

อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะการเสียชีวิตแบบกะทันหันโดยไม่ทราบสาเหตุในผู้ป่วยโรค  
ลมชักของศูนย์โรคลมชักกตติยภูมิของประเทศไทยที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



นางสาวปณัชชา น้อยวงศ์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)  
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)  
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2558

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Incidence and associated risk factors of Sudden Unexpected Death  
in Epilepsy (SUDEP) in the epileptic patients of Thailand Tertiary Epileptic Center  
at Chulalongkorn hospital

Miss Panutchaya Noivong



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2015

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	อุบัติเหตุการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะการเสียชีวิตแบบกะทันหันโดยไม่ทราบสาเหตุในผู้ป่วยโรคลมชักของศูนย์โรคลมชักตติยภูมิของประเทศไทยที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
โดย	นางสาวปณัชชา น้อยวงศ์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ นายแพทย์ ชูศักดิ์ ลิ้มทัย
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ทายาท ดีสุดจิต

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงษ์ วิชวลินธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิง ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(อาจารย์ นายแพทย์ ชูศักดิ์ ลิ้มทัย)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ทายาท ดีสุดจิต)

.....กรรมการ

(อาจารย์ แพทย์หญิง ฌับผลิกา กองพลพรหม)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชัยยศ คงคติธรรม)



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ .....	ช
สารบัญรูปภาพ .....	9
1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย .....	12
คู่มือการณ SUDEP.....	17
ปัจจัยเสี่ยงและกลไกของการเกิด SUDEP .....	22
กลไกการเกิดภาวะ SUDEP .....	28
3.1. รูปแบบการวิจัย .....	35
3.2. ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology) .....	35
3.3 ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination) .....	36
3.4 การสังเกตและการวัด (Observation and measurement) .....	36
3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection) .....	37
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล(Data analysis) .....	38
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล .....	40
ประชากรที่นำมาศึกษา.....	40
2.ผลการวิเคราะห์เพื่อหาคำตอบของคำถามงานวิจัยหลัก (Primary research question) ....	55
3.ผลที่เปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา .....	55
5.1 อภิปรายผล .....	66
คำถามงานวิจัยหลัก .....	67
คำถามงานวิจัยรอง .....	68

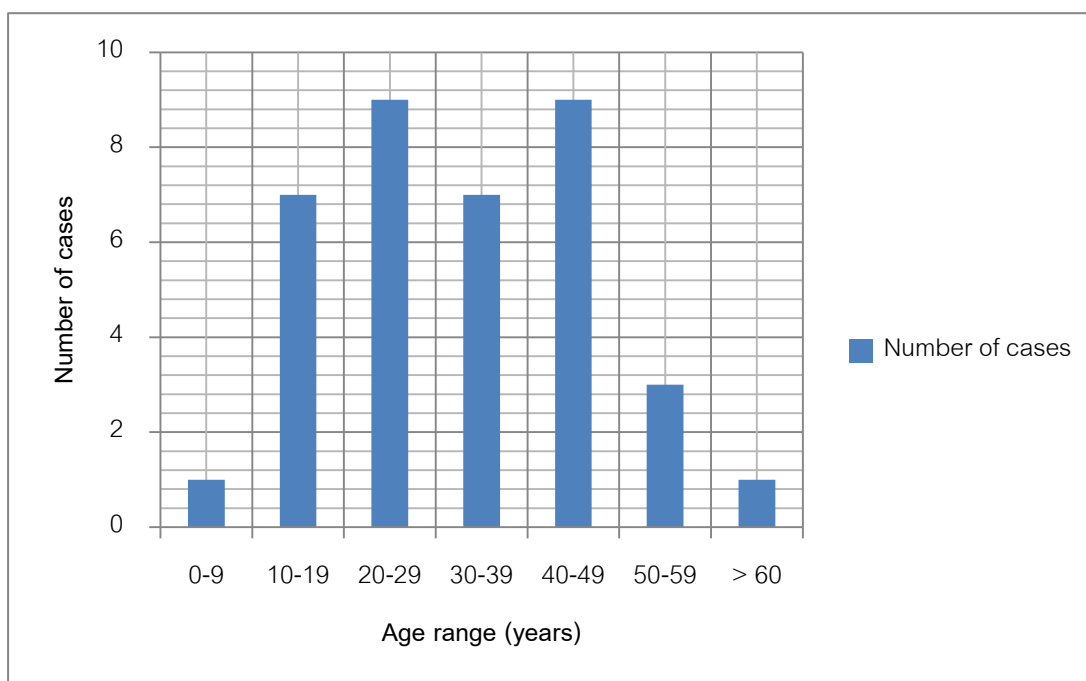
5.2 สรุปผลการวิจัย.....	71
5.3 ข้อเด่นของการศึกษา.....	71
5.4 ข้อด้อยของการศึกษา.....	71
5.5 ข้อเสนอแนะ.....	72
รายการอ้างอิง.....	73
เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย .....	1
( Information sheet for research participant) .....	1
Case record form (CRF).....	6
Incidence of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) in the epileptic patients of Thailand Tertiary Epilepsy Center at Chulalongkorn hospital .....	6
รายการอ้างอิง.....	12
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	14



