่ากระตุ้นเดิมต่อ (high stimulation group) กลุ่มที่เดิมได้รับค่ากระตุ้นที่ต่ำในช่วงแรก และเปลี่ยนเป็นค่ากระตุ้นที่สูงหลังจาก 3 เดือนแรก (low to high stimulation group) ในการศึกษา EO3.....	15
แผนภูมิที่ 2.6 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐานอาการชักต่อวัน (median seizure per day) ในกลุ่มที่ได้รับค่ากระตุ้นที่สูงตั้งแต่แรกและกระตุ้นค่ากระตุ้นเดิมต่อ (high stimulation group) กลุ่มที่เดิมได้รับค่ากระตุ้นที่ต่ำในช่วงแรกและเปลี่ยนเป็นค่ากระตุ้นที่สูงหลังจาก 3 เดือนแรก (low to high stimulation group) ในการศึกษา EO3.....	15
แผนภูมิที่ 2.7 แสดงการแบ่งผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษากลายเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับค่ากระตุ้นที่สูง (high stimulation group) และ กลุ่มที่ได้รับค่ากระตุ้นที่ต่ำ (low stimulation group) ในการศึกษาของ Handforth และคณะ ในปี ค.ศ.1998.....	16
แผนภูมิที่ 2.8 แสดงรูปแบบการวิจัย EO1 ถึง EO5 ในการศึกษาของ Vagus Nerve Stimulation Group ในปี ค.ศ.1999.....	18
แผนภูมิที่ 2.9 แสดงค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่ามัธยฐานอาการชักหลังการกระตุ้นในการศึกษา EO1 ถึง EO5 ในการศึกษาของ Vagus Nerve Stimulation Group ในปี ค.ศ.1999.....	19
แผนภูมิที่ 2.10 แสดงร้อยละของผู้ป่วยในระดับการตอบสนองอาการชักลดลงมากกว่า 50% ที่ระยะเฝ้าติดตามต่างๆ ในการศึกษาของ Vagus Nerve Stimulation Group ในปี ค.ศ.1999.....	19

## หน้า

แผนภูมิที่ 2.11	แสดงการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยอาการชัก อาการชักโดยรวมลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงก่อนการกระตุ้น ที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 และ 24 เดือน ในการศึกษาของ Chavel SM และคณะ ในปี ค.ศ.2003.....	21
แผนภูมิที่ 2.12	แสดงค่ามัธยฐานอาการชักต่อเดือนที่ลดลงหลังการกระตุ้น 12 เดือน และลดลงเพิ่มขึ้นเมื่อเฝ้าติดตามต่อ ในการศึกษาของ Spanaki MV และคณะ ในปี ค.ศ.2004.....	22
แผนภูมิที่ 2.13	แสดงการเปลี่ยนแปลงความถี่อาการชักหลังจากกระตุ้น 3 และ 6 เดือน ในการศึกษาของ Helmers SL และคณะ ในปี ค.ศ.2001.....	27
แผนภูมิที่ 2.14	แสดงการเปลี่ยนแปลงของคุณภาพชีวิตหลังการกระตุ้น 3 เดือน ในการศึกษาของ Helmers SL และคณะ ในปี ค.ศ.2001.....	28
แผนภูมิที่ 2.15	แสดงร้อยละการลดลงความถี่อาการชักในผู้ป่วยทั้งหมด ในการศึกษาของ Rychilcki F และคณะ ในปี ค.ศ.2006.....	29
แผนภูมิที่ 2.16	แสดงร้อยละการลดลงความถี่อาการชักในผู้ป่วย Lennox-Gastaut Syndrome ในการศึกษาของ Rychilcki F และคณะ ในปี ค.ศ.2006.....	29
แผนภูมิที่ 2.17	แสดงร้อยละการลดลงความถี่อาการชักในผู้ป่วย Pseudo-Lennox-Gastaut Syndrome ในการศึกษาของ Rychilcki F และคณะ ในปี ค.ศ.2006.....	30
แผนภูมิที่ 2.18	แสดงร้อยละการลดลงความถี่อาการชักในผู้ป่วยอาการชักแบบ เฉพาะที่ (partial epilepsy) ในการศึกษาของ Rychilcki F และคณะ ในปี ค.ศ.2006.....	30
แผนภูมิที่ 2.19	แสดงค่ามัธยฐานร้อยละการลดลงความถี่อาการชักเมื่อ เปรียบเทียบกับระยะก่อนการกระตุ้น ในการศึกษาของ Alexopoulos AV และคณะ ในปี ค.ศ.2006.....	31
แผนภูมิที่ 2.20	แสดงการเปลี่ยนแปลงความถี่อาการชักหลังการกระตุ้น ของผู้ป่วยทั้งหมด 16 คน ในการศึกษาของ Holmes MD และคณะ ในปี ค.ศ.2004.....	33
แผนภูมิที่ 2.21	แสดงผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสต่อความสามารถ ของหนูในการหลีกเลี่ยงการช็อคไฟฟ้า (inhibitory avoidance task) ซึ่งหนูจะได้รับการฝึกให้เรียนรู้มาแล้ว (post-training) โดยประเมินที่ค่ามัธยฐานระยะเวลากว่าที่จะก้าวเข้าห้องมืดที่มี การช็อคไฟฟ้า(step-through latencies) ในการศึกษาของ Clark KB และคณะ ในปี ค.ศ.1995.....	34

หน้า

**แผนภูมิที่ 2.22** แสดงการเปลี่ยนแปลงความสามารถของสมอง (mental age) ในผู้ป่วย 3 กลุ่ม ซึ่งแบ่งตามการตอบสนองในการลดอาการชัก ในการศึกษาของ Aldenkamp AP และคณะ ในปี ค.ศ.2001.....36

**แผนภูมิที่ 2.23** แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงคุณภาพชีวิต และการเปลี่ยนแปลงของคะแนน Child Behavior Checklist (CBCL) ของผู้ป่วยเด็ก 15 คน การเปลี่ยนแปลงของคะแนน depression score ของผู้ป่วยเด็ก 10 คน และการเปลี่ยนแปลงของคะแนน Dodrill Mood Analogue Scale ของผู้ป่วยเด็ก 14 คน ที่ 3 และ 9 เดือน หลังการกระตุ้น ในการศึกษาของ Hallook T และคณะ ในปี ค.ศ.2005.....38

**แผนภูมิที่ 2.24** แสดงการดีขึ้นของอาการซึมเศร้าหลังการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส ในการศึกษาของ Elger G และคณะ ในปี ค.ศ.2006.....39

**แผนภูมิที่ 2.25** แสดงค่าของ 24-item Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD24) ที่ 1, 3, 6, 8, และ 10 สัปดาห์ และ 4-12 เดือน หลังการกระตุ้น ในการศึกษาของ Rush AJ และคณะ ในปี ค.ศ.2005.....40

**แผนภูมิที่ 4.1** แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยความถี่อาการชักในผู้ป่วยทั้งหมด 20 คน ที่ระยะเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับ โดยการประเมินที่ระยะเวลาหนึ่งๆ (cross-sectional analysis).....57

**แผนภูมิที่ 4.2** แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยความถี่อาการชักในผู้ป่วยทั้งหมด 20 คน ที่ระยะเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับ โดยการประเมินแบบต่อเนื่องในผู้ป่วยกลุ่มเดิม ที่ระยะเวลาการกระตุ้นต่างๆกัน (longitudinal analysis) .....58

**แผนภูมิที่ 4.3** แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยความถี่อาการชักในผู้ป่วย Lennox-Gastaut syndrome เปรียบเทียบกับการเปลี่ยนแปลงของผู้ป่วยทั้งหมด ที่ระยะเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับ โดยการประเมินที่ระยะเวลาหนึ่งๆ (cross-sectional analysis) แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่คุณภาพอาการชักดีขึ้นที่ระยะการเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับ.....59

**แผนภูมิที่ 4.4** แสดงร้อยละของผู้ป่วย Lennox-Gastaut syndrome ที่ความรุนแรงอาการชักดีขึ้นที่ระยะการเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับ.....60

**แผนภูมิที่ 4.5** แสดงร้อยละของผู้ป่วย Lennox-Gastaut syndrome ที่ภาวะจิตประสาท (neuropsychological function) ดีขึ้นที่ระยะการเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับ.....61

## หน้า

แผนภูมิที่ 4.6 แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยความถี่อาการชักในผู้ป่วยกลุ่ม อาการชักแบบเฉพาะที่ (focal epilepsy) ทั้งหมด 15 คน ที่ระยะเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับโดยการประเมินที่ระยะเวลาหนึ่งๆ (cross-sectional analysis).....	62
แผนภูมิที่ 4.7 แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยความถี่อาการชักในผู้ป่วยกลุ่ม อาการชักแบบเฉพาะที่ (focal epilepsy) ทั้งหมด 15 คน ที่ระยะเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับ โดยการประเมินผลของการกระตุ้น แบบต่อเนื่องในผู้ป่วยกลุ่มเดิมที่ระยะเวลาการกระตุ้นต่างๆกัน (longitudinal analysis).....	62
แผนภูมิที่ 4.8 แสดงร้อยละของผู้ป่วยกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ (focal epilepsy) ที่ความรุนแรงอาการชักดีขึ้นที่ระยะการเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับ.....	64
แผนภูมิที่ 4.9 แสดงร้อยละของผู้ป่วยกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ (focal epilepsy) ที่ภาวะจิตประสาท (neuropsychological function) ดีขึ้นที่ระยะการเฝ้า ติดตาม 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับ.....	65
แผนภูมิที่ 4.10 แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่รายงานผลของการกระตุ้นโดยรวม (global assessment outcome).....	67
แผนภูมิที่ 4.11 แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงจากการกระตุ้นที่พบบ่อย.....	68
แผนภูมิที่ 5.1 แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่มีการปรับยากันชัก ที่ระยะเฝ้าติดตามต่างๆ.....	74

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา (Background & Rationale)

โรคลมชักเป็นโรคที่พบได้บ่อย อุบัติการณ์การเกิดโรคประมาณ 1 % ของประชากร [1] มีผู้ป่วยประมาณ 50 ล้านคนทั่วโลกที่เป็นโรคลมชัก ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่สามารถควบคุมอาการชักได้ด้วยยากันชักประมาณ 50-65% ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยอีก 30-40 % ที่ต้องต่อยากันชัก ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ต้องให้ยากันชักหลายตัวร่วมกัน ทำให้ได้รับผลข้างเคียงจากยากันชักมาก ถึงแม้ปัจจุบันจะมียากันชักรุ่นใหม่ซึ่งมีผลข้างเคียงน้อยกว่ายากันชักรุ่นเก่าแล้วก็ตาม ส่วนการผ่าตัดเพื่อรักษาโรคลมชัก ผู้ป่วยที่ได้ประโยชน์จากการผ่าตัด มักเป็นผู้ป่วยที่สามารถหาจุดกำเนิดชักได้ชัดเจน และเป็นบริเวณของสมองที่ไม่มีหน้าที่สำคัญ ดังนั้นจึงยังมีผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่งที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ซึ่งผู้ป่วยจำนวนนี้ต้องพบกับปัญหามากมายในการดำรงชีวิต ไม่ว่าจะเป็นเรื่องงาน การเข้าสังคม เป็นปัญหาให้กับครอบครัว นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการบาดเจ็บ หรือเสียชีวิตในผู้ป่วยบางราย

ปัจจุบันมีทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มที่ดื้อยานี้โดยไม่ใช้ยา มี 3 วิธี คือ การใช้อาหารที่มีคีโตเจน (ketogenic diet) การผ่าตัด และ การกระตุ้นเส้นประสาทสมองเส้นที่สิบหรือเส้นประสาทเวกัส (vagus nerve stimulation, VNS) ดังที่ได้กล่าวแล้วการผ่าตัดโรคลมชักทำได้ในผู้ป่วยบางราย จากการประชุมของ National Institutes of Health ในปี 2533 สรุปผู้ป่วยรายใหม่ที่ดื้อยากันชัก 15,000 ถึง 30,000 คน มีผู้ป่วยเพียง 2,000 ถึง 5,000 คน (~ 15%) ที่ได้ประโยชน์จากการผ่าตัด [2] แม้ว่าปัจจุบันจะมีการพัฒนาเทคโนโลยีทางการแพทย์ถ่ายภาพรังสี เทคนิคการผ่าตัด และความรู้ด้านกายวิภาคกับการเกิดโรคลมชักดีขึ้น ทำให้หาจุดกำเนิดชัก และสามารถผ่าตัดผู้ป่วยโรคลมชักที่ดื้อยาได้มากขึ้น ในปัจจุบันประมาณว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ดื้อยากันชักมีความเป็นไปได้ที่จะได้รับการผ่าตัดให้หายจากโรคลมชักได้ [3, 4] อย่างไรก็ตามจึงยังมีผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่งที่ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่ได้ผล ดังนั้นการกระตุ้นเส้นประสาทสมองเส้นที่สิบหรือเส้นประสาทเวกัส (vagus nerve stimulation) จึงเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดี และปลอดภัย การกระตุ้นเส้นประสาทสมองเส้นที่สิบหรือเส้นประสาทเวกัส (vagus nerve stimulation) เป็นวิธีที่ได้มีการยอมรับโดยได้มีการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลอง และนำมาใช้ในมนุษย์แล้วเป็นเวลากว่า 15 ปี ในต่างประเทศ ซึ่งการรักษาด้วยวิธีกระตุ้นเส้นประสาทสมองเส้นที่สิบหรือเส้นประสาทเวกัส (vagus nerve stimulation) ได้รับการรับรองในเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2540 จากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา [The United States Food and Drug Administration (FDA)] โดยรับรองให้การกระตุ้นเส้นประสาทสมองเวกัส ให้เป็นการรักษาเสริมในการช่วยลดอาการชักในผู้ใหญ่และเด็กที่อายุมากกว่า 12 ปี ที่มีอาการชักแบบเฉพาะที่ซึ่งดื้อต่อยากันชัก ( " for use as adjunctive therapy in reducing the frequency of seizures in adults and adolescents over 12 years of age with partial seizures which are refractory to antiepileptic medications " ) [5]

ผลการรักษาและผลข้างเคียงจากการกระตุ้นเส้นประสาทสมองเส้นที่สิบหรือเส้นประสาทเวกัส (vagus nerve stimulation) ได้มีการรายงานในต่างประเทศทั้งผลในระยะสั้นและระยะยาว พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความถี่

ของอาการชักลดลง (30-50 %) โดยอาการชักจะลดลงมากขึ้นเมื่อระยะเวลาการกระตุ้นผ่านไปนานขึ้น และอาการข้างเคียงจากการกระตุ้นน้อย ซึ่งเมื่อเวลาผ่านไปอาการข้างเคียงเหล่านี้จะค่อยๆหายไป และผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนต่อการกระตุ้นได้ ส่วนในประเทศไทยเพิ่งมีการทำเป็นครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2547 ซึ่งผลของการรักษาด้วยวิธีนี้ในประเทศไทย ยังไม่เคยมีการศึกษาและรายงาน

## 1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)

ผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกส์ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ติดต่อยากันชัก และไม่สามารถผ่าตัดได้ ในแง่ของการลดความถี่อาการชัก ความรุนแรงอาการชัก ผลต่อภาวะทางจิตประสาท และผลข้างเคียงจากการกระตุ้นในประเทศไทยเป็นอย่างไร

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

### วัตถุประสงค์หลัก

1. เพื่อศึกษาผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกส์ในผู้ป่วยโรคลมชักทั้งแบบอาการชักเฉพาะที่และอาการแบบทั่วทั้งสมอง (2 epileptic syndromes, including focal and generalized epilepsies) ที่ติดต่อยากันชัก และไม่สามารถผ่าตัดได้
2. เพื่อศึกษาผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกส์ต่อการลดความรุนแรงอาการชัก (severity of seizures)

### วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อศึกษาผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกส์ที่มีต่อจิตประสาท (neuropsychological assessment)
2. เพื่อศึกษาความปลอดภัยรวมทั้งผลข้างเคียงจากการกระตุ้น

## 1.4 สมมติฐานการวิจัย (Hypothesis)

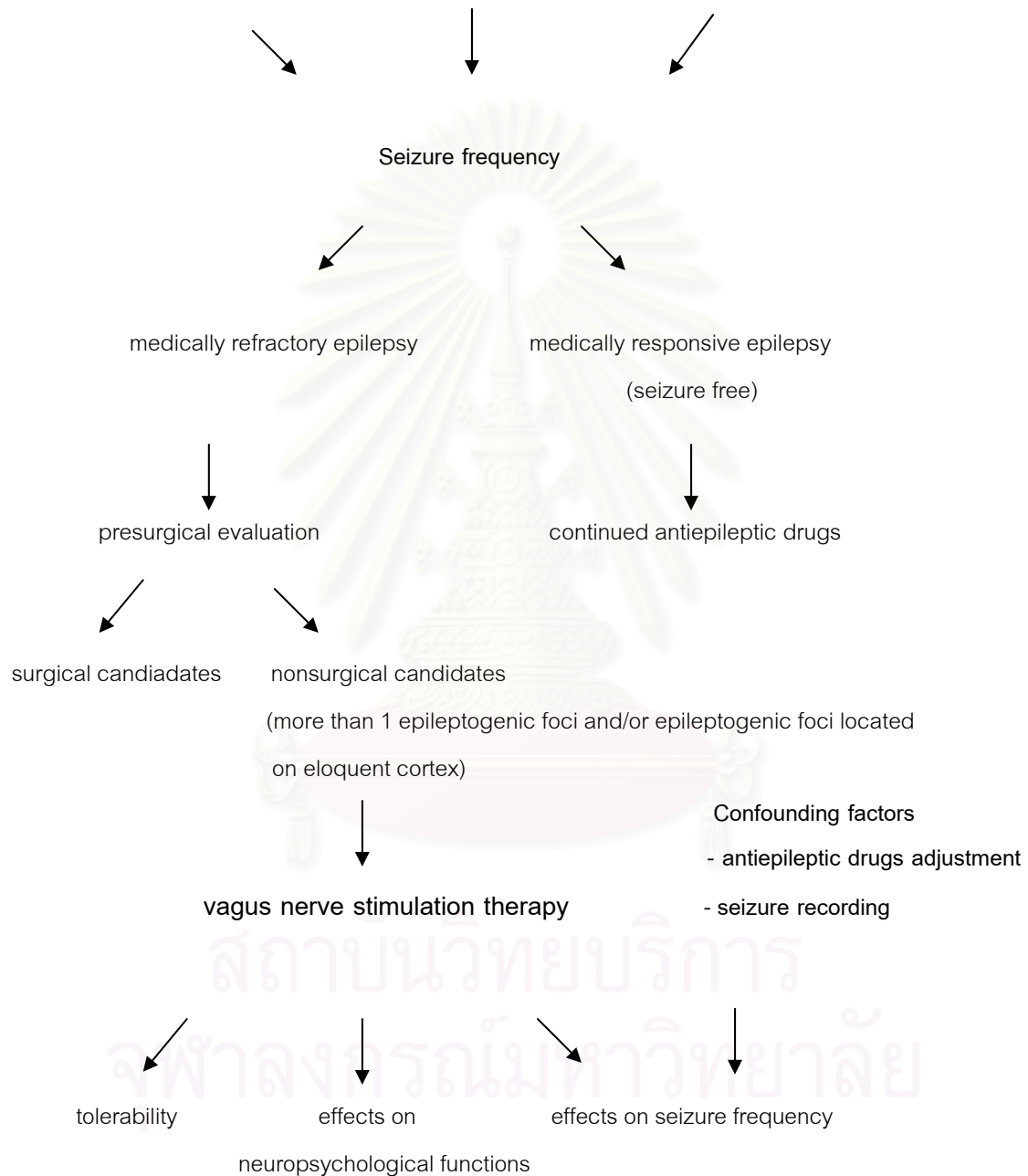
การกระตุ้นเส้นประสาทเวกส์สามารถลดอาการชักได้ผลดีประมาณ 30% หรือ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่ติดต่อยากันชัก และไม่สามารถผ่าตัดได้ โดยให้ผลการรักษาใกล้เคียงกับยากันชักรุ่นใหม่ แต่ไม่มีผลเสียในแง่ของผลข้างเคียง (side effect), ปฏิกริยาต่อกันของยา (drug interaction) และความสม่ำเสมอในการทานยา (compliance)

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



### 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)

Diseases	Treatment responsiveness	Imaging findings(MRI)
- epileptic syndromes	- medically responsiveness	- lesion
- duration of epilepsy	- medically refractory	- nonlesion
- age at epilepsy onset		



## 1.6 ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้ทำในผู้ป่วยที่มารับการตรวจที่หน่วยโรคลมชัก แผนกอายุรกรรมประสาท และแผนกกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชัก (accordance with International League Against Epilepsy (ILAE) classification) [6, 7] โดยอาศัยข้อมูลจากประวัติ การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalogram, EEG) และ/ หรือ เอ็กซเรย์สมอง ( computerized tomography, CT and/or magnetic resonance imaging, MRI) และได้รับการรักษาด้วยยากันชักและต่อต่อยากันชักแล้ว โดยที่ไม่สามารถรักษาได้ด้วยยาผ่าตัด ซึ่งจะต้องมีการประเมิน ( presurgical evaluation) เสียก่อน โดยเริ่มเก็บข้อมูลตั้งแต่ที่มีการใช้วิธีการกระตุ้นเส้นประสาทเวกส์ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

## 1.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical consideration)

เนื่องจากการใส่เครื่องกระตุ้นไว้ในร่างกายผู้ป่วย ซึ่งอาจเกิดปัญหาตั้งแต่ขั้นตอนการใส่เครื่อง คือ ในผู้ป่วยบางคนอาจมีเสียงแหบหลังการใส่ เกิดจากขั้วไฟฟ้า (electrode) กดทับเส้นประสาทเวกส์ ซึ่งมักดีขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป 2-3 สัปดาห์ หรือในผู้ป่วยบางรายอาจมีการติดเชื้อที่บริเวณแผลผ่าตัด ซึ่งสามารถรักษาได้ด้วยการใช้การทำแผลและยาปฏิชีวนะเหมือนแผลผ่าตัดอื่นๆ ส่วนในระหว่างที่เครื่องกำลังทำงานอาจมีผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ เสียงแหบ ไอ หรือ เจ็บคอ ซึ่งมักจะดีขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป ทั้งนี้แพทย์ผู้ทำการวิจัยจะแจ้งให้ผู้ป่วยทราบถึงวัตถุประสงค์ในการวิจัยและประโยชน์จากการนำข้อมูลไปใช้วิเคราะห์ เพื่อขออนุญาตต่อผู้ป่วย ทั้งนี้จะให้ผู้ป่วยลงนามยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร

## 1.8 ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation)

1. ในผู้ป่วยบางรายที่เกิดผลข้างเคียงจากยา หรือ มีอาการชักมากโดยเฉพาะอาการชักที่เป็นอันตราย เช่น อาการชักแล้วล้ม (epileptic fall) ซึ่งบางครั้งจะรบกวนผลการกระตุ้นเส้นประสาทเวกส์ไม่ได้ จึงต้องมีการปรับยากันชัก โดยการปรับยาอาจเป็นปัจจัยกวน (confounding factor) ต่อผลของการศึกษาได้
2. การบันทึกอาการชัก ถ้าการบันทึกทำโดยผู้ดูแลที่ต่างกัน อาจทำให้จำนวนครั้งการชักแตกต่างกันได้
3. ค่าใช้จ่ายในการรักษาด้วยวิธีนี้มีราคาสูง ทำให้ไม่สามารถใช้วิธีการรักษานี้ได้ในผู้ป่วยทุกราย

## 1.9 คำย่อและคำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย (Key words)

VNS = vagus nerve stimulation

CPS = complex partial seizure

SPS = simple partial seizure

GTC = generalized tonic clonic seizure

LGS = Lennox-Gastaut syndrome

HS = Hippocampal sclerosis

MR = mental retardation

MST = multiple subpial transaction

IEM = invasive EEG monitoring

FCD = focal cortical dysplasia

#### 1.10 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected benefits and application)

1. ทราบถึงผลในการลดอาการชัก และความรุนแรงอาการชักในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการชักต่างๆกัน
2. ทราบถึงผลในการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ พฤติกรรม และการรับรู้
3. ทราบถึงความปลอดภัยในการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในคนไทย
4. ถ้าผลของการศึกษาพบว่าได้ผลดีในการลดอาการชัก และมีความปลอดภัย เหมือนกับที่มีรายงานจากต่างประเทศ จะทำให้สามารถปรับใช้เป็นวิธีหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักที่ดื้อต่อยาเกินชัก และไม่สามารถผ่าตัดได้ ในประเทศไทย



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 แนวคิดและทฤษฎี

ปัจจุบันกลไกการควบคุมอาการชักของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตาม ตั้งแต่หลังจากที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ได้รับรองให้การกระตุ้นเส้นประสาทสมองเวกัส เป็นการรักษาสเสริมในการช่วยลดอาการชักในผู้ใหญ่และเด็กที่อายุมากกว่า 12 ปี ที่มีอาการชักแบบเฉพาะที่ซึ่งติดต่อกันชั้กนั้น ได้มีการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสอย่างมาก โดยพบว่าทั้งการศึกษาในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสจะไปกระตุ้นที่ reticular activating system ที่ก้านสมอง central autonomic network และ noreadrenergic projection system โดยทั้ง 3 เส้นทางจะมีผลในการลดอาการชักและคลื่นไฟฟ้าสมองที่ผิดปกติได้

#### อาการชักที่ติดต่อกันชั้ก (medically refractory epilepsy)

อาการชักซึ่งติดต่อกันชั้ก (pharmacoresistant epilepsy) คือ อาการชักที่ควบคุมอาการชักไม่ได้ด้วยยากันชัก จากการศึกษาของ Kwan และ Brodie [8] พบว่า ผู้ป่วยทั้งหมด 440 คน ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชัก (ค่าอายุเฉลี่ย 29 ปี ; ช่วงอายุที่ศึกษา 9-93 ปี ) มีผู้ป่วยจำนวน 222 คน คิดเป็น 47 % ของผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยโรคลมชักทั้งหมด ไม่มีอาการชักเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี จากการได้รับยากันชักตัวแรกเพียงตัวเดียว มีผู้ป่วยที่ไม่ได้ผลจากยากันชักตัวแรกจำนวน 113 คน ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่ไม่มีอาการชักจากยากันชักตัวที่สอง 12 คน ( 11% ) และมีผู้ป่วยเพียง 18 คน ( 4% ) ที่ตอบสนองต่อการใช้ยากันชักตัวที่สามหรือหลายตัวร่วมกัน ส่วนผู้ป่วยที่ทนต่อผลข้างเคียงของยากันชักตัวแรกไม่ได้จำนวน 69 คน มีผู้ป่วยที่ไม่มีอาการชักด้วยยาตัวที่สอง 28 คน ( 41%) และมีผู้ป่วยที่แพ้ยา (idiosyncratic reaction) ทั้งหมด 29 คน มีผู้ป่วยที่ไม่มีอาการชักด้วยยาตัวที่สอง 16 คน (55%) ดังนั้นจะมีผู้ป่วยอีก 38% ที่ควบคุมอาการชักไม่ได้ด้วยยากันชัก

ในผู้ป่วยที่ติดต่อกันชั้กหรือใช้ยากันชักไม่ได้เนื่องจากผลข้างเคียงของยา จำเป็นต้องใช้วิธีอื่นๆ เพื่อควบคุมอาการชัก (nonpharmacologic treatments) ปัจจุบันวิธีที่ได้รับการยอมรับมี 2 วิธี คือ การผ่าตัด (epilepsy surgery) และการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส (vagus nerve stimulation) ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือผู้ป่วยไม่ต้องการผ่าตัด สามารถเลือกใช้การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในการรักษาได้ อย่างไรก็ตามมีการรักษาโดยใช้อาหารที่มีคีโตน ซึ่งได้ผลดีในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 12 ปี เมื่อเทียบกับในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ [9]

#### 2.2 เอกสารและวิจัยที่เกี่ยวข้อง

##### การศึกษาการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในสัตว์ทดลอง

##### (vagus nerve stimulation in animal model)

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ในปี ค.ศ.1952 Zanchetti และคณะ [10] พบว่า การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส สามารถยับยั้งคลื่นไฟฟ้าสมองขณะที่ไม่มีอาการชัก (interictal spikes) ได้ ในแมวที่ผิวสมองได้รับการใส่ strychnine ในปี ค.ศ.1992 การศึกษาของ Zabara [11] พบว่าการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสซ้ำๆ (repetitive electrical stimulation of the cervical vagus nerve) สามารถยับยั้งอาการชักได้ในสุนัขที่ได้รับการ

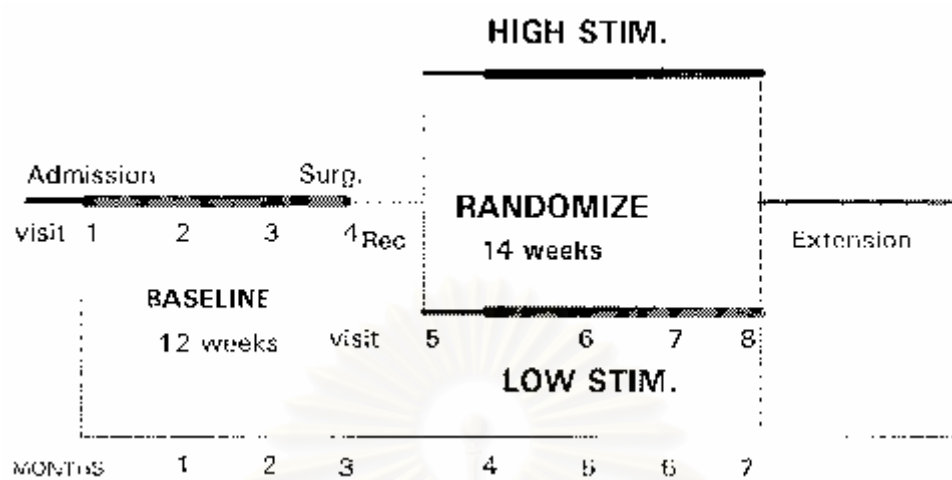
ฉีด strychnine (strychnine-induced seizures) หรือ Pentylenetetrazol (PTZ) เช่นเดียวกัน ในปี ค.ศ.1990 , Lockard และคณะ [12] พบว่าการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสสามารถลดอาการชักในลิงที่ผิวสมองได้รับการใส่ alumina gel (cortical implantation of alumina gel) ส่วนการทดลองในหนูที่มีอาการชักแบบกระจายทั่วทั้งศีรษะพร้อมกัน (generalized epilepsy) Woodbury และ Woodbury [13, 14] พบว่าการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสซ้ำๆ สามารถยับยั้งอาการชักได้ทั้งในกลุ่มที่ได้รับการฉีดสารเคมี (chemical agents, pentylenetetrazol, 3-mercaptopropionate) และกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจนเกิดอาการชัก (supramaximal electroshock stimuli) จึงสรุปว่าการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส (vagus nerve stimulation, VNS) สามารถป้องกัน หรือ ลดความรุนแรง และ/หรือ ลดระยะเวลาอาการชักได้ และจากข้อมูลในสัตว์ทดลอง การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส จึงถูกพัฒนาขึ้นใช้ในมนุษย์โดยบริษัท Cyberonics Inc. Webster, TX, U.S.A.) ได้พัฒนาระบบ The Neurocybernetic Prosthesis (NCP) system ขึ้น และได้เริ่มทำการศึกษาในมนุษย์ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1988

จากการศึกษานำร่อง (Pilot study) Penry และ Dean [15] ศึกษาผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในผู้ป่วย 4 คน พบว่า การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส สามารถผู้ป่วย 2 คน ไม่มีอาการชัก 1 คน อาการชักลดลง 40% และอีก 1 คน อาการชักไม่ดีขึ้น ผลข้างเคียงของการกระตุ้นเกิดขึ้นชั่วคราวและ ผู้ป่วยทุกคนสามารถทนต่อผลข้างเคียงได้ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาน้อย และระยะเวลาการเฝ้าติดตามอาการ 6-12 เดือน ซึ่งถือว่าสั้น ดังนั้นผลการศึกษาก็ยังสรุปได้ไม่แน่ชัด Uthman BM และคณะ [16] พบว่า การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส สามารถลดอาการชักในผู้ป่วยบางรายที่ต่อเนื่องกันชักได้ จึงเป็นที่มาของการศึกษาผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสอีกหลายการศึกษาต่อมา

### **ผลการรักษาด้วยการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในช่วงแรกที่ทำการศึกษา (acute phase of vagus nerve stimulation)**

#### **EO3 study**

การศึกษาที่สำคัญคือการศึกษา EO3 (the third VNS study) [17] ซึ่งเป็นการศึกษาแรกที่เป็นแบบ multicenter, prospectively, randomized, parallel, double-blind study เปรียบเทียบผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบเฉพาะที่ที่ต่อเนื่องกันชัก โดยใช้ค่าของการกระตุ้นที่ต่างกันคือ ค่าการกระตุ้นที่สูง (high parameter group) ซึ่งเป็นค่าการกระตุ้นที่ได้ผลจากการศึกษานำร่อง (Pilot study) ส่วนค่าการกระตุ้นที่ต่ำ (low parameter group) เป็นค่าที่เชื่อว่าไม่ได้มีผลหรือมีผลน้อยต่อการควบคุมอาการชัก โดยใช้ผลจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลดังกล่าวในคน ดังนั้นค่าการกระตุ้นที่ต่ำจึงอาจไม่ใช่กลุ่มเปรียบเทียบที่แท้จริง แต่เป็นค่าที่ให้ผลต่อการควบคุมอาการชักน้อย **ผังแผนภูมิที่ 2.1 และ ตารางที่ 2.1** การศึกษามีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 114 คน **ผังตารางที่ 2.2** โดยผู้ป่วยทั้งหมด จะเข้าสู่ระยะการเตรียมก่อนเข้าการศึกษา (baseline phase) เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ หลังจากนั้นจะมีการฝังเครื่องกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส และหลังจากฝังการกระตุ้นได้ 2 สัปดาห์ จึงเริ่มกระตุ้น โดยสุ่มให้ค่าการกระตุ้นที่ต่างกันในผู้ป่วย 2 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้การกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่สูง จะได้รับการเพิ่มค่าการกระตุ้นไปจนถึงค่าเท่าที่ผู้ป่วยจะทนได้ ส่วนกลุ่มที่ได้การกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่ต่ำ จะได้รับการเพิ่มค่ากระแสไฟฟ้า (current output) ไปจนกระทั่งผู้ป่วยรู้สึกว่าการกระตุ้น เพื่อให้การศึกษานี้เป็น double blind study จากนั้นจะเฝ้าติดตามทุก 4 สัปดาห์



แผนภูมิที่ 2.1 แสดงรูปแบบการศึกษาผู้ป่วยในช่วงเตรียมก่อนเข้าการศึกษา 12 สัปดาห์ (ระยะการผ่าตัดติดตามที่ 1-4) จากนั้นผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดใส่เครื่องกระตุ้นที่ระยะผ่าตัดติดตามที่ 4 และอีก 2 สัปดาห์ต่อมาผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มให้ได้รับค่าการกระตุ้นที่สูงและต่ำ และผ่าตัดติดตามต่อจนครบ 14 สัปดาห์ (ระยะการผ่าตัดติดตามที่ 5-8) ผลของการกระตุ้น 12 สัปดาห์จะถูกนำมาวิเคราะห์

Parameter	High		Low	
	Typical	Range	Typical	Range
Output current (mA)	1.5	0.25-3.0	1.25	0.25-3.0
Frequency (Hz)	30	20-50	1	1-2
Pulse Width ( $\mu$ s)	500	500	130	130
On time (s)	30	30-90	30	30
Off time (min)	5	5-10	90	60-180
Magnet parameters				
Output current (mA)	1.5	0.5-3.0	0	0
On time (s)	30	30-90	NA	NA
Pulse width ( $\mu$ s)	500	500	NA	NA

NA, Magnet output was set to 0 in the low group: no current delivered.

ตารางที่ 2.1 แสดงค่าไฟการกระตุ้นในผู้ป่วย 2 กลุ่มที่เข้าร่วมการศึกษา

Randomized	High (n = 31)	Low (n = 36)	p-Value (method)
M/F	20/11	23/13	>0.1 (F)
White/Hispanic	29/2	36/0	>0.1 (F)
Mean age (yr)	34.2	35.4	>0.1 (T)
Duration of epilepsy (yr)			
Mean	23.6	20.7	>0.1 (T)
Antiepileptic drug			
Carbamazepine	25	25	>0.1 (F)
Phenytoin	6	10	>0.1 (F)
Valproate	9	18	0.069 (F)
Phenobarbital	8	8	>0.1 (F)
Primidone	6	4	>0.1 (F)
Clonazepam	0	5	0.039 (F)
Other	8	5	>0.1 (F)
Mean number of drugs	2.0	2.1	>0.1 (T)
Mono/polytherapy	10/21	9/27	>0.1 (F)
Positive medical history <sup>a</sup>			
Congenital brain malformation	2	2	>0.1 (F)
Vascular brain malformation	2	1	>0.1 (F)
Intracranial surgery	11	10	>0.1 (F)
Brain tumor	0	1	>0.1 (F)
Head injury	5	12	0.091 (F)
Febrile seizures	4	2	>0.1 (F)
Seizure history <sup>b</sup>			
Type			
Discrete SPS	11	9	>0.1 (F)
Discrete CPS	23	26	>0.1 (F)
Secondarily GTC	13	6	0.022 (F)
SPS to CPS	10	8	>0.1 (F)
SPS to GTCS	3	1	>0.1 (F)
SPS to CPS to GTC	2	2	>0.1 (F)
CPS to GTC	8	9	>0.1 (F)
Age at onset (yr)			
Mean	10.7	14.4	>0.1 (T)
Seizures per day			
Mean	1.82	1.94	>0.1 (T)
Etiology			
Known/unknown	9/22	13/23	>0.1 (F)
Family history of seizures (1 in low group not reported)			
Yes/no	9/22	5/30	>0.1 (F)
Neurologic examination			
Normal/abnormal	15/16	19/17	>0.1 (F)
Physical examination			
Normal/abnormal	26/5	31/5	>0.1 (F)

SPS, simple partial; CPS, complex partial; GTC: generalized tonic-clonic seizures; T, Student's *t* test; F, Fisher's exact test.