## สารบัญรูปภาพ

**รูปที่ 1** กราฟแสดงถึงอุบัติการณ์ (ราย ต่อประชากร 1000 คนต่อปี) การเกิด SUDEP แบ่งตามลักษณะของผู้ป่วย โดย Tomson<sup>(32)</sup> และคณะ ตีพิมพ์ ค.ศ. 2008 นำมาจาก Lancet Neurology แสดงถึงอุบัติการณ์ของภาวะ SUDEP ขึ้นอยู่กับลักษณะของกลุ่มประชากร โดยพบมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด..... 21

**รูปที่ 2** กราฟแสดงจำนวนผู้ป่วย SUDEP แบ่งตามอายุ จากผู้ป่วยทั้งหมด 37 รายที่รายงานในปี ค.ศ. 1975 โดย Terrence C. และคณะ (11)



..... 23

**รูปที่ 3** แสดงภาวะหัวใจหยุดเต้นระหว่างชัก (ภาพบน) และภาวะขาดออกซิเจนช่วงชัก นำมาจาก Nature review ปี ค.ศ 2014<sup>(44)</sup> ..... 29

**รูปที่ 4** ข้อมูลผู้ป่วยที่ไม่ได้มาติดตามการรักษาตามฐานข้อมูลกระทรวงมหาดไทย ..... 40



สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 สาเหตุการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคลมชัก .....	41
แผนภูมิที่ 2 การแบ่งประเภทของประชากรตามเกณฑ์ Proposed unified sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) definition and classification .....	43



## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

ปัจจุบันความชุกของโรคลมชักคิดเป็นร้อยละ 1 ของประชากรโลก ผู้ป่วยโรคลมชักมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากกว่าคนทั่วไป เมื่อเทียบในช่วงอายุเดียวกัน (20-40 ปี) โดยมากกว่า 24 เท่า ซึ่งสาเหตุการเสียชีวิตมีได้หลายสาเหตุ อาทิเช่น อุบัติเหตุจากการชัก ภาวะอาการชักแบบต่อเนื่อง และยังมีผู้ป่วยที่เสียชีวิตแบบกะทันหันโดยไม่ทราบสาเหตุ

ภาวะการเสียชีวิตแบบกะทันหันโดยไม่ทราบสาเหตุในโรคลมชัก(Sudden unexpected death in epilepsy: SUDEP) คือภาวะการเสียชีวิตแบบกะทันหันที่ไม่ได้เกิดจากอุบัติเหตุ, การจมน้ำหรืออาการชักแบบต่อเนื่อง (Status epilepticus)ในผู้ป่วยโรคลมชัก ในรายที่ได้รับการชันสูตรศพ จะต้องไม่พบสาเหตุของการเสียชีวิตทั้งในทางกายวิภาคและทางพิษวิทยา<sup>(1)</sup> มีรายงานพบว่า การชักเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตครั้งแรกโดย Bacon<sup>(2)</sup> ในปี ค.ศ. 1868 และจดหมายที่บันทึกโดยประธานาธิบดีคนแรก ของสหรัฐอเมริกา George Washington ยังเคยกล่าวถึงบุตรสาวของท่านที่คาดว่าน่าจะเป็น SUDEP อย่างไรก็ดี แม้จะมีการกล่าวถึงภาวะนี้มานาน ปัจจุบันก็ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงสาเหตุที่แท้จริงของ SUDEP