<sup>a</sup> Patients may appear in none, one, or several categories.

<sup>b</sup> Patients may appear in one or more categories.

ตารางที่ 2.2 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย 2 กลุ่มที่เข้าร่วมการศึกษา

ผลการศึกษาพบว่าในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 114 คน มีผู้ป่วยจำนวน 67 คน ที่ผ่านการกระตุ้นเกินระยะเวลา 14 สัปดาห์ (acute phase) ค่าเฉลี่ยของอายุในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ 35 ปี (ช่วงอายุที่ศึกษา 14-57 ปี) ค่าเฉลี่ยของระยะที่เป็นโรคลมชักคือ 22 ปี (ช่วงระยะเวลา ที่เป็นโรคลมชัก 6-48 ปี) ค่าเฉลี่ยของอาการชักต่อวัน 1.9 ครั้ง (บันทึกในช่วงเตรียมก่อนเข้าการศึกษา) 2 ใน 3 ของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ไม่รู้สาเหตุของโรคลมชัก ทั้งหมดเป็นโรคลมชักแบบเฉพาะที่ (partial seizures) โดยมีอาการชักอย่างน้อย 6 ครั้งต่อเดือนในช่วงเตรียมก่อนเข้าการศึกษา การศึกษานี้ต้องการวัดการเปลี่ยนแปลงของความถี่ของอาการชัก (frequency of seizure) ในผู้ป่วย 2 กลุ่มดังกล่าว (primary outcome) ในช่วง 14 สัปดาห์แรก ส่วนวัตถุประสงค์ของการศึกษานี้อีกสิ่งหนึ่ง (secondary outcome) คือ การเปลี่ยนแปลงของระยะเวลาอาการชัก (duration of seizure) ความรุนแรงของอาการชัก (severity of seizure) และ ความสามารถในการลดอาการชัก (patient-reported ability to abort a seizure) โดยใช้แม่เหล็กกระตุ้นการทำงานของเครื่อง (magnet use)

## Primary Outcome

### ความถี่ของอาการชัก (overall seizure frequency)

หลังจากครบ 14 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับการกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่สูง (high parameter group) มีจำนวนทั้งหมด 31 คน และ กลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่ต่ำ (low parameter group) มีจำนวน 36 คน กลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่สูง มีค่าเฉลี่ยของอาการชักที่ลดลง (mean seizure reduction) เท่ากับ 30.9% ในขณะที่ กลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่ต่ำ มีค่าเฉลี่ยของอาการชักที่ลดลงเท่ากับ 11.3% ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.029$ ) **ตารางที่ 2.3 และ แผนภูมิที่ 2.2** 19% ของกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่สูง มีช่วงของการลดลงของความถี่ของอาการชัก 25-49% และมีผู้ป่วย 39% ของกลุ่มนี้ที่มีการลดลงของความถี่ของอาการชักอย่างน้อย 50% (at least 50% reduction) ส่วนกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่ต่ำ มีผู้ป่วย 11% มีช่วงของการลดลงของความถี่ของอาการชัก 25-49% และมีผู้ป่วยเพียง 19% ของกลุ่มนี้ที่มีการลดลงของความถี่ของอาการชักอย่างน้อย 50% ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.0704$ ) **ตารางที่ 2.4**

Parameter	High (n = 31) (Base vs. Stim)			Low (n = 36) (Base vs. Stim)			High versus low	
	Change	SEM	p-Value <sup>a</sup>	Change	SEM	p-Value <sup>a</sup>	Change	p-Value <sup>b</sup>
SFPC (%)								
Mean	-30.9	±6.3	0.0001	-11.3	±6.1	0.072	-19.6	0.029
Median	-37.5		0.0001	-8.1		0.096	-29.4	0.036
SZS/12 wk								
Mean	-79		0.036	-4		0.894	-75	0.113
Median	-16		0.0002	-5		0.275	-11	0.032

SZS, seizures; Base, Baseline (12 weeks); Stim, Stimulation (last 12 weeks of treatment); SFPC, seizure frequency percentage change, calculated by taking the mean of the percentage change in seizure frequency for each patient.

Values for means were determined by *t* test; Values for medians were determined by Wilcoxon rank-sum test.

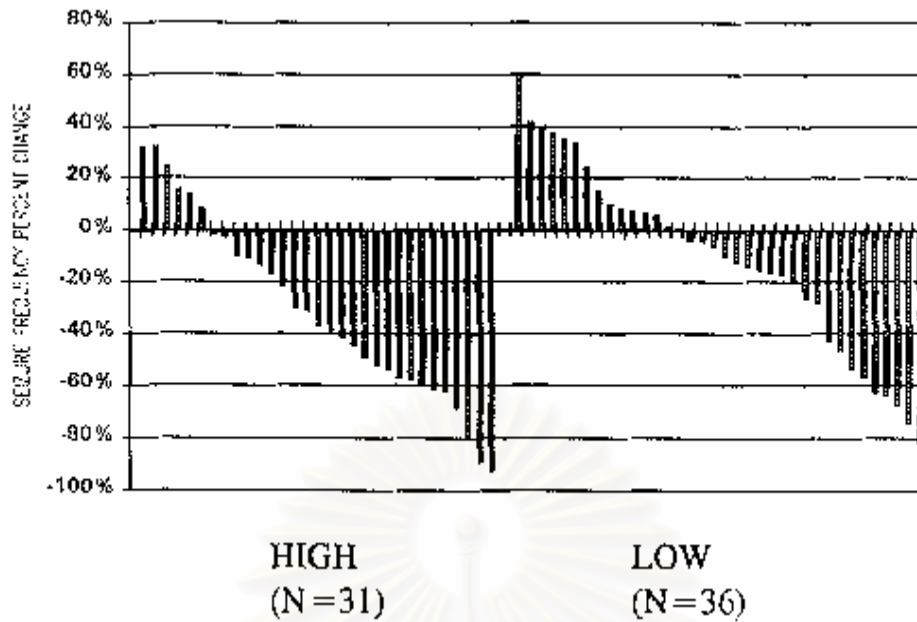
<sup>a</sup> p Value: Change during Stim versus a hypothesized change of 0 during Base.

<sup>b</sup> p Value: Comparing high versus low stimulation groups.

**ตารางที่ 2.3** แสดงสรุปผลการกระตุ้นระหว่างก่อนการกระตุ้น และหลังการกระตุ้นในกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นที่สูง และ กลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นที่ต่ำ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





แผนภูมิที่ 2.2 แสดงการตอบสนองในผู้ป่วยแต่ละราย โดยพิจารณาจากร้อยละของการเปลี่ยนแปลงความถี่อาการชัก ที่ระยะหลังการกระตุ้น 12 สัปดาห์

Patients with	High (%)	Low (%)
<b>Reduction</b>		
> 50%	38.7	19.4
25-49	19.4	11.1
0-24%	22.6	27.8
<b>Increase</b>	19.3	41.7

ตารางที่ 2.4 แสดงร้อยละของผู้ป่วยในระดับการตอบสนองต่างๆ

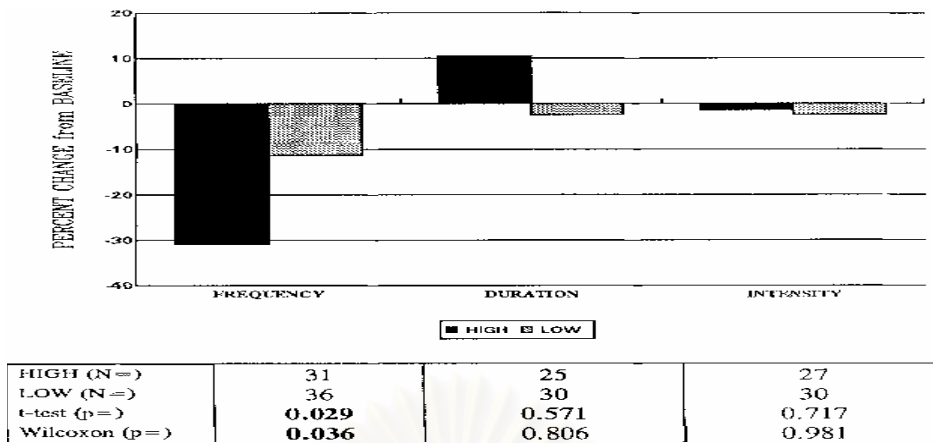
**Secondary Outcome**

**ระยะเวลาอาการชักและ ความรุนแรงของอาการชัก**

(duration and severity of seizure)

การบันทึกความรุนแรงของอาการชักจะแบ่งเป็น 1 = ความรุนแรงเล็กน้อย (mild) 2 = ความรุนแรงปานกลาง (moderate) และ 3 = ความรุนแรงมาก (severe) และบันทึกระยะเวลาของอาการชักเท่าที่ทำได้ โดยให้ผู้ป่วย หรือผู้ดูแลเป็นผู้บันทึก จำนวนผู้ป่วยที่ชี้ในการประเมิน 2 ค่า มีจำนวนน้อยกว่าที่ใช้ในการประเมินความถี่ของอาการชักเนื่องจากไม่มีการบันทึกของค่า 2 ค่านี้นั้นผู้ป่วยบางราย

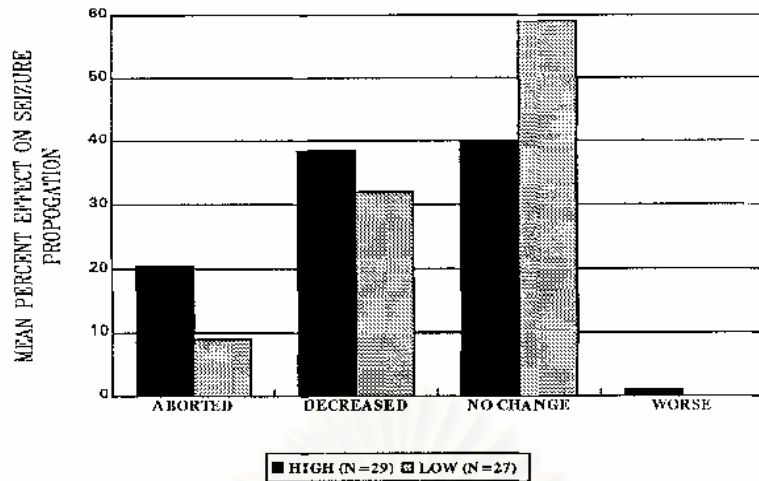
ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่องของระยะเวลาอาการชัก และ ความรุนแรงของอาการชัก ดังแผนภูมิที่ 2.3 อย่างไรก็ตามการประเมินค่าดังกล่าวเป็นการประเมินที่ต้องใช้ความรู้สึกของผู้ประเมิน (subjective data) ดังนั้นจึงมีผลให้ค่าของการประเมินมีความหลากหลายไม่แม่นยำได้



แผนภูมิที่ 2.3 แสดงการเปลี่ยนแปลงความถี่อาการชัก (frequency) ความรุนแรง (intensity) และ ระยะเวลาชัก (duration) เปรียบเทียบใน 2 กลุ่ม ที่ค่าการกระตุ้นสูงและต่ำ พบว่าผลต่อความรุนแรงและระยะเวลาชักไม่ชัดเจน

### ผลของการใช้แม่เหล็กกระตุ้นการทำงานของเครื่อง (effects of magnet activation)

ในผู้ป่วยที่มีอาการเตือน (aura) หรือ มีอาการชักแบบเฉพาะที่โดยที่ผู้ป่วยยังรู้ตัวในช่วงแรก (simple partial seizure, SPS) ผู้ป่วยหรือผู้ดูแลเป็นผู้ใช้แม่เหล็กกระตุ้นการทำงานของเครื่อง ในการศึกษาครั้งนี้ไม่ได้แยกอาการเตือนออกจาก อาการชักแบบเฉพาะที่โดยที่ผู้ป่วยยังรู้ตัวในช่วงแรก (SPS) ถ้ามีการใช้แม่เหล็กแล้วไม่มีอาการชักตามมา ทั้ง 2 อย่างถูกบันทึกเป็น อาการชักแบบเฉพาะที่ (SPS) และเมื่อเกิดอาการเตือน (aura) หรือ มีอาการชักแบบเฉพาะที่โดยที่ผู้ป่วยยังรู้ตัวในช่วงแรก (simple partial seizure, SPS) แล้ว อาการทั้งสองจะถูกบันทึกทุกครั้ง ทำให้การประเมินผลของการใช้แม่เหล็กกระตุ้นการทำงานของเครื่องทำได้ยาก และผลของการใช้อาจต่ำกว่าความเป็นจริง การประเมินจะให้ผู้ป่วย หรือผู้ดูแลเป็นผู้บันทึกว่า เมื่อใช้แม่เหล็กกระตุ้นแล้วสามารถหยุดอาการชักได้ (aborted) หรือ ลดอาการชัก (decreased) หรือ ไม่มีการเปลี่ยนแปลง (no change) หรือ แย่ลง (worse) และพบว่า 29 ใน 31 คน ของกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่สูง และ 27 ใน 36 คน ของกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่ต่ำ มีการใช้แม่เหล็กกระตุ้นการทำงานของเครื่อง ซึ่งมีเพียงกลุ่มที่ใช้แม่เหล็กกระตุ้นแล้วสามารถหยุดอาการชักได้เท่านั้นที่ให้ผลที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างค่าการกระตุ้นที่ต่างกัน (high and low parameter group) ดังแผนภูมิที่ 2.4



t-test (p=)	0.11	0.403	0.099	0.302
Wilcoxon (p=)	0.036	0.213	0.124	0.177

แผนภูมิที่ 2.4 แสดงผลของการใช้แม่เหล็ก (magnet) ในการกระตุ้นการทำงานของเครื่อง พบว่า 59.88% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับค่ากระตุ้นที่สูง สามารถใช้แม่เหล็กในการลดหรือระงับอาการชักได้

หลังจากครบระยะแรกของการศึกษาแล้ว (acute phase) ผู้ป่วยได้รับโอกาสในการเลือกที่จะอยู่ในการศึกษาต่อหรือไม่ และได้รับการเปิดเผยว่าผู้ป่วยแต่ละรายอยู่ในกลุ่มไหน โดยที่ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่ต่ำ ถูกเปลี่ยนให้รับค่าการกระตุ้นที่สูง ส่วนกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่สูงอยู่แล้วจะได้รับการกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่สูงต่อไป และมีการเฝ้าติดตามทุก 2-3 เดือน ดังตารางที่ 2.5

Group	Study months					
	1-3 <sup>a</sup>	4-6	7-9	10-12	13-15	16-18
<b>Low to high</b>						
Included	36	36	36	35	30	24
Data not available	0	0	0	1	4	9
Discontinued	0	0	0	0	2	3
<b>High</b>						
Included	31	31	30	30	28	26
Data not available	0	0	1	0	0	2
Discontinued	0	0	0	1	3	3

<sup>a</sup> During months 1-3 (the blinded randomized phase of the study), patients in the low to high group received low (less therapeutic) stimulation to act as a control for the high group. After the study period (months 1-3), all patients received high stimulation.

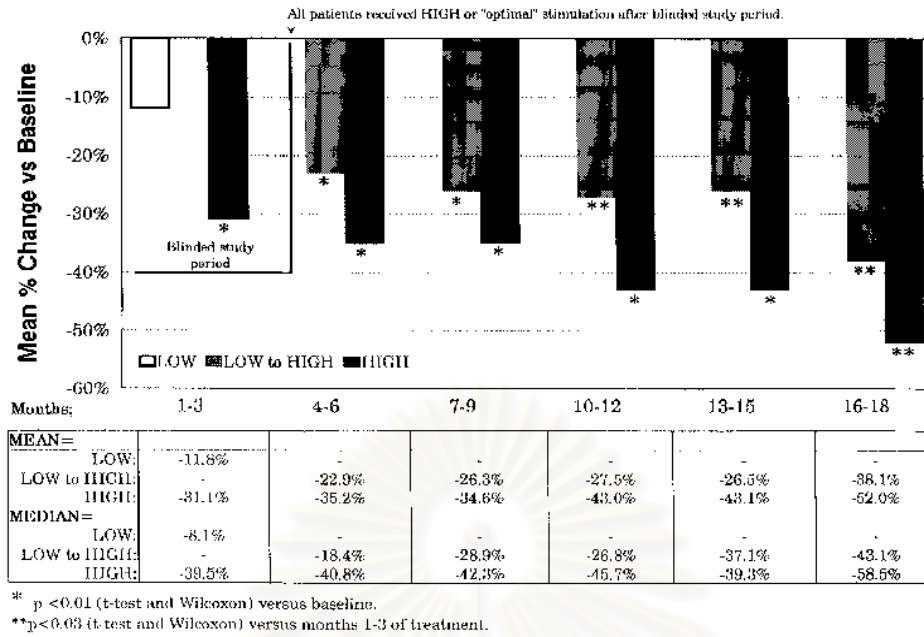
ตารางที่ 2.5 แสดงการเปลี่ยนค่ากระตุ้นหลังการกระตุ้น 3 เดือน โดยผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่ต่ำ ถูกเปลี่ยนให้รับค่าการกระตุ้นที่สูง

ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่สูง (high parameter group) อาการชักลดลงแตกต่างจากช่วงก่อนการกระตุ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกช่วงที่เฝ้าติดตามอาการ ( $p < 0.01$ ) นอกจากนี้พบว่าอาการลดลงของอาการชักมากขึ้นเมื่อเทียบระหว่างระยะเวลาเฝ้าติดตามที่ 16-18 เดือน เมื่อเทียบกับที่ 1-3 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่ต่ำแล้วเปลี่ยนให้รับค่าการกระตุ้นที่สูง (low to high group) มีอาการชักลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน ( $p < 0.02$ ) ที่ระยะเวลาเฝ้าติดตาม 13-15 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่ต่ำแล้วเปลี่ยนให้รับค่าการกระตุ้นที่สูง (low to high group) มีความถี่ของอาการชักลดลง 38.1% ส่วนกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่สูง (high group) มีความถี่ของอาการชักลดลง 43.1% [18] **ตารางที่ 2.6, แผนภูมิที่ 2.5 และ 2.6**

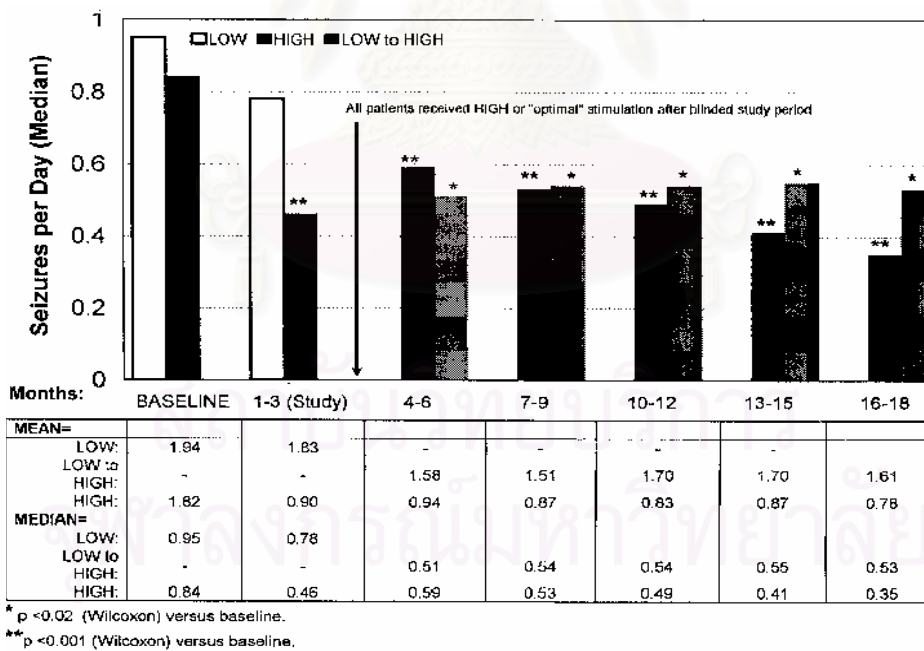
Group (study period, mos)	Total (n)	Increase (n)	0 to -24% (n)	-25 to -49% (n)	-50 to -74% (n)	-75 to -100% (n)
Low						
1-3	36	14	11	4	6	1
Low to high						
4-6	36	12	8	6	8	2
7-9	36	10	7	9	7	3
10-12	35	7	7	9	8	4
13-15	30	6	4	10	7	3
16-18	24	3	6	7	3	5
High						
1-3	31	6	7	6	9	3
4-6	31	3	10	9	4	5
7-9	30	4	7	6	10	3
10-12	30	3	5	9	10	3
13-15	28	2	8	6	7	5
16-18	26	0	7	2	9	8

“Increase” includes all patients who had an unfavorable change in seizure frequency. All time periods report change as compared with baseline.

ตารางที่ 2.6 แสดงจำนวนของผู้ป่วยในระดับการตอบสนองต่างๆ ที่ระยะเฝ้าติดตามต่างๆกัน

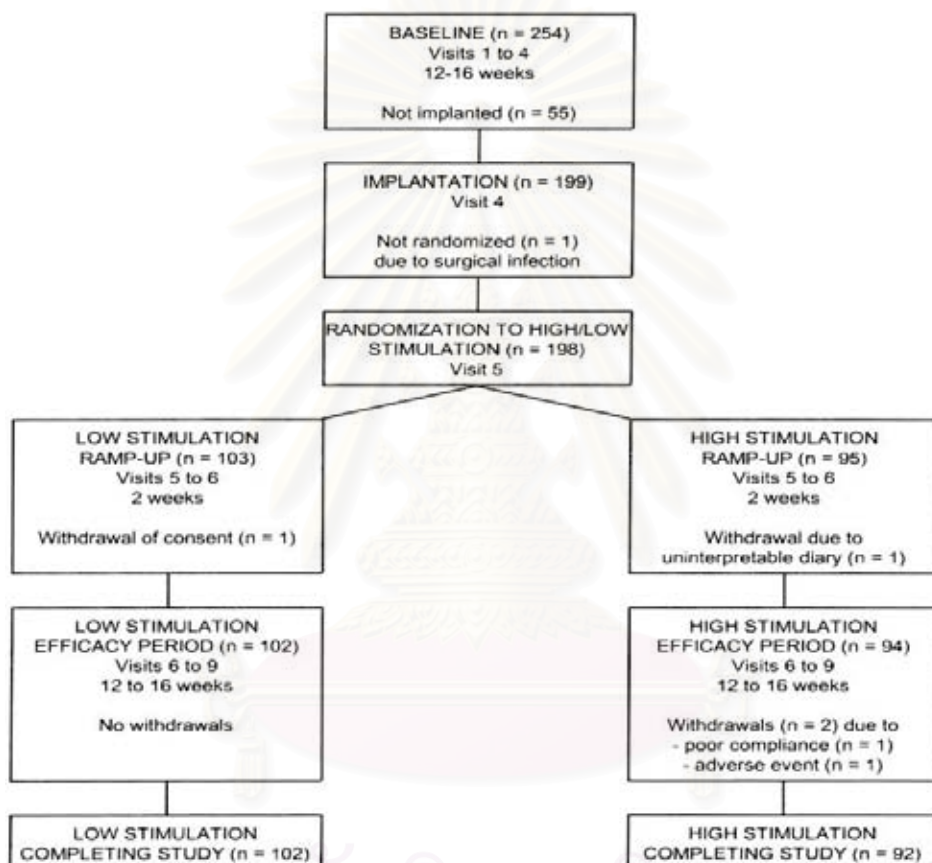


แผนภูมิที่ 2.5 แสดงร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยอาการชัก ในกลุ่มที่ได้รับค่ากระตุ้นที่สูงตั้งแต่แรก และกระตุ้นค่ากระตุ้นเดิมต่อ (แท่งสีดำ) (high stimulation group) กลุ่มที่เดิมได้รับค่ากระตุ้นที่ต่ำในช่วงแรก และเปลี่ยนเป็นค่ากระตุ้นที่สูงหลังจาก 3 เดือนแรก (แท่งสีเทา) (low to high stimulation group) และ ผลของการกระตุ้นของกลุ่มที่ได้รับค่ากระตุ้นที่ต่ำในช่วง 3 เดือนแรก (แท่งสีขาว)



แผนภูมิที่ 2.6 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐานอาการชักต่อวัน (median seizure per day) ในกลุ่มที่ได้รับค่ากระตุ้นที่สูงตั้งแต่แรกและกระตุ้นค่ากระตุ้นเดิมต่อ (แท่งสีดำ) (high stimulation group) กลุ่มที่เดิมได้รับค่ากระตุ้นที่ต่ำในช่วงแรกและเปลี่ยนเป็นค่ากระตุ้นที่สูงหลังจาก 3 เดือนแรก (แท่งสีเทา) (low to high stimulation group) และ ผลของการกระตุ้นของกลุ่มที่ได้รับค่ากระตุ้นที่ต่ำในช่วง 3 เดือนแรก (แท่งสีขาว)

การศึกษาที่สำคัญอีกการศึกษาหนึ่งคือ การศึกษาโดย Handforth et al.[19] ในปี ค.ศ.1998 ซึ่งมีผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการประเมินผลการรักษา 198 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่สูง (high group) 103 คน และกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่ต่ำ (low group) 95 คน และประเมินผลที่ 12-16 สัปดาห์ **ผังแผนภูมิที่ 2.7** พบว่า ค่าเฉลี่ยของอาการชักที่ลดลง (mean seizure reduction) 28% ในกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่สูง และ 15% ในกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยค่าการกระตุ้นที่ต่ำ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.04$ ) **ผังตารางที่ 2.7**



**แผนภูมิที่ 2.7** แสดงการแบ่งผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับค่ากระตุ้นที่สูง (high stimulation group) และ กลุ่มที่ได้รับค่ากระตุ้นที่ต่ำ (low stimulation group)

Variable	Low	High
Patients (n)	102	94
Change in total seizure frequency from baseline (%)		
Mean $\pm$ SD	-15.2 $\pm$ 39.2	-27.9 $\pm$ 34.3
Mean difference and 95% CI	—	-12.7 (-2.3, -23.1)
Between-groups <i>p</i> value (aligned ranks)	—	0.04
Within-group <i>p</i> value (Wilcoxon)	<0.0001	<0.0001
Change in partial-onset seizures (%)		
With alteration of consciousness		
Mean $\pm$ SD	-13.4 $\pm$ 40.1	-26.6 $\pm$ 36.8
Mean difference and 95% CI	—	-13.2 (-2.3, -24.1)
Between-groups <i>p</i> value (aligned ranks)	—	0.03
Within-group <i>p</i> value (Wilcoxon)	<0.0001	0.0001
Patients with reduction in seizure frequency, n, %		
50% or more	16 (15.7)	22 (23.4)
75% or more	2 (2.0)	10 (10.6) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> *p* = 0.015, Fisher's exact test.

ตารางที่ 2.7 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงอาการชักระหว่างกลุ่มที่ได้รับค่ากระตุ้นที่สูง (high stimulation group) และ กลุ่มที่ได้รับค่ากระตุ้นที่ต่ำ (low stimulation group)

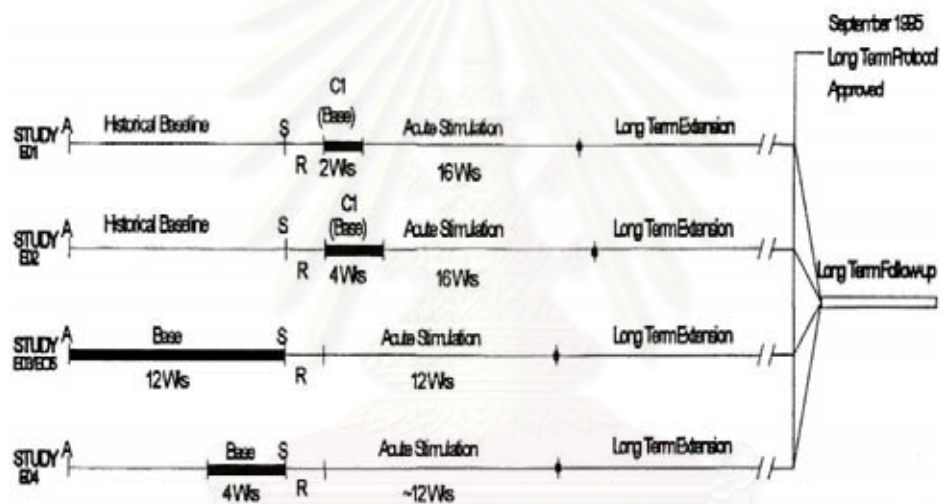
โดยสรุปจะเห็นว่า การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสสามารถลดอาการชักได้ในผู้ป่วยที่ติดต่อกันชักโดยใช้ค่าการกระตุ้นที่สูง (high parameter group) อย่างไรก็ตามผลของการกระตุ้นการศึกษา 2 การศึกษานี้ ยังเป็นการศึกษาในระยะสั้น ดังนั้นผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในระยะยาวจึงมีความสำคัญในการพิจารณานำการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสไปใช้ต่อไป

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ผลการรักษาด้วยการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในระยะยาว

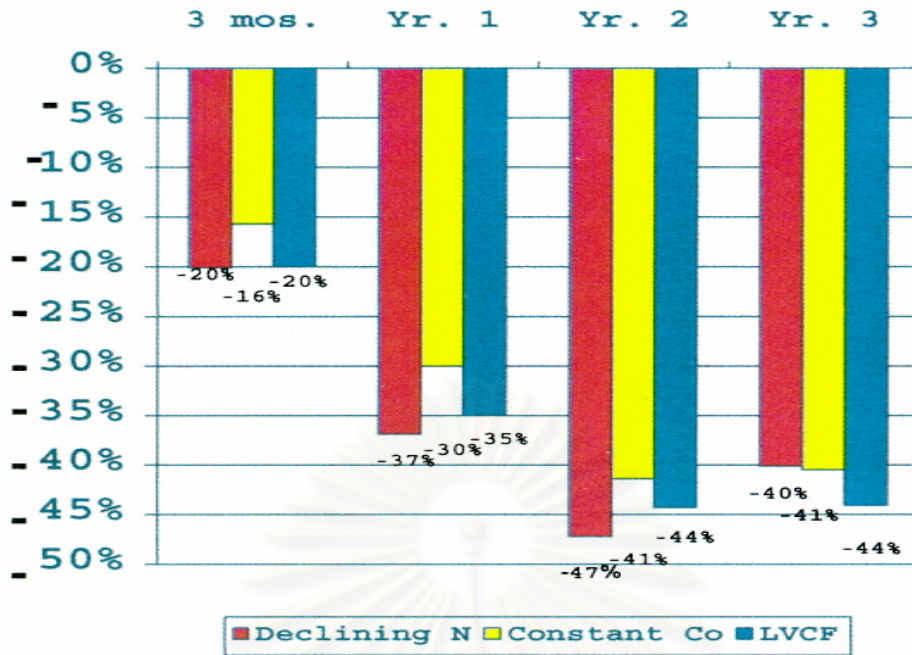
### (long-term outcome of vagus nerve stimulation)

จากการศึกษาของ Vagus Nerve Stimulation Group EO1-EO5 [20, 21] ซึ่งเป็น การศึกษาที่ก่อนการ รับรองโดย องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (FDA) (preapproval clinical studies) โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วม เป็นกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ (partial epilepsy) ใน EO1, EO2, EO3 และ EO5 ส่วนการศึกษา EO4 เป็น การศึกษาในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการชักแบบกระจายทั่วทั้งศีรษะพร้อมกัน (generalized epilepsy) รวมผู้ป่วยทั้ง 5 การศึกษานี้ทั้งหมด 454 คน มีข้อมูลผู้ป่วยที่สามารถประเมินได้ทั้งหมด 440 คน **ตั้งแผนภูมิที่ 2.8** ผล การศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานของความถี่ของอาการชักที่ลดลง (median seizure reduction ) 35% ที่ 1 ปี 44.3% ที่ 2 ปี และ 44.1% ที่ 3 ปี **ตั้งแผนภูมิที่ 2.9** ส่วนจำนวนผู้ป่วยที่ความถี่ของอาการชักที่ลดลงอย่างน้อย 50% ( $\geq 50\%$  seizure reduction ) ที่ 1 ปีเท่ากับ 36.8% , 43.2% ที่ 2 ปี และ 42.7% ที่ 3 ปี **แผนภูมิที่ 2.10**

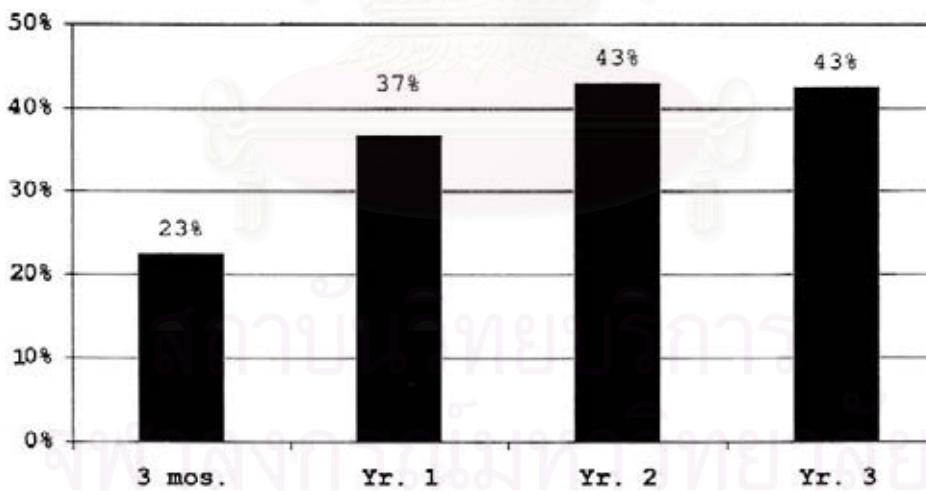


**แผนภูมิที่ 2.8** แสดงรูปแบบการวิจัย EO1 ถึง EO5, A คือ admission (การเข้าร่วมการศึกษา); S คือ surgery (ผ่าตัด); R คือ postsurgical recovery (การฟื้นตัวหลังผ่าตัด); Base คือ baseline (ช่วงเตรียมก่อนเข้าการศึกษา); C1 คือ control period (ช่วงควบคุม ใช้ช่วงนี้ในการบันทึกความถี่อาการชักก่อนเข้าสู่การศึกษา)





แผนภูมิที่ 2.9 แสดงค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่ามัธยฐานอาการชักหลังการกระตุ้นในการศึกษา EO1 ถึง EO5 (declining number, n=440 ที่ระยะเฝ้าติดตาม 3 เดือน, 396 ที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 เดือน, 188 ที่ระยะเฝ้าติดตาม 24 เดือน และ 93 ที่ระยะเฝ้าติดตาม 36 เดือน; constant cohort , n= 93 ; LVCF (last-visit-carried-forward), n= 440)



แผนภูมิที่ 2.10 แสดงร้อยละของผู้ป่วยในระดับการตอบสนองอาการชักลดลงมากกว่า 50% ที่ระยะเฝ้าติดตามต่างๆ

การศึกษาของ Tanganelli และคณะ [22] ในปี ค.ศ. 2002 พบว่า ในผู้ป่วยทั้งหมดที่ทำการศึกษาทั้งหมด 47 คน ซึ่งมีช่วงอายุตั้งแต่ 7-49 ปี เป็นผู้ป่วยในอาการชักแบบเฉพาะที่ (partial seizure) และ/หรืออาการชักแบบกระจายทั่วทั้งศีรษะ (generalized seizure) ระยะเวลาในการเฝ้าติดตาม 6 เดือน ถึง 5 ปี ค่าเฉลี่ยในการเฝ้าติดตาม 26.4 เดือน พบว่า ผู้ป่วย 22 คน (46.8%) มีอาการชักลดลงมากกว่า 50% ในจำนวน

นี้มีผู้ป่วย 6 คน ที่มีอาการชักลดลงมากกว่า 75% มีผู้ป่วย 13 คน (27.7%) มีอาการชักลดลงน้อยกว่า 50% และมีผู้ป่วย 12 คน (25.5%) อาการชักไม่ดีขึ้น อาการชักในผู้ป่วย 15 คน จากผู้ป่วย 22 คน ที่อาการชักลดลงมากกว่า 50% เริ่มพบการตอบสนองชัดเจนหลังจากกระตุ้น 6 เดือน ในขณะที่เดียวกันผู้ป่วย 6 คนที่อาการชักลดลงมากกว่า 75% ผลการตอบสนองเริ่มตั้งแต่หลังการกระตุ้นได้ 3 เดือน ผลของการกระตุ้นจะคงที่โดยไม่ลดลงเมื่อระยะเวลาการกระตุ้นนานขึ้น นอกจากนี้การศึกษานี้พบว่า ผลการตอบสนองของชักแต่ละแบบและความถี่ของอาการชักก่อนการกระตุ้นที่แตกต่างกัน ให้ผลการตอบสนองที่ไม่มีมีความแตกต่างกัน **ดังตารางที่ 2.8**

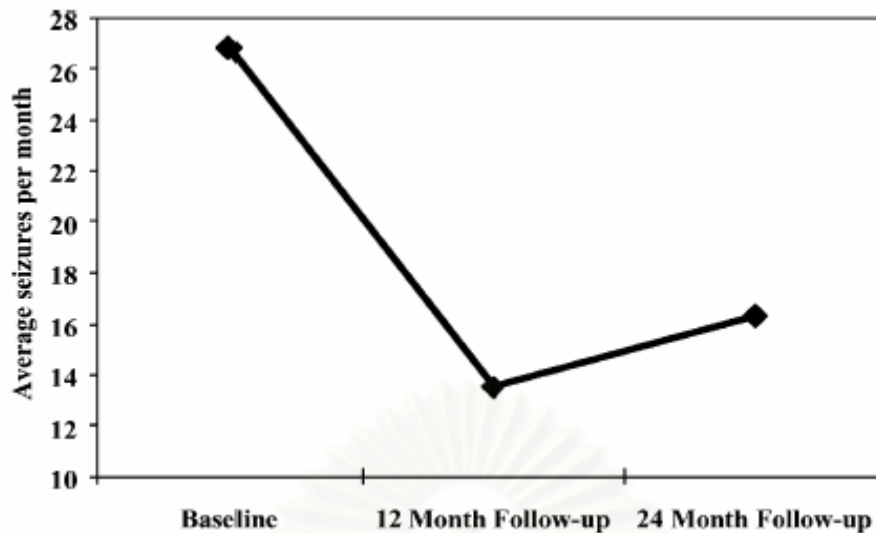
#### Efficacy of VNS in relation to type of epilepsy and pre-implant seizure frequency

	No. of responders <sup>a</sup>
<i>Type of epilepsy</i>	
Partial epilepsy (SPS, CPS) with SGS	9/22 (41%)
Partial epilepsy (SPS, CPS) without SGS	7/13 (54%)
Lennox-Gastaut syndrome	6/12 (50%)
<i>Seizure frequency</i>	
More than 1/day	13/27 (48.1%)
More than 1/week	9/20 (45%)

<sup>a</sup> Patients with greater than 50% reduction in seizure frequency.