ปัจจุบันได้มีการศึกษาอุบัติการณ์ของ SUDEP ในประเทศต่างๆทั่วโลก ซึ่งผลการศึกษาจะแตกต่างกันขึ้นอยู่กับกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา โดยพบอุบัติการณ์สูงสุดในผู้ป่วยโรคลมชักที่ดื้อยาระงับอาการชัก หรือผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดจุดกำเนิดชักออกแต่ยังมีอาการชักหลงเหลืออยู่ อุดบัติการณ์<sup>(3)</sup>โดยรวมของการเกิด SUDEP คิดเป็น 0.009 – 2.65 รายต่อประชากร 1000 คน ต่อปี (1,000 patient-years) โดยในกลุ่มประชากรทั่วไป (Community-based) อุดบัติการณ์การเกิด 1.2-5.9 รายต่อประชากร 1000 คน ต่อปี (1,000 patient-years) ในขณะที่อุบัติการณ์ของ SUDEP ในศูนย์โรคลมชักสูงถึง 6.00 – 9.3 รายต่อประชากร 1000 คน ต่อปี(1,000 patient-years) โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ดื้อต่อยาระงับอาการชักและได้รับการพิจารณาผ่าตัดหรือในกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยใช้เครื่องกระตุ้นเส้นประสาทเวกัส อัตราการพบภาวะ SUDEP จะเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยโรคลมชัก และความรุนแรงของตัวโรค โดยจะพบน้อยกว่าในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก แต่ในกรณีที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหาทางด้านพัฒนาการ เช่น ภาวะ Autism, Dravet syndrome หรือ Tuberous sclerosis complex หรือยังมีอาการชักอยู่เมื่อได้รับการรักษาอย่างเต็มที่แล้ว พบว่าอัตราการเกิดภาวะ SUDEP จะสูงขึ้น ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะ SUDEP ในประเทศไทย ด้วยเหตุผลข้างต้น จึงเป็นที่มาของการทำงานวิจัยนี้ โดยมุ่งเน้นศึกษาข้อมูลในกลุ่ม

ผู้ป่วยโรคลมชักที่เข้ารับการรักษาในศูนย์โรคลมชักครบวงจร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาด  
ไทย



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ภาวะการเสียชีวิตแบบกะทันหันโดยไม่ทราบสาเหตุในโรคลมชัก (Sudden unexpected death in epilepsy: SUDEP) คือ ภาวะการเสียชีวิตแบบกะทันหันที่ไม่ได้เกิดจากอุบัติเหตุ, การจมน้ำหรืออาการชักแบบต่อเนื่อง (Status epilepticus คือ ภาวะที่มีการชักต่อเนื่องมากกว่า 30 นาที) ในรายที่ได้รับการชันสูตรศพ จะต้องไม่พบสาเหตุของการเสียชีวิตทั้งในทางกายวิภาคและทางพิษวิทยา<sup>1</sup> ระยะเวลาที่เสียชีวิตมักจะเกิดภายใน 1 ชั่วโมง หลังจากเกิดอาการชัก โดยในขณะที่เสียชีวิตอาจมีหรือไม่มีผู้เห็นเหตุการณ์ พบว่าประมาณ 24-38% มีผู้เห็นเหตุการณ์ ในปัจจุบันคำนิยามของ SUDEP ยังไม่ชัดเจน ในปี ค.ศ. 1990 มีผู้เสนอคำนิยามของ SUDEP ปัจจุบันคำนิยามที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการทำวิจัยเรื่อง SUDEP ได้แก่ Annegers(4),1997 และNashef,1997

**ตารางที่ 1** แสดงถึงคำนิยามของ SUDEP ตีพิมพ์เมื่อปี ค.ศ. 1997 โดย Nashef

และคณะ

Sudden, unexpected, witnessed or unwitnessed, nontraumatic and nondrowning death in patients with epilepsy, with or without evidence for a seizure and excluding documented status epilepticus, in which postmortem examination does not reveal a toxicologic or anatomic cause of death

**ตารางที่ 2** แสดงถึงคำนิยามของ SUDEP ตีพิมพ์เมื่อปี ค.ศ. 1997 โดย Annegersและ

คณะ

#### Criteria for diagnosis of SUDEP

- The victim had epilepsy, defined as recurrent unprovoked seizures
- The victim died unexpectedly while in a reasonable state of health
- The death occurred “ suddenly” (in minutes), when known
- The death occurred during normal activities (e.g., in or around bed, at home, at work) and benign circumstances
- An obvious medical cause of death was not found