ตารางที่ 2.8 แสดงผลการกระตุ้นในกลุ่มอาการชักต่างๆ

การศึกษาของ Chavel และคณะ [23] ในปี ค.ศ.2003 พบว่าในผู้ป่วยทั้งหมด ที่สามารถประเมินผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสได้จำนวน 25 คน มีช่วงอายุ 16-67 ปี ระยะเวลาของอาการชัก 6-50 ปี ค่าเฉลี่ย 21 ปี โดยประเมินผลที่ 12 และ 24 เดือน พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของความถี่ของอาการชักแตกต่างจากช่วงก่อนการกระตุ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.0096$  และ  $0.0369$  ตามลำดับ) **ดังแผนภูมิที่ 2.11** มีผู้ป่วยที่อาการชักลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 50% จำนวน 54% ที่ 12 เดือน และ 61% ที่ 24 เดือน และพบว่าในผู้ป่วยที่อาการชักลดลงน้อยกว่า 50% มีแนวโน้มที่อาการชักจะลดลงเล็กน้อยที่ 12 เดือน หลังจากนั้นความถี่ของอาการชักจะค่อยๆ กลับไปเท่ากับช่วงก่อนการกระตุ้น ส่วนผู้ป่วยที่อาการชักลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 50% อาการชักที่ลดลงจะคงที่เมื่อเวลาผ่านไป ไม่มีผู้ป่วยคนใดที่ไม่มีอาการชักเลย (seizure freedom) ในช่วง 2 ปี ไม่พบความแตกต่างของผลการตอบสนองต่อการกระตุ้นในลักษณะอาการชักที่ต่างกัน (seizure types) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่มีปัจจัยใดที่สามารถทำนายผลของการตอบสนองได้ ในแง่ของ จำนวนครั้งอาการชักที่ระยะเตรียมก่อนการกระตุ้น (total seizure at baseline) อายุเริ่มต้นอาการชัก (age at seizure onset) ระยะเวลาอาการชัก (duration of epilepsy) ระดับสติปัญญา (full-scale IQ, verbal IQ, performance IQ) คลื่นสมอง (EEG) ภาพเวชศาสตร์รังสี (nuclear imaging) และ การบอกข้างของจุดกำเนิดชักโดยใช้การประเมินทางจิตประสาท (neuropsychological lateralization)



แผนภูมิที่ 2.11 แสดงการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยอาการชัก อาการชักโดยรวมลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับช่วงก่อนการกระตุ้น ที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 และ 24 เดือน ( $p= 0.0096$  และ  $p= 0.0096$  ตามลำดับ) ซึ่งไม่พบความแตกต่างความถี่อาการชักระหว่างที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 และ 24 เดือน

การศึกษาของ Uthman และคณะ [24] ในปี ค.ศ.2004 ซึ่งมีผู้ป่วยทั้งหมด 48 คน ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาอาการชัก 23 ปี (ช่วงระยะเวลา 5-40 ปี) โดยใช้ค่าเฉลี่ยของค่าการกระตุ้น current output 1.75 mA, stimulation frequency 30 Hz, pulse width 750 microseconds, signal on-time 30 seconds, signal off-time 3 minutes, magnet current output 2.0 mA, magnet pulse width 750 microseconds, and magnet on-time 60 seconds พบว่า ผู้ป่วย 29 คน คิดเป็น 60% ของผู้ป่วยทั้งหมด มีอาการชักลดลงมากกว่า 50% โดยคิดเป็น 41% หลังการกระตุ้น 6 เดือน, 31% หลังการกระตุ้น 1 ปี, 17% หลังการกระตุ้น 2 ปี, 7% หลังการกระตุ้น 5 ปี และ 3% หลังการกระตุ้น 10 ปี ในผู้ป่วยจำนวนนี้มีผู้ป่วย 20 คน คิดเป็น 42% ที่อาการชักลดลงมากกว่า 75% มีผู้ป่วย 3 คน ที่ไม่มีอาการชักนานกว่า 1 ปี ดังตารางที่ 2.9

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

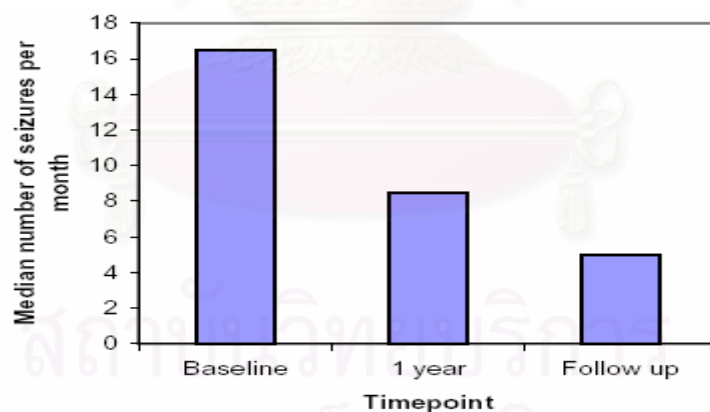
Type of analysis	Time on VNS	n	SPS, %	CPS, %	2 <sup>nd</sup> GTC, %	All seizures, %
DCN	6 mo	47	-11	-20	-32	-22
LVCF		47	-11	-20	-32	-22
DCN	1 y	47	-16	-22	-57	-26
LVCF		47	-16	-22	-57	-26
DCN	2 y	32	+17	-39	-31	-42
LVCF		38	+9	-20	-25	-28
DCN	3 y	18	+11	-60	-58	-52
LVCF		35	+17	-28	-33	-25
DCN	5 y	9	-9	-67	-50	-60
LVCF		30	+12	-30	-30	-30
DCN	7 y	5	-19	-75	-67	-58
LVCF		17	-2	-43	-50	-42
DCN	10 y	4	-100	-77	-91	-82
LVCF		17	-20	-45	-62	-49
DCN	12 y	2	-100	-81	-100	-82
LVCF		7	+33	-62	-50	-52

Patients started VNS treatment at different times; thus, different values for n appear in the LVCF analysis.

DCN = declining n; LVCF = last visit carried forward; VNS = vagus nerve stimulation; SPS = simple partial seizure; CPS = complex partial seizure; 2<sup>nd</sup>GTC = secondarily generalized tonic clonic seizure; (-) = seizure reduction; (+) = seizure increase.

**ตารางที่ 2.9** แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยอาการชัก โดยประเมินแบบ declining number (DCN) และ last-visit-carried-forward (LVCF)

การศึกษาของ Spanaki และคณะ [25] ในปี ค.ศ.2004 เช่นเดียวกัน พบว่า ในจำนวนผู้ป่วย 26 คน ค่าเฉลี่ยของความถี่ของอาการชักที่ลดลง (median seizure reduction) เท่ากับ 28% ที่ 1 ปี และเพิ่มขึ้นเป็น 72% ที่ 5-7 ปี หลังการกระตุ้น **ผังแผนภูมิที่ 2.12**



**ผังแผนภูมิที่ 2.12** แสดงค่ามัธยฐานอาการชักต่อเดือนที่ลดลงหลังการกระตุ้น 12 เดือน และลดลงเพิ่มขึ้นเมื่อเฝ้าติดตามต่อ

การศึกษาของ Casazza และคณะ [26] ในปี ค.ศ.2006 พบว่า ในผู้ป่วยทั้งหมด 17 คน ค่าเฉลี่ยอายุเริ่มต้นอาการชัก 10 ปี (ช่วงอายุ 3 เดือนถึง 39 ปี) ค่าเฉลี่ยระยะเวลาอาการชัก 24 ปี (ช่วงระยะเวลา 11-41 ปี) ระยะเวลาเฝ้าติดตามการรักษา 4-9 ปี ผลการศึกษาดัง**ตารางที่ 2.10 และ 2.11** การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการชักลดลงมากกว่า 50% มีเพียง 4 คน (24%) ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาอื่นๆที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ซึ่งอาจเกิดจากการผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้ มีอาการชักที่รุนแรง ระยะเวลาอาการชักนาน และผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบล้มที่ผ่าตัดไม่ได้จำนวนมาก (16 ใน 17 คน) นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยที่เคยผ่าตัดแล้วแต่ไม่สามารถควบคุมอาการ

ชักได้รวมอยู่ด้วย แต่สิ่งที่การศึกษานี้พบคือ ผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบเฉพาะที่แบบล้ม (falling seizures) ที่มีกระแสไฟฟ้าขณะชัก (ictal discharges) เริ่มต้นที่บริเวณ เทมเพอรัล (temporal area) เป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อการกระตุ้นเส้นประสาทเวกส์ที่ดีที่สุด ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่กระแสไฟฟ้าขณะชัก (ictal discharges) เริ่มต้นที่บริเวณ ฟรอนทอล (frontal area) เซ็นทรัล (central area) หรือแบบกระจายทั่ว (diffuse discharges) ตอบสนองต่อการกระตุ้นเส้นประสาทเวกส์แย่งที่สุด และยังพบอีกว่า ลักษณะการล้มแบบเกร็งล้มไปข้างหลัง (retropulsive tonic seizures) ตอบสนองต่อการกระตุ้นเส้นประสาทเวกส์ที่ดีที่สุด ส่วนลักษณะการล้มแบบเกร็งแบบ tonic-postural seizures ตอบสนองต่อการกระตุ้นเส้นประสาทเวกส์แย่งที่สุด **ดังตารางที่ 2.12**

Patient	Outcome			Etiology	Estimated ictal onset
	Total seizures	Minor seizures	Falling seizures		
B01	↓↓	↓↓↓	↓	Cryptogenic	Temporal
B02	↓↓	↓↓	↓	Cryptogenic	Diffuse with temporoparietal onset
B06	↓↓	↑↑↑	↓↓	Cryptogenic	Temporal
B14	↓↓	↓↓	↓↓	Cryptogenic	Frontocentroparietal
B03	↓	↓	↓	Symptomatic	Frontotemporal
B07	↓	↑↑↑	↓	Symptomatic	Temporal
B10	↓	↓↓↓		Symptomatic (Lennox–Gastaut)	Diffuse with frontal l onset
B11	↓	↓↓	=	Cryptogenic	Temporal

Difference ( $\Delta$ ) in seizure frequency: =,  $\Delta < 20\%$ ; ↑↓,  $\Delta 20 \rightarrow 50\%$ ; ↑↑↓,  $\Delta 50 \rightarrow 75\%$ ; ↑↑↑↓,  $\Delta > 75\%$ .

**ตารางที่ 2.10** แสดงผลการกระตุ้นในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการกระตุ้น

Patient	Outcome Onset			Etiology	Estimated ictal
	Total seizures	Minor seizures	Falling seizures		
B04	=	=	↑	Symptomatic	Frontal
B12	=	=	=	Unknown (Lennox–Gastaut)	Diffuse with frontal onset
B13	=	/	=	Symptomatic	Frontocentral
B05	↑	↑↑↑	↓↓↓	Symptomatic	Centrottemporal
B08	↑	↓↓↓	↑	Symptomatic	Centroparietal
B17	↑	↑↑	↑	Symptomatic (Lennox–Gastaut)	Diffuse
B09	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	Cryptogenic	Frontocentral
B15	↑↑	↓	↑↑	Symptomatic	Frontal
B16	↑↑	/		Unknown (Lennox–Gastaut)	Diffuse

Difference ( $\Delta$ ) in seizure frequency: =,  $\Delta < 20\%$ ; ↑↓,  $\Delta 20 \rightarrow 50\%$ ; ↑↑↓,  $\Delta 50 \rightarrow 75\%$ ; ↑↑↑↓,  $\Delta > 75\%$ .

**ตารางที่ 2.11** แสดงผลการกระตุ้นในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้น

Patient	Seizure type	Ictal onset of falling seizures	Outcome
B05	Tonic retropulsive	Diffuse, more evident temporal	↓↓↓
B06	Atonic retropulsive	Not recorded	↓↓
B14	Retropulsive	Not recorded	↓↓
B01	Tonico-postural retropulsive	Temporal posterior	↓
B02	Tonic and atonic	Diffuse	↓
B03	Tonic	Frontotemporal	↓
B07	Atonic retropulsive	Not recorded	↓
B10	Tonic	Diffuse, more evident frontocentral	↓
B11	Tonic	Temporal posterior	↓
B12	Tonic	Diffuse	=
B13	Tonico-versive	Frontocentral	=
B04	Tonico-postural	Not recorded	↑
B08	Tonico-postural	Centroparietal	↑
B15	Tonic	Frontal	↑
B17	Atonic	Diffuse	↑
B09	Tonico-postural	Frontal	↑↑↑

Difference ( $\Delta$ ) in seizure frequency: =,  $\Delta < 20\%$ ; ↑,  $\Delta 20 \rightarrow 50\%$ ; ↑↑,  $\Delta 50 \rightarrow 75\%$ ; ↑↑↑,  $\Delta > 75\%$ .

ตารางที่ 2.12 แสดงผลการกระตุ้นของอาการชักแบบล้ม (falling seizure)

จะเห็นได้ว่าผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสสามารถลดอาการชักได้ในผู้ป่วยที่ติดต่อกันชักในระยะยาว โดยผลการตอบสนองจากการกระตุ้นจะมากขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป อย่างน้อย 2 ปี หลังจากนั้นผลการจะคงที่โดยไม่ลดลง อย่างไรก็ตามในบางการศึกษาพบว่ายังพบผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการกระตุ้น (ผู้ป่วยที่มีอาการชักลดลงมากกว่า 50%) อีกเมื่อระยะเวลาการกระตุ้นนานมากกว่า 5 ปี ในทางตรงข้ามมีบางการศึกษาที่พบว่าในผู้ป่วยที่อาการชักลดลงน้อยกว่า 50% อาการชักจะลดลงในช่วง 1 ปีแรก หลังจากนั้นความถี่ของอาการชักจะกลับมาใกล้เคียงกับช่วงก่อนการกระตุ้น อย่างไรก็ตามผลของการตอบสนองยังมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา เนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีความแตกต่างกัน ความรุนแรงของโรคต่างกัน แต่แนวโน้มของการตอบสนองจะใกล้เคียงกันคือ ค่าเฉลี่ยของอาการชักที่ลดลงเมื่อประเมินที่ 1 ปี เท่ากับ 28-35% ที่ 2 ปี ประมาณ 44.3 % ส่วนจำนวนผู้ป่วยที่อาการชักลดลงมากกว่า 50% ที่ 1 ปี มีจำนวน 36.8-54% และ 43.2-61% ที่ 2 ปี จนถึงปัจจุบันยังไม่มีปัจจัยใดที่สามารถทำนายผลการตอบสนองต่อการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในผู้ป่วยเด็กที่ดื้อต่อยาชัก

### (vagus nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy)

การศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษามาก ทำโดย กลุ่มศึกษาการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในเด็ก (The pediatric VNS study group) [27] ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา EO1-EO5 และรายงานผลในปี ค.ศ.1999 พบว่า ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 60 คน ซึ่งเป็นผู้ป่วยเด็กที่ดื้อต่อยาชัก และได้เฝ้าติดตามผลของการกระตุ้นอย่างน้อย 3 เดือน ช่วงอายุของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 3-18 ปี ค่าเฉลี่ย 15ปี โดยที่มีผู้ป่วย 16 คน ในจำนวนนี้มีอายุน้อยกว่า 12 ปี มีผู้ป่วย 57% ที่มีอาการชักแบบเหม่อ (complex partial seizure) และมีผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบกระตุกทั้งตัว (generalized tonic clonic seizure) 27% ผลการศึกษาพบว่า หลังการกระตุ้น 3 เดือน ค่ามัธยฐานอาการชักที่ลดลง (median seizure reduction) เท่ากับ 23% (ผู้ป่วย 60 คน) หลังการกระตุ้น 6 เดือน ค่ามัธยฐานอาการชักที่ลดลง 31% (ผู้ป่วย 55 คน) หลังการกระตุ้น 12 เดือน ค่ามัธยฐานอาการชักที่ลดลง 34% (ผู้ป่วย 51 คน) และ หลังการกระตุ้น 18 เดือน ค่ามัธยฐานอาการชักที่ลดลง 42% (ผู้ป่วย 46 คน) โดยที่ผลการตอบสนองไม่สัมพันธ์กับชนิดของอาการชัก (seizure types) ผลข้างเคียงจากการกระตุ้นคือ ใช้ ไอ และเสียงแหบ แต่ไม่มีผู้ป่วยรายใดออกจากการศึกษา ดังนั้นการศึกษานี้จึงสรุปว่าการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสสามารถใช้เป็นการรักษาเสริม (adjunctive therapy) ในผู้ป่วยเด็กที่ดื้อต่อยาชักได้ โดยที่ให้ผลการตอบสนองใกล้เคียงกับผู้ใหญ่

การศึกษาที่ทำโดย Lundgren และคณะ [28] รายงานในปี ค.ศ.1998 มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 16 คน ช่วงอายุ 4-19 ปี อายุเริ่มต้นอาการชัก 3 เดือน ถึง 9 ปี ค่าเฉลี่ยระยะเวลาอาการชัก 8 ปี (ช่วงระยะเวลา 4-18ปี) โดยที่ผู้ป่วย 8 คน เป็นกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ (partial epilepsy) และ 8 คน เป็นกลุ่มอาการชักแบบกระจายทั่วทั้งศีรษะ (generalized epilepsy) มีผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่และมีอาการชักแบบล้ม (tonic drop attacks) 2 คน ในกลุ่มอาการชักแบบกระจายทั่วทั้งศีรษะ มีผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มอาการ Lennox-Gastaut syndrome (LGS) 4 คน มีผู้ป่วยที่ยังมีอาการชักหลังจากผ่าตัดแล้ว (failed surgery) 7 คน และมีผู้ป่วยที่ประเมินแล้วไม่สามารถผ่าตัดได้ 9 คน การศึกษานี้เฝ้าติดตามผู้ป่วยทั้งหมด 16 คน แล้วประเมินที่ 12 และ 24 เดือน ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วย 5 คน (31%) ที่อาการชักลดลงมากกว่า 50% ที่ระยะเวลาการประเมิน 4-6 เดือน และมีผู้ป่วย 6 คน (38%) ที่อาการชักลดลงมากกว่า 50% ที่ระยะเวลาการประเมิน 10-12 เดือน และเมื่อระยะเวลาการเฝ้าติดตามมากขึ้นการลดลงของอาการชักจะเท่าเดิม ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของการตอบสนองในอาการชักแต่ละชนิด มีผู้ป่วย 2 คนที่อาการชักมากขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 50% และมีผู้ป่วย 5 คน ที่ไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นจึงออกจากการศึกษา หลังจากการกระตุ้น 9-20 เดือน นอกจากนี้พบว่า ความรุนแรงของอาการชักลดลง(seizure severity) โดยใช้การประเมินของ Chalfont National Hospital Scale, NH3 scale แต่ความรุนแรงจะไม่ลดลงมากขึ้นหลังการกระตุ้นมากกว่า 12 เดือน ส่วนการประเมินในเรื่องของคุณภาพชีวิต (quality of life, QOL) พบว่า ดีขึ้นมาก โดยพบว่าผู้ป่วยตื่นตัว และนอนน้อยลงในระหว่างวัน **ดังตารางที่ 2.13** อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบปัญหาจากการใช้เครื่องคือ สายไฟขาด (electrical line fracture) 1 คน การส่งกระแสไฟฟ้าผิดปกติ (current transmission failure) 4 คน และมีผลข้างเคียงจากการกระตุ้นคือ ปัญหาในการกลืนและการสำลัก (swallowing difficulties with tracheal aspiration) 2 คน

Patient	No. of seizures					NHS <sub>3</sub> score					QOL			
	Run-in	4-6 mo	10-12 mo	16-18 mo	22-24 mo	Run-in	4-6 mo	10-12 mo	16-18 mo	22-24 mo	4-6 mo	10-12 mo	16-18 mo	22-24 mo
1	26	10	16	14	27	20	13	15	15	16	+70	+75	+65	+70
2	46	0	0	3	15	11	0	0	1	4	+100	+99	+99	+50
3	45	37	68	59		16	18	17	12		+20	+15	+10	
4	24	43	50	75		8	6	6	6		0	0	0	
5	203	300	56	135		9	9	9	10		+60	+65	0	
6	1195	210	135	160		7	7	7	7		+50	+50	+50	
7	25	23	8	16		14	10	12	11		+30	+50	+55	
8	11	14	14			17	15	10			+10	+10		
9	>100	>100	>100	>100		18	13	18	18		0	0	0	
10	11	4	4	5		18	14	14	14		+75	+75	+75	
11	25	18	18			20	17	17			+10	+10		
12	29	7	7	8		13	11	11	11		0	+25	+25	
13	40	35	35	30		21	21	21	21		0	0	0	
14	30	30	30			10	7	7			0	0		
15	100	80	80			18	14	10			+25	+30		
16	115	60	70			17	10	10			+25	+25		

NHS<sub>3</sub>, National Hospital Seizure Severity Scale; QOL, quality of life.

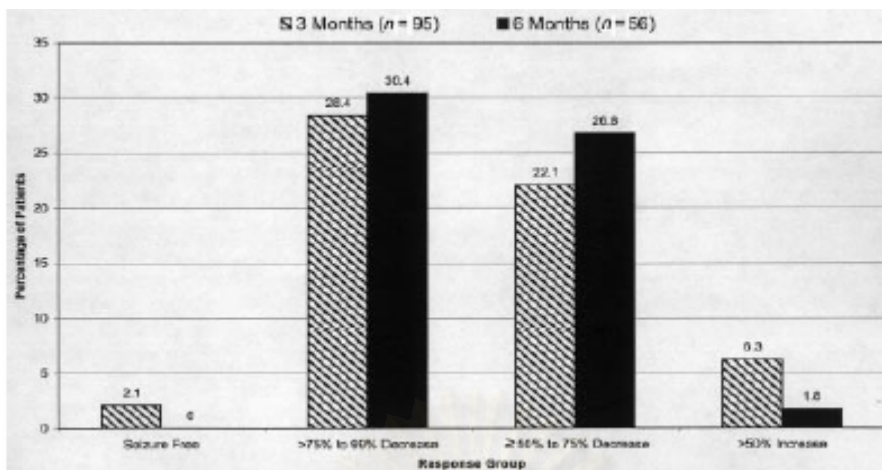
\* NHS<sub>3</sub> score from O'Donoghue et al. (10).

**ตารางที่ 2.13** แสดงค่าเฉลี่ยอาการชักโดยใช้การประเมินของ National Hospital Seizure Severity Scale (NHS3) และผลต่อคุณภาพชีวิต (quality of life, QOL) ที่ระยะก่อนการกระตุ้น (run-in 6 เดือน) และหลังการกระตุ้น 4-6, 10-12, 16-18, และ 22-24 เดือน

การศึกษาของ Helmers และคณะ [29] รายงานในปี ค.ศ.2001 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ทำโดย 6 สถาบันในสหรัฐอเมริกา (six centers) แต่มีจำนวนผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี อยู่ในการศึกษามากที่สุด โดยมีผู้ป่วยที่สามารถประเมินผลการกระตุ้นหลังการกระตุ้นได้ที่ 3 เดือน จำนวน 95 คน ที่ 6 เดือน จำนวน 56 คน และที่ 12 เดือน จำนวน 12 คน อายุเฉลี่ยตอนที่ใส่เครื่อง 11.8 ปี (ช่วงอายุ 3-18 ปี) โดยมีผู้ป่วย 41 คนมีอายุน้อยกว่า 12 ปี อายุเริ่มอาการชักเฉลี่ย 3.1 ปี (ช่วงอายุ 0-12.5 ปี) มีผู้ป่วย 49 คน (39%) มีสติปัญญาช้า (mental retardation, IQ น้อยกว่า 70) มีอาการชักแบบเฉพาะที่ (partial seizure) 59 คน (47%) และมีอาการชักแบบกระจายทั่วศีรษะ (generalized seizure) 23 คน (18.5%) มีผู้ป่วย Lennox-Gastaut syndrome, LGS 43 คน (34.5%) มีผู้ป่วย 35 คน ที่ยังมีอาการชักหลังจากได้รับการผ่าตัดแล้ว (failed surgery) โดยมีผู้ป่วย 13 คน เคยผ่าตัดดกิลีบสมอง (lobectomy) 18 คน เคยผ่าตัด callosotomy และมีผู้ป่วย 2 คน ที่เคยทำการผ่าตัดทั้งสองอย่างข้างต้น

ผลการศึกษาพบว่า ที่ 3 เดือน หลังการกระตุ้น ค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง (mean seizure reduction) เท่ากับ 36.1% ค่ามัธยฐานอาการชักที่ลดลง (median seizure reduction) 51.5% มีผู้ป่วย 27 คน (28.4%) มีอาการชักลดลงมากกว่า 75% และมีผู้ป่วย 50 คน (52.6%) มีอาการชักลดลงมากกว่า 50% มีผู้ป่วย 2 คน (2.1%) ไม่มีอาการชักเลย มีผู้ป่วยที่อาการชักเพิ่มขึ้นมากกว่า 50% 6 คน (6%) ไม่พบความแตกต่างของผลการตอบสนองในอาการชักแต่ละชนิด ที่ 6 เดือน หลังการกระตุ้น ค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง (mean seizure reduction) เท่ากับ 44.7 % ค่ามัธยฐานอาการชักที่ลดลง (median seizure reduction) 51% มีผู้ป่วย 17 คน (30%) มีอาการชักลดลงมากกว่า 75% และมีผู้ป่วย 32 คน (57%) มีอาการชักลดลงมากกว่า 50% ไม่มีผู้ป่วยที่ไม่มีอาการชักเลยที่ 6 เดือน มีผู้ป่วยที่อาการชักเพิ่มขึ้นมากกว่า 50% 1 คน (2%) ส่วนผลการกระตุ้นที่ 12 เดือน มีค่าใกล้เคียงกับที่ 6 เดือน **ผังแผนภูมิที่ 2.13**





แผนภูมิที่ 2.13 แสดงการเปลี่ยนแปลงความถี่อาการชักหลังจากกระตุ้น 3 และ 6 เดือน

เมื่อพิจารณาผลการตอบสนองในกลุ่มอาการชักแต่ละกลุ่ม พบว่า ผู้ป่วย Lennox-Gastaut syndrome มีค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง (mean seizure reduction) เท่ากับ 26.6% ที่ 3 เดือน และ 47.11% ที่ 6 เดือน ส่วนผู้ป่วย 35 คน ที่ยังมีอาการชักหลังจากได้รับการผ่าตัดแล้ว (failed surgery) พบว่า ผู้ป่วย 15 คน ที่เคยผ่าตัดดกีบสมอง (lobectomy) ตอบสนองต่อการกระตุ้นเส้นประสาทเวกส์น้อยกว่าการตอบสนองของผู้ป่วยโดยรวม โดยมีค่ามัธยฐานอาการชักที่ลดลง (median seizure reduction) 32% ที่ 3 เดือน มีผู้ป่วย 7 คน (47%) มีอาการชักลดลงมากกว่า 50% และมีผู้ป่วย 1 คน ที่ไม่มีอาการชักเลยที่ 3 เดือน ส่วนผู้ป่วย 20 คน ที่เคยผ่าตัด callosotomy ตอบสนองต่อการกระตุ้น โดยมีค่ามัธยฐานอาการชักที่ลดลง (median seizure reduction) 79% ที่ 3 เดือน มีผู้ป่วย 13 คน (65%) มีอาการชักลดลงมากกว่า 50% และมีผู้ป่วย 10 คน (50%) มีอาการชักลดลงมากกว่า 75% ดังตารางที่ 2.14

	N	Median (%)	Range (%)
<b>Callosotomy</b>			
3 months	20	-79	-99 to 0
12 months	12	-43	-98.9 to +3
<b>Lobectomy</b>			
3 months	15	-32	-100 to +114
12 months	9	-52	-76 to 0

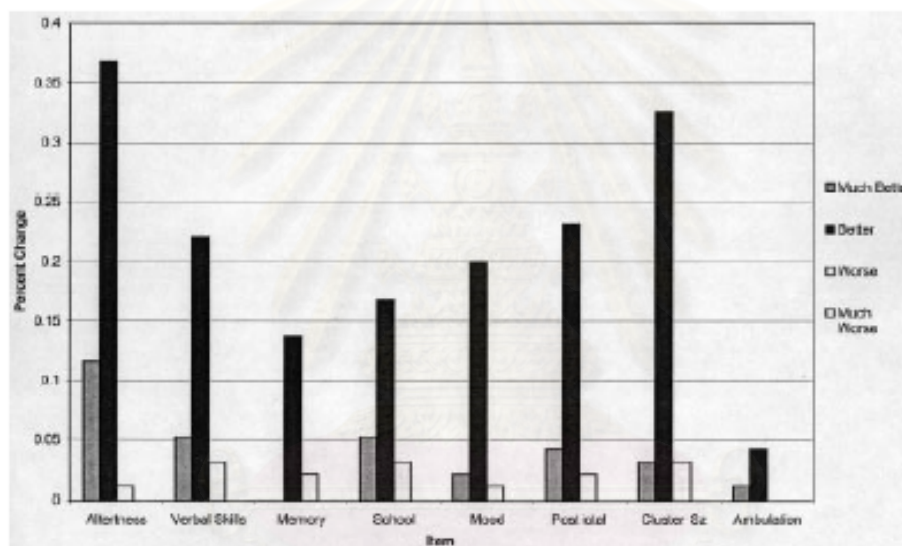
ตารางที่ 2.14 แสดงผลการกระตุ้นหลังการกระตุ้น 3 เดือน และ 12 เดือน ในผู้ป่วยที่ยังมีอาการชักหลังจากได้รับการผ่าตัดแล้ว (failed surgery)

ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 12 ปี จำนวน 41 คน ตอบสนองต่อการกระตุ้นเส้นประสาทเวกส์ใกล้เคียงกับการตอบสนองของผู้ป่วยโดยรวม โดยมีค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง (mean seizure reduction) เท่ากับ 18% ที่ 3 เดือน ค่ามัธยฐานอาการชักที่ลดลง (median seizure reduction) 27% และที่ 6 เดือน ค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง (mean seizure reduction) เท่ากับ 46% ค่ามัธยฐานอาการชักที่ลดลง (median seizure reduction) 51% ส่วนผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 6 ปี มีการตอบสนองต่อการกระตุ้นเส้นประสาทเวกส์ใกล้เคียงกับการตอบสนองของผู้ป่วยโดยรวมเช่นเดียวกัน โดยมีค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง (mean seizure reduction) เท่ากับ

16% ที่ 3 เดือน ค่ามัธยฐานอาการชักที่ลดลง (median seizure reduction) 26% ในจำนวนผู้ป่วย 12 คน และที่ 6 เดือน ค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง (mean seizure reduction) เท่ากับ 42% ค่ามัธยฐานอาการชักที่ลดลง (median seizure reduction) 50% ในจำนวนผู้ป่วย 7 คน

จากการศึกษานี้พบว่า การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส ใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยเด็ก ซึ่งรวมถึงเด็กที่อายุน้อยกว่า 12 ปี ที่ติดต่อกันชักโดยเฉพาะในกลุ่มอาการชัก Lennox-Gastaut syndrome และกลุ่มผู้ป่วยที่ยังมีอาการชักหลังจากได้รับการผ่าตัดแล้ว (failed surgery) โดยเฉพาะในกลุ่มที่เคยได้รับการผ่าตัด callosotomy โดยที่ผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนไม่ต่างกับในผู้ใหญ่ นอกจากนี้ในแง่ของคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ซึ่งรวมถึง การตื่นตัว (alertness) การพูด (verbal communication) ความสามารถที่โรงเรียน (school performance) การชักเป็นชุด (clustering of seizures) และการรู้ตัวหลังชัก (postictal periods) ก็ดีขึ้นด้วย โดยไม่ขึ้นกับอาการชักที่ลดลง

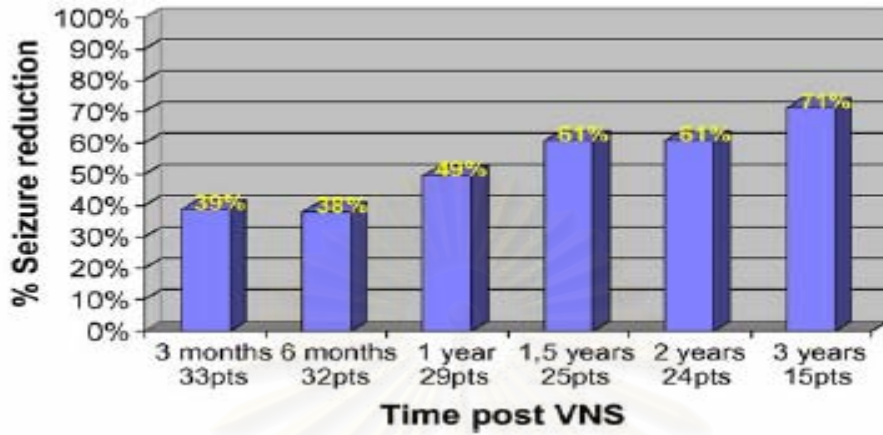
#### ผังแผนภูมิที่ 2.14



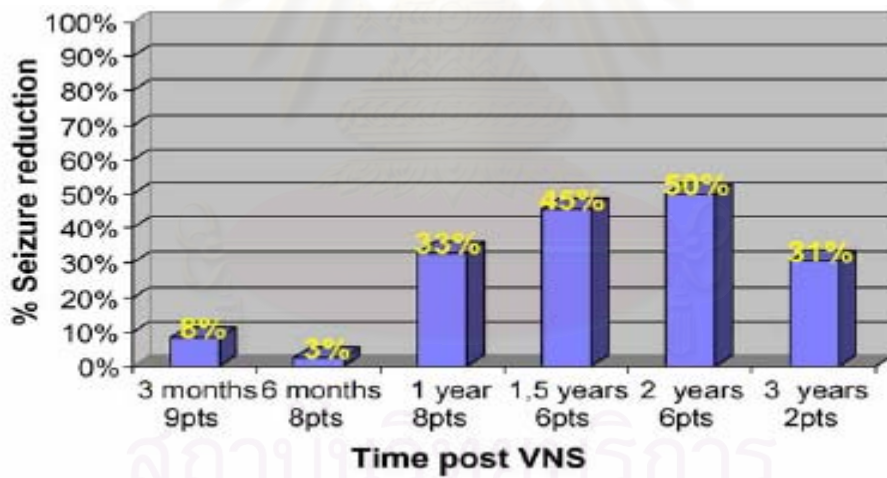
แผนภูมิที่ 2.14 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคุณภาพชีวิตหลังการกระตุ้น 3 เดือน

การศึกษาของ Rychlicki และคณะ [30] รายงานในปี ค.ศ.2006 มีผู้ป่วย 34 คน อายุ 1.4-18 ปี (ค่าเฉลี่ย 11.5 ปี) โดยมีผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการชัก 3 แบบ คือ Lennox-Gaustaut syndrome จำนวน 9 คน กลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ที่มีอาการชักแบบล้ม (partial epilepsy with drop attacks and secondary bisynchronous EEG) หรือ Pseudo-Lennox-Gastaut syndrome จำนวน 9 คน และกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ที่ไม่มีอาการชักแบบล้ม (partial epilepsy without drop attacks) จำนวน 14 คน และเฝ้าติดตามผลการกระตุ้นที่ 3, 6, 12, 24, และ 36 เดือนหลังการกระตุ้น ค่าเฉลี่ยระยะเวลาการเฝ้าติดตาม 30.8 เดือน (ช่วงระยะเวลา 3-51.8 เดือน) พบว่า ผู้ป่วยที่มีสติปัญญาที่ดีก่อนการกระตุ้น (highest mental age) ในกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ไม่ว่าจะมีหรือไม่มีอาการชักแบบล้ม มีการตอบสนองต่อการกระตุ้นที่ดี โดยที่ผู้ป่วยในกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ที่มีอาการชักแบบล้ม มีการตอบสนองต่อการกระตุ้นที่ดีกว่าผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มอาการชัก

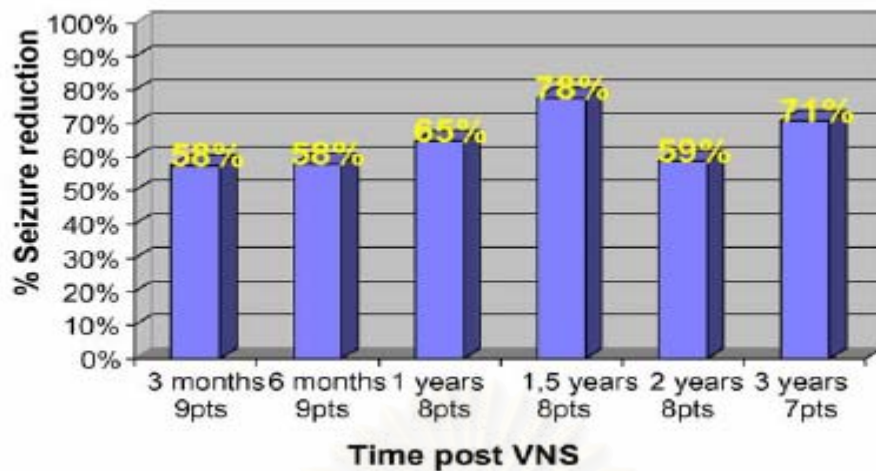
Lennox-Gaustaut syndrome ที่มีอาการชักแบบล้ม โดยที่มีค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง ดังแผนภูมิที่ 2.15, 2.16, 2.17, และ 2.18



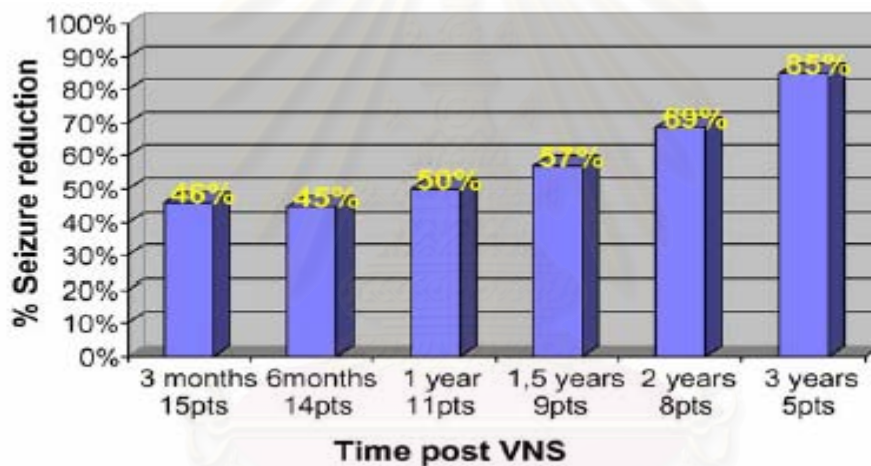
แผนภูมิที่ 2.15 แสดงร้อยละการลดลงความถี่อาการชักในผู้ป่วยทั้งหมด



แผนภูมิที่ 2.16 แสดงร้อยละการลดลงความถี่อาการชักในผู้ป่วย Lennox-Gastaut Syndrome



แผนภูมิที่ 2.17 แสดงร้อยละการลดลงความถี่อาการชักในผู้ป่วย Pseudo-Lennox-Gastaut Syndrome

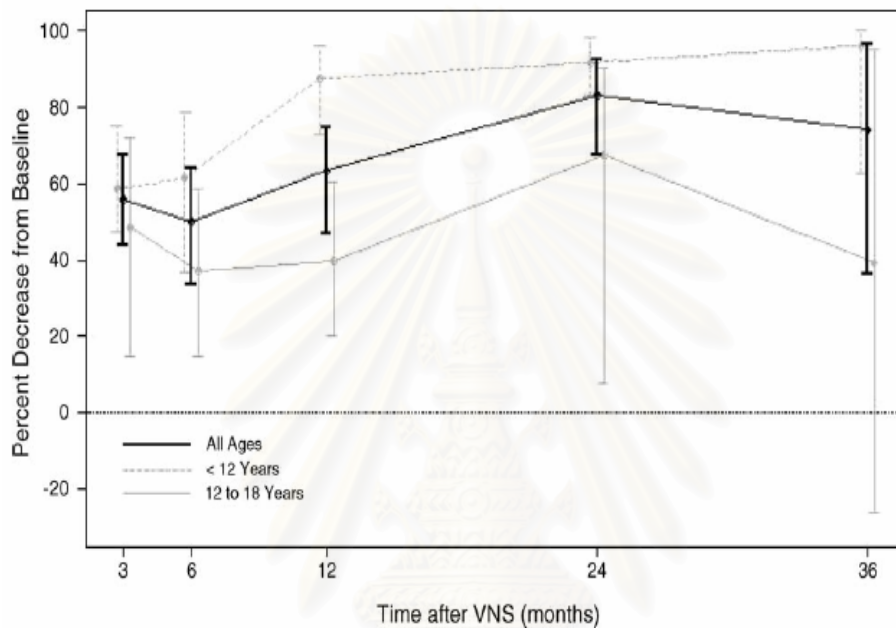


แผนภูมิที่ 2.18 แสดงร้อยละการลดลงความถี่อาการชักในผู้ป่วยอาการชักแบบเฉพาะที่ (partial epilepsy)

การศึกษาล่าสุดที่ทำโดย Alexopoulos และคณะ [31] ที่ The Cleveland Clinic Foundation สหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2006 เป็นการศึกษาแบบ uncontrolled retrospective study มีผู้ป่วยอยู่ในการศึกษา 49 คน อายุน้อยกว่า 18 ปี การศึกษานี้เปรียบเทียบการตอบสนองต่อการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่อายุน้อยกว่า 12 ปี (pre-adolescent children) และ กลุ่มที่อายุมากกว่า 12-18 ปี (adolescent children) และศึกษาเหตุผลที่ผู้ป่วยยกเลิกการกระตุ้น ค่ามัธยฐานอายุขณะที่ใส่เครื่องกระตุ้น (mean age at implantation) 12.1 ปี (ช่วงอายุ 2.3-17.9 ปี)

ค่ามัธยฐานอายุเริ่มมีอาการชัก (median age at onset of epilepsy) 1.5 ปี (ช่วงอายุ 2 เดือน ถึง 13.5 ปี) ค่ามัธยฐานระยะเวลาอาการชัก (median duration of epilepsy) 8 ปี (ช่วงระยะเวลา 1.9-16.9 ปี) โดยที่มีผู้ป่วย 21 คน (45.6%) มีอายุน้อยกว่า 12 ปี และมีผู้ป่วย 25 คน มีอายุระหว่าง 12-18 ปี ฝ้าติดตามผลการรักษาที่ 12 เดือน (39/46 คน) , 24 เดือน (23 คน) , 36 เดือน (16 คน) และมากกว่า 48 เดือน (9 คน)

ค่ามัธยฐานระยะเวลาการเฝ้าติดตาม 2 ปีหลังการกระตุ้น ผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานอาการชักที่ลดลง (median seizure reduction) 56% ที่ 3 เดือน 50% ที่ 6 เดือน 63% ที่ 12 เดือน 83% ที่ 24 เดือน 74% ที่ 36 เดือน **ผังแผนภูมิที่ 2.19** โดยที่ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 12 ปี (pre-adolescent children) ตอบสนองต่อการกระตุ้นดีกว่ากลุ่มที่มีอายุระหว่าง 12-18 ปี (adolescent children) โดยเริ่มเห็นความแตกต่างชัดเจนที่ระยะเวลาเฝ้าติดตาม 36 และ 48 เดือน โดยเหตุผลที่ทำให้ผู้ป่วยยกเลิกการกระตุ้นคือ การกระตุ้นไม่ได้ผล และมีผลติดเชื้อเกิดขึ้น



**แผนภูมิที่ 2.19** แสดงค่ามัธยฐานร้อยละการลดความถี่อาการชักเมื่อเปรียบเทียบกับระยะก่อนการกระตุ้น (เส้นสีดำต่อเนื่องแสดงแนวโน้มการลดอาการชักในผู้ป่วยเด็กทุกกลุ่มอายุ , เส้นสีเทาต่อเนื่องแสดงผลการกระตุ้นในกลุ่มผู้ป่วยเด็กอายุ 12-18 ปี, เส้นปะสีเทาแสดงผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี)

นอกจากนี้พบว่าจนกระทั่งปี ค.ศ.2002 1 ใน 4 ของผู้ที่ได้รับการใส่ VNS ทั้งหมด 14,500 ราย มีอายุน้อยกว่า 18 ปี ครึ่งหนึ่งในจำนวนนี้อายุน้อยกว่า 12 ปี และ 61% ของผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการกระตุ้นเส้นประสาทวากัส จำนวนอาการชักลดลงอย่างน้อย 50% ที่ 12 เดือน หลังการกระตุ้น (ข้อมูลจาก บริษัท Cyberonics Inc., Webster, TX, U.S.A.) [5]

โดยสรุปจากหลายการศึกษาที่ผ่านมาจนถึงปัจจุบันถึงแม้ว่าจะไม่มีการศึกษาใดที่เป็น randomized, blind controlled prospective study ที่มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาที่มากพอที่จะยืนยันผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 12 ปี ได้ แต่ผลของการศึกษา ทั้งก่อนและหลังจากที่การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration, FDA) ซึ่งให้ใช้การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในผู้ป่วยอายุมากกว่า 12 ปี พบว่ามีแนวโน้มที่การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสจะช่วยลดอาการชัก และทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 12 ปี

## การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในผู้ป่วยกลุ่มอาการชักแบบกระจายทั่วศีรษะที่ดื้อต่อยาชัก

### (vagus nerve stimulation in medically refractory generalized epilepsy)

จากการศึกษานำร่อง (Pilot study) ของ Labar และคณะ [32] ในปี ค.ศ.1998 มีผู้ป่วย 5 คน อายุ 23-44 ปี อยู่ในกลุ่มอาการชักแบบ symptomatic generalized epilepsy โดยที่ทุกคนมีอาการชักแบบ Lennox-Gastaut syndrome ฝ้าติดตามผลการกระตุ้นเป็นเวลา 9 เดือนพบว่า ผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานอาการชักที่ลดลง (median seizure reduction) 41% ที่ 9 เดือน ซึ่งต่อมากการศึกษา EO4 study [20] ทำโดย The VNS Study Group มีผู้ป่วยอยู่ในการศึกษา 24 คน ที่มีกลุ่มอาการชักแบบกระจายทั่วศีรษะ (generalized epilepsy) พบว่า ที่ 3 เดือน ค่ามัธยฐานอาการชักที่ลดลง (median seizure reduction) 46 % และมีผู้ป่วย 29% มีอาการชักลดลงมากกว่า 50% **ดังตารางที่ 2.15**

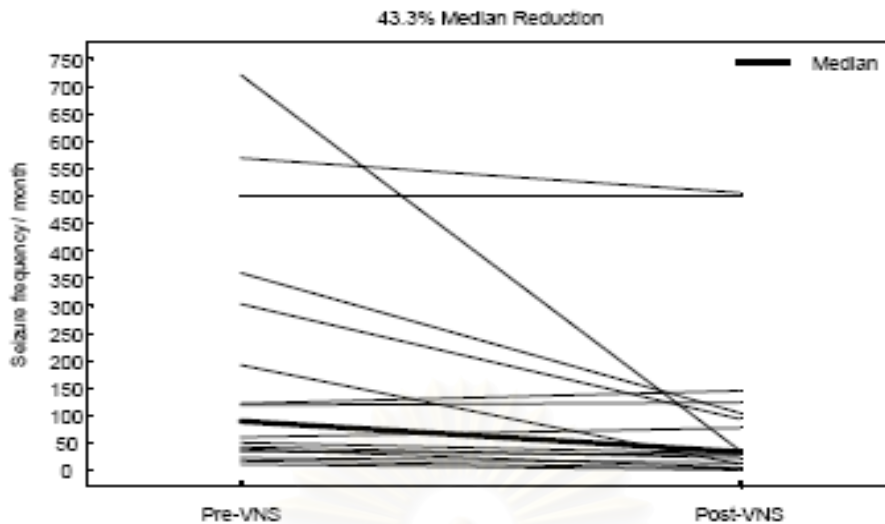
Patient no.	Baseline sz/mo	Median VNS sz/mo (all 9 mos) (range)	% change in sz/mo on VNS (all 9 mos)	Median VNS sz/mo (first 3 mos)	% change in sz/mo on VNS (first 3 mos)	Median VNS sz/mo (last 3 mos)	% change in sz/mo on VNS (last 3 mos)
1	54	6 (2-11)	-80%	11	-80%	4	-93%
2	94	56 (17-80)	-40%	60	-36%	68	-28%
3	75	44 (34-67)	-41%	44	-41%	39	-48%
4	29	17 (1-30)	-41%	17	-41%	20	-31%
5	118	18 (15-61)	-85%	52	-56%	12	-90%

VNS, Vagus nerve stimulation; sz, seizure.

### ตารางที่ 2.15 แสดงการเปลี่ยนแปลงความถี่อาการชักหลังการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส

การศึกษาของ Holmes และคณะ [33] ในปี ค.ศ.2004 มีผู้ป่วย 16 คน มีกลุ่มอาการชักแบบ idiopathic generalized epilepsy 8 คน และ symptomatic generalized epilepsy 8 คน อายุเฉลี่ย 36 ปี (ช่วงอายุ 20-66 ปี) ระยะเวลาติดตามผลการกระตุ้น 12-21 เดือน ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยที่อาการชักลดลงอย่างน้อย 50% 7 คน (43.8%) ผู้ป่วยที่อาการชักลดลงอย่างน้อย 75% 5 คน (31.3%) และมีผู้ป่วยที่อาการชักลดลงอย่างน้อย 90% 3 คน (18.8%) **ดังแผนภูมิที่ 2.20**

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



แผนภูมิที่ 2.20 แสดงการเปลี่ยนแปลงความถี่อาการชักหลังการกระตุ้นของผู้ป่วยทั้งหมด 16 คน และเส้นสีดำที่หนาแสดงค่ามัธยฐานการลดอาการชัก

เช่นเดียวกันจากการศึกษาพบว่าการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสสามารถช่วยลดอาการชักได้ในผู้ป่วยกลุ่มอาการชักแบบกระจายทั้งศีรษะ (generalized epilepsy) ทั้งแบบ idiopathic generalized epilepsy และ symptomatic generalized epilepsy ถึงแม้ว่าจะไม่มีการศึกษาใดที่เป็น randomized, blind controlled prospective study ที่มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาที่มากพอที่จะยืนยันผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการชักแบบกระจายทั้งศีรษะ (generalized epilepsy) ก็ตาม

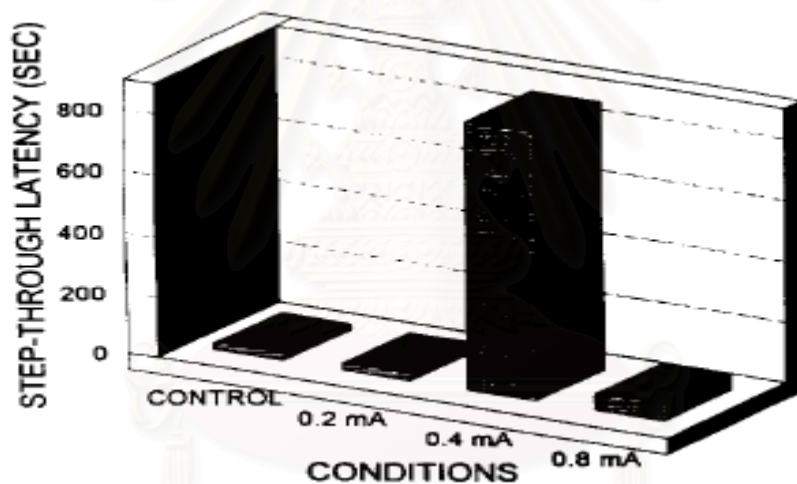
สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในแง่ของคุณภาพชีวิต และความสามารถของสติปัญญา

(effects of vagus nerve stimulation on quality of life and cognitive function)

### ผลต่อความจำ (memory function)

การศึกษาที่ทำในหนู (long-Evans rats) โดย Clark และคณะ [34] ในปี ค.ศ.1995 พบว่าการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส (unilateral vagal stimulation) จะไปควบคุมการทำงานในส่วนต่างๆของสมองที่รับผิดชอบเรื่องการเรียนรู้ (learning) และความจำ (memory) ซึ่งเหมือนกับการกระตุ้นที่ตัวรับส่วนปลายของระบบประสาทอัตโนมัติ (peripheral autonomic receptor) โดยผ่านทางฮอร์โมนในระบบประสาท (neurohormone) ซึ่งได้แก่ catecholamine และ neuropeptides อื่นๆ ทำให้หนูสามารถแสดงความสามารถในการทำงาน (retention performance, inhibitory- avoidance task) ซึ่งได้รับการฝึกมาแล้ว (post-training) ได้ดีขึ้น โดยความสามารถในการจำขึ้นกับค่ากระแสไฟฟ้าที่ให้ คือ ค่าไฟที่ 0.4 mA ทำให้หนูสามารถเรียนรู้และจำได้ดีขึ้นต่างจากหนูที่ไม่ได้รับการกระตุ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รูปแบบการตอบสนองที่ค่าไฟต่างกัน เรียกว่า inverted-U shaped pattern of retention performance **ดังแผนภูมิที่ 2.21**



**แผนภูมิที่ 2.21** แสดงผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสต่อความสามารถของหนูในการหลีกเลี่ยงการช็อคไฟฟ้า (inhibitory avoidance task) ซึ่งหนูจะได้รับการฝึกให้เรียนรู้มาแล้ว (post-training) ค่ามัธยฐานระยะเวลาที่หนูจะก้าวเข้าห้องมืดที่มีการช็อคไฟฟ้า (step-through latencies) ในกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสด้วยค่าไฟ 0.2 หรือ 0.8 mA ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยค่าไฟ 0.4 mA พบว่าระยะเวลาที่หนูจะก้าวเข้าห้องมืดนานกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการกระตุ้นอย่างมีนัยสำคัญ เรียกรูปแบบการตอบสนองต่อการกระตุ้นในการเพิ่มขึ้นตอนการเก็บความจำ (memory storage processes) ว่า inverted-U shaped pattern

การศึกษาในมนุษย์ซึ่งทำโดย Clark KB และคณะ [35] เช่นเดียวกัน ในปี ค.ศ.1999 พบว่า การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสทำให้ผู้เข้าร่วมการศึกษาสามารถจำคำต่างๆได้มากขึ้น (enhanced retention) โดยอาจเกิดจากการเพิ่มขึ้นในขั้นตอนการเก็บข้อมูล (enhanced memory storage) ซึ่งเหมือนกับการที่มนุษย์อยู่ในภาวะตื่นตัว (arousal state) แล้วมีการกระตุ้นด้วยฮอร์โมนในระบบประสาท (neurohormone) ที่ตัวรับส่วนปลายของ



ระบบประสาทอัตโนมัติ (peripheral autonomic receptor) ซึ่งส่งสัญญาณเข้าสมองทางเส้นประสาทเวกัส (afferent fiber of vagus nerve) โดยพบว่าค่าไฟที่ 0.5 mA ทำให้ผู้ป่วยสามารถเรียนรู้และจำได้ดีขึ้นต่างจากผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการกระตุ้น (sham stimulation) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาโดย Hoppe และคณะ [36] ในปี ค.ศ.2001 ไม่พบความแตกต่างก่อนและหลังการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในแง่ของ ความตั้งใจ (attention) ความสามารถในการเคลื่อนไหว (motor functioning) ความจำระยะสั้น (short term memory) การเรียนรู้ (learning) และความสามารถในการคิดริเริ่มทำงาน (executive function) ในผู้ป่วยโรคลมชัก 36 คน โดยประเมินก่อนและหลังการกระตุ้น 6 เดือน ผู้เขียนสรุปว่าผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในแง่ของความจำไม่ดีเหมือนกับรายงานของ Clark และคณะ [35] เพราะในชีวิตจริง การกระตุ้นไม่ได้ตรงกับช่วงที่ต้องใช้ความจำเสมอไป และค่าที่ได้ผลตามรายงานของ Clark และคณะ คือ 0.5 mA ไม่ได้เป็นค่าที่ผู้ป่วยโรคลมชักส่วนใหญ่ใช้เป็นค่ากระตุ้น

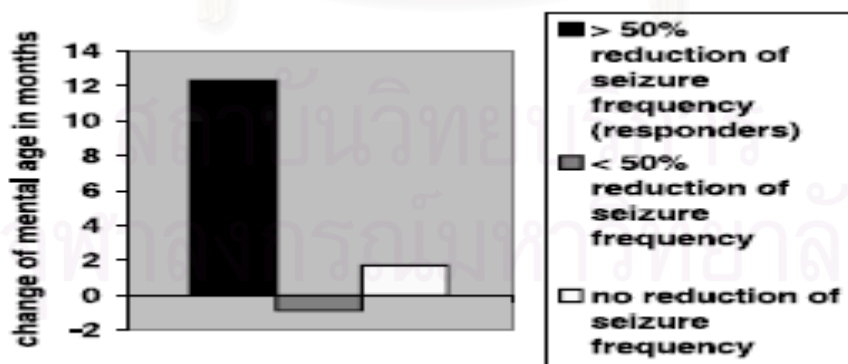
การศึกษาที่ทำโดย Ghacibeh และคณะ [37] ในปี ค.ศ.2006 พบว่าการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสจะมีผลในการเพิ่มความจำ เมื่อกระตุ้นหลังจากให้ผู้ป่วยได้เรียนรู้สิ่งที่จะจำแล้ว ซึ่งการกระตุ้นก่อนจะไม่ช่วย ดังนั้นการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสอาจมีผลในขั้นตอนการเก็บข้อมูล (consolidation-memory process) ด้วย นอกเหนือไปจากผลของการกระตุ้นที่ทำให้ผู้ป่วยตื่นตัวขึ้น (alertness) และมีผลต่อการเรียนรู้สิ่งใหม่ๆ (learning-encoding process) การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสอาจไปกระตุ้นที่ amygdala และทำให้เกิดขบวนการ long-term potentiation ใน hippocampus โดยใช้สารสื่อประสาท คือ norepinephrine

## ผลต่อคุณภาพชีวิตและความสามารถของสติปัญญา

(quality of life and cognitive function)

การศึกษาของ Dodrill และ Morris [38] ในปี ค.ศ.2001 มีผู้ป่วย 160 คน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับการกระตุ้นโดยใช้ค่ากระตุ้นที่ต่ำ (82 คน) กลุ่มที่สอง ได้รับการกระตุ้นโดยใช้ค่ากระตุ้นที่สูง (78 คน) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของความสามารถของสติปัญญา แต่มีการดีขึ้นเล็กน้อยในเรื่องของคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการกระตุ้นโดยใช้ค่ากระตุ้นที่สูงและมีอาการชักลดลงมากกว่า 50% ซึ่งเป็นค่าที่ใช้ในการกระตุ้นเพื่อการรักษาโรคลมชักอยู่ในปัจจุบัน

การศึกษาของ Aldenkamp และคณะ ในปี ค.ศ.2001 [39] และ 2002 [40] ซึ่งเป็นการศึกษาผลผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในแง่ของคุณภาพชีวิต(quality of life) และ และความสามารถของสติปัญญา (cognitive function) ในผู้ป่วยกลุ่มอาการชัก Lennox-Gastaut syndrome และ Lennox-Gastaut-like syndrome จำนวน 19 คน แล้วประเมินผลการกระตุ้นที่ 6, 12, 18, และ 24 เดือน พบว่าค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง (mean seizure reduction) เมื่อสิ้นสุดการศึกษา เท่ากับ 20.6% ไม่พบว่ามีผู้ป่วยที่คุณภาพชีวิต และ ความสามารถของสติปัญญา แย่ลงหลังการกระตุ้น จึงสรุปได้ว่าการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส ไม่มีผลข้างเคียงต่อการทำงานของสมองในระยะยาว (adverse effects on higher order functions) ซึ่งต่างกับยากันชักถึงแม้จะเป็นยากันชักรุ่นใหม่ก็ตาม นอกจากนี้พบว่าการดีขึ้นเล็กน้อยของความสามารถของสมอง (improvement of mental age) 4.2 เดือน ที่ ระยะการเฝ้าติดตาม 24 เดือน โดยที่กลุ่มผู้ป่วยที่มีความสามารถของสมองดีที่สุดก่อนการกระตุ้น เป็นกลุ่มที่มีการดีขึ้นของความสามารถของสมองมากที่สุด โดยที่ผลการศึกษาที่ ระยะการเฝ้าติดตาม 6 เดือน และ 24 เดือน ไม่ต่างกัน แสดงให้เห็นว่า ระดับสติปัญญาก่อนการกระตุ้นเป็นปัจจัยที่ใช้ทำนายผลการตอบสนองในแง่ของความสามารถของสติปัญญา (cognitive function) ได้ นอกจากนี้ ผลการตอบสนองไม่มากขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป และ ผลของการกระตุ้นที่มีต่อความสามารถของสติปัญญาไม่ขึ้น อาการชักที่ลดลง เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มที่ อาการชักไม่ลดลงหลังการกระตุ้นก็มีความสามารถของสติปัญญาดีขึ้นถึงแม้จะไม่มากก็ตาม **ผังแผนภูมิที่ 2.22 และ ตารางที่ 2.16**



**แผนภูมิที่ 2.22** แสดงการเปลี่ยนแปลงความสามารถของสมอง (mental age) ในผู้ป่วย 3 กลุ่ม ซึ่งแบ่งตามการตอบสนองในการลดอาการชัก

## Seizure reduction and mental age

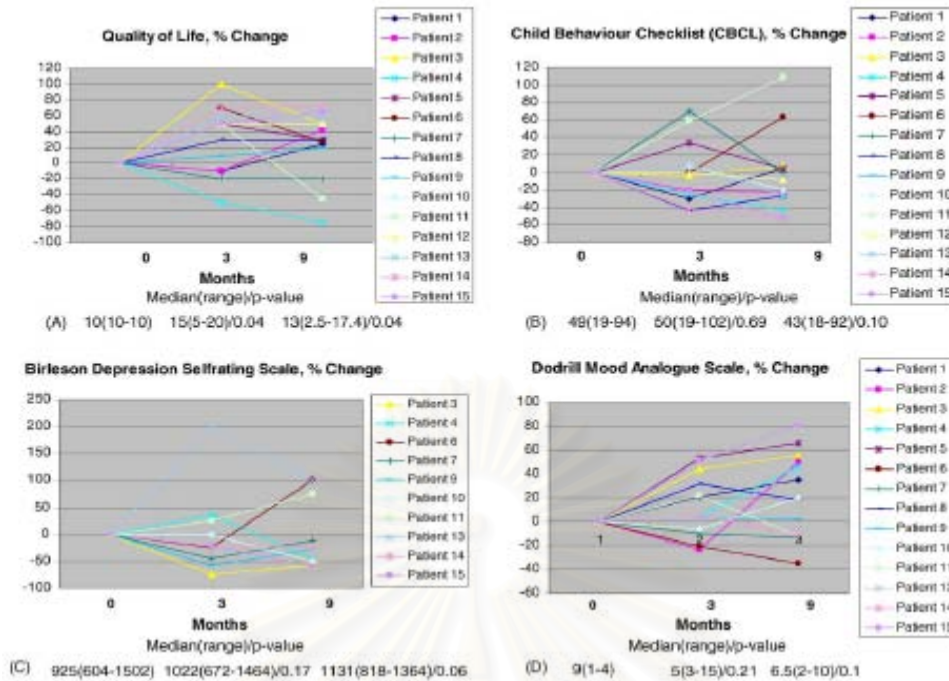
Seizure reduction	Number of patients	Mental age in months (SD in brackets)	Change of mental age from baseline to endpoint in months (SD in brackets)
Group 1: >50% reduction of seizure frequency (responders)	4	89.3 months (82.5)	+12.3 months (22.9)
Group 2: <50% reduction of seizure frequency	7	15.0 months (16.2)	-0.9 months (2.5)
Group 3: no reduction of seizure frequency	6	20.3 months (36.6)	+1.7 months (5.7)

ANOVA for difference in mental age:  $F$  value 3.873,  $p = 0.04$ .

ANOVA for difference in change of mental age:  $F$  value 1.810,  $p = 0.20$ .

### ตารางที่ 2.16 แสดงการลดลงอาการชักและความสามารถของสมอง

การศึกษานี้ของ Hallbook และคณะ [41] ในปี ค.ศ.2005 พบว่า ในผู้ป่วยเด็ก 15 คน ที่ดี้อตยอกันชัก พบว่า เมื่อประเมินเรื่องของความถี่อาการชัก (seizure frequency) ความรุนแรงอาการชัก (severity of seizures) การฟื้นหลังชัก (postictal recovery) คุณภาพชีวิต (quality of life) ความสามารถของสติปัญญา (cognitive function) และ อารมณ์ (mood) ที่ 3 และ 9 เดือน พบว่า ผู้ป่วย 6 ใน 15 คน มีอาการชักลดลงมากกว่า 50% ไม่พบการเปลี่ยนแปลงหลังการกระตุ้นในเรื่องของความสามารถของสติปัญญา แต่ผู้ป่วย 12 ใน 15 คน (80%) มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น โดยไม่สัมพันธ์กับผลของการลดอาการชัก ผู้ป่วย 11 คน มีความรุนแรงอาการชักลดลงและมีอารมณ์ดีขึ้น โดยผลจะเห็นชัดเจนขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป **ตั้งแผนภูมิที่ 2.23**

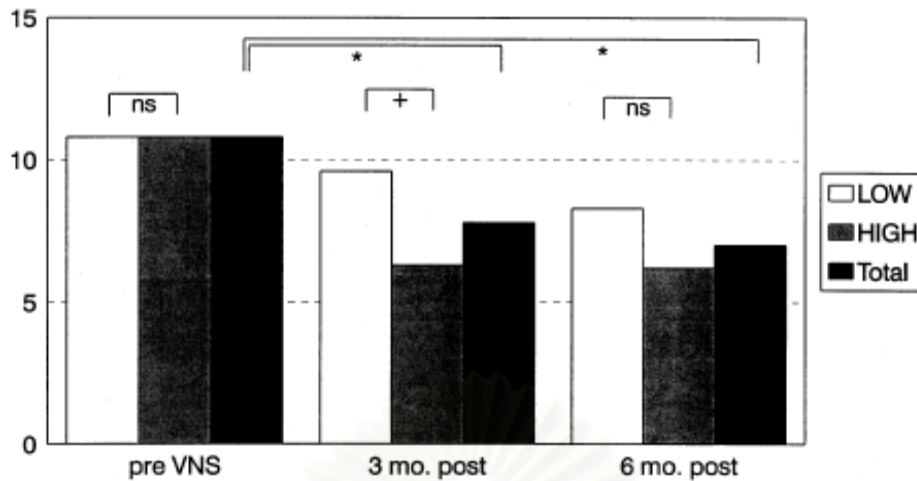


แผนภูมิที่ 2.23 (A) แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเด็ก 15 คน ที่ 3 และ 9 เดือน หลังการกระตุ้น (B) แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงของคะแนน Child Behavior Checklist (CBCL) ของผู้ป่วยเด็ก 15 คน ที่ 3 และ 9 เดือน หลังการกระตุ้น (C) แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงของคะแนน depression score ของผู้ป่วยเด็ก 10 คน ที่ 3 และ 9 เดือน หลังการกระตุ้น (D) แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงของคะแนน Dodrill Mood Analogue Scale ของผู้ป่วยเด็ก 14 คน ที่ 3 และ 9 เดือน หลังการกระตุ้น

#### ผลต่ออารมณ์ (mood)

การศึกษาของ Elger และคณะ [42] ในปี ค.ศ.2000 ซึ่งเป็นการศึกษาต่อเนื่องจากการศึกษา EO3 โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาในเรื่องอารมณ์ มีจำนวน 11 คน โดยมีการประเมินที่ 4 สัปดาห์ ก่อนการกระตุ้น และที่ 3, 6 เดือน หลังการกระตุ้น พบว่า มีการดีขึ้นของ อารมณ์ ที่ 6 เดือน โดยไม่ขึ้นกับผลของการลดอาการชัก (9 ใน 11 คน มีอารมณ์ดีขึ้น แต่มีผู้ป่วยเพียง 2 คน ที่มีอาการชักลดลงมากกว่า 50%) การดีขึ้นของอารมณ์เห็นได้ชัดในกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นโดยใช้ค่ากระตุ้นที่สูง แต่ไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นโดยใช้ค่ากระตุ้นที่ต่ำ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

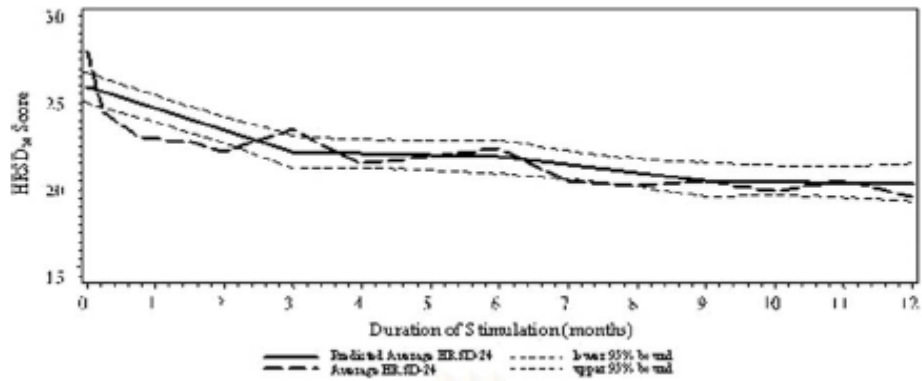
#### ตั้งแผนภูมิที่ 2.24



แผนภูมิที่ 2.24 แสดงการเพิ่มขึ้นของอาการซึมเศร้าหลังการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส : High stimulation คือ กลุ่มที่ได้รับค่าไฟกระตุ้นที่สูงมีจำนวน 6 คน และ Low stimulation คือ กลุ่มที่ได้รับค่าไฟกระตุ้นที่ต่ำ มีจำนวน 5 คน

การศึกษาของ Rush และคณะ [43, 44] ในปี ค.ศ.2005 ซึ่งเป็น randomized double-blind controlled study ทำการศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 205 คน โดยแบ่งเป็น โรคซึมเศร้า (nonpsychotic major depressive disorder) 185 คน และผู้ป่วย Bipolar (I or II) disorder, depressed phase 20 คน โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่กระตุ้นเส้นประสาทเวกัส (VNS group) และกลุ่มที่ถูกหลอกว่ากระตุ้น (sham stimulation) โดยหลังจากพ้นระยะ acute phase แล้ว ผู้ป่วยในกลุ่มที่ถูกหลอกว่ากระตุ้น (sham stimulation) จะได้เลือกที่จะกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสหรือไม่ ผลการศึกษา พบว่าที่ 12 เดือน หลังการกระตุ้น มีผู้ป่วยที่มีการลดลงของ 24-item Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD24) มากกว่าหรือเท่ากับ 50% ทั้งหมด 55 ใน 205 คน (27.2%) และมี ผู้ป่วยที่หายจากโรค (HRSD24 < 9) 32 ใน 205 คน (15.8%) ดังแผนภูมิที่ 2.25

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



แผนภูมิที่ 2.25 แสดงค่าของ 24-item Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD24) ที่ 1, 3, 6, 8, และ 10 สัปดาห์ และ 4-12 เดือนหลังการกระตุ้น

สรุปผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส การศึกษาส่วนใหญ่พบว่า การกระตุ้นช่วยให้คุณภาพชีวิต (quality of life) และอารมณ์ (mood) ดีขึ้น โดยไม่ขึ้นกับอาการชักที่ลดลง ส่วนความจำพบว่าการศึกษาที่ผ่านมา ยังไม่สามารถสรุปผลของการกระตุ้นที่มีต่อความจำที่แน่ชัดได้ ในแง่ของความสามารถของสติปัญญา (cognitive function) พบว่าการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสไม่ทำให้ความสามารถของสติปัญญาแย่ลง (no negative effect on cognitive function) แต่ก็ยังสรุปได้ไม่ชัดว่าช่วยให้ความสามารถของสติปัญญาดีขึ้นหรือไม่ บางการศึกษาพบว่าช่วยให้ดีขึ้นเล็กน้อยในกลุ่มที่ความสามารถของสติปัญญาก่อนการกระตุ้นดี (less severe mental impairment)

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ความปลอดภัย อาการข้างเคียง จากการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส

### (safety, side effects, and tolerability of vagus nerve stimulation therapy)

จากการศึกษา EO3 [45] ซึ่งเป็นการศึกษาแรกที่เป็น larged randomized double-blind controlled study ที่เป็นการศึกษาก่อนที่การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสจะได้รับการรับรองจาก FDA (preapproval study) ได้รายงานอาการข้างเคียง ภาวะแทรกซ้อน จากการกระตุ้น จากผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา 114 คน มีผู้ป่วยที่นำมาพิจารณาเรื่องของอาการข้างเคียง ภาวะแทรกซ้อน จากการกระตุ้น ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่พ้นระยะแรกของการกระตุ้น (acute phase, 14 weeks) 67 คน

### ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด (complication related to implantation)

ระยะเวลาเฉลี่ยในการผ่าตัดน้อยกว่า 2 ชั่วโมง มีผู้ป่วย 1 คน ที่มีอาการเสียงแหบ (hoarseness) หลังผ่าตัด ซึ่งเกิดจากขั้วไฟฟ้า (electrode) กดทับเส้นประสาท อาการเสียงแหบหายไปเป็นเวลา 2-3 สัปดาห์ มีผู้ป่วยอีก 1 คน ที่มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อหน้า (left lower facial weakness) ซึ่งอาการค่อยๆดีขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป มีผู้ป่วย 1 คน ที่มีการติดเชื้อ ที่บริเวณตัวกำเนิดกระแสไฟฟ้า (generator implant site) และได้รับการปฏิบัติจนโดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนต่อมา

### อาการข้างเคียงรุนแรง (serious adverse events)

ไม่มีรายงานผลข้างเคียงรุนแรงในการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสโดยทั่วไป ยกเว้นในผู้ป่วย 1 ราย ที่มีการทำงานของเครื่องที่ผิดปกติ (generator malfunction) ซึ่งเกิดจากวงจรของการกระตุ้นสั้นกว่าปกติ (short circuit) เป็นความผิดพลาดจากผู้ผลิต ทำให้กระตุ้นเส้นประสาทเวกัสมากกว่าปกติ โดยผู้ป่วยรายนี้เริ่มมีอาการเจ็บมาก เสียงแหบ และเส้นเสียงด้านซ้ายอ่อนแรง (left vocal cord paralysis) หลังการกระตุ้นได้ 6 สัปดาห์ ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการผ่าตัดนำเครื่องออกและออกจากการศึกษา จากนั้นผู้ป่วยยังมีความรู้สึกแน่นท้อง (a sensation of abdominal fullness) จุกแน่นในคอ (“like something stuck in the throat”) ซึ่งอาการเหล่านี้ค่อยๆหายไป 2-3 เดือนต่อมา ส่วนเส้นเสียงด้านซ้ายอ่อนแรงยังมีอยู่ที่ 1 ปี หลังจากเกิดเหตุการณ์นี้ขึ้น แต่เสียงของผู้ป่วยค่อยๆกลับเป็นปกติโดยการช่วยทำงานของเส้นเสียงด้านขวา

### อาการข้างเคียงที่พบบ่อย (common side effects)

อาการข้างเคียงที่พบบ่อยและแตกต่างจากก่อนกระตุ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ เสียงแหบ (hoarseness) พบได้ 35.5% ไอ (coughing) และ เจ็บคอ (throat pain) 12.9% ส่วนความรู้สึกรบกวน (paresthesia) ที่คอและคาง กล้ามเนื้อสั่น (muscle twitch) ก็เกิดขึ้นได้หลังการกระตุ้น มีผู้ป่วยบางรายที่รู้สึกแน่นท้อง (abdominal discomfort) เจ็บอก (chest pain) หรือ หายใจอึดอัด (shortness of breath) อย่างไรก็ตามอาการเหล่านี้ไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย **ตารางที่ 2.17**

ไม่พบว่ามีเปลี่ยนแปลงของสัญญาณชีพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังการกระตุ้น

ไม่พบว่ามีเปลี่ยนแปลงของการทำงานของหัวใจ (cardiac function) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังการกระตุ้น การศึกษานี้รายงานผลในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ Holter monitoring ก่อนและหลังการกระตุ้น **ตารางที่ 2.18**

ในช่วง 1 ปี หลังการกระตุ้น ยังไม่มีรายงานว่า มีผู้ป่วยที่มีแผลในกระเพาะอาหาร (gastric ulcer) หรือ เกิดอาการเนื่องมาจากภาวะกรดเกิน (excessive gastric acidity)

Body system/event	High		Low		p-Value high versus low <sup>b</sup>
	%	p-Value versus baseline <sup>a</sup>	%	p-Value versus baseline <sup>a</sup>	
<b>Systemic</b>					
Fever	9.7	NS	0	—	NS
Infection	3.2	NS	5.6	NS	NS
Trauma	0	NS	0	—	NS
<b>CNS</b>					
Ataxia	0	—	2.8	NS	NS
Blurred vision	0	—	2.8	NS	NS
Depression	6.5	NS	5.6	NS	NS
Diplopia	0	NS	0	—	—
Dizziness	0	—	2.8	NS	NS
Headache	3.2	NS	0	—	NS
Insomnia	3.2	NS	5.6	NS	NS
Irritability	0	—	0	—	NS
Lethargy	6.5	NS	0	—	NS
Paresthesia	9.7	0.083	8.3	0.083	NS
Sleep disturbance	3.2	NS	0	NS	NS
Tremors	3.2	NS	0	—	NS
<b>Gastrointestinal system</b>					
Anorexia	0	—	2.8	NS	NS
Abdominal pain	9.7	NS	5.6	NS	NS
Constipation	0	—	0	NS	—
Diarrrhea	0	—	0	—	NS
Dysphagia	3.2	NS	0	—	NS
Nausea	6.5	NS	0	NS	NS
Vomiting	3.2	NS	0	NS	NS
Weight change	0	—	0	—	NS
<b>ENT system</b>					
Chest congestion	3.2	NS	0	—	NS
Coughing	12.9	0.046	8.3	NS	NS
Hoarseness	35.5	<0.001	13.9	0.025	0.037
Ear pain	3.2	NS	0	—	NS
Nasal congestion	0	NS	2.8	NS	NS
Speech problem	3.2	NS	0	—	NS
Throat pain	12.9	0.046	13.9	0.025	NS
Tinnitus	3.2	NS	2.8	NS	NS
Tooth pain	3.2	NS	0	NS	NS
Upper respiratory infection	0	NS	0	NS	—
<b>Cardiovascular system</b>					
Chest pain	6.5	NS	5.6	NS	NS
Hypertension	0	—	2.8	NS	NS
Shortness of breath	6.5	NS	0	—	NS
<b>Musculoskeletal system</b>					
Back pain	0	—	2.8	NS	NS
Edema	0	—	5.6	NS	NS
Joint pain	0	—	0	NS	NS
Muscle pain	9.7	0.083	2.8	NS	NS
Muscle twitch	3.2	NS	0	—	NS
<b>Genitourinary system</b>					
Abnormal menses	3.2	NS	0	—	NS
Cystitis	0	—	2.8	NS	NS

<sup>a</sup> p-Value determined by Fisher's 2 × 2 exact test.