### Classification of SUDEP

Definite SUDEP: meets all criteria, with postmortem examination

Probable SUDEP: meets all criteria, but lacks postmortem data

Possible SUDEP: SUDEP cannot be ruled out, but there is insufficient evidence regarding the circumstances of the death and no postmortem report available

Unlikely/Not SUDEP: cause of death clearly established, or the circumstances make SUDEP highly improbable

ปัจจุบันได้แบ่งระดับการวินิจฉัยSUDEP ดังนี้

**Definite SUDEP** คือ ภาวะการเสียชีวิตแบบกะทันหันโดยไม่ทราบสาเหตุในโรคลมชัก อาจมีพยานหรือไม่มีพยานผู้เห็นเหตุการณ์ เป็นการตายที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากอุบัติเหตุหรือการจมน้ำ อาจมีหลักฐานหรือไม่มีหลักฐานของการชัก ไม่ใช่เกิดจากภาวะชักต่อเนื่องและผลการชันสูตรศพ (Postmortem examination) ต้องไม่มีสาเหตุมาจากสารพิษหรือตรวจพบสาเหตุความผิดปกติทางกายภายหลังจากการเสียชีวิต การศึกษาของNashef, L <sup>(5)</sup> และคณะ ในปี ค.ศ.2000 พบว่า SUDEP มักเกิดช่วงที่ผู้ป่วยนอนหลับคนเดียวและไม่มีผู้อยู่ในเหตุการณ์ การวินิจฉัยโดยมากจะเป็นจากลักษณะทางคลินิกที่สงสัยว่าจะมีอาการชักก่อนเสียชีวิต เช่น มีร่องรอยกัดลิ้น ปัสสาวะหรืออุจจาระราด หรือสิ่งของรอบตัวผู้ป่วยส่วนในรายที่มีผู้เห็นเหตุการณ์ จะพบว่าส่วนใหญ่ผู้ป่วยมีชักเกร็งกระตุกทั้งตัวและมีภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจก่อนที่จะเสียชีวิต และมักจะอยู่ในท่าที่ผู้ป่วยนอนคว่ำหน้า (6)

ในการวินิจฉัยภาวะ SUDEP การตรวจชันสูตรพลิกศพเป็นส่วนหนึ่งที่จะช่วยยืนยันการวินิจฉัยโดยผลการชันสูตร จะต้องไม่พบโรคทางกายหรือสารพิษที่สามารถอธิบายสาเหตุการเสียชีวิตได้ แต่อาจจะพบภาวะเลือดที่คั่งบริเวณปอด(7)หรือเนื้อสมองได้ หรือที่หัวใจ ในการศึกษา คศ.2003 โดย Thomas.M(8)และคณะพบว่าผู้ป่วยบางราย อาจจะมีการเปลี่ยนแปลงเซลล์ประสาท ที่บริเวณฮิปโปแคมปัส(Hippocampus) ซึ่งบ่งถึงว่าน่าจะมีอาการชักก่อนหน้านี้ แต่อย่างไรก็ตามปัจจุบัน ข้อมูลระหว่างและหลังจากที่ผู้ป่วยเสียชีวิตยังมีข้อจำกัด

**Probable SUDEP** คือ ภาวะที่เป็นตามข้อกำหนดของ Definite SUDEP แต่ไม่มีข้อมูลของการชันสูตรศพ

**Possible SUDEP** คือ ภาวะการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่สามารถตัดความเป็นไปได้เรื่อง SUDEP ออกไปได้ เนื่องจากอาจมีข้อมูลไม่เพียงพอในเรื่องของเหตุการณ์แวดล้อมขณะเกิดเสียชีวิตหรืออาจมีสาเหตุอื่นที่อาจจะเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอยู่ด้วย

**Not SUDEP** คือ ภาวะการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคลมชักที่มีข้อมูลสาเหตุของการเสียชีวิตที่ชัดเจน ที่ไม่ใช่ภาวะ SUDEP

เนื่องจากข้อจำกัดของข้อมูลหลังการเสียชีวิตของผู้ป่วย ทำให้ได้มีความพยายามในการปรับปรุงคำนิยามและการแบ่งประเภทของ SUDEP ในปี ค.ศ. 2012 Nashef และคณะ ได้เสนอคำนิยาม “Unified sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)(9)