<sup>b</sup> p-Value determined by McNemar's test.

ตารางที่ 2.17 แสดงอาการและอาการแสดงที่เป็นผลข้างเคียงจากการกระตุ้น

Data	n	High			Low			
		Baseline mean	Stimulation mean	p-Value	Baseline mean	Stimulation mean	p-Value	
<b>ECG</b>								
HR (min <sup>-1</sup> )	12	72.5	72.8	0.942	8	68.4	75.4	0.378
PR interval (ms)	12	0.16	0.16	0.534	9	0.17	0.14	0.245
QRS width (ms)	12	0.08	0.09	0.065	9	0.09	0.09	1.00
QT interval (ms)	12	0.38	0.37	0.108	9	0.37	0.37	1.00
<b>Holter monitoring</b>								
HR, minimum rate (min <sup>-1</sup> )	13	52.3	52.1	0.946	17	50.8	49.6	0.618
HR, maximum (min <sup>-1</sup> )	13	132.0	131.9	0.988	17	129.5	130.2	0.900
HR, average (min <sup>-1</sup> )	13	75.3	75.0	0.913	17	72.8	74.7	0.563
Atrial arrhythmia (events/h)	13	0.15	0.21	0.637	17	0.11	0.28	0.145
Ventricular arrhythmia (events/h)	13	0.06	0.02	0.453	17	0.01	0.02	0.207

ECG, electrocardiogram; HR, heart rate.

ตารางที่ 2.18 แสดงผลสรุปคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) และ Holter monitoring



Device	n	Resolution	Patient
Software			
Programming error	1	Software revised	GO1
NCP Generator			
Short circuit	1	Generator replaced, surgery	TO1
Premature battery depletion	1	Generator replaced, surgery	RO3
Communication difficulty	1	Repositioned/resolved	EO7
NCP Lead			
Lead cut during surgery	1	Lead repaired, surgery	RO3
Loose connection	1	Lead reconnected, surgery	EO1

NCP, NeuroCybernetic Prosthesis.

## ตารางที่ 2.19 แสดงการทำงานผิดพลาดของเครื่องกระตุ้น (NCP system malfunction)

การศึกษานี้ไม่พบว่ามีผู้ป่วยหายจากเฝ้าติดตาม (lost to follow-up) หรือขอให้นำเครื่องออก หรือให้หยุดกระตุ้น ตลอดช่วง 14 สัปดาห์ที่ทำการศึกษา ไม่มีผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาเพราะผลข้างเคียง มีเพียงผู้ป่วย 1 คน จาก 68 คน ที่ให้ออกจากการศึกษาเพราะการทำงานของเครื่องผิดปกติ และไม่มีรายงานอาการข้างเคียงที่รุนแรงจากการกระตุ้น

จากการศึกษา EO1-EO5 [21] พบว่า อาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่ระยะเฝ้าติดตาม 2 ปี คือ เสียงแหบ (19.3%) และ ไอ (5.9%) ส่วนอาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่ระยะเฝ้าติดตาม 3 ปี คือ อาการหายใจอึดอัด (shortness of breath) (3.2%) โดยอาการเหล่านี้ (ปวดศีรษะ ไอ และ เสียงแหบ) ลดลงจากระยะเฝ้าติดตามที่ 3 ปี เมื่อเทียบกับที่ 1 ปี อาการข้างเคียงที่รุนแรง คือ อาการหายใจลำบาก (respiratory difficulty, 3 คน) เสียงแหบมาก (severe hoarseness, 3 คน) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณชีพ(vital signs) เลือด (hematology) และ ค่าสารเคมีในเลือด (serum chemistries) หลังการกระตุ้น ได้มีการทำ Holter monitoring ที่ก่อน และหลังการกระตุ้นที่ 2 ปี ในการศึกษา EO4 พบว่ามีผู้ป่วย 2 คนที่มีความผิดปกติ คือ 1 คนมี bradycardia อีก 1 คนมี supraventricular tachycardia ซึ่งทั้งคู่ไม่มีอาการ (asymptomatic) และไม่มี ความสำคัญทางคลินิก (no clinical significance) มีการตรวจการทำงานของปอด (pulmonary function test) ไม่พบว่ามี การเปลี่ยนแปลงหลังการกระตุ้น มีผู้ป่วยที่เสียชีวิต 9 คน ซึ่งได้รับการพิสูจน์แล้วว่าไม่เกี่ยวกับการกระตุ้น (จมน้ำ 1 คน, sudden unexplained death of epileptic patients (SUDEP) 4 คน, thrombocytopenic thrombotic purpura (TTP) 1 คน, aspiration pneumonia/septic shock 1 คน, ไตวาย 1 คน )

การศึกษา EO1-EO5 มีผู้ป่วยที่คงอยู่ร่วมการศึกษารวม 3 ปี 72.1% และมีผู้ป่วย 74% ที่เลือกที่จะใส่แบตเตอรี่ใหม่เมื่อหมดและดำเนินการกระตุ้นต่อ

มีรายงานว่าในระหว่างที่ผ่าตัดใส่เครื่องกระตุ้น (VNS implantation) ซึ่งต้องมีการทดสอบการทำงานของขั้วไฟฟ้า (lead test) โดยใช้ค่าไฟ 1 mA, pulse width 500 microseconds , และ frequency 20 Hz นาน 60 seconds พบว่าเกิด asystole และ bradycardia ได้[46] อย่างไรก็ตามยังสรุปไม่ได้ว่าอาจเกิดจากผลของการดมยา (anesthesia) ร่วมกับการผ่าตัดที่เส้นประสาทเวกัส (manipulation of vagus nerve) และการกระตุ้นเส้นประสาท ร่วมกัน ในบางรายเกิดจากการที่ ขั้วไฟฟ้าไว้ใกล้ cardiac branch ของเส้นประสาทเวกัส หรือ เกิดจากการกลับขั้วไฟฟ้า (reversed polarity of electrode) [47] ดังตารางที่ 2.19

จากการศึกษาของ Alexopoulos และคณะ [31] ซึ่งศึกษาเหตุผลที่ผู้ป่วยออกจากการศึกษาพบว่า มีการยกเลิกการกระตุ้น (VNS discontinuation) 21.7% (10 ใน 46 คน) ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ยกเลิกการกระตุ้นเกิดจากผลของการกระตุ้นไม่ดีที่ระยะเวลาการประเมิน 12 เดือนหรือมากกว่า มีการติดเชื้อที่บริเวณเครื่องกระตุ้น 5 คน ในจำนวนนี้มี 4 คน ที่ต้องเอาเครื่องออก โดยที่มีการติดเชื้อที่บริเวณแผลผ่าตัด (incisional infection) ซึ่งเกิดขึ้นในระยะหลังผ่าตัดใหม่ๆ (immediated post-operative period) 3 ใน 5 คน และที่เหลือ 2 คน เกิดหลังการใส่เครื่องกระตุ้น 3-6 เดือน ผู้เขียนพบว่า การติดเชื้อพบบ่อยในผู้ป่วยเด็กที่อายุน้อยโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีสติปัญญาช้า (young age children especially those with mental retardation) ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มักจะ มีน้ำลายหรืออาหารหกไปที่บริเวณแผลผ่าตัด หรือ มักใช้มือจับบริเวณแผลผ่าตัด

การศึกษาของ Helmers และคณะ [29] และ Frost และคณะ [48] ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยเด็กพบว่าอาการข้างเคียงที่อาจพบได้ในเด็ก คือ hyperactivity และ increased drooling ซึ่งส่วนใหญ่สัมพันธ์กับสภาวะที่ผู้ป่วยมีอาการอยู่แล้วก่อนการกระตุ้น อาการทั้ง 2 อย่างนี้หายเอง หรือ ใช้การรักษาตามปกติก็หายไป (behavioral program and rarely medication)

สรุปว่าการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสเป็นวิธีที่ปลอดภัย อาการข้างเคียงที่พบบ่อย ซึ่งส่วนใหญ่เป็นอาการข้างเคียงขณะที่เครื่องกระตุ้น (stimuli-related adverse events) คือ เสียงแฮบ ไอ และ เจ็บคอ โดยอาการเหล่านี้จะลดลงเมื่อเวลาผ่านไป การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสไม่มีผลต่อการทำงานของหัวใจ ปอด และระบบทางเดินอาหาร ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

จากเหตุผลดังกล่าวเห็นได้ว่า วิธีการรักษาอาการชักที่ต่อเนื่องกันชัก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสเป็นวิธีหนึ่งที่ได้ผลดีทั้งในเด็ก และผู้ใหญ่ สามารถใช้ได้ทั้งในกลุ่มอาการชักเฉพาะที่ (partial epilepsy) และ กลุ่มอาการชักแบบทั่วทั้งสมอง (generalized epilepsy) และนอกจากผลในแง่ของการลดอาการชักแล้ว VNS ยังมีผลดีในเรื่องของ อารมณ์ พฤติกรรม และการรับรู้อีกด้วย มีความปลอดภัยและผลข้างเคียงเล็กน้อยจากการกระตุ้น ทำให้การทำ VNS เป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่นำมาใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งเป็นแห่งแรกในประเทศไทย โดยเลือกใช้ในผู้ป่วยคือต่ออยากันชัก ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ และทั้งกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่และ อาการชักแบบทั่วทั้งสมอง วิทยานิพนธ์นี้ จึงเป็นรายงานครั้งแรกของผลที่ได้จากการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในประเทศไทย

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การศึกษาเชิงพรรณนา (prospective longitudinal observational descriptive study)

#### 3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

##### ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจที่หน่วยโรคลมชัก แผนกอายุรกรรมประสาท และแผนกกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชัก (accordance with International League Against Epilepsy (ILAE) classification) [6, 7] โดยอาศัยข้อมูลจากประวัติ การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalogram, EEG) และ/หรือ เอ็กซเรย์สมอง (computerized tomography, CT and/or magnetic resonance imaging, MRI) และได้รับการรักษาด้วยยากันชักและดื้อต่อยากันชักแล้ว โดยที่ไม่สามารถรักษาได้ด้วยยาผ่าตัด ซึ่งจะต้องมีการประเมิน (presurgical evaluation) เสียก่อน โดยเริ่มเก็บข้อมูลตั้งแต่ที่มีการใช้วิธีกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

##### กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามารับการศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยโรคลมชักที่ดื้อต่อยากันชัก (medically refractory epilepsy) ไม่จำกัดกลุ่มอาการชัก และได้รับการประเมินแล้วว่าไม่สามารถผ่าตัดได้ (nonsurgical candidate)
2. มีอาการชักอย่างน้อย 6 ครั้งต่อเดือนในช่วง 12 สัปดาห์ก่อนที่จะใส่เครื่องกระตุ้น (baseline phase)
3. ได้รับการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสแล้วอย่างน้อย 3 เดือน

##### กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. มีโรคประจำตัว (unstable medical conditions) เช่น มีประวัติโรคหัวใจ หอบหืด ภาวะลมโป่งพอง
2. Progressive neurologic diseases
3. มีปัญหาการกลืน (swallowing dysfunction)
4. ตั้งครรภ์ (pregnancy)
5. ได้รับการดมยาสลบได้ช่วง 3 เดือนก่อนการกระตุ้น (general anaesthesia within previous 3 months)

### 3.2.1 คำนิยามเชิงปฏิบัติการ (Operational definition)

**โรคลมชักที่ดื้อต่อยาต้านชัก (medically refractory epilepsy)** หมายถึง โรคลมชักที่ยังมีอาการชัก แม้ว่าได้รับการรักษาด้วยยาต้านชักหลายชนิดในขนาดที่สูงพอ มาเป็นระยะเวลาเวลานานพอ เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกัน ทำให้การระบุดายตัวทำได้ยาก ในทางปฏิบัติอาจวินิจฉัยเมื่อผู้ป่วยดื้อต่อยาต้านชัก มาตรฐานทุกชนิดเท่าที่มีอยู่ เช่น ดื้อยา carbamazepine, phenytoin, หรือ sodium valproate ที่ใช้ในขนาดสูง ทั้ง monotherapy และร่วมกันอย่างน้อย 1 คู่ [49] และหรือดื้อต่อยาต้านชักรุ่นใหม่ด้วย

**อาการชักเฉพาะที่ (partial epilepsy)** คือ อาการชักที่แสดงอาการเนื่องจากไฟฟ้าของการชักเริ่มกระตุ้นเฉพาะบางส่วนของ cerebral cortex [50] โดยพิจารณาจากอาการขณะชัก และคลื่นสมอง

**อาการชักทั่วทั้งสมอง (generalized epilepsy)** คือ อาการชักที่มีกระแสไฟฟ้าเกิดขึ้น ครอบคลุมทั่วทั้งสมองพร้อมกันตั้งแต่ต้น มักมีการสูญเสียความรู้สึกตัว การเคลื่อนไหวมักเป็นทั้ง 2 ข้าง และการเปลี่ยนแปลงในคลื่นสมอง มักเห็นพร้อมกันทั้ง 2 ข้าง [50] โดยพิจารณาจากอาการขณะชัก และคลื่นสมอง

**ผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (nonsurgical candidate)** คือ ผู้ป่วยที่มีจุดกำเนิดชักมากกว่า 1 จุด หรือ หากจุดกำเนิดชักไม่พบ และ/หรือ จุดกำเนิดชักอยู่ในตำแหน่งของสมองซึ่งถ้าผ่าแล้วอาจเกิดความพิการที่ผู้ป่วยยอมรับไม่ได้ โดยผู้ป่วยจะต้องผ่านการประเมินตามขั้นตอนมาตรฐาน (standard presurgical evaluation)

**การประเมินทางจิตประสาท (neuropsychological assessment)** เป็นการประเมินโดยผู้ป่วย หรือ ผู้ดูแล ในแง่ของการตื่นตัว (alertness) อารมณ์ (mood) การแสดงออก (expression) ความจำ (memory) และการเรียนรู้ (learning) โดยการประเมินใช้ใช้แบบประเมิน 11 แต้ม (11-point rating scale) คือ ถ้าไม่มีการเปลี่ยนแปลง ให้ประเมินที่ 5 แต้ม ถ้าดีขึ้นให้ประเมินที่ 6-10 แต้ม และ ถ้าแย่ลงให้ประเมินที่ 0-4 แต้ม

**การประเมินผลการกระตุ้นโดยรวม (global assessment outcome)** เป็นการประเมินโดยผู้ป่วย หรือผู้ดูแล ในแง่ของผลของการกระตุ้นโดยรวมที่ระยะเฝ้าติดตาม 12, 18, และ 24 เดือน โดยใช้แบบประเมิน 5 แต้ม คือ ถ้าแย่ลงให้ประเมินที่ 1 แต้ม ถ้าไม่มีการเปลี่ยนแปลง ให้ประเมินที่ 2 แต้ม ถ้าดีขึ้นเล็กน้อย (mild improvement) ให้ประเมินที่ 3 แต้ม ถ้าดีขึ้นปานกลาง (moderate improvement) ให้ประเมินที่ 4 แต้ม และ ถ้าดีขึ้นมาก (marked improvement) ให้ประเมินที่ 5 แต้ม

### 3.2.2 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

เนื่องจากการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส (VNS) มีค่าใช้จ่ายในการทำสูงประมาณ 900,000-1,000,000 บาทต่อคน ซึ่งผู้ป่วยที่สามารถทำได้จะมีไม่มากนัก เป็นเหตุให้ประชากรในกลุ่มนี้อาจไม่สามารถเป็นตัวแทนของประชากรทั้งหมดได้ ดังนั้นในการศึกษานี้จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาคาดว่าจะมีประมาณ 20-25 ราย

## 3.3 วิธีการดำเนินการวิจัย

เมื่อผู้ป่วยได้รับการประเมินแล้วว่าเข้าได้กับ inclusion criteria ไม่มีข้อห้ามตาม exclusion criteria และยินยอมรักษาด้วยวิธีกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส และได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) แล้วผลเป็นปกติ จะเริ่มต้นด้วยการแยกรูปแบบอาการชักโดย video/EEG monitoring เพื่ออธิบายญาติหรือผู้ป่วยเกี่ยวกับรูปแบบอาการชักว่าเป็นอย่างไร มีการตกลงกับญาติให้แน่นอน และสอนการจดบันทึกอาการชัก โดยการจดบันทึกอาการชักต้องทำโดยคนเดิมและวิธีการเดิมตลอดการศึกษา เมื่อเข้าสู่การศึกษานี้จะแบ่งเป็นระยะดังนี้

- “Baseline phase” เป็นเวลา 12 สัปดาห์ก่อนได้รับการใส่เครื่องกระตุ้น โดยผู้ป่วยจะต้องคงระดับยากันชักไว้เท่าเดิม การปรับยาสามารถทำได้ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากยา มีการตรวจสัญญาณชีพในช่วงก่อนการใส่เครื่องกระตุ้น
- “VNS implantation” (รายละเอียดการใส่อยู่ในภาคผนวก)
- “Start stimulation” เป็นช่วงหลังจากการใส่เครื่องแล้ว 2 สัปดาห์ โดยเริ่มตั้งค่าตามมาตรฐาน คือ frequency 30 Hz, pulse width 500  $\mu$ s, ON time 30 s, OFF time 5 min, magnet ON at 500 $\mu$ s ส่วน output current เริ่มที่ 0.25 mA
- “Titration and follow-up phase” ในช่วงหลังจากเริ่มกระตุ้นจะมีการนัดผู้ป่วยมาเป็นระยะทุก 2-4 สัปดาห์ โดยในแต่ละครั้ง จะมีการบันทึกข้อมูลต่างๆ ได้แก่ จำนวนครั้งอาการชักตามรูปแบบอาการชัก ค่าพารามิเตอร์ของเครื่องซึ่งจะมีการตรวจสอบค่าที่ตั้งไว้คร่าวๆก่อนทุกครั้ง ก่อนที่จะกระตุ้นครั้งใหม่ ผลข้างเคียงจากการกระตุ้น (ดูตามแบบการบันทึกข้อมูลในภาคผนวก) หลังจากนั้นจะปรับค่าการกระตุ้นให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายโดยพิจารณาจากผลของการลดอาการชัก และ ความทนได้ของผู้ป่วยต่อการกระตุ้น โดยจะเพิ่มค่า output current และ magnet output ครั้งละ 0.25 mA อย่างไม่เกินตามต้องอยู่ในช่วง 0.25-3.5 mA ส่วนค่าอื่นๆ จะมีการปรับตามความเหมาะสมในแต่ละราย
- “Ramp-up phase” คือ ช่วงที่ค่าของการกระตุ้นเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยในแต่ละราย
- “Maintenance phase” เป็นช่วงหลัง ramp-up phase ซึ่งจะคงค่าที่เหมาะสมไว้จนกระทั่งสิ้นสุดการศึกษา และมีการเฝ้าติดตามทุก 1 เดือน
- Data analysis วิเคราะห์ข้อมูลที่เก็บบันทึกไว้ในแต่ละครั้งที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ โดยจะมีการประเมินผลที่ 3, 6, 12, 18, และ 24 เดือน
- ยากันชักให้คงที่ตลอดการศึกษา ยกเว้นถ้ามีผลข้างเคียงจากยา แพ้ยา หรือความจำเป็นอื่นเช่น ชักมากจากสิ่งกระตุ้นชั่วคราว ซึ่งอาจต้องยากันชักในระยะสั้น

#### เครื่องมือที่ใช้ในการวัดตัวแปร

แบบบันทึกข้อมูล ซึ่งจะบันทึกจำนวนครั้งของการชักในแต่ละรูปแบบ ผลข้างเคียงจากการกระตุ้น ค่าไฟที่ใช้กระตุ้นในแต่ละครั้งที่ผู้ป่วยมาเฝ้าติดตาม (generator parameter)

แบบประเมินจิตประสาท (neuropsychological assessment) โดยใช้แบบประเมิน 11 แต้ม คือ ถ้าไม่มีการเปลี่ยนแปลง ให้ประเมินที่ 5 แต้ม ถ้าดีขึ้นให้ประเมินที่ 6-10 แต้ม และ ถ้าแย่ลงให้ประเมินที่ 0-4 แต้ม และ

แบบประเมินผลการกระตุ้นโดยรวม (global assessment outcome) ที่ระยะเฝ้าติดตาม 12, 18, และ 24 เดือน โดยใช้แบบประเมิน 5 แต้ม คือ ถ้าแย่ลงให้ประเมินที่ 1 แต้ม ถ้าไม่มีการเปลี่ยนแปลง ให้ประเมินที่ 2 แต้ม ถ้าดีขึ้นเล็กน้อย (mild improvement) ให้ประเมินที่ 3 แต้ม ถ้าดีขึ้นปานกลาง (moderate improvement) ให้ประเมินที่ 4 แต้ม และ ถ้าดีขึ้นมาก (marked improvement) ให้ประเมินที่ 5 แต้ม **ดังภาคผนวก ข**

### 3.4 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่ได้มาเฝ้าติดตามอาการตามกำหนดนัดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน ประมาณ 20 ราย โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคลมชัก และแพทย์ประจำบ้านต่อยอดด้านโรคลมชัก ลงบันทึก ข้อมูลในแบบบันทึกที่จัดเตรียมไว้

รายละเอียดของข้อมูลที่เก็บ

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย และตัวเครื่องกระตุ้น

- ชื่อ นามสกุล, อายุ, hospital number (HN), ที่อยู่
- การวินิจฉัย (diagnosis of epilepsy or epileptic syndrome)
- Patient's code, VNS number
- Generator model and Serial number, Lead model, Electrode model, length
- Date implanted
- Reason for implant, surgeon

รายละเอียดเกี่ยวกับผลการดำเนินโรคได้แก่

- รายละเอียดเกี่ยวกับ primary outcome คือมุ่งพิจารณาไปที่ จำนวนครั้งอาการชัก โดยใช้ตารางบันทึกจำนวนครั้งอาการชักโดยแยกตามรูปแบบอาการชัก (specific seizure type) โดยในแต่ละครั้ง ที่มาพบแพทย์จะคำนวณจำนวนอาการชักต่อวัน (total number of seizures/ total days between each follow-up period) เพื่อใช้เปรียบเทียบกับครั้งก่อนเพื่อพิจารณาปรับค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสม และจะบันทึก ตามลำดับเวลาที่มาเฝ้าติดตามอาการ

- รายละเอียดเกี่ยวกับ secondary outcome ได้แก่

บันทึกการเปลี่ยนแปลงทางจิตประสาท ในแบบบันทึกที่แยกจากแบบบันทึกอาการชัก ซึ่งผู้ป่วย หรือผู้ดูแลเป็นผู้ประเมิน โดยใช้ 11-point rating scale

บันทึกผลข้างเคียงจากการกระตุ้นโดยบันทึกลงในใบเดียวกับแบบบันทึกอาการชัก โดย จะมีอาการข้างเคียงที่พบบ่อยแสดงไว้ และบันทึกเพิ่มเติมถ้าไม่มีตามรายการที่แสดง

ตารางบันทึกค่าพารามิเตอร์การกระตุ้นในแต่ละครั้ง ประกอบด้วย

- output (mA)
- signal frequency (Hz)
- pulse width ( $\mu$ Sec)
- signal ON time (sec)
- signal OFF time (sec)
- magnet output (mA)
- magnet ON time (sec)
- magnet pulse width ( $\mu$ Sec)

ตารางบันทึกการใช้ก้านชัก โดยตามข้อกำหนดจะไม่มีกรปรับยาตลอดการศึกษา ยกเว้นถ้ามี ผลข้างเคียงจากยา

ตารางบันทึกอาการทางคลินิกอื่นในกรณีผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากการใช้การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสที่อาจเป็นอันตรายกับผู้ป่วย เช่น การเต้นของหัวใจผิดปกติ หวหวน การหายใจลำบาก มีปัญหาเรื่องการกลืนที่ไม่ดีขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป อาจเป็นข้อบ่งชี้ในการออกจากการศึกษา

### 3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS version 13.0

#### 1. การสรุปข้อมูลและการนำเสนอข้อมูล (summarization of data and data presentation)

ผลการดำเนินโรคที่ต้องการศึกษา แบ่งได้ดังนี้

**Primary outcome** คือ

- 1.1 เปรียบเทียบจำนวนครั้งการชักทั้งหมดในช่วง baseline phase และ หลังจากได้รับการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสที่เวลา 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน
  - การเปลี่ยนแปลงของอาการชักในแต่ละกลุ่มอาการชัก (epileptic syndrome)
- 1.2 การเปลี่ยนแปลงของความรุนแรงอาการชัก และประเมินผลการกระตุ้นโดยรวม (global assessment outcome)

**Secondary outcome** คือ

- 1.3 ผลของ VNS ต่อจิตประสาท (neuropsychological assessment) โดยผู้ป่วยจะถูกประเมินโดยใช้แบบสอบถามที่ประเมินโดยตัวผู้ป่วยเอง หรือผู้ดูแล แบบสอบถามจะมีการให้คะแนนแบ่งเป็น 11 แต้ม (11-point rating scale) ซึ่งจะบอกว่าอาการแย่งมาก , แย่ง, เหมือนเดิม , ดีขึ้น , หรือ ดีขึ้นมาก
- 1.4 ความปลอดภัยจากการใช้เครื่อง (safety data) และผลข้างเคียงจากการกระตุ้น (side effect)

**การสรุปข้อมูลและการนำเสนอข้อมูล (summarization of data and data presentation)**

ข้อมูลเกี่ยวกับข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (demographic data and clinical characteristic) ได้แก่ อายุของผู้ป่วย เพศของผู้ป่วย อายุที่เริ่มอาการชัก สถิติปัญญาของผู้ป่วย ประวัติการใช้ยากันชัก และอื่นๆ โดยสรุปผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) แสดงข้อมูลในรูปแบบตาราง

ผลของการดำเนินโรค

- ข้อมูลเกี่ยวกับผลของการกระตุ้นที่มีต่อจำนวนครั้งการชักทั้งหมด (overall seizure frequency) ตัวอย่างการคำนวณเป็นดังนี้ ตัวอย่างเช่น ถ้าประเมินที่ 3 เดือน

**ร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยความถี่อาการชัก (percentage of mean seizure frequency change) =**  

$$\left[ \frac{\text{mean seizure frequency at 3 months} - \text{mean seizure frequency at baseline}}{\text{mean seizure frequency at baseline}} \right] \times 100$$

ร้อยละของผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงความถี่อาการชักในระดับการตอบสนองต่างๆ (percentage of number of the patients with seizure reduction within ranges (more than 75%, more than 50%, 25-49%, 0-24% ) and patients with seizure increase)

- แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยความถี่อาการชักในผู้ป่วยทั้งหมด และแยกตามกลุ่มอาการชัก (epileptic syndromes) แสดงข้อมูลในรูปแบบแผนภูมิแท่ง (Bar diagram)
- แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่คุณภาพอาการชัก (quality of seizures) แสดงข้อมูลในรูปแบบแผนภูมิแท่ง (Bar diagram)
- ข้อมูลเกี่ยวกับผลของการกระตุ้นที่มีต่อคุณภาพชีวิต (quality of life) สรุปเป็นร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้น และแสดงข้อมูลในรูปแบบของตารางและแผนภูมิแท่ง (Bar diagram)
- ข้อมูลเกี่ยวกับผลข้างเคียงจากการกระตุ้น สรุปเป็นร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการข้างเคียงแบบต่างๆ แสดงข้อมูลในรูปแบบของกราฟเส้น

## 2. การทดสอบสมมติฐาน (Hypothesis testing)

เปรียบเทียบผลการกระตุ้นกับช่วงก่อนการกระตุ้น (pre and post-VNS) โดยใช้ repeated measure ANOVA



## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

#### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

##### ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด

การศึกษานี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 20 คน มีผู้ป่วยที่สามารถประเมินผลการกระตุ้นได้อย่างน้อยที่ระยะเฝ้าติดตาม 3 เดือน จำนวน 20 คน ที่ระยะเฝ้าติดตาม 6 เดือน 16 คน ( ผู้ป่วย 1 คน ออกจากการศึกษาเนื่องจากมีการติดเชื้อที่บริเวณแผลผ่าตัดหลังจากการผ่าตัดใส่เครื่องกระตุ้น 7 เดือน) ที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 เดือน 12 คน ( ผู้ป่วย 1 คน เสียชีวิต ) ที่ระยะเฝ้าติดตาม 18 เดือน 8 คน และที่ระยะเฝ้าติดตาม 24 เดือน 6 คน

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษายู่ในช่วงอายุ 8-45 ปี (ค่าเฉลี่ย  $27.65 \pm 10.47$  ปี) แบ่งเป็น เพศชาย 10 คน และเพศหญิง 10 คน ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 18 ปี 5 คน และ อายุน้อยกว่า 12 ปี 1 คน อายุเริ่มต้นอาการชัก (age at epilepsy onset) อยู่ในช่วงอายุ 1-25 ปี (ค่าเฉลี่ย  $10.13 \pm 7.94$  ปี) ระยะเวลาที่มีอาการชัก (duration of epilepsy) อยู่ในช่วงอายุ 6-40 ปี (ค่าเฉลี่ย  $17.53 \pm 8.79$  ปี) มีประวัติโรคลมชักในครอบครัว (positive family history of epilepsy) 4 คน (คิดเป็น 20%) เคยมีอาการชักแบบต่อเนื่อง (history of status epilepticus) 6 คน (คิดเป็น 30%) จำนวนยากันชักของผู้ป่วยก่อนเข้าร่วมการศึกษา 3 เดือน อยู่ระหว่าง 2-5 ชนิด (ค่าเฉลี่ย  $3.75 \pm 0.91$  ชนิด) ส่วนจำนวนยากันชักที่เคยใช้มาทั้งหมด อยู่ระหว่าง 5-10 ชนิด (ค่าเฉลี่ย  $7.2 \pm 1.36$  ชนิด) แบ่งเป็นยากันชักรุ่นใหม่ (new antiepileptic drugs) 1-5 ชนิด (ค่าเฉลี่ย  $4.05 \pm 1.15$  ชนิด) และยากันชักมาตรฐาน 1-6 ชนิด (ค่าเฉลี่ย  $3.15 \pm 1.31$  ชนิด) การศึกษานี้ยากันชักที่ผู้ป่วยใช้มากที่สุด ตามลำดับคือ Carbamazepine (13 คน, คิดเป็น 65%) , Clobazam (11 คน, คิดเป็น 55%), Levetiracetam (10 คน, คิดเป็น 50%) , Lamotrigine (8 คน, คิดเป็น 40%) และ Topiramate (7 คน, คิดเป็น 35%) **ดังตารางที่ 4.2**

ผู้ป่วยที่มีสติปัญญาช้ากว่าปกติ (mental retardation) 8 คน (คิดเป็น 40%) ในจำนวนนี้อยู่ในกลุ่มอาการ Lennox-Gastaut Syndrome 5 คน ที่เหลือ 1 คน เป็นผู้ป่วยที่เกิดอาการชักหลังการติดเชื้อของสมอง (postencephalitis epilepsy) 1 คน ผู้ป่วยมี left hippocampal sclerosis แต่จากการทำ 24-hour video-EEG monitoring พบว่าเป็นกระแสไฟฟ้าขณะมีอาการชักออกจากสมองทั้ง 2 ข้าง โดยที่ด้านซ้ายมากกว่าด้านขวา (bilateral ictal onset , left more than right ) ผู้ป่วยอีก 1 คน อยู่ในกลุ่มอาการ ring chromosome 20 ซึ่งมีอาการชักต่อเนื่องแบบไม่มีอาการเกร็งกระตุก (nonconvulsive status epilepticus) ร่วมอยู่ด้วย **ดังตารางที่ 4.1**

ผู้ป่วยที่มีอาการชักเนื่องจากไข้สูง (febrile convulsion) 5 คน มีผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อของสมอง และมีการชักต่อมา (postencephalitis) 3 คน (คิดเป็น 15%)

เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานในผู้ป่วยกลุ่มอาการชักแบบกระจายทั่วทั้งศีรษะ (generalized epilepsy) จำนวน 5 คน และแบบเฉพาะที่ (focal epilepsy) จำนวน 15 คน พบว่าข้อมูลส่วนใหญ่มีค่าใกล้เคียงกัน ยกเว้นอายุเริ่มต้นอาการชัก (age at epilepsy onset) กลุ่มอาการชักแบบกระจายทั่วทั้งศีรษะ มีค่าเฉลี่ย  $2.3 \pm 1.4$

(ช่วงอายุ 1-4 ปี) ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ ซึ่งมีค่าเฉลี่ย  $12.73 \pm 7.48$  (ช่วงอายุ 2-25 ปี) และค่าเฉลี่ยอาการชักต่อวันช่วงก่อนเข้าการศึกษา 3 เดือน พบว่า ในกลุ่มอาการชักแบบกระจายทั่วทั้งศีรษะ มีค่าเฉลี่ย  $5.72 \pm 5.28$  (ช่วงจำนวนชัก 1.83-13.62 ครั้งต่อวัน) ซึ่งมากกว่า ในกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ ซึ่งมีค่าเฉลี่ย  $1.24 \pm 1.47$  (ช่วงจำนวนชัก 0.12-4.53 ครั้งต่อวัน) **ดังตารางที่ 4.3**