**ตารางที่ 3** แสดงคำนิยามที่ปรับปรุงใหม่ของ SUDEP (Unified sudden unexpected death in epilepsy) ตีพิมพ์เมื่อปี ค.ศ. 2012 โดย Nashef และคณะ

Proposed unified sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) definition and classification
<p><u>1. Definite SUDEP</u></p> <p>Sudden, unexpected, witnessed or unwitnessed, nontraumatic and nondrowning death, occurring in benign circumstances, in an individual with epilepsy, with or without evidence for a seizure and excluding documented status epilepticus (seizure duration &gt; 30 min or seizures without recovery in between), in which postmortem examination does not reveal a cause of death.</p>
<p><u>2. Definite SUDEP Plus</u></p> <p>Satisfying the definition of Definite SUDEP, if a concomitant condition other than epilepsy is identified before or after death, if the death may have been due to the combined effect of both conditions, and if autopsy or direct observations/recordings of terminal event did not prove the concomitant condition to be the cause of death.</p>
<p><u>3. Probable SUDEP/Probable SUDEP Plus</u></p> <p>same as Definite SUDEP but without autopsy. The victim should have died unexpectedly while in a reasonable state of health, during normal activities, and in benign circumstances, without a known structural cause of death.</p>
<p><u>4. Possible SUDEP</u></p> <p>A competing cause of death is present.</p>
<p><u>5. Near-SUDEP/Near-SUDEP Plus</u></p>



**ตารางที่ 4 (ต่อ)** แสดงคำนิยามที่ปรับปรุงใหม่ของ SUDEP (Unified sudden unexpected death in epilepsy) ตีพิมพ์เมื่อปี ค.ศ. 2012 โดย Nashef และคณะ

A patient with epilepsy survives resuscitation for more than 1 h after a cardiorespiratory arrest that has no structural cause identified after investigation.

**6. Not SUDEP**

A clear cause of death is known

**7. Unclassified**

Incomplete information available; not possible to classify

โดยคำจำกัดความที่เพิ่มขึ้นคือ Definite SUDEP plus, Probable SUDEP plus, Near-SUDEP, Near-SUDEP plus, Unclassified

**Definite SUDEP plus** หรือ **Probable SUDEP plus** คือ ภาวะ Definite SUDEP หรือ Probable SUDEP ที่มีปัจจัยอื่นเกี่ยวข้อง โดยที่ไม่สามารถพิสูจน์ได้ชัดเจนว่าเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต กระทั่งเห็น ยกตัวอย่างเช่น การเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือ หัวใจขาดเลือดร่วมด้วย แต่ไม่มีหลักฐานจากการชันสูตรศพพบความผิดปกติที่กล้ามเนื้อหัวใจ **Near-SUDEP, Near-SUDEP plus** คือ ภาวะที่ผู้ป่วยที่ฟื้นจากภาวะหัวใจหยุดเต้นเป็นระยะเวลา มากกว่า 1 ชั่วโมงหลังจากได้รับการกู้ชีพและไม่พบสาเหตุของภาวะหัวใจหยุดเต้นหลังจากได้รับการตรวจวินิจฉัย

**Unclassified** คือ ภาวะที่ไม่สามารถจัดเข้าอยู่ในกลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง เนื่องจากไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน

จากข้อมูลข้างต้นของการปรับปรุงการแบ่งประเภทของ SUDEP มีประโยชน์ช่วยหาอุบัติการณ์ภาวะ SUDEP ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องต่อการเกิด SUDEP ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานแน่ชัดว่าปัจจัยใดมีความสัมพันธ์ต่อการเกิด SUDEP

### อุบัติการณ์ SUDEP

ปัจจุบันการค้นหาอุบัติการณ์การเกิด SUDEP ยังมีข้อจำกัดจากคำจำกัดความ และการเก็บข้อมูลหลังจากการเสียชีวิต โดยแต่ละงานวิจัยมีแหล่งข้อมูลแตกต่างกัน เช่น การเก็บข้อมูลจากไบโชนสูตรพลิกศพ, ข้อมูลการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคลมชักในโรงพยาบาลตติยภูมิ ที่มีคลินิกโรคลมชัก หรือจากโรงพยาบาลทั่วไป และเก็บข้อมูลจากสาเหตุการเสียชีวิตจากใบมรณะบัตร

ในปี ค.ศ. 2005 T. Tomson(10)และคณะ ได้รวบรวมการศึกษาที่หาอุบัติการณ์ SUDEP ในกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักทั่วไปและกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่ศูนย์โรคลมชัก โดยพบว่าทั้งสองกลุ่มมีอุบัติการณ์ที่ต่างกัน ในประชากรทั่วไปพบว่ามีอุบัติการณ์ 1-2 รายต่อ 1000 คนต่อปี และจะพบน้อยมากในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการชักแล้ว ส่วนในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในศูนย์โรคลมชัก มีอุบัติการณ์คิดเป็น 2-6 รายต่อ 1000 คนต่อปี ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดเพื่อรักษาโรคลมชักจะมีอุบัติการณ์การเกิด SUDEP มากที่สุด คิดเป็น 9 รายต่อ 1000 คนต่อปี

อุบัติการณ์จะเพิ่มในผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักมานาน และจะพบมากในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า ผู้ป่วยเด็ก แต่จะพบในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหาทางด้านพัฒนาการ เช่น ภาวะ Autism, Dravet syndrome หรือ Tuberous sclerosis complex หรือยังมีอาการชักอยู่เสมอที่ได้รับการรักษาอย่างเต็มที่แล้ว



**ตารางที่ 5** แสดงผลการรวบรวมการศึกษาเรื่องอุบัติการณ์ของ SUDEP โดย Tomson และคณะ ตีพิมพ์เมื่อ ค.ศ. 2005 นำมาจาก Epilepsia (รูปแบบแสดงถึงอุบัติการณ์ในกลุ่มประชากรทั่วไปและรูปล่างแสดงในกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับการรักษาที่ศูนย์โรคลมชัก)

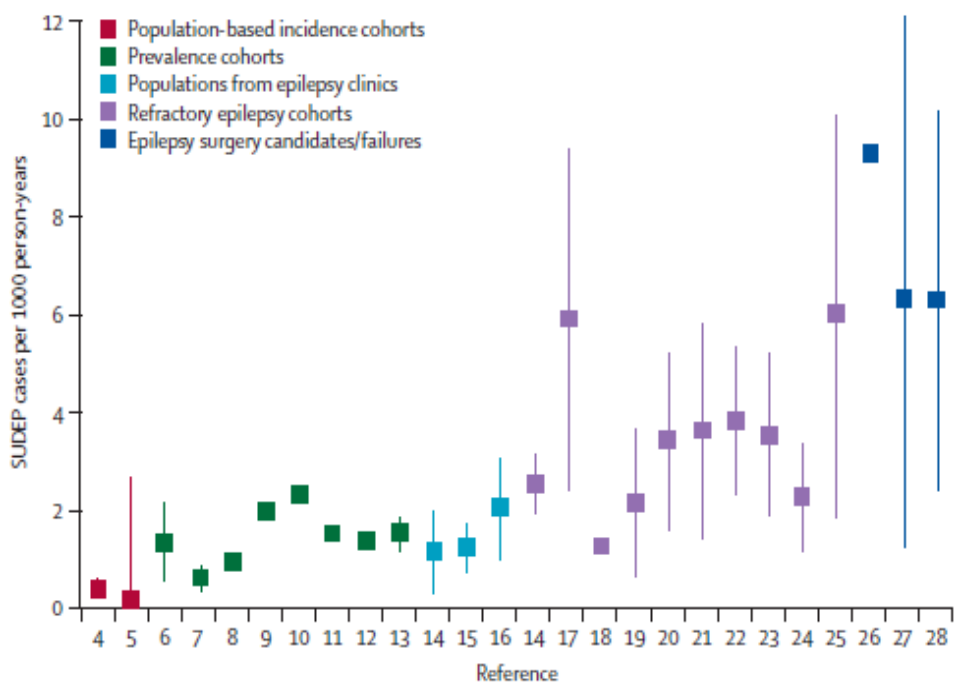
Reference	Population	Case ascertainment	Number of cases	SUDEP incidence (Per 1000 person-year)
Terrence และคณะ <sup>(11)</sup>	ประชากรในชุมชน	Retrospective review of autopsy record	37	0.9
Leestma และคณะ <sup>(12)</sup>	ประชากรในชุมชน	Retrospective review of medical examiner	66	0.5-1.9
Leestma และคณะ <sup>(12, 13)</sup>	ประชากรในชุมชน	Prospective, medical examiner	60	0.9-2.7
Jick และคณะ <sup>(14)</sup>	ผู้ป่วยโรคลมชัก ที่รักษาที่โรงพยาบาล ระดับปฐมภูมิ	Retrospective review of autopsy record and death certificates	11	1.3
Tennis และคณะ <sup>(15)</sup>	ผู้ป่วยโรคลมชัก ที่รักษาที่โรงพยาบาล ระดับปฐมภูมิ	Retrospective review of autopsy record and death certificates	39	1.4
Langan <sup>(16)</sup>	ประชากรในชุมชน	Retrospective review of autopsy record	15	1.5
Lahtoo และคณะ <sup>(17)</sup>	ประชากรในชุมชน	Prospective	1	0.13
Annegers และคณะ <sup>(18)</sup>	ประชากรในชุมชน	Retrospective review of all death in Rochester	13	1.35