<i>Demographic data</i>	<i>values</i>
- Sex	Male 10 (50%), Female 10 (50%)
- Mean age (yr)	$27.65 \pm 10.47$ (range, 8-45)
- Mean age at onset (yr)	$10.13 \pm 7.94$ (range, 1-25)
- Mean duration of epilepsy (yr)	$17.53 \pm 8.79$ (range, 6-40)
- Mean seizure per day	$2.36 \pm 3.38$ (range, 0.12-13.62)
- Epileptic syndromes	
• Focal epilepsy	15/20 (75%)
• Generalized epilepsy	5/20 (25%)
- Etiology	unknown etiology 11/20 (55%), known etiology 9/20(45%)
- Positive family history of epilepsy	4/20 (20%)
- History of status epilepticus	6/20 (30%)
- Mental retardation	8/20 (40%)
- History of CNS <sup>a</sup> infection	3/20 (15%)

CNS<sup>a</sup> = central nervous system

**ตารางที่ 4.1** แสดงข้อมูลพื้นฐานโดยรวมของผู้ป่วยก่อนเข้าร่วมการศึกษา ทั้งหมด 20 คน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<i>Demographic data</i>	<i>values</i>
- Mean number of antiepileptic drugs (AEDs) at baseline period	3.75 ± 0.91 (range, 2-5)
- Mean number of exposed antiepileptic drugs (AEDs)	7.2 ± 1.36 (range, 5-10)
● Standard AEDs	4.05 ± 1.15 (range, 1-5)
● New AEDs	3.15 ± 1.31 (range, 1-6)

ตารางที่ 4.2 แสดงข้อมูลการใช้ยากันชักของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาในช่วงก่อนเข้าร่วมการศึกษา

<i>Demographic data</i>	<i>generalized epilepsy</i> (n=5)	<i>focal epilepsy</i> (n=15)
- Sex	Male 3 (60%) Female 2 (40%)	7 (46.67%) 8 (53.33%)
- Mean age (yr)	23.4 ± 11.08 (range, 13-41)	29.07 ± 10.26 (range, 8-45)
- Mean age at onset (yr)	2.3 ± 1.4 (range, 1-4)	12.73 ± 7.48 (range, 2-25)
- Mean duration of epilepsy (yr)	21.1 ± 11.86 (range, 11-40)	16.33 ± 7.66 (range, 6-30)
- Mean seizure per day	5.72 ± 5.28 (range, 1.83-13.62)	1.24 ± 1.47 (range, 0.12-4.53)
- Mental retardation	5/5 (100%)	3/15 (20%)
- History of CNS <sup>a</sup> infection	0/5 (0%)	3/15 (20%)
- Mean number of antiepileptic drugs (AEDs) at baseline period	4.0 ± 1.0 (range, 3-5)	3.75 ± 0.90 (range, 2-5)
- Mean number of exposed antiepileptic drugs (AEDs)	6.8 ± 1.30 (range, 5-8)	7.33 ± 1.40 (range, 5-10)
● Standard AEDs	4.0 ± 1.22 (range, 2-5)	4.07 ± 1.16 (range, 1-5)
● New AEDs	2.8 ± 0.45 (range, 2-3)	3.27 ± 1.49 (range, 1-6)

ตารางที่ 4.3 เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานในผู้ป่วยกลุ่มอาการชักแบบกระจายทั่วทั้งศีรษะ (generalized epilepsy) และแบบเฉพาะที่ (focal epilepsy)

### สาเหตุของอาการชัก (ดังตารางแสดงลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย) พบว่า

ผู้ป่วยที่ทราบสาเหตุอาการชัก (known etiology) 9 คน (คิดเป็น 45%) และไม่ทราบสาเหตุอาการชัก (unknown etiology) 11 คน (คิดเป็น 55%)

ผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการ Lennox-Gastaut Syndrome 5 คน (ผู้ป่วยคนที่ 1, 3, 5, 7, 9)

ผู้ป่วยที่มีไฟฟ้าขณะมีอาการชักออกจากเทมเพอรอล 2 ข้าง (bitemporal disease) 6 คน ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่มี bilateral hippocampal sclerosis 3 คน (ผู้ป่วยคนที่ 11, 12, 16) โดยที่ 2 คน เป็นผลจากการติดเชื้อของเนื้อสมอง (postencephalitis)(ผู้ป่วยคนที่ 11, 16) ผู้ป่วย 1 คน ไม่พบรอยโรคจากภาพเอ็กซเรย์แม่เหล็กไฟฟ้า (MRI)(nonlesional temporal lobe epilepsy) (ผู้ป่วยคนที่ 6) ผู้ป่วย 1 คน มี left hippocampal sclerosis แต่ไฟฟ้าขณะมีอาการชักออกจากเทมเพอรอล 2 ข้าง (ผู้ป่วยคนที่ 8) และผู้ป่วย 1 คนมี left hippocampal sclerosis แต่ไฟฟ้าขณะมีอาการชักออกจากเทมเพอรอลด้านตรงข้าม (contralateral ictal onset by SEEG, stereoencephaloelectrography)

ผู้ป่วยที่ไม่พบจุดกำเนิดจากภาพเอ็กซเรย์แม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) (nonlesional extratemporal lobe epilepsy) 4 คน (ผู้ป่วยคนที่ 2, 14, 17, 18)

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเพื่อตัดจุดกำเนิดชักแล้วแต่ยังมีอาการชัก (failed surgery) 3 คน (ผู้ป่วยคนที่ 17, 18, 20) ผู้ป่วย 1 คน ได้รับการทำ multiple subpial transection (MST)(ผู้ป่วยคนที่ 17)เนื่องจากจุดกำเนิดชักอยู่บริเวณของสมองที่รับผิดชอบเรื่องภาษา และจุดกำเนิดชักกว้าง ผู้ป่วย 2 คน ได้รับการผ่าตัดกลีบสมอง (lobectomy) โดยที่ 1 คน ไม่พบรอยโรคจากภาพเอ็กซเรย์แม่เหล็กไฟฟ้า (ผู้ป่วยคนที่ 18) และอีก 1 คนมีพยาธิสภาพแบบ focal cortical dysplasia (ผู้ป่วยคนที่ 20)

ผู้ป่วย 1 คน มี right hippocampal sclerosis และ Moya-Moya disease ผู้ป่วย 1 คน อยู่ในกลุ่มอาการ double cortex syndrome และอีก 1 คน อยู่ในกลุ่มอาการ ring chromosome 20 **ดังตารางที่ 4.4**

<i>patients</i>	<i>sex</i>	<i>age at enrollment (years)</i>	<i>age at onset (years)</i>	<i>duration of epilepsy (years)</i>	<i>etiology</i>	<i>mental status</i>
<b>Focal epilepsy</b>						
<b><i>Nonlesion extratemporal epilepsy</i></b>						
1	M	19	4	15	nonlesion, extratemporal (post IEM <sup>d</sup> )	normal
2	F	38	9	29	nonlesion, extratemporal	normal
3	M	27	12	15	nonlesion, postencephalitis	MR <sup>b</sup>
<b><i>Extratemporal lobe epilepsy with failed surgery</i></b>						
4	F	29	6	23	nonlesion, extratemporal (post IEM <sup>d</sup> and MST <sup>e</sup> , failed surgery)	normal
5	F	35	18	17	nonlesion, left posterior temporal (post IEM <sup>d</sup> and temporo-parieto-occipital lobectomy, failed surgery)	normal
6	F	17	10	7	left frontal FCD <sup>f</sup> (post partial frontal lobectomy, failed surgery)	normal
<b><i>Bitemporal diseases</i></b>						
7	M	45	15	30	nonlesion, bitemporal disease	normal
8	M	17	8	9	left HS <sup>c</sup> , bitemporal disease	MR <sup>b</sup>
9	M	34	25	9	bilateral HS <sup>c</sup> postencephalitis and nonlesional left parieto-occipital region	normal
10	M	33	9	24	bilateral HS <sup>c</sup>	normal
11	F	34	25	9	bilateral HS <sup>c</sup> postencephalitis,	normal
12	M	43	25	18	left HS <sup>c</sup> with contralateral ictal onset (post IEM <sup>d</sup> )	normal

patients	sex	age at enrollment (years)	age at onset (years)	duration of epilepsy (years)	etiology	mental status
<b>The others</b>						
13	F	27	12	15	ring chromosome 20	MR <sup>b</sup>
14	F	30	11	19	right HS <sup>c</sup> and Moya-Moya disease	normal
15	F	8	2	6	double cortex syndrome	normal

<sup>a</sup> LGS = Lennox-Gastaut Syndrome <sup>b</sup> MR = mental retardation <sup>c</sup> HS = hippocampal sclerosis <sup>d</sup> IEM = invasive EEG monitoring <sup>e</sup> MST = multiple subpial transaction  
<sup>f</sup> FCD = focal cortical dysplasia

ตารางที่ 4.4 ตารางแสดงลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ จำนวน 15 คน

### Primary Outcome

#### ผลของการกระตุ้นต่ออาการชัก (seizure outcome)

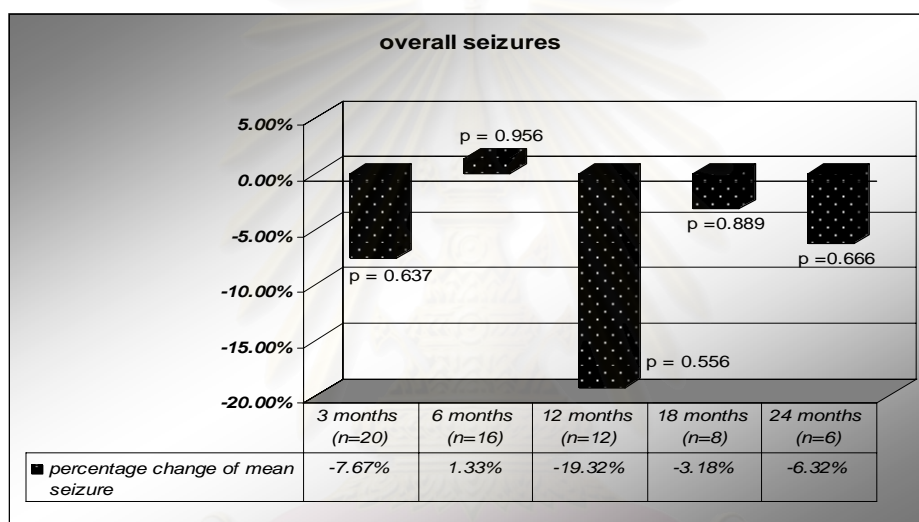
#### อาการชักก่อนการกระตุ้น (baseline seizure)

ผู้ป่วย 15 ใน 20 คน (75%) มีอาการชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัว (generalized tonic clonic seizure) 13 คน ( 65%) มีอาการชักแบบ complex partial seizure 7 คน (35%) มีอาการชักแบบเกร็งทั้งตัว (generalized tonic seizure) 6 คน (30%) มีอาการเตือนก่อนชัก (aura) อาการชักแบบสะดุ้ง (myoclonic seizure) อาการชักแบบ atypical absence seizure อาการชักแบบ atonic seizure 5 คน (25%) มีอาการชักแบบ simple partial seizure 1 คน (5%) มีอาการชักแบบ complex motor seizure ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่มีอาการชักแล้วล้ม (epileptic fall) ทั้งหมด 13 คน (65%) ไม่มีผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบ typical absence seizure เข้าร่วมการศึกษานี้

ความถี่อาการชักช่วงการกระตุ้น 12 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยต่อวัน อยู่ในช่วง 0.12 – 13.62 ครั้ง ค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมด  $2.36 \pm 3.38$  ครั้งต่อวัน

### ความถี่อาการชัก (overall seizure frequency)

การเปลี่ยนแปลงความถี่อาการชักเมื่อพิจารณาที่ระยะเวลาหนึ่งๆ (cross-sectional analysis) พบว่า หลังการกระตุ้นที่ 3, 12, 18, 24 เดือน ค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง (percentage mean seizure reduction) เท่ากับ 7.67% ( $p = 0.637$ ), 19.32% ( $p=0.556$ ), 3.18% ( $p=0.889$ ) และ 6.32% ( $p=0.666$ ) ตามลำดับ ส่วน หลังการกระตุ้นที่ 6 เดือน พบว่าอาการชักเฉลี่ยของผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น 1.6% ( $p= 0.956$ ) ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับช่วงก่อนกระตุ้น **ผังแผนภูมิที่ 4.1** โดยพบว่า ค่าเฉลี่ยความถี่อาการชักก่อนการกระตุ้นของผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาจนถึงระยะประเมินที่ 18 และ 24 เดือน สูงกว่าที่ระยะการประเมินที่น้อยกว่านี้ คือ 3.30 และ 3.95 ครั้งต่อวัน (ค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมด 2.36 ครั้งต่อวัน) ทั้งนี้เนื่องจาก ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้ในลำดับแรกๆ เป็นผู้ป่วยในกลุ่มอาการ Lennox-Gastaut Syndrome ซึ่งมีจำนวนครั้งอาการชักมากกว่ากลุ่มอาการชักอื่นๆ ( 4 ใน 8 คน ที่ระยะประเมิน 18 เดือน และ 3 ใน 6 คน ที่ระยะประเมิน 24 เดือน)

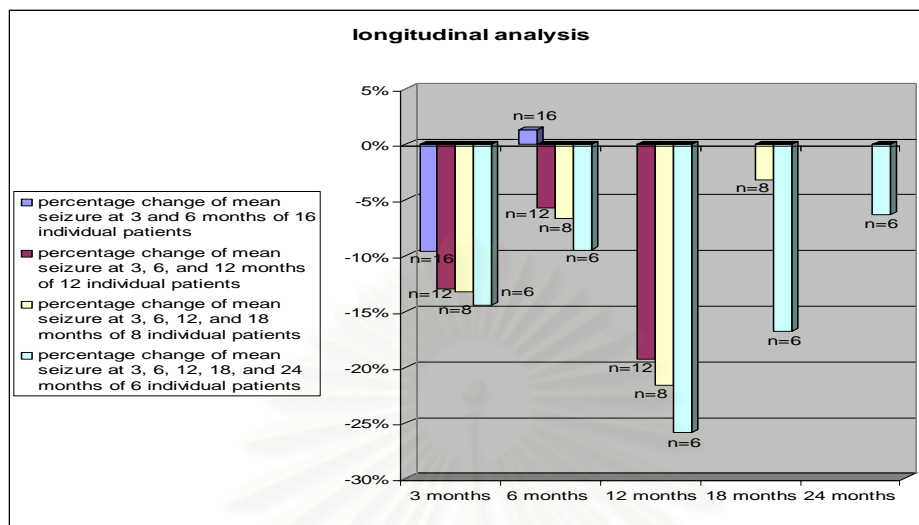


**ผังแผนภูมิที่ 4.1** แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยความถี่อาการชักในผู้ป่วยทั้งหมด 20 คน ที่ระยะเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับ โดยการประเมินที่ระยะเวลาหนึ่งๆ (cross-sectional analysis)

แต่เมื่อพิจารณาผลของการกระตุ้นแบบต่อเนื่องในผู้ป่วยกลุ่มเดิมที่ระยะเวลาการกระตุ้นต่างๆกัน (longitudinal analysis) **ผังแผนภูมิที่ 4.2** พบว่า แนวโน้มอาการชักลดลงในทุกระยะเฝ้าติดตาม ในทุกกลุ่มที่ทำการศึกษา แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับช่วงก่อนกระตุ้น ในกลุ่มผู้ป่วย 16 คน ที่ระยะเฝ้าติดตาม 6 เดือน ที่มีอาการชักเฉลี่ยของผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น 1.33% ( $p= 0.956$ ) ซึ่งในผู้ป่วยเดียวกันนี้ ที่ระยะเฝ้าติดตาม 3 เดือน มีค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง (percentage mean seizure reduction) เท่ากับ 9.36% ( $p = 0.709$ )

ข้อสังเกตที่น่าสนใจที่พบคือ ที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 เดือน ในทุกกลุ่มของผู้ป่วยที่ทำการศึกษาที่เข้าร่วมการศึกษจนถึงระยะเฝ้าติดตามนี้ มีค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง (percentage mean seizure reduction) มากที่สุด คือ ในผู้ป่วย 6 คน ที่อยู่ในการศึกษาจนครบ 24 เดือน ที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 เดือน มีค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง 25.88% ( $p = 0.518$ ) ผู้ป่วย 8 คน ที่อยู่ในการศึกษาจนครบ 18 เดือน ที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 เดือน มี

ค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง 21.60 % ( $p = 0.537$ ) และผู้ป่วย 12 คน ที่อยู่ในการศึกษาจนครบ 12 เดือน ที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 เดือน มีค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง 19.32 % ( $p = 0.556$ )



แผนภูมิที่ 4.2 แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยความถี่อาการชักในผู้ป่วยทั้งหมด 20 คน ที่ระยะเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับ โดยการประเมินแบบต่อเนื่องในผู้ป่วยกลุ่มเดิมที่ระยะเวลาการกระตุ้นต่างๆกัน (longitudinal analysis)

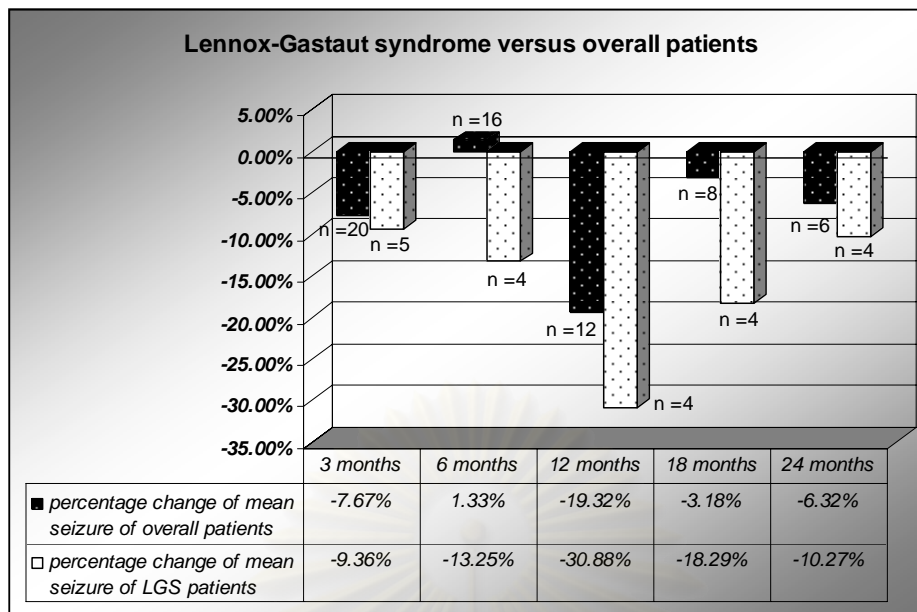
### ผลของการกระตุ้นในกลุ่มอาการชักต่างๆ

(vagus nerve stimulation outcome in specific epileptic syndromes)

#### กลุ่มอาการชัก Lennox-Gastaut Syndrome

เมื่อพิจารณาตามกลุ่มอาการชัก พบว่า กลุ่มอาการชัก Lennox-Gastaut syndrome ซึ่งมีผู้ป่วยในกลุ่มอาการนี้ 5 คน พบว่า หลังการกระตุ้นที่ 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน มีค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง (mean seizure reduction) เท่ากับ 9.36% ( $p = 0.746$ ), 13.25% ( $p = 0.745$ ), 30.88% ( $p = 0.547$ ), 18.29% ( $p = 0.513$ ) และ 10.27% ( $p = 0.579$ ) ตามลำดับ เช่นเดียวกันที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 เดือน พบว่า มีค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลงมากที่สุด มีผู้ป่วยที่อาการชักลดลง 25-50% ที่ 24 เดือน เท่ากับ 50% (2 ใน 4 คน) **ตั้งแผนภูมิที่ 4.3**



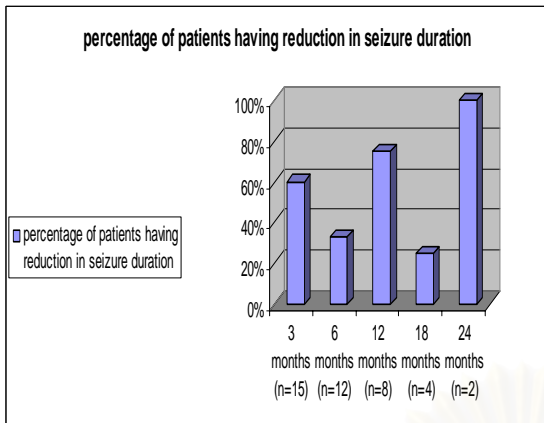


**แผนภูมิที่ 4.3** แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยความถี่อาการชักในผู้ป่วย Lennox-Gastaut syndrome เปรียบเทียบกับการเปลี่ยนแปลงของผู้ป่วยทั้งหมด ที่ระยะเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับ โดยการประเมินที่ระยะเวลาหนึ่งๆ (cross-sectional analysis)

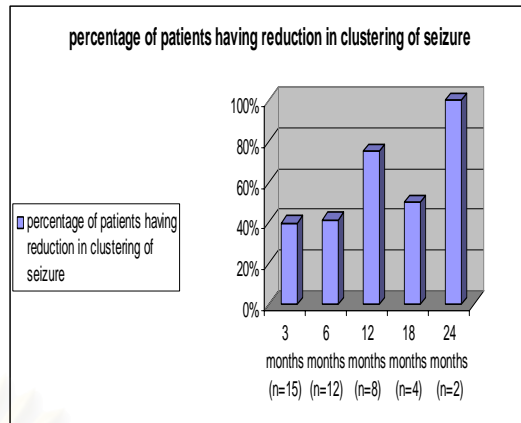
#### ความรุนแรงอาการชัก (severity of seizure)

เมื่อพิจารณาความรุนแรงอาการชัก (severity of seizure) ในผู้ป่วย Lennox-Gastaut syndrome พบว่ามีผู้ป่วย 25-100% ที่มีระยะเวลาอาการชัก (duration of seizure) ความรุนแรงอาการชัก (severity of seizure) การฟื้นตัวหลังชัก (postictal recovery) และ การชักเป็นชุด (clustering of seizure) ดีขึ้น ในทุกระยะการเฝ้าติดตาม โดยเห็นได้ชัดเจนที่การฟื้นตัวหลังชักสั้นลง และ การชักเป็นชุดลดลง โดยพบว่าผู้ป่วย 41.67-100% และ 40-100% ที่ดีขึ้น ตามลำดับ และมีแนวโน้มดีขึ้นเมื่อระยะเวลาการเฝ้าติดตามนานขึ้น **ดังแผนภูมิที่ 4.4**

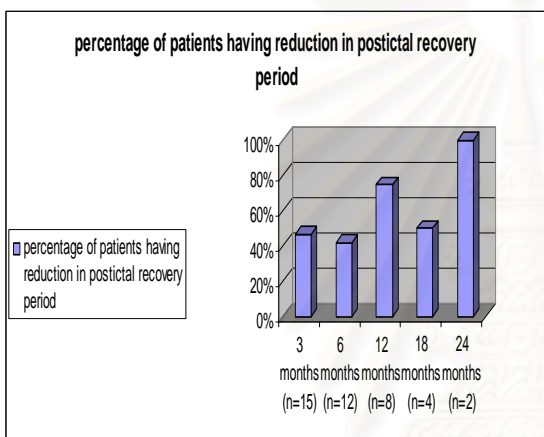
สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



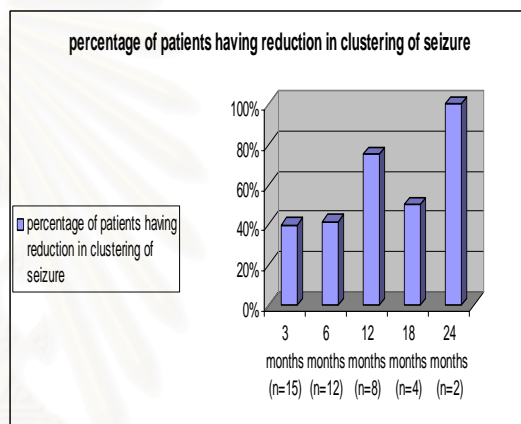
(ก)



(ข)



(ค)



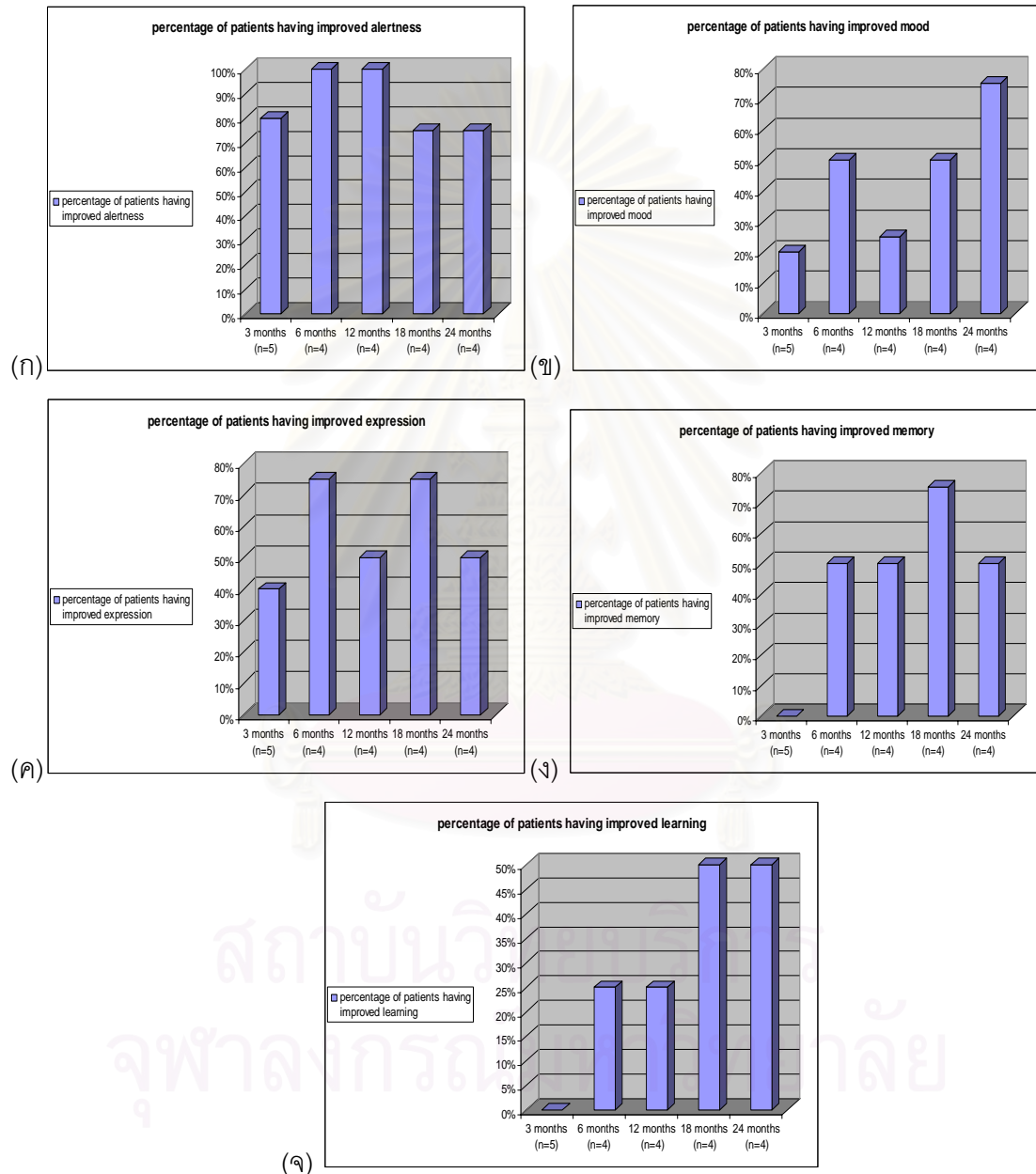
(ง)

แผนภูมิที่ 4.4 แสดงร้อยละของผู้ป่วย Lennox-Gastaut syndrome ที่ความรุนแรงอาการชักดีขึ้นที่ระยะเวลาเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับ (ก) แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่ความรุนแรงอาการชักดีขึ้นในแง่ของระยะเวลาชักที่สั้นลง (seizure duration) (ข) แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่ความรุนแรงอาการชักดีขึ้นในแง่ของความรุนแรงอาการชักที่ลดลง (seizure severity) (ค) แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่ความรุนแรงอาการชักดีขึ้นในแง่ของการฟื้นตัวหลังชักเร็วขึ้น (postictal recovery period) (ง) แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่ความรุนแรงอาการชักดีขึ้นในแง่ของอาการชักเป็นชุดน้อยลง (clustering of seizure)

## Secondary Outcome

### การประเมินทางจิตประสาท (neuropsychological assessment)

เมื่อประเมินผลของการกระตุ้นในแง่ของ การตื่นตัว (alertness) อารมณ์ (mood) การแสดงออก (expression) ความจำ (memory) และการเรียนรู้ (learning) พบว่า มีแนวโน้มดีขึ้น โดยมีผู้ป่วยการตื่นตัวดีขึ้น 75-100% อารมณ์ดีขึ้น 20-75% การแสดงออกดีขึ้น 40-75% ความจำดีขึ้น 50-75% และการเรียนรู้ดีขึ้น 25-50% ที่ระยะเฝ้าติดตามต่างๆ โดยที่อารมณ์และ การเรียนรู้มีแนวโน้มดีขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป **ตั้งแผนภูมิที่ 4.5**



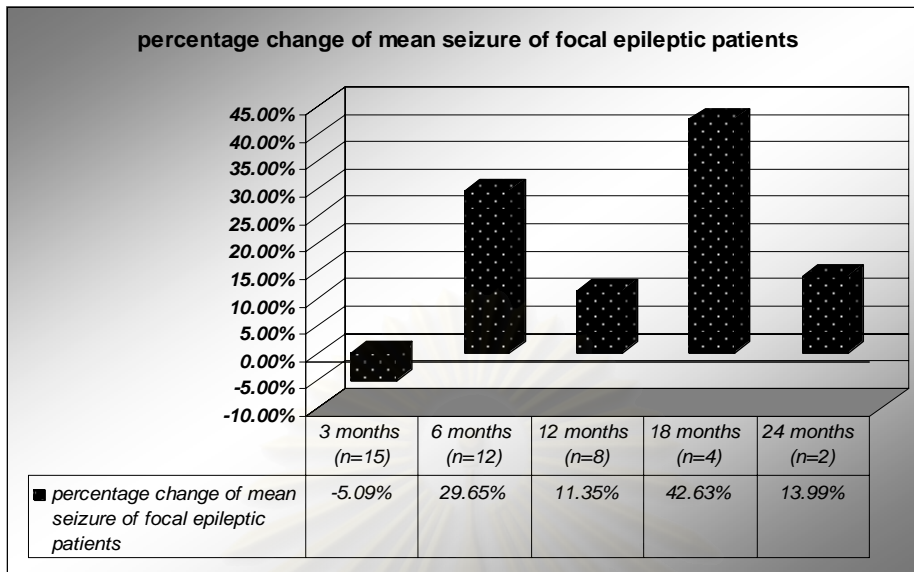
**แผนภูมิที่ 4.5** แสดงร้อยละของผู้ป่วย Lennox-Gastaut syndrome ที่ภาวะจิตประสาท

(neuropsychological function) ดีขึ้นที่ระยะการเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับ ในแง่ของ

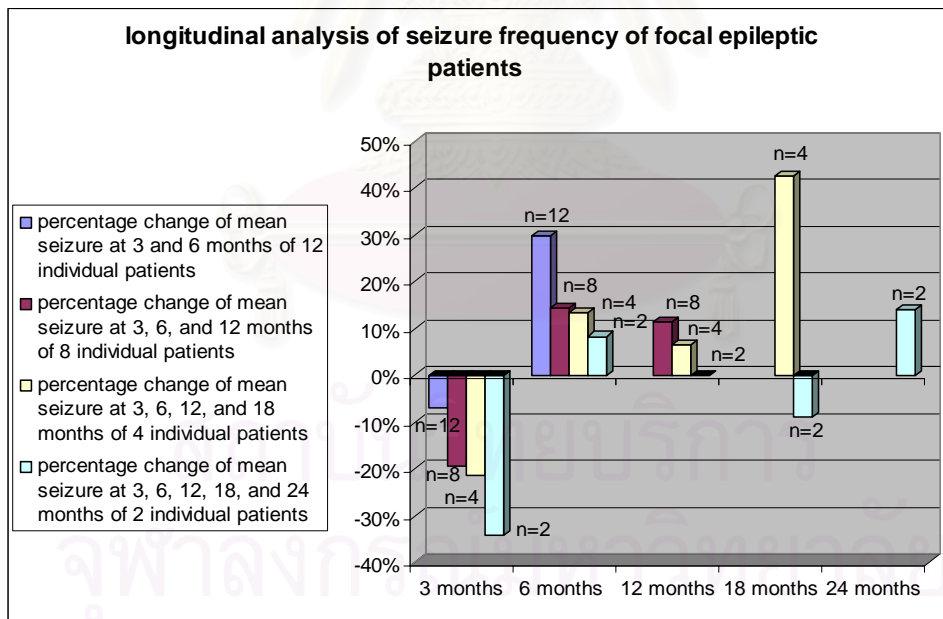
(ก) การตื่นตัว (alertness) (ข) อารมณ์ (mood) (ค) การแสดงออก (expression) (ง) ความจำ (memory) และ

(จ) การเรียนรู้ (learning)

### กลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ (focal epilepsy)



แผนภูมิที่ 4.6 แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยความถี่อาการชักในผู้ป่วยกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ (focal epilepsy) ทั้งหมด 15 คน ที่ระยะเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับโดยการประเมินที่ระยะเวลาหนึ่งๆ (cross-sectional analysis)

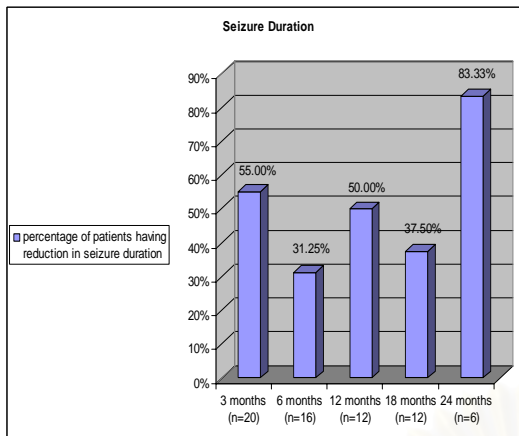


แผนภูมิที่ 4.7 แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยความถี่อาการชักในผู้ป่วยกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ (Focal epilepsy) ทั้งหมด 15 คน ที่ระยะเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับ โดยการประเมินผลของการกระตุ้นแบบต่อเนื่องในผู้ป่วยกลุ่มเดิมที่ระยะเวลาการกระตุ้นต่างๆกัน (longitudinal analysis)

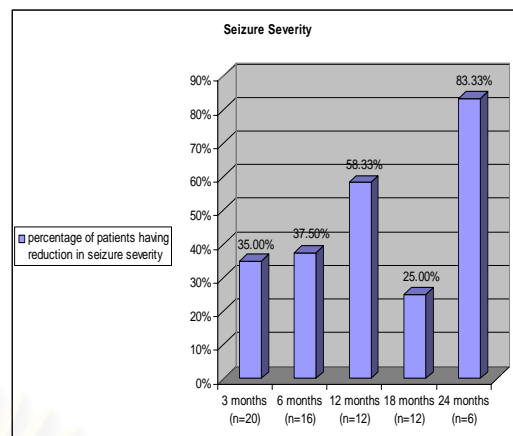
ในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ (focal epilepsy) ซึ่งมีผู้ป่วยในกลุ่มอาการนี้ 15 คน เมื่อพิจารณาผลของการกระตุ้นที่ระยะเวลาหนึ่งๆ (cross-sectional analysis) **ตั้งแผนภูมิที่ 4.6** พบว่า หลังการกระตุ้นที่ 3 เดือน มีค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง (mean seizure reduction) เท่ากับ 5.09% ( $p = 0.707$ ) แต่ที่ระยะเฝ้าติดตาม 6, 12, 18 และ 24 เดือน มีค่าเฉลี่ยอาการชักที่เพิ่มขึ้น เท่ากับ 29.65% ( $p = 0.139$ ), 11.35% ( $p = 0.385$ ), 42.63% ( $p = 0.403$ ), และ 13.99% ( $p = 0.047$ ) ตามลำดับ เมื่อพิจารณาผลของการกระตุ้นแบบต่อเนื่องในผู้ป่วยกลุ่มเดิมที่ระยะเวลาการกระตุ้นต่างๆกัน (longitudinal analysis) พบว่า มีค่าเฉลี่ยอาการชักลดลงที่ 3 เดือน ในทุกกลุ่มที่ทำการศึกษา แต่ผลการกระตุ้นที่ระยะเฝ้าติดตาม 6, 12, 18 และ 24 เดือน มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น **ตั้งแผนภูมิที่ 4.7**

### ความรุนแรงอาการชัก (severity of seizure)

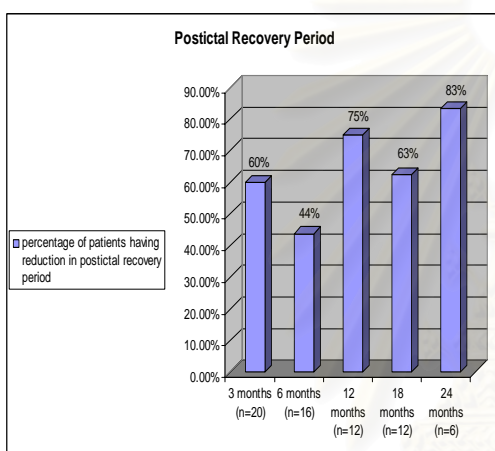
เมื่อพิจารณาความรุนแรงอาการชัก (severity of seizure) ในผู้ป่วยกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ (Focal epilepsy) พบว่ามีผู้ป่วย 25-100% ที่มีระยะเวลาอาการชัก (duration of seizure) ความรุนแรงอาการชัก (severity of seizure) การฟื้นตัวหลังชัก (postictal recovery) และ การชักเป็นชุด (clustering of seizure) ดีขึ้นในทุกระยะการเฝ้าติดตาม โดยเห็นได้ชัดเจนที่การฟื้นตัวหลังชักลดลง และ การชักเป็นชุดลดลง โดยพบว่ามีผู้ป่วย 41.67-100% และ 40-100% ที่ดีขึ้น ตามลำดับ และมีแนวโน้มดีขึ้นเมื่อระยะเวลาเฝ้าติดตามนานขึ้น ที่ระยะเฝ้าติดตาม 6 เดือนที่มีอาการชักเฉลี่ยของผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น พบว่า มีผู้ป่วย 33-41.67% ที่มีความรุนแรงอาการชักดีขึ้นในแง่ต่างๆ **ตั้งแผนภูมิที่ 4.8**