Reference	Population	Case ascertainment	Number of cases	SUDEP incidence (Per 1000 person-year)
Ficker และคณะ <sup>(3)</sup>	ประชากรในชุมชน	Retrospective review of all death in Rochester	9	0.35
Nilsson และคณะ <sup>(19)</sup>	Case series based on hospital	Retrospective	62	1.5
Walczakและคณะ <sup>(20)</sup>	Three epilepsy centers	Prospective	20	1.2
Lip และ Brodie <sup>(21)</sup>	Epilepsy clinic	Retrospective	12	4.9
Timmings <sup>(22)</sup>	Epilepsy clinic	Retrospective (medical record and death certificates)	14	2
Klenerman และคณะ <sup>(23)</sup>	Epilepsy residential care	Retrospective	13	3.8
Nashef และคณะ <sup>(24)</sup>	Epilepsy and learning disabilities	Retrospective	14	3.4
Nashef และคณะ <sup>(25)</sup>	Tertiary referral center	Retrospective	11	5.9
Derby และคณะ <sup>(26)</sup>	Refractory epilepsy patient	Retrospective	15	2.2
Leestma <sup>(2)</sup>	Refractory epilepsy	Retrospective	24	3.5
Racoosin และคณะ <sup>(27)</sup>	Refractory epilepsy patient	Prospective	52	3.8

Reference	Population	Case ascertainment	Number of cases	SUDEP incidence (Per 1000 person-year)
Annerggers และคณะ <sup>(28)</sup>	Refractory epilepsy patient (Vagus nerve stimulation)	Retrospective	8	6
Dasheiff(29)	Referrals for epilepsy surgery	Prospective	7	9.3
Sperlingและคณะ <sup>(30)</sup>	Seizure recurrence after epilepsy surgery	Prospective	6	7.5
Hennessy และคณะ <sup>(31)</sup>	Temporal lobe epilepsy	Retrospective	6	2.2

ในปีคศ.2008 มีงานวิจัยที่รวบรวมข้อมูลอุบัติการณ์ SUDEP<sup>(32)</sup> ในประชากรที่แตกต่างกัน และในกลุ่มเด็ก โดยวิธีการค้นหาข้อมูลจากเวชระเบียน หรือผลการชันสูตรศพ หรือข้อมูลการใช้ยา พบว่าข้อมูลเป็นลักษณะเดียวกันกับการศึกษาที่ผ่านมา คือ อุบัติการณ์เพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักดื้อยา และต้องรักษาโดยการผ่าตัด ส่วนข้อมูลในเด็กพบว่าอุบัติการณ์ต่ำกว่าผู้ใหญ่ (0.2-0.4 รายต่อ 1000 คนต่อปี) ยกเว้นกรณีของเด็กที่ได้รับการวินิจฉัย ว่าเป็น Dravet syndrome หรือ severe myoclonic epilepsy in infancy

**รูปที่ 1** กราฟแสดงถึงอุบัติการณ์ (ราย ต่อประชากร 1000 คนต่อปี) การเกิด SUDEP แบ่งตามลักษณะของผู้ป่วย โดย Tomson<sup>(32)</sup> และคณะ ตีพิมพ์ ค.ศ. 2008 นำมาจาก Lancet Neurology แสดงถึงอุบัติการณ์ของภาวะ SUDEP ขึ้นอยู่กับลักษณะของกลุ่มประชากร โดยพบมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด

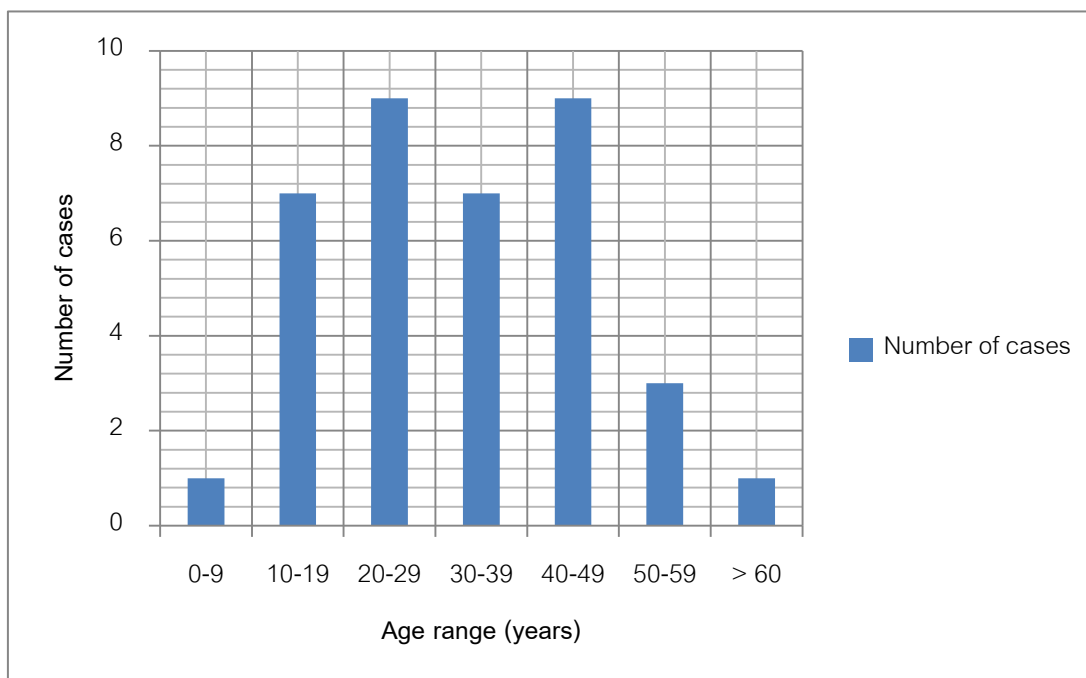


### ปัจจัยเสี่ยงและกลไกของการเกิด SUDEP

ตั้งแต่อดีตถึงปัจจุบัน มีการศึกษาเพื่อค้นหาปัจจัยเสี่ยงของ SUDEP อยู่จำนวนมาก ซึ่งมีหลากหลายวิธีการศึกษา และแบ่งกลุ่มประชากร แต่ก็ยังมีข้อมูลปัจจัยเสี่ยงจากหลายการศึกษาที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะ SUDEP ได้แก่ ความถี่ของการชัก โดยเฉพาะอาการชักเกร็งกระตุกทั้งตัว การใช้ยากันชักหลายชนิด(มากกว่า 3 ชนิด)และระยะเวลาที่เป็นโรคลมชัก

นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเสี่ยงที่คาดว่าจะเกี่ยวข้องกับ SUDEP ได้แก่ อายุและความบกพร่องของระดับสติปัญญา โดยที่อายุที่พบ SUDEP มากที่สุดคือในช่วงอายุ 20-40 ปี และผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของระดับสติปัญญา (IQ score <70) มีโอกาสเกิด SUDEP มากกว่า 23.7 เท่า

**รูปที่ 2** กราฟแสดงจำนวนผู้ป่วย SUDEP แบ่งตามอายุ จากผู้ป่วยทั้งหมด 37 รายที่รายงานในปี ค.ศ. 1975 โดย Terrence C. และคณะ (11)



ข้อมูลดังต่อไปนี้จะกล่าวถึงการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงการเกิดภาวะ SUDEP

Y. Langan(33)และคณะ ได้ศึกษาจากผู้ป่วยทั้งหมด 154 ราย โดยมีผู้ป่วย SUDEP และผู้ป่วยที่ไม่ได้เสียชีวิตเพื่อเปรียบเทียบกัน โดยคิดเป็นผู้ป่วย SUDEP ทั้งหมด 1 รายต่อผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม 4 ราย (Case-controlled match study) โดยศึกษาข้อมูลจากการสัมภาษณ์ ทบทวนเวชระเบียน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีการชักเกร็งกระตุกทั้งตัวในช่วง 3 เดือน มีโอกาสเกิดภาวะ SUDEP มากกว