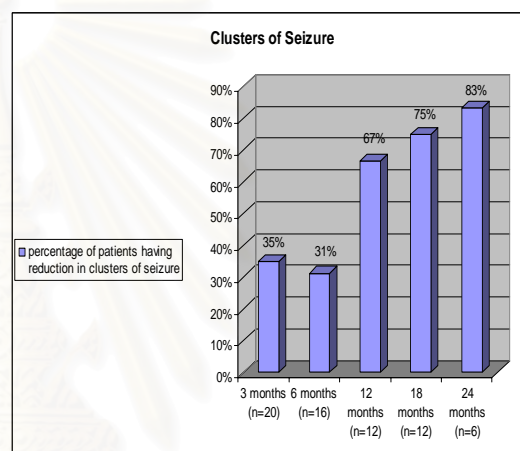
(ก)



(ข)



(ค)

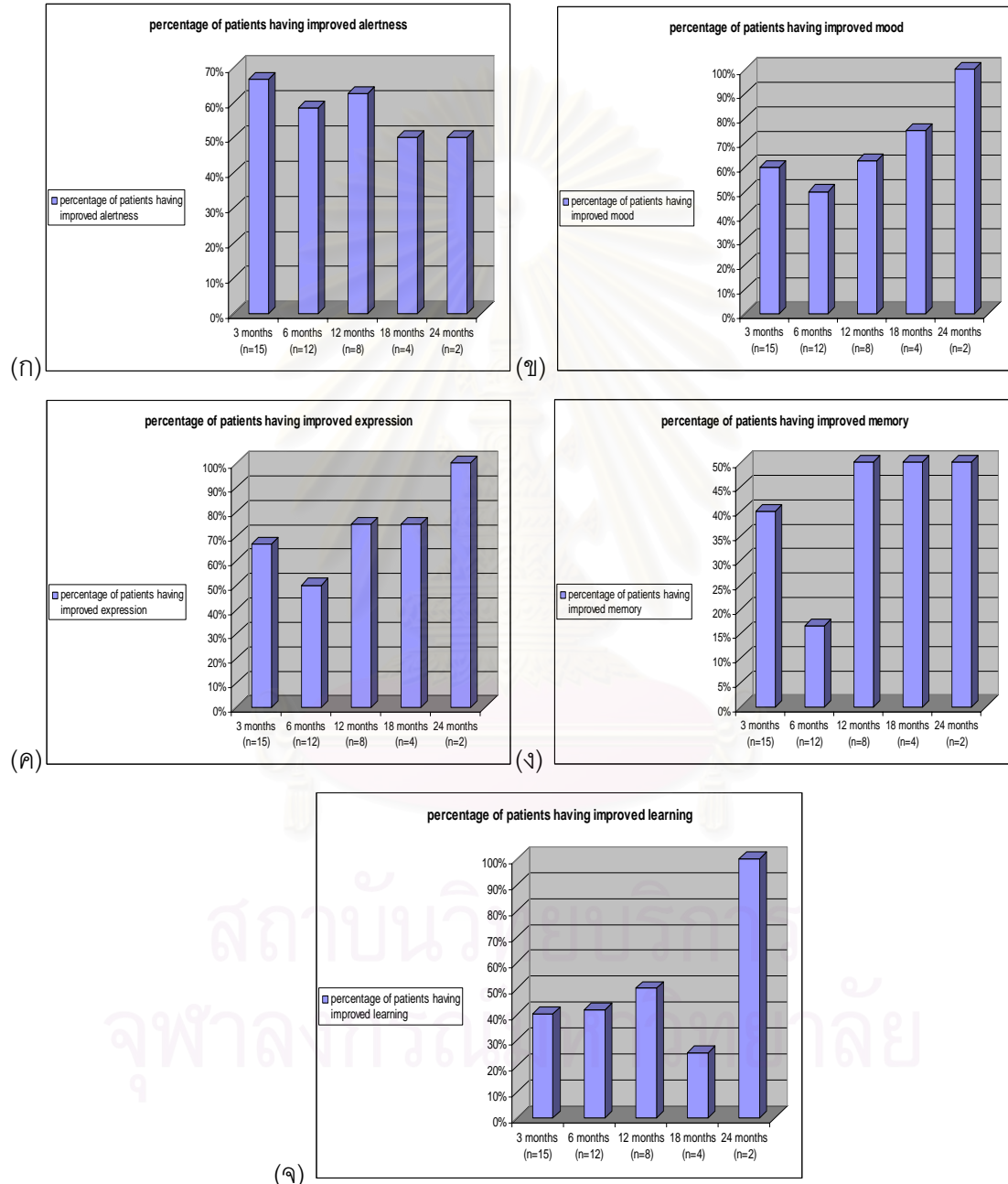


(ง)

**แผนภูมิที่ 4.8** แสดงร้อยละของผู้ป่วยกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ (focal epilepsy) ที่ความรุนแรงอาการชักดีขึ้นที่ระยะเวลาเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับ (ก) แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่ความรุนแรงอาการชักดีขึ้นในแง่ของระยะเวลาชักที่สั้นลง (seizure duration) (ข) แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่ความรุนแรงอาการชักดีขึ้นในแง่ของความรุนแรงอาการชักที่ลดลง (seizure severity) (ค) แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่ความรุนแรงอาการชักดีขึ้นในแง่ของการฟื้นตัวหลังชักเร็วขึ้น (postictal recovery period) (ง) แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่ความรุนแรงอาการชักดีขึ้นในแง่ของอาการชักเป็นชุดน้อยลง (clustering of seizure)

### การประเมินทางจิตประสาท (neuropsychological assessment)

เมื่อประเมินผลของการกระตุ้นในแง่ของ การตื่นตัว (alertness) อารมณ์ (mood) การแสดงออก (expression) ความจำ (memory) และการเรียนรู้ (learning) พบว่า มีแนวโน้มดีขึ้น โดยมีผู้ป่วยการตื่นตัวดีขึ้น 50-67% อารมณ์ดีขึ้น 50-100% การแสดงออกดีขึ้น 50-100% ความจำดีขึ้น 17-50% และการเรียนรู้ดีขึ้น 25-100% ที่ระยะเฝ้าติดตามต่างๆ โดยที่อารมณ์และ การแสดงออกมีแนวโน้มดีขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป **ผังแผนภูมิที่ 4.9**



**แผนภูมิที่ 4.9** แสดงร้อยละของผู้ป่วยกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ (focal epilepsy) ที่ภาวะจิตประสาท (neuropsychological function) ดีขึ้นที่ระยะการเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับ ในแง่ของ (ก) การตื่นตัว (alertness) (ข) อารมณ์ (mood) (ค) การแสดงออก (expression) (ง) ความจำ (memory) และ (จ) การเรียนรู้ (learning)

### อัตราการตอบสนอง (responder rate)

ผู้ป่วยที่มีอาการชักลดลงมากกว่า 50% (responder, seizure reduction at least 50%) ที่ 3, 6, 12 เดือน เท่ากับ 2 คน (10%) , 1คน (6.25%), 1 คน (8.3%) ตามลำดับ ส่วนที่ระยะประเมิน 18 และ 24 เดือน ไม่มีผู้ป่วยที่มีอาการชักลดลงมากกว่า 50% โดยที่ 18 เดือน มีผู้ป่วยที่อาการชักลดลง 25-49% 2 คน (25%) และที่ 24 เดือน เดือน มีผู้ป่วยที่อาการชักลดลง 25-49% 1 คน (16.67%) **ดังตารางที่ 4.5**

Patient response	3 months	6 months	12 months	18 months	24 months
Reduction					
> 50%	10%	6.25%	8.33%	-	-
25-49%	20%	-	8.33%	25%	16.67%
0-24%	10%	12.25%	16.67%	25%	33.33%
No change	10%	6.25%	8.33%	-	-
Increase	50%	75%	58.33%	50%	50%

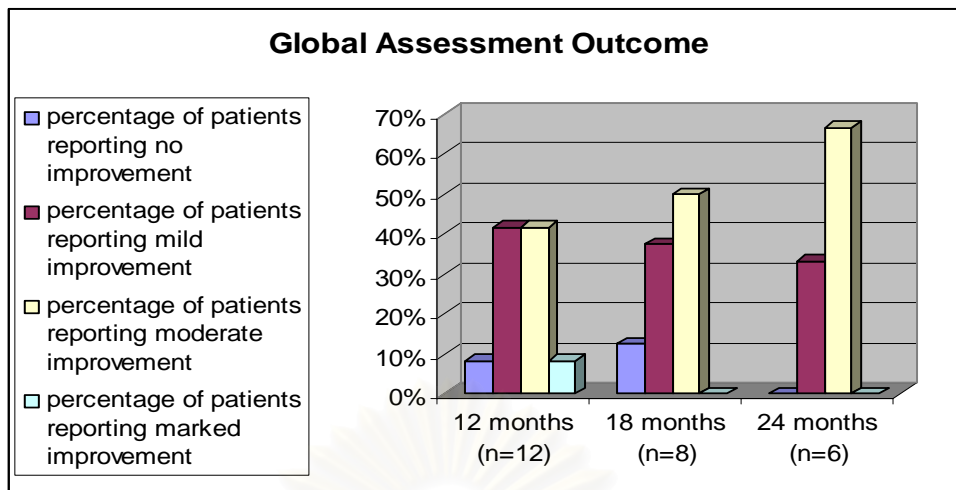
**ตารางที่ 4.5** แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่มีระดับการเปลี่ยนแปลงความถี่อาการชักต่างๆ

เมื่อพิจารณาจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการชักลดลงพบว่า ที่ระยะเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18, และ 24 เดือน พบว่าเท่ากับ 40% (8 ใน 20 คน) , 18.75% (3 ใน 16 คน) , 33.33% (4 ใน 12 คน) , 50% (4 ใน 8 คน) , และ 50% ( 3 ใน 6 คน) ตามลำดับ

### การประเมินผลของการกระตุ้นโดยรวม (global assessment outcome)

อย่างไรก็ตามเมื่อให้ผู้ป่วย หรือ ผู้ดูแลประเมินผลของการกระตุ้นโดยรวม (global assessment outcome) ที่ระยะเฝ้าติดตาม 12, 18 , และ 24 เดือน มีผู้ป่วยที่ประเมินว่าดีขึ้นมากหลังการกระตุ้น (marked improvement) 8% ที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 เดือน มีผู้ป่วยที่ประเมินว่าดีขึ้นปานกลางหลังการกระตุ้น (moderate improvement) 42%, 50%, และ 67% ที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 , 18, และ 24 เดือน ตามลำดับ มีผู้ป่วยที่ประเมินว่าดีขึ้นเล็กน้อยหลังการกระตุ้น (mild improvement) 42%, 37.5%, และ 33% ที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 , 18, และ 24 เดือน ตามลำดับ และมีผู้ป่วยที่ประเมินว่าไม่พบการเปลี่ยนแปลง (no improvement) 8% ที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 เดือน ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ประเมินว่าแย่ลงหลังการกระตุ้น ในทุกระยะที่ประเมิน และพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ประเมินว่าดีขึ้นปานกลางหลังการกระตุ้นมีจำนวนมากขึ้นเมื่อระยะเวลาผ่านไป **ดังแผนภูมิที่ 4.10**





**แผนภูมิที่ 4.10** แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่รายงานผลของการกระตุ้นโดยรวม (global assessment outcome) ในระดับต่างๆ โดยแบ่งเป็น แท่งสีฟ้า คือ ไม่พบการเปลี่ยนแปลง แท่งสีแดง คือ อาการดีขึ้นเล็กน้อย (mild improvement) แท่งสีขาวยellow คือ อาการดีขึ้นปานกลาง (moderate improvement) และ แท่งสีเขียวอ่อน คือ อาการดีขึ้นมาก (marked improvement) ที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 , 18, และ 24 เดือน ตามลำดับ

#### ผลของการกระตุ้นในอาการชักต่างๆ

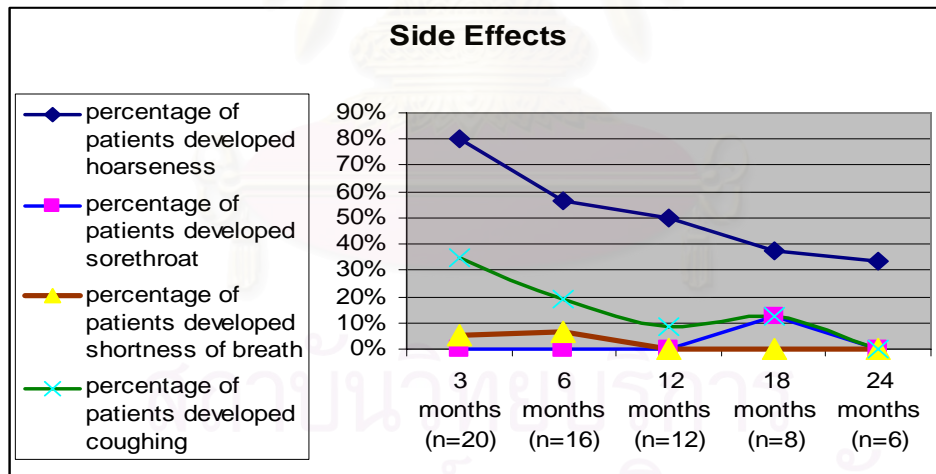
(vagus nerve stimulation outcome in specific seizure types)

อาการชักแบบสะดุ้ง (myoclonic seizure) และ อาการแบบเฉพาะที่ (simple partial seizure) มีแนวโน้มลดลง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่อาการชักแบบเกร็ง (tonic seizure) และ อาการชักแบบ atonic มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน

## Secondary Outcome

### อาการข้างเคียงของการกระตุ้น (side effects of vagus nerve stimulation)

อาการข้างเคียงที่พบบ่อย ส่วนใหญ่เป็นอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นในขณะที่เครื่องทำงาน (stimuli-related side effect) คือ เสียงแหบ (hoarseness) มีจำนวน 17 คน (คิดเป็น 85%) รองลงมา คือ ไอ (coughing) มีจำนวน 15 คน (คิดเป็น 75%) อึดอัดในขณะเครื่องทำงาน (shortness of breath) 7 คน (คิดเป็น 35%) อาการเจ็บคอ (sore throat) การสำลัก (regurgitation) และ กลืนลำบาก (dysphagia) พบได้ 2 คน (คิดเป็น 10%) **ผังแผนภูมิที่ 4.11** โดยมีค่ามัธยฐานค่าไฟฟ้าที่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการเสียงแหบ เท่ากับ 0.5 mA (อยู่ในช่วง 0.25-1.5 mA) เช่นเดียวกับอาการอึดอัดในขณะเครื่องทำงาน ส่วนอาการไอเท่ากับ 0.25 mA (อยู่ในช่วง 0.25-1.25 mA) โดยพบว่า การสำลักเกิดขึ้นเมื่อเพิ่มค่า pulse width และค่าไฟที่สูง ซึ่งอาการเหล่านี้เกิดขึ้นในช่วงแรกของการกระตุ้น หรือเมื่อมีการปรับค่าการกระตุ้น ซึ่งเมื่อปรับค่าการกระตุ้นให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละคน อาการเหล่านี้จะค่อยๆ ดีขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป โดยที่ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ออกจากการศึกษาเนื่องจากอาการข้างเคียงดังกล่าว มีผู้ป่วย 1 คน ที่มีการติดเชื้อที่บริเวณแผลผ่าตัดที่คอหลังจากการผ่าตัดใส่เครื่อง 7 เดือน โดยที่ได้มีการให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดครบ 14 วัน และได้รับประดานยาปฏิชีวนะต่อเมื่อกลับบ้าน แต่ยังคงมีการติดเชื้อคงเหลืออยู่ จึงจำเป็นต้องนำสายไฟและขั้วไฟฟ้าออก ผู้ป่วยมีอาการชักมากขึ้นหลังจากหยุดการกระตุ้น ผู้ป่วย Ring Chromosome 20 ไม่มาพบแพทย์หลังการกระตุ้น 8 เดือนและเสียชีวิตหลังการกระตุ้น 16 เดือน เมื่อตรวจการทำงานของเครื่องพบว่ายังทำงานปกติ ไม่ได้มีการทำชันสูตรผู้ป่วย ดังนั้นสาเหตุการเสียชีวิตจึงยังไม่แน่ชัด



**แผนภูมิที่ 4.11** แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงจากการกระตุ้นที่พบบ่อย คือ อาการเสียงแหบ (hoarseness) เจ็บคอ (sore throat) หายใจอึดอัด (shortness of breath) และ อาการไอ (coughing) ซึ่งมีแนวโน้มลดลงเมื่อระยะเวลาเฝ้าติดตามนานขึ้น

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### อภิปรายผลการวิจัย

##### 1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาอยู่ในช่วงอายุ 8-45 ปี (ค่าเฉลี่ย 27.65 ปี) แบ่งเป็น เพศชาย 10 คน และ เพศหญิง 10 คน ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 18 ปี 5 คน และ อายุน้อยกว่า 12 ปี 1 คน อายุเริ่มต้นอาการชัก (age at epilepsy onset) อยู่ในช่วงอายุ 1-25 ปี (ค่าเฉลี่ย 10.13 ปี) ระยะเวลาที่มีอาการชัก (duration of epilepsy) อยู่ในช่วงอายุ 6-40 ปี (ค่าเฉลี่ย 17.53 ปี)

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้ทั้งหมดที่สามารถประเมินผลการกระตุ้นได้อย่างน้อย 3 เดือน 20 คน มีความหลากหลายของกลุ่มอาการชัก ซึ่งรวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดจุดกำเนิดชักแต่ยังมีอาการชัก (failed surgery) 3 ใน 20 คน (15%) ซึ่งตามรายงานของ Helmers SL. และคณะ [29] พบว่า ผู้ป่วย 15 คน ใน 95 คน ที่ผ่าตัดกลีบสมองแล้วยังมีอาการชัก (lobectomy with failed surgery) ตอบสนองต่อการกระตุ้นน้อยกว่าการตอบสนองของผู้ป่วยโดยรวมทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา **ตารางที่ 2.14** นอกจากนี้ยังพิจารณาจากค่าเฉลี่ยอาการชักช่วงก่อนเข้าการศึกษา และค่าเฉลี่ยของจำนวนยากันชักที่ใช้ก่อนเข้าการศึกษา คือ ค่าเฉลี่ยอาการชักเท่ากับ 2.36 ครั้งต่อวัน และ ค่าเฉลี่ยจำนวนยากันชัก 3.75 ชนิด และยากันชักที่ใช้ส่วนใหญ่เป็นยากันชักรุ่นใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชักสูง ซึ่งเมื่อเทียบกับในการศึกษาของ Handforth A.[19] มีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษานี้ทั้งหมด 198 คน มีค่าเฉลี่ยอาการชักของกลุ่มที่ได้รับค่าการกระตุ้นที่สูง (high parameter group) 1.59 ครั้งต่อวัน และในกลุ่มที่ได้รับค่าการกระตุ้นที่ต่ำ (low parameter group) 0.97 ครั้งต่อวัน โดยมีค่าเฉลี่ยจำนวนยากันชัก 2.2 และ 2.1 ชนิด ตามลำดับ **ตารางที่ 2.2** การศึกษาของ The Vagus Nerve Stimulation Study Group[20] ในปี 1995 ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วย 114 คน พบว่ามีค่าเฉลี่ยอาการชัก 1.49 และ 1.71 ใน 2 กลุ่มที่ค่าการกระตุ้นต่างกัน และมีค่าเฉลี่ยจำนวนยากันชัก 2.09 และ 2.08 ชนิด ตามลำดับ ดังนั้นความรุนแรงของอาการชักของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้จึงมากกว่าในการศึกษาอื่นที่ผ่านมา

##### 2. ผลต่อความถี่อาการชัก (seizure frequency)

ผู้ป่วย 15 ใน 20 คน (75%) มีอาการชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัว (generalized tonic clonic seizure) 13 คน ( 65%) มีอาการชักแบบ complex partial seizure 7 คน (35%) มีอาการชักแบบเกร็งทั้งตัว (generalized tonic seizure) 6 คน (30%) มีอาการเตือนก่อนชัก (aura) อาการชักแบบสะดุ้ง (myoclonic seizure) อาการชักแบบ atypical absence seizure อาการชักแบบ atonic seizure 5 คน (25%) มีอาการชักแบบ simple partial seizure 1 คน (5%) มีอาการชักแบบ complex motor seizure ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่มีอาการชักแล้วล้ม (epileptic fall) ทั้งหมด 13 คน (65%) ความถี่อาการชักช่วงการกระตุ้น 12 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยต่อวัน อยู่ในช่วง 0.12 – 13.62 ครั้ง ค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมด 2.36 ครั้งต่อวัน

การเปลี่ยนแปลงความถี่อาการชักเมื่อพิจารณาที่ระยะเวลาหนึ่งๆ (cross-sectional analysis) ซึ่งตรงกับกรณีการประเมินแบบ declining number (DN) ในการศึกษาของ Morris GL. [21] โดยวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยอยู่จนครบถึงระยะเฝ้าติดตามนั้นๆ ไม่ได้รวมผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาระหว่างนั้น วิธีนี้อาจเป็นการตัดผู้ป่วยที่ไม่ได้ผลออกไป ซึ่งอาจทำให้ผลการตอบสนองมีแนวโน้มที่ดี แต่ในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษา 2 คน คือ ผู้ป่วยรายที่ 9 ออกจากการศึกษาหลังการประเมินที่ระยะเฝ้าติดตาม 3 เดือน เพราะผลติดเชื้อมีบริเวณแผลผ่าตัด และผู้ป่วยรายที่ 10 ออกจากการศึกษาหลังการประเมินที่ระยะเฝ้าติดตาม 6 เดือน เพราะเสียชีวิตซึ่งไม่เกี่ยวกับการทำงานของเครื่อง ทั้งคู่ไม่ได้ผลจากการศึกษาเพราะ ไม่ได้ผลจากการกระตุ้น ผลการกระตุ้นของผู้ป่วยทั้งสองที่ระยะเฝ้าติดตาม 3 และ 6 เดือน ตามลำดับ เพิ่มขึ้นเล็กน้อย เมื่อประเมินแบบ declining number (DN) ในการศึกษานี้ พบว่า หลังการกระตุ้นที่ 3, 12, 18, 24 เดือน ค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง (mean seizure reduction) เท่ากับ 7.67% , 19.32%, 3.18% และ 6.32% ตามลำดับ ส่วนหลังการกระตุ้นที่ 6 เดือน พบว่าอาการชักเฉลี่ยของผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น 1.33% **ผังแผนภูมิที่ 4.1** การประเมินแบบนี้ต่างจากการประเมินแบบ last-visit-carried-forward (LVCF) เนื่องจากจะประเมินโดยรวมผลการกระตุ้นของผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาด้วย ซึ่งจะใช้ผลการกระตุ้นของครั้งที่มาเฝ้าติดตามครั้งสุดท้ายของผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาประเมินด้วย โดยไปรวมคิดกับการประเมินที่ทุกระยะเฝ้าติดตาม วิธีนี้เหมือนการประเมินแบบ intention-to-treat ซึ่งเป็นการจัดการกับผลบวกจากการกระตุ้น (positive effect) ที่เกิดจากการตัดผู้ป่วยที่ไม่ได้ผลจากการกระตุ้นออกไป

ผู้ป่วยที่มีอาการชักลดลงมากกว่า 50% (responder, seizure reduction at least 50%) ที่ 3, 6, 12 เดือน เท่ากับ 2 คน (10%) , 1 คน (6.25%), 1 คน (8.3%) ตามลำดับ ส่วนที่ระยะประเมิน 18 และ 24 เดือน ไม่มีผู้ป่วยที่มีอาการชักลดลงมากกว่า 50% โดยที่ 18 เดือน มีผู้ป่วยที่อาการชักลดลง 25-49% 2 คน (25%) และที่ 24 เดือน มีผู้ป่วยที่อาการชักลดลง 25-49% 1 คน (16.67%)

จะเห็นได้ว่าผลการตอบสนองในการลดอาการชักของการศึกษานี้น้อยกว่าในการศึกษาอื่นที่ผ่านมา อาจเป็นผลจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้มีความรุนแรงของโรครุนแรงมาก ดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น แต่เมื่อพิจารณาผลการกระตุ้นแบบต่อเนื่องในผู้ป่วยกลุ่มเดิมที่ระยะเวลากการกระตุ้นต่างๆกัน (longitudinal analysis) ซึ่งตรงกับวิธีประเมินแบบ constant cohort (CC) ในการศึกษาของ Morris GL. [21] เช่นเดียวกัน โดยวิธีนี้ ประเมินเฉพาะผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาครบระยะเฝ้าติดตามครั้งสุดท้าย แล้วประเมินผลการกระตุ้นย้อนกลับ (retrospective analysis) เฉพาะผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ผลที่ได้จากการประเมินแบบนี้ของผู้ป่วยกลุ่มเดียวเท่านั้น ซึ่งไม่ได้เป็นตัวแทนของผู้ป่วยทั้งหมด ในการศึกษานี้ประเมินผลการกระตุ้นคล้ายกับวิธี constant cohort (CC) แต่ไม่ได้ประเมินเฉพาะผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาครบระยะเฝ้าติดตามครั้งสุดท้ายเพียงกลุ่มเดียว เนื่องจากผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาครบระยะเฝ้าติดตาม 24 เดือน มีเพียง 6 คน และผู้ป่วย 4 คน ใน 6 คน ( 4 คน จากผู้ป่วย Lennox-Gastaut syndrome ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 5 คน ) เป็นผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มอาการ Lennox-Gastaut syndrome ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงไม่เป็นตัวแทนของผู้ป่วยทั้งหมด แต่การศึกษานี้ได้ประเมินโดยการประเมินผลการกระตุ้นของผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาจนครบระยะเฝ้าติดตามต่างๆ แล้วประเมินย้อนกลับ ดังนั้นจึงเป็นการเปรียบเทียบผลการกระตุ้นของผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันที่ระยะเฝ้าติดตามต่างๆกัน ซึ่งเมื่อประเมินแบบนี้ในการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยในทุกกลุ่ม และทุกระยะการเฝ้าติดตาม มีแนวโน้มอาการชักลดลง **ผังแผนภูมิที่ 4.2** ซึ่งถ้าประเมินแบบพิจารณาที่ระยะเวลาหนึ่งๆ (cross-sectional analysis) หรือ declining number (DN) พบว่าที่ระยะเฝ้าติดตาม 6 เดือน กลุ่มผู้ป่วย 16 คน ที่อยู่จนถึงระยะเฝ้าติดตามนี้ มีอาการชักเฉลี่ยของผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น

ขึ้น 1.33% ( $p = 0.956$ ) ซึ่งเมื่อประเมินแบบต่อเนื่องในผู้ป่วยกลุ่มเดิมที่ระยะเวลาการกระตุ้นต่างๆกัน (longitudinal analysis) หรือ constant cohort (CC) ในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันนี้ ที่ระยะเฝ้าติดตาม 3 เดือน พบว่ามีค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง (percentage mean seizure reduction) เท่ากับ 9.36% ( $p = 0.709$ )

จากการศึกษาของ Morris GL. พบว่าการประเมินทั้ง 3 แบบ ให้ผลการประเมินที่ไม่แตกต่างกัน **ผังแผนภูมิที่ 2.9** คือ ผลการกระตุ้นในการลดอาการชักมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป แต่จากการศึกษานี้พบว่า ถ้าประเมินแบบ constant cohort (CC) ซึ่งมีผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาครบระยะเฝ้าติดตาม 24 เดือน เพียง 6 คน และ ผู้ป่วย 4 คน ใน 6 คน เป็นผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มอาการ Lennox-Gastaut syndrome ซึ่งเมื่อพิจารณาผลการตอบสนองในกลุ่มอาการชักต่างๆกันพบว่า กลุ่มอาการชัก Lennox-Gastaut syndrome มีการตอบสนองต่อการกระตุ้นดีกว่าในกลุ่มอาการชักอื่นๆ **ผังแผนภูมิที่ 4.3** จึงทำให้ผลการประเมินด้วยวิธีนี้ให้ผลที่ต่างจากการประเมินแบบ declining number (DN) และผลที่ได้ไม่เป็นตัวแทนของผู้ป่วยทั้งหมด

ข้อสังเกตที่น่าสนใจจากการศึกษานี้ คือ ที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 เดือน มีค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลงมากที่สุดของผู้ป่วยทุกกลุ่มที่ผ่านระยะเฝ้าติดตามนี้ ซึ่งคล้ายกับผลการศึกษาของ Chavel SM และคณะ [23] ที่พบว่า ในผู้ป่วยที่อาการชักลดลงน้อยกว่า 50% มีความถี่อาการชักลดลงเล็กน้อยที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 เดือน และจากนั้นความถี่อาการชักกลับไปใกล้เคียงกับช่วงก่อนการกระตุ้นที่ 24 เดือน

อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาผลการตอบสนองในกลุ่มอาการชักต่างๆกันพบว่า กลุ่มอาการชัก Lennox-Gastaut syndrome มีการตอบสนองต่อการกระตุ้นดีกว่าในกลุ่มอาการชักอื่นๆ โดยพบว่า หลังการกระตุ้นที่ 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน มี ค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง (mean seizure reduction) เท่ากับ 9.36%, 13.25%, 30.88%, 18.29% และ 10.27% ตามลำดับ มีผู้ป่วยที่อาการชักลดลง 25-50% ที่ 24 เดือน เท่ากับ 50% (2 ใน 4 คน) ซึ่งผลการศึกษาที่ได้ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่ระยะเฝ้าติดตาม 3-24 เดือน โดยมีค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง (mean seizure reduction) 17-24% หรือ มีค่ามัธยฐานอาการชักที่ลดลง (median seizure reduction) 41-58.2% จากการศึกษานี้พบว่าที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 เดือน ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการกระตุ้นมากที่สุด และการตอบสนองไม่สัมพันธ์กับระยะเวลาการกระตุ้น ซึ่งเหมือนกับผลการศึกษาของ Majoie HJM และคณะ [51]

ผู้ป่วยที่มีไฟฟ้าขณะมีอาการชักออกจากเทมเพอรอล 2 ข้าง (bitemporal disease) 6 คน พบว่า ผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยความถี่อาการชักมากขึ้นที่ระยะการประเมิน 6, 12, และ 18 เดือน ผลการศึกษาที่ได้ต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ การศึกษาของ Alsaadi TM และคณะ [52] และ Kuba R และคณะ [53] ซึ่งรายงานผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในผู้ป่วย bitemporal epilepsy มีจำนวนผู้ป่วย 10 และ 8 คน ตามลำดับ พบว่า การศึกษาของ Alsaadi TM และคณะ พบว่าค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง (mean seizure reduction) 50.5% ที่ระยะเฝ้าติดตาม 1 ปี ส่วนการศึกษาของ Kuba R และคณะ พบว่าค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง (mean seizure reduction) 4.2%, 18.2%, 34.4%, และ 42.2% ที่ระยะเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18 เดือน ตามลำดับ

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเพื่อตัดจุดกำเนิดชักแล้วแต่ยังมีอาการชัก (failed surgery) 3 คน พบว่า หลังการกระตุ้นที่ 3 และ 6 เดือน มีค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลง (mean seizure reduction) เท่ากับ 3.33% และ 4.94% ตามลำดับ ผลการศึกษานี้ยืนยันผลการตอบสนองต่อการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มอาการชักแบบนี้ ซึ่งน้อยกว่าผลการตอบสนองในผู้ป่วยกลุ่มอื่น การศึกษาดังกล่าวเป็นของ Koutroumanidis M และคณะ [54] ซึ่งพบว่าจากผู้ป่วยที่ศึกษา 16 คน เฝ้าติดตามอาการ 3-36 เดือน (ค่ามัธยฐานระยะเฝ้าติดตาม

อาการ 14 เดือน) มีผู้ป่วย 3 คน (18.75%) ที่อาการชักลดลงมากกว่า 50% เมื่อเทียบกับผลการตอบสนองของผู้ป่วยทั้งหมดที่มีกลุ่มอาการชักต่างๆ พบว่าผู้ป่วย 30% (25 ใน 84 คน) มีอาการชักลดลงมากกว่า 50% อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Koutroumanidis M และคณะ พบว่าการกระตุ้นเส้นประสาทเวกส์ช่วยลดอาการ psychosis และ ช่วยควบคุมอารมณ์ (mood stabilizing properties) ได้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

เช่นเดียวกันผลการศึกษาของ Amar AP และคณะ [55] ซึ่งศึกษาเปรียบเทียบผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกส์ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดสมอง (previous undergone cranial surgery for epilepsy, CS group) จำนวน 921 คน กับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัดสมอง (non-CS group) จำนวน 3822 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดสมองมีการตอบสนองต่อการกระตุ้นน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัดสมอง โดยผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัดสมอง มีค่ามัธยฐานอาการชักที่ลดลง (median seizure reduction) 42.5%, 42.9%, 45.7%, 52% และ 50.5% ที่ระยะเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัดสมองมีค่ามัธยฐานอาการชักที่ลดลง (median seizure reduction) 47%, 52.9%, 60%, 62.7% และ 66.7% ที่ระยะเฝ้าติดตาม 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับ

กลุ่มอาการชักแบบ Double Cortex syndrome หรือ Subcortical Band Heterotopia เป็นโรคที่พบได้น้อยโดยเกิดจากการเคลื่อนตัวผิดปกติของเซลล์สมองในระยะที่ยังมีการพัฒนาของสมอง (neuronal migration disorder) ซึ่งเกิดจากกลายพันธุ์ของยีนส์ doublecortin (DCX) อยู่บนโครโมโซม Xq22.3-q23 ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการชัก มักเป็นเพศหญิง มีพัฒนาการช้าได้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความผิดปกติของไฟฟ้าสมองแบบกระจายทั่วทั้งศีรษะ (generalized slow spike-and-wave or polyspike-and-wave หรือ multifocal spiking[56, 57] แต่มีผู้ป่วย 60% ที่มี ความผิดปกติของไฟฟ้าสมองแบบเฉพาะที่ (focal lobar or multifocal epileptic abnormalities)[58-60] มีรายงานผู้ป่วย 1 ราย อายุ 29 ปี ที่มี double cortex syndrome and temporal lobe epilepsy พบว่าไม่มีอาการชักหลังจากผ่าตัด right temporal lobe resection [61] อย่างไรก็ตามในเวลาต่อมา มีการรายงานผลของการผ่าตัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้โดย Bernasconi A. [62] ซึ่งรายงานผู้ป่วย 8 คน ที่อยู่ในกลุ่มอาการ Double Cortex syndrome ที่ติดต่อยากันชัก พบว่าผู้ป่วย 5 ราย อาการชักไม่ดีขึ้น (Engel class IV) 2 ราย อาการชักลดลงเล็กน้อย (Engel class III) และ 1 ราย อาการชักลดลงมาก (Engel class I) การศึกษานี้สรุปว่า การผ่าตัดจุดกำเนิดชักในผู้ป่วย Double Cortex syndrome ไม่ได้ผลมากนัก ถึงแม้จุดกำเนิดชักแบบเฉพาะที่ (relatively localized epileptogenic area) ดังนั้นในปัจจุบันจึงยังไม่มีการรักษาที่ได้ผลในผู้ป่วย Double Cortex syndrome ที่ติดต่อยากันชัก และยังไม่มียารักษาการใช้การกระตุ้นเส้นประสาทเวกส์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาแรกที่รายงานผลของการกระตุ้น ซึ่งผลการตอบสนองมีแนวโน้มที่อาการชักลดลงที่ระยะเฝ้าติดตาม 6 เดือน อย่างไรก็ตามคงต้องเฝ้าติดตามผลการกระตุ้นในระยะยาวต่อไป โดยค่าไฟที่เหมาะสมคือ current output 0.5 mA , signal frequency 30 Hz, pulse width 500 microseconds, signal ON time 30 seconds, signal OFF time 5 minutes ซึ่งถ้าเพิ่มค่าไฟ current output มากกว่าหรือเท่ากับ 0.75 mA หรือ ลดค่า signal OFF time เหลือ 3 minutes จะทำให้อาการชัก และอาการชักเป็นชุดมากขึ้น.

### 3. ผลต่อความรุนแรงอาการชัก (severity of seizure)

พบว่าความรุนแรงอาการชักที่เพิ่มขึ้น รวมถึงระยะเวลาอาการชัก (duration of seizure) ความรุนแรงอาการชัก (severity of seizure) การฟื้นตัวหลังชัก (postictal recovery) และการชักเป็นชุด (clustering of seizure) โดยไม่ขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงอาการชักว่าเพิ่มขึ้นหรือลดลง จากการศึกษานี้จะเห็นได้ว่าในผู้ป่วยกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ (focal epilepsy) ผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกส์ในการลดอาการชักไม่ได้นัก แต่คุณภาพอาการชักที่เพิ่มขึ้น 25-100% ในทุกระยะเฝ้าติดตาม โดยพบว่า การฟื้นตัวหลังชัก และการชักเป็นชุด มีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้นมากที่สุด คือ มีผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้น 41.67-100% และ 40-100% ตามลำดับ ที่ระยะเฝ้าติดตามต่างๆ

### 4. ผลต่อจิตประสาท (neuropsychological function)

การศึกษานี้พบว่า การตื่นตัว (alertness) อารมณ์ (mood) การแสดงออก (expression) ความจำ (memory) และการเรียนรู้ (learning) พบว่า มีแนวโน้มดีขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป โดยเฉพาะ การตื่นตัว และการแสดงออก โดยไม่สัมพันธ์กับผลของการลดอาการชัก

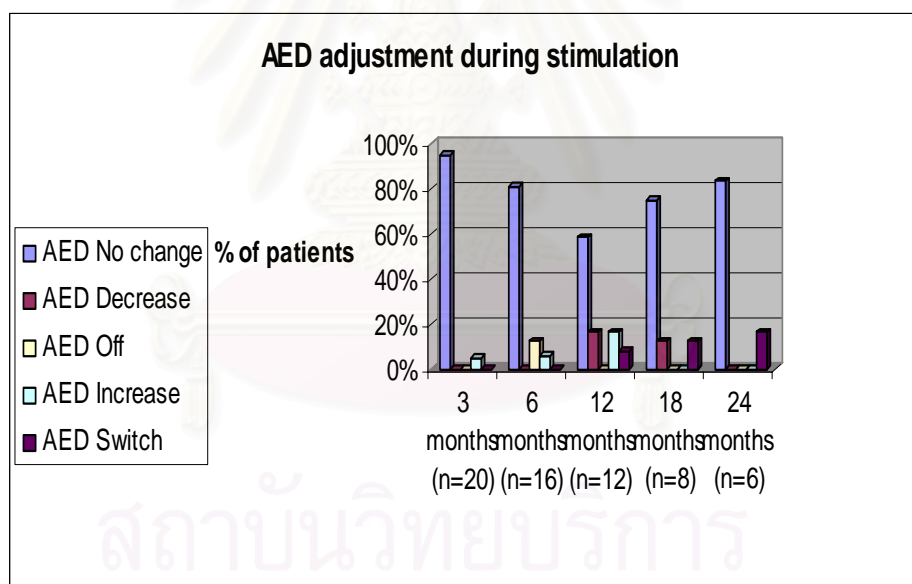
ผลการศึกษาดังกล่าวตรงกับการศึกษาของ Frost M และคณะ [48] ศึกษาผู้ป่วย Lennox-Gastaut syndrome จำนวน 15 คน เฝ้าติดตามที่ 3 และ 6 เดือน พบว่า ผู้ป่วยมากกว่า 50% มีการตื่นตัว (alertness) ดีขึ้น และมีผู้ป่วยมากกว่าหรือเท่ากับ 25% ที่มีการสื่อสารทางคำพูด (verbal communication) การไปโรงเรียน (school work) การฟื้นตัวหลังชัก (postictal recovery) และการชักเป็นชุด (clustering of seizure) ดีขึ้น และยังตรงกับการศึกษาของ Hallbook T และคณะ [41] ซึ่งไม่พบการเปลี่ยนแปลงหลังการกระตุ้นในเรื่องของความสามารถของสติปัญญา แต่ผู้ป่วย 12 ใน 15 คน (80%) มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น โดยไม่สัมพันธ์กับผลของการลดอาการชัก ผู้ป่วย 11 คน มีความรุนแรงอาการชักลดลงและมีอารมณ์ดีขึ้น โดยผลจะเห็นชัดเจนขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป

### 5. อาการข้างเคียงจากการกระตุ้น (side effects and complications)

อาการข้างเคียงที่พบบ่อย ส่วนใหญ่เป็นอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นในขณะที่เครื่องทำงาน (stimuli-related side effect) คือ เสียงแหบ ไอ อึดอัดในขณะที่เครื่องทำงาน ซึ่งอาการเหล่านี้เกิดขึ้นในช่วงแรกของการกระตุ้น หรือเมื่อมีการปรับค่าการกระตุ้น ซึ่งเมื่อปรับค่าการกระตุ้นให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละคน อาการเหล่านี้จะค่อยๆ ดีขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป โดยที่ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ออกจากการศึกษาเนื่องจากอาการข้างเคียงดังกล่าว ผลข้างเคียงดังกล่าวตรงกับการศึกษาอื่นๆ ที่ผ่านมา ส่วนภาวะแทรกซ้อนที่พบคือ แผลติดเชื้อ (wound infection) ทำให้ผู้ป่วยต้องออกจากการศึกษา ซึ่งตรงกับสาเหตุที่ผู้ป่วยต้องหยุดการกระตุ้นที่รายงานโดย Alexopoulos AV และคณะ [31] โดย Alexopoulos AV และคณะ พบว่าแผลติดเชื้อพบบ่อยในผู้ป่วยที่มีสติปัญญาช้า ซึ่งผู้ป่วยในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยที่มีสติปัญญาช้า (mental retardation) เช่นเดียวกัน (ผู้ป่วยคนที่ 9) ไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจากการศึกษานี้

## 6. ปัจจัยกวน (confounding factors)

6.1 การปรับยาต้านชัก (antiepileptic drug adjustment) ตลอดการศึกษา มีผู้ป่วยที่ไม่มีการปรับยาต้านชัก 13 คน คิดเป็น 65% มีผู้ป่วยที่ลดขนาดยาต้านชัก 3 คน คิดเป็น 15% มีผู้ป่วยที่หยุดยาต้านชักบางตัว 2 คน คิดเป็น 10% สาเหตุที่มีการลดขนาดหรือหยุดยาต้านชักบางตัว คือ เพื่อลดผลข้างเคียงจากยาต้านชัก มีผู้ป่วยที่เพิ่มขนาดยาต้านชัก 3 คน คิดเป็น 15% และมีผู้ป่วยที่เปลี่ยนหรือเพิ่มจำนวนยาต้านชัก 2 คน คิดเป็น 10% ที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 เดือน ซึ่งพบว่ามี การลดลงของความถี่อาการชักมากที่สุด ไม่ว่าจะพิจารณาที่ระยะเวลาหนึ่งๆ (cross-sectional analysis) หรือ แบบต่อเนื่องในผู้ป่วยกลุ่มเดิมที่ระยะเวลาการกระตุ้นต่างๆกัน (longitudinal analysis) มีผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินที่ระยะเฝ้าติดตามนี้ 12 คน มีการปรับยาเพิ่มขึ้น 3 คน ซึ่ง 1 คนในจำนวนนี้มีชักเพิ่มขึ้นถึงแม้จะมีการปรับยา และความถี่อาการชักมากกว่าช่วงเตรียมก่อนเข้าการศึกษา (baseline period) การปรับยาในผู้ป่วยรายนี้จึงไม่มีผลทำให้ ความถี่อาการชักลดลงมากที่สุดที่ระยะเฝ้าติดตามนี้ และ มีผู้ป่วย 1 คน ที่มีการปรับเปลี่ยนยา ซึ่งความถี่อาการชักของผู้ป่วยรายนี้ที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 เดือนลดลงเมื่อเทียบกับช่วงเตรียมก่อนเข้าการศึกษา (baseline period) แต่ไม่ใช่ช่วงที่อาการชักลดลงมากที่สุดของผู้ป่วยรายนี้



แผนภูมิที่ 5.1 แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่มีการปรับยาต้านชัก ที่ระยะเฝ้าติดตามต่างๆ แท่งสีฟ้า คือ ไม่มีการปรับยาต้านชัก (no change antiepileptic drugs) แท่งสีแดง คือ มีการลดขนาดยาต้านชัก (decreased dose of antiepileptic drugs) แท่งสีเหลือง คือ มีการหยุดยาต้านชักบางตัว (off antiepileptic drugs) แท่งสีเขียวอ่อน คือ มีการเพิ่มขนาดยาต้านชัก (increased dose of antiepileptic drugs) และแท่งสีม่วง คือ มีการเปลี่ยนหรือเพิ่มจำนวนยาต้านชัก (switched antiepileptic drugs) ที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 , 18, และ 24 เดือน ตามลำดับ

6.2 การจดบันทึกอาการชัก (seizure recording) มีผู้ดูแลหรือผู้ป่วยบางรายที่จดบันทึกดีขึ้น หลังจากได้รับการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส ทำให้ความถี่อาการชักเพิ่มมากขึ้นเมื่อเทียบกับช่วงก่อนการกระตุ้น



## สรุปผลการวิจัย

1. การศึกษาที่พบว่าการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส (vagus nerve stimulation) มีผลในการลดอาการชักในผู้ป่วยที่ดื้อยาโดยเฉพาะกลุ่มอาการชักบางอย่าง นั่นคือ กลุ่มอาการ Lennox-Gastaut syndrome ถึงแม้ว่าในกลุ่มอาการชักแบบเฉพาะที่ ผลในการลดอาการชักไม่ดี แต่การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสมีผลทำให้ความรุนแรงของอาการชักลดลง รวมถึงระยะเวลาอาการชัก (duration of seizure) ความรุนแรงอาการชัก (severity of seizure) การฟื้นตัวหลังชัก (postictal recovery) และการชักเป็นชุด (clustering of seizure) โดยเฉพาะ การฟื้นตัวหลังชักที่สั้นลง และ การชักเป็นชุดที่ลดลง นอกจากนี้พบว่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น รวมถึงการตื่นตัว (alertness) อารมณ์ (mood) การแสดงออก (expression) ความจำ (memory) และการเรียนรู้ (learning) พบว่า มีแนวโน้มดีขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป โดยเฉพาะ การตื่นตัว และการแสดงออก โดยไม่สัมพันธ์กับผลของการลดอาการชัก ผลข้างเคียงจากการกระตุ้นน้อย ซึ่งค่อยๆลดลงเมื่อเวลาผ่านไป และผู้ป่วยทั้งหมดทนต่อการกระตุ้นได้ ไม่มีผู้ป่วยรายใดออกจากการศึกษาเนื่องจากผลข้างเคียงจากการกระตุ้น

2. พบว่าที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 เดือน ผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาจนถึงระยะเฝ้าติดตามนี้มีค่าเฉลี่ยอาการชักที่ลดลงมากที่สุด ซึ่งคล้ายกับผลการศึกษาของ Chavel SM และคณะ [23] ที่พบว่า ในผู้ป่วยที่อาการชักลดลงน้อยกว่า 50% มีความถี่อาการชักลดลงเล็กน้อยที่ระยะเฝ้าติดตาม 12 เดือน และจากนั้นความถี่อาการชักกลับไปใกล้เคียงกับช่วงก่อนการกระตุ้นที่ 24 เดือน อย่างไรก็ตามผลที่ได้ดังกล่าวอาจเป็นผลจากปัจจัยกวน (confounding factors) คือ การปรับยา ดังนั้นการติดตามผลดังกล่าวต่อไป และจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้นจะทำให้สรุปผลได้ชัดเจนขึ้น

3. ผลการลดลงของอาการชักของผู้ป่วยโดยรวมในการศึกษานี้ไม่ลดลงมากดังที่มีรายงานจากการศึกษาอื่นๆ อาจเป็นผลจากการที่ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้มีอาการชักที่รุนแรงกว่าการศึกษาที่ผ่านมา และจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษายังมีน้อย จึงทำให้ผลการกระตุ้นยังไม่ชัดเจนโดยเฉพาะเมื่อต้องการเปรียบเทียบผลของการกระตุ้นในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการชัก และ ลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างกัน

4. นอกจากนี้พบว่าการประเมินผลการกระตุ้นที่แตกต่างกันมีผลต่อผลการกระตุ้นที่ได้ นั่นคือการประเมิน ที่ระยะเวลาหนึ่งๆ (cross-sectional analysis) อาจมีผลที่ผิดพลาดได้ เนื่องจาก ที่ระยะประเมินตามที่กำหนด ผู้ป่วยอาจมีความถี่อาการชักที่ขึ้นลงจากเหตุกระตุ้นได้ และผู้ป่วยที่ถูกประเมินในแต่ละระยะเฝ้าติดตามไม่ใช่ผู้ป่วยกลุ่มเดียวกัน ดังนั้นการประเมินแบบต่อเนื่องในผู้ป่วยกลุ่มเดิมที่ระยะเวลาการกระตุ้นต่าง ๆ กัน (longitudinal analysis) รวมทั้งการดูแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงอาการชัก (trends of seizure frequency change) น่าจะเป็นการประเมินที่น่าเชื่อถือกว่า

## ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้ยังมีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อย และผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความรุนแรงอาการชักมาก ดังนั้นควรมีการศึกษาในจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มอาการชักต่างๆ และ ลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างกัน ที่มากกว่านี้ จึงจะสรุปผลของการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสได้ชัดเจนกว่านี้ และการประเมินแบบต่อเนื่องในผู้ป่วยกลุ่มเดิมที่ระยะเวลาการกระตุ้นต่าง ๆ กัน (longitudinal analysis) น่าจะเป็นการประเมินที่เหมาะสม

## รายการอ้างอิง

- [1] Poster R. Epilepsy : Prevalence, Classification, Diagnosis, and Prognosis. In Apuzzo MLJ, editor. **Neurosurgical aspects of Epilepsy**. Park Ridge, AANS, 1991:17-26.
- [2] National Institutes of Health Consensus Conference. Surgery for epilepsy. **Jama** 1990;264:729-33.
- [3] Engel J Jr. Update on surgical treatment of the epilepsies. Summary of the Second International Palm Desert Conference on the Surgical Treatment of the Epilepsies (1992). **Neurology** 1993;43:1612-7.
- [4] Engel J Jr., Surgery for seizures. **N Engl J Med** 1996;334:647-52.
- [5] Cyberonics Inc. Neurological Aspects of Epilepsy. **Physician's manual for the VNS therapy pulse model 102 generator**. Houston, TX, 2002
- [6] Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. **Epilepsia** 1989;30:389-99.
- [7] Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. **Epilepsia** 1981;22:489-501
- [8] Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. **N Engl J Med** 2000;342:314-9
- [9] Wheless JW, Baumgartner J, Ghanbari C. Vagus nerve stimulation and the ketogenic diet. **Neurol Clin** 2001;19:371-407
- [10] Zanchetti A, Wang SC, Moruzzi G. The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol** 1952;4:357-61
- [11] Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. **Epilepsia** 1992;33:1005-12.
- [12] Lockard JS, Congdon WC, DuCharme LL. Feasibility and safety of vagal stimulation in monkey model. **Epilepsia** 1990;31Suppl2:S20-6.
- [13] Woodbury DM, Woodbury JW. Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. **Epilepsia** 1990;31Suppl2:S7-19.
- [14] Woodbury JW, Woodbury DM. Vagal stimulation reduces the severity of maximal electroshock seizures in intact rats: use of a cuff electrode for stimulating and recording. **Pacing Clin Electrophysiol** 1991;14:94-107.
- [15] Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. **Epilepsia** 1990;31Suppl2:S40-3.

- [16] Uthman BM, Wilder BJ, Hammond EJ, Reid SA. Efficacy and safety of vagus nerve stimulation in patients with complex partial seizures. **Epilepsia** 1990;31Suppl2:S44-50
- [17] Ben-Menachem E, Manon-Espaillat R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W, et al., Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. **Epilepsia** 1994;35:616-26.
- [18] George R, Salinsky M, Kuzniecky R, Rosenfeld W, Bergen D, Tarver WB, et al., Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 3. Long-term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. **Epilepsia** 1994;35:637-43.
- [19] Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al., Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. **Neurology** 1998;51:48-55.
- [20] The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. **Neurology** 1995;45:224-30
- [21] Morris GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. **Neurology** 1999;53:1731-5.
- [22] Tanganelli P. Vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. Evaluation of long-term outcome. **Clin Neurol Neurosurg** 2002;105:9-13.
- [23] Chavel SM, Westerveld M, and Spencer S. Long-term outcome of vagus nerve stimulation for refractory partial epilepsy. **Epilepsy Behav** 2003;4:302-9.
- [24] Uthman BM, Reichl AM, Dean JC, Eisenschenk S, Gilmore R, Reid S, et al. Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients: a 12-year observation. **Neurology** 2004;63:1124-6.
- [25] Spanaki MV, Allen LS, Mueller WM, Morris GL. Vagus nerve stimulation therapy: 5-year or greater outcome at a university-based epilepsy center. **Seizure** 2004;13:587-90.
- [26] Casazza M, Avanzini G, Ferroli P, Villani F, Broggi G. Vagal nerve stimulation: relationship between outcome and electroclinical seizure pattern. **Seizure** 2006;15:198-207.
- [27] Murphy JV. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. **J Pediatr** 1999;134:563-6.
- [28] Lundgren J, Amark P, Blennow G, Stromblad LG, Wallstedt L. Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy. **Epilepsia** 1998;39:809-13.

- [29] Helmers SL, Wheless JW, Frost M, Gates J, Levisohn P, Tardo C et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol* 2001;16:843-8.
- [30] Rychlicki F, Zamponi N, Trignani R, Ricciuti RA, Lacoangeli M, Scerrati M. Vagus nerve stimulation: clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients. *Seizure* 2006;15:483-90.
- [31] Alexopoulos AV, Kotagal P, Loddenkemper T, Hammel J, Bingaman WE. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy. *Seizure* 2006;15:491-503.
- [32] Labar D, Nikolov B, Tarver B, Fraser R. Vagus nerve stimulation for symptomatic generalized epilepsy: a pilot study. *Epilepsia* 1998;39:201-5.
- [33] Holmes MD, Silbergeld D, Drouhard D, Wilensky AJ, Ojemann LM. Effect of vagus nerve stimulation on adults with pharmacoresistant generalized epilepsy syndromes. *Seizure* 2004;13:340-5.
- [34] Clark KB, Krahl SE, Smith DC, Jensen RA. Post-training unilateral vagal stimulation enhances retention performance in the rat. *Neurobiol Learn Mem* 1995.;63:213-6.
- [35] Clark KB, Naritoku DK, Smith DC, Browning RA, Jensen RA. Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci* 1999;2:94-8.
- [36] Hoppe C, Helmstaedter C, Schermann J, Elger CE. No Evidence for Cognitive Side Effects after 6 Months of Vagus Nerve Stimulation in Epilepsy Patients. *Epilepsy Behav* 2001;2:351-356.
- [37] Ghacibeh GA, Shenker JI, Shenal B, Uthman BM, Heilman KM. Effect of vagus nerve stimulation on creativity and cognitive flexibility. *Epilepsy Behav* 2006;8:720-5.
- [38] Dodrill CB, Morris GL. Effects of Vagal Nerve Stimulation on Cognition and Quality of Life in Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001;2:46-53.
- [39] Aldenkamp AP, Van de Veerdonk SHA, Majoie HJM, Berfelo MW, A. Evers SMA, Kessels AGH, et al. Effects of 6 Months of Treatment with Vagus Nerve Stimulation on Behavior in Children with Lennox-Gastaut Syndrome in an Open Clinical and Nonrandomized Study. *Epilepsy Behav* 2001;2:343-350.
- [40] Aldenkamp AP, Majoie HJM, Berfelo MW, A. Evers SMA, Kessels AGH, Renier WO, et al. Long-term effects of 24-month treatment with vagus nerve stimulation on behaviour in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2002;3:475-479.
- [41] Hallbook T, Lundgren J, Stjernqvist K, Blennow G, Stromblad LG, Rosen I. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition,

- quality of life, behaviour and mood. **Seizure** 2005;14:504-13.
- [42] Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush JA, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. **Epilepsy Res** 2000;42:203-10.
- [43] Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. **Biol Psychiatry** 2005;58:347-54.
- [44] Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, George MS, Brannan SK, Davis SM et al. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. **Biol Psychiatry** 2005;58:355-63.
- [45] Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE, Upton ARM, Naritoku D, Willis J, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side effects, and tolerability. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. **Epilepsia** 1994;35:627-36.
- [46] Asconape JJ, Moore DD, Zipes DP. Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: a rare complication of intraoperative device testing. **Epilepsia** 1999;40:1452-4.
- [47] DeGiorgio CM, AA Apuzzo MLJ. Surgical anatomy, implantation technique, and operative complications. In: Schachter SC, Schmidt D, editors. **Vagus nerve stimulation**. London,2001:31-50.
- [48] Frost M, Gates J, Helmers SL. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. **Epilepsia** 2001;42:1148-52.
- [49] Lochalernkul C. Intractable epilepsy and presurgical evaluation. In : Lochalernkul C , editor. **Comprehensive Epileptology**. Bangkok,2001:157.
- [50] Lochalernkul C. Semiology of epileptic seizures . In : Lochalernkul C , editor. **Comprehensive Epileptology**. Bangkok,2001:16-17.
- [51] Majoie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP. Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy, a 2-year follow-up study. **Seizure** 2005;14:10-8.
- [52] Alsaadi TM, Laxer KD, Barbaro NM, Marks WJ, Garcia PA. Vagus nerve stimulation for the treatment of bilateral independent temporal lobe epilepsy. **Epilepsia** 2001;42:954-6.
- [53] Kuba R, Brazdil M, Novak Z, Rektor C, Rektor I. Effect of vagal nerve stimulation on patients with bitemporal epilepsy. **Eur J Neurol** 2003;10:91-4.
- [54] Koutroumanidis M, Binnie CD, Hennessy MJ, Alarcon G, Elwes DC, Toone BK et al. VNS in patients with previous unsuccessful resective epilepsy surgery: antiepileptic and psychotropic effects. **Acta Neurol Scand** 2003;107:117-21.

- [55] Amar AP, Apuzzo MLJ, Liu CY. Vagus nerve stimulation therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. **Neurosurgery** 2004;55:1086-93.
- [56] Parmeggiani A, Santucci M, Ambrossetto P. Interictal EEG findings in two cases with 'double cortex' syndrome. **Brain Dev** 1994;16:320-4.
- [57] Ricci S, Cusmai R, Fariello G. Double cortex. A neuronal migration anomaly as a possible cause of Lennox-Gastaut syndrome. **Arch Neurol** 1992;49:61-4.
- [58] Palmieri A, Andermann F, Aicardi J. Diffuse cortical dysplasia, or the 'double cortex' syndrome: the clinical and epileptic spectrum in 10 patients. **Neurology** 1991;41:1656-62.
- [59] Granata T, Battaglia G, D'Incerti L. Double cortex syndrome: electroclinical study of three cases. **Ital J Neurol Sci** 1994;15:15-23.
- [60] Barkovich AJ, Guerrini R, Battaglia G. Band heterotopia: correlation of outcome with magnetic resonance imaging parameters. **Ann Neurol** 1994;36:609-17.
- [61] Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. **Brain** 1995;118:629-60.
- [62] Bernasconi A, Martinez V, Rosa-Neto P, Agostino DD, Bernasconi N, Berkovic S et al. Surgical resection for intractable epilepsy in "double cortex" syndrome yields inadequate results. **Epilepsia** 2001;42:1124-9.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ก

### ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

**เรื่อง** ผลการรักษาด้วยวิธีกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสในผู้ป่วยโรคลมชักที่ติดต่อยากันชักในกลุ่มอาการชักต่างๆ ในประเทศไทย

1. คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคลมชักที่ติดต่อยากันชัก

โรคลมชักเป็นโรคที่พบได้บ่อย และผู้ป่วยจำนวนหนึ่งประมาณ 30-40% ติดต่อยากันชัก ซึ่งทำให้การดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ทำได้ยากขึ้น โดยเฉพาะอาการชักบางรูปแบบที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย เช่นอาการชักแบบล้ม ส่วนหนึ่งในผู้ป่วยเหล่านี้สามารถรักษาได้ด้วยยาผ่าตัด อย่างไรก็ตามยังมีผู้ป่วยอีกส่วนหนึ่งที่ผ่าตัดไม่ได้ ซึ่งการรักษาด้วยการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัสเป็นวิธีหนึ่งที่สามารถใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และมีความปลอดภัยโดยมีการศึกษาและใช้รักษาในต่างประเทศแล้วว่าได้ผล

2. คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน วิธีการศึกษา และผลข้างเคียง

ผู้ป่วยที่ได้รับการพิจารณาแล้วว่าเหมาะสมที่จะใช้การกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส จะเข้าสู่ระยะเตรียมการวิจัยโดยให้รับประทานยากันชักในขนาดเดิมตลอด 3 เดือน ก่อนการใส่เครื่อง ยกเว้นในกรณีที่มีผลข้างเคียงจากยา สามารถปรับยาได้ จากนั้นจะใส่เครื่องกระตุ้น และอีก 2 สัปดาห์ จะเริ่มการกระตุ้น และมีการเฝ้าติดตามทุก 2-4 สัปดาห์ ในแต่ละครั้งจะมีการตรวจการทำงานของเครื่องทุกครั้ง ก่อนที่จะปรับค่าการกระตุ้นใหม่ สอบถามและจดบันทึกอาการชัก ผลข้างเคียงจากการกระตุ้น ผู้ป่วยทนต่อการกระตุ้นได้หรือไม่ ถ้าไม่มีปัญหาอะไรจึงจะมีการปรับค่าการกระตุ้นให้เหมาะสมต่อไป จากนั้นจะมีการประเมินผลของการกระตุ้นที่ 3, 6, 12, 18 และ 24 เดือน ตามลำดับ

ผลข้างเคียงจากการกระตุ้นที่พบบ่อยคือ เสียงแหบ อาการไอ และเจ็บคอ ซึ่งจะเกิดในช่วงที่เครื่องทำงาน ซึ่งอาการเหล่านี้จะค่อยๆหายไปเมื่อเวลาผ่านไป ส่วนผลข้างเคียงที่ค่อนข้างอันตราย คือ อาการหัวใจเต้นช้าลง หรือ หยุดเต้น มีรายงานว่า พบได้ในบางรายในระหว่างการทดสอบเครื่องในห้องผ่าตัด (4 ใน 3,000 ราย) แต่ทุกรายหายกลับเป็นปกติ และไม่พบอาการอีกเมื่อใช้เครื่องในระยะยาว

3. ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาคouldได้รับ

ผู้ป่วยจะได้รับการเฝ้าติดตามอาการเป็นระยะอย่างใกล้ชิด โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย โดยมีการสอบถามอาการเพื่อใช้ในการปรับค่าการกระตุ้นให้เหมาะสม เป้าหมายเพื่อควบคุมอาการชักให้น้อยลง

4. คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้เข้าร่วมวิจัย

ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยการกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส และยากันชัก **ซึ่งผู้ป่วยต้องเสียค่าใช้จ่ายในเรื่องของค่าเครื่องกระตุ้นและยากันชักเอง ยกเว้นผู้ป่วยที่ทางโครงการโรคลมชักพิจารณาช่วยเหลือค่าใช้จ่ายในส่วนนี้ให้** ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดอาการชักแล้วต้องนอนโรงพยาบาล ผู้ป่วยจะได้รับการดูแลจากแพทย์ที่ทำการรักษา แต่ค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยจะต้องเป็นผู้จ่ายเอง

5. คำยินยอมของผู้ป่วย

ข้าพเจ้าได้อ่านและทำความเข้าใจในข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดีแล้ว ทั้งนี้ข้าพเจ้ายินยอมที่จะเข้าร่วมการวิจัยด้วยความสมัครใจ โดยไม่มีการบังคับหรือให้อามิสสินจ้างใดๆ



ลงชื่อ .....(ผู้ยินยอม) วันที่ ...../...../.....

(.....)

ผู้เข้าร่วมการศึกษา

.....(พยาน) วันที่ ...../...../.....

(.....)

ข้าพเจ้าขอยืนยันว่าบุคคลผู้เซ็นชื่อข้างบนมีความเข้าใจและยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

.....(แพทย์ผู้ทำการวิจัย)

(.....) วันที่...../...../.....

ลงชื่อแพทย์ผู้ทำการศึกษาหรือผู้ที่ได้รับมอบหมาย



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ภาคผนวก ข**  
**แบบบันทึกผลต่างๆ**  
**แบบบันทึกอาการชัก ผลข้างเคียงจากการกระตุ้น และการปรับค่าไฟ**

**VNS THERAPY FOLLOW-UP SHEET**

Page.....

NAME..... AGE..... HN.....		CHULALONGKORN COMPREHENSIVE EPILEPSY PROGRAM CCEP					
ADDRESS PHONE:		DIAGNOSIS OF EPILEPSY OR EPILEPTIC SYNDROME					
PATIENT'S CODE		Generator Model		Lead Model		DATE IMPLANTED	
VNS NUMBER		Serial number		Electrode ID length		/ /	
<input type="checkbox"/> New Implant <input type="checkbox"/> Re Implant		If re-implant, serial number(s) removed		Reason for implant <input type="checkbox"/> Epilepsy <input type="checkbox"/>		OR    SURGEON	
<b>SEIZURE TYPES</b>	Baseline Freq	WEEK 2	WEEK 4	WEEK 6	WEEK 8		
1							
2							
3							
4							
5							
<b>STIMULATION PARAMETERS</b>	BASELINE	WEEK 2	WEEK 4	WEEK 6	WEEK 8		
Output (mA)							
Signal Freq (Hz)							
Pulse width (uSec)							
Signal ON time (sec)							
Signal OFF time (min)							
Mag. Output (mA)							
Mag. ON time (sec)							
Mag. pulse width (uSec)							
Test	Pre-implant						
	Lead						
	Post-implant						
Lead impedance							
<b>ADVERSE EVENTS</b>	BASELINE	WEEK 2	WEEK 4	WEEK 6	WEEK 8		
Hoarseness							
Sore throat							
S O B							
Coughing							
<b>AEDS</b>	DOSE	DOSE	DOSE	DOSE	DOSE	DOSE	DOSE
<b>CLINICAL NOTE / PLAN</b>							
Signature							



แบบประเมินผลการกระตุ้นโดยรวม (global assessment outcome)

### Global Assessment Outcome of Vagus nerve stimulation

ผู้ป่วยชื่อ \_\_\_\_\_ นามสกุล \_\_\_\_\_

เลขประจำตัวผู้ป่วย (HN) \_\_\_\_\_

โรค \_\_\_\_\_

วันที่เริ่มกระตุ้น \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

	Worse	Same	Mild imp	Moderate	Marked	รายละเอียด การประเมิน
	(แย่ลง)	(เหมือนเดิม)	Movement (ดีขึ้นเล็กน้อย)	(ดีขึ้นปานกลาง)	(ดีขึ้นมาก)	
	1	2	3	4	5	
12 เดือน หลังกระตุ้น วันที่...../...../....						
18 เดือน หลังกระตุ้น วันที่...../...../....						
24 เดือน หลังกระตุ้น วันที่...../...../....						

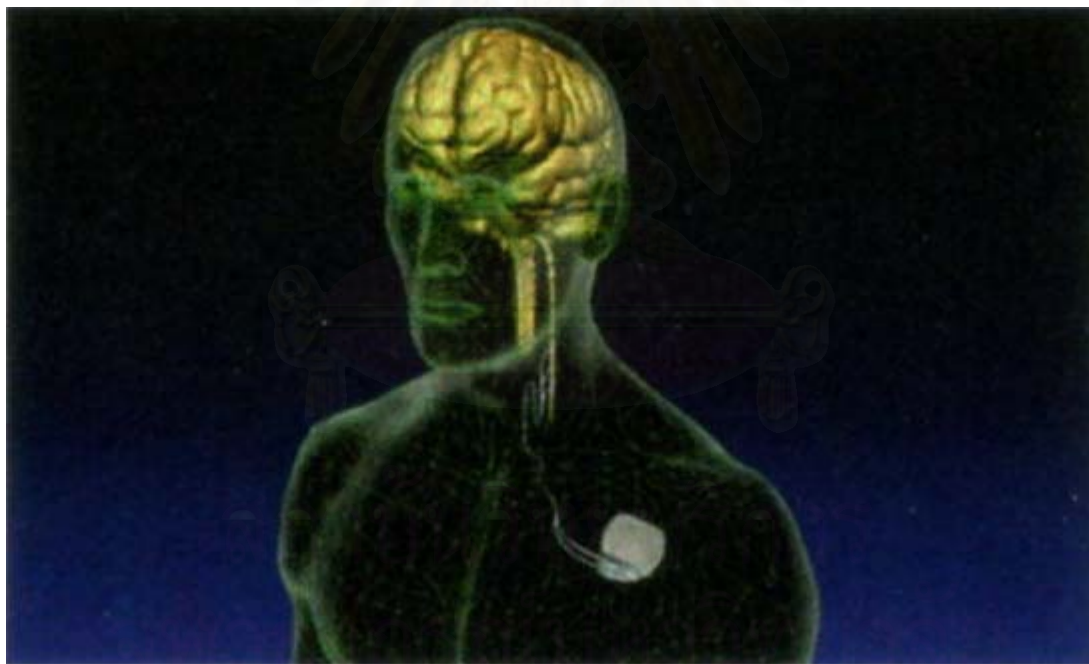
## ภาคผนวก ค

### การใส่เครื่องกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส (VNS Implantation)

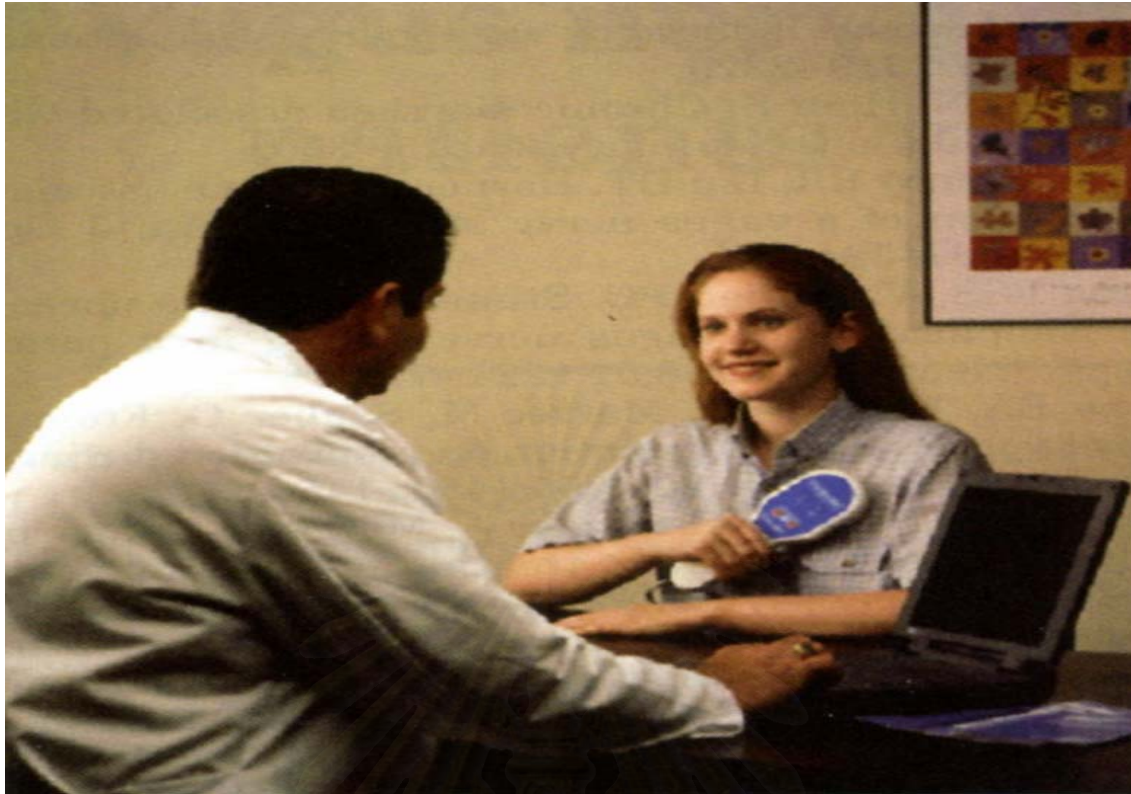
ระบบของเครื่อง VNS เป็นไปตามระบบ NCP system (Cyberonics Inc., Houston, TX, USA) โดยใช้ขั้นตอนการผ่าตัดตาม Reid (1990) ระบบของเครื่องแบ่งเป็นส่วนที่สำคัญ 2 ส่วน คือ NCP generator และ NCP lead โดยขั้วที่ใช้ในการกระตุ้น (stimulation electrode) จะถูกวางไว้รอบเส้นประสาทเวกัส ซึ่งอยู่ที่บริเวณหรือเหนือต่อกล้ามเนื้อ omohyoid

เครื่องมือที่อยู่ภายนอก ซึ่งจะต้องทำงานร่วมกับเครื่องกระตุ้นที่ใส่ไว้ภายในตัวผู้ป่วย ที่สำคัญประกอบด้วย เครื่องปรับค่าจากภายนอก (NCP programming wand) ใช้อรับข้อมูลจากเครื่อง และนำค่าพารามิเตอร์ที่เป็นคำสั่งจากคอมพิวเตอร์สู่ตัวเครื่องกระตุ้น คอมพิวเตอร์สำหรับตั้งโปรแกรม(hand-held computer) และ แม่เหล็กกระบังชัก (hand-held magnet) ใช้สั่งการทำงานของเครื่อง ซึ่งจะทำให้เครื่องทำงานทันทีที่ใช้

รูปแสดงอุปกรณ์ต่างๆที่ใช้ในเครื่องมือกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส



รูปแสดงเครื่องกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส (pulse generator) และตำแหน่งที่ฝังเครื่อง



รูปแสดงการตั้งค่าไฟโดยใช้อุปกรณ์ programming wand สื่อสารระหว่างคอมพิวเตอร์สำหรับ  
ตั้งโปรแกรม (hand-held computer) และเครื่องกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส (pulse generator)

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	นายชูศักดิ์ ลิ้มทัย
วันเดือนปีเกิด	7 มีนาคม 2518 จังหวัดนครปฐม
วุฒิการศึกษา	แพทยศาสตรบัณฑิตเกียรตินิยมอันดับ 2 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ พ.ศ. 2541
ประสบการณ์	แพทย์ประจำบ้านสาขาประสาทวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ. 2544-2547; วุฒิบัตรประสาทวิทยา (แพทยสภา) แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป โรงพยาบาลหนองคาย พ.ศ. 2541 แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป โรงพยาบาลพรเจริญ หนองคาย พ.ศ. 2542 แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป โรงพยาบาลชะอำ เพชรบุรี พ.ศ. 2543 อาจารย์คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร พ.ศ. 2547
ตำแหน่ง	แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาโรคลมชัก หน่วยประสาทวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ผลงาน	Limotai C. Phanthumchinda K. Cerebral Venous Sinus Thrombosis In Behcet's Disease : A Case Report. J Med Assoc Thai 2004; 87(7):845-9.

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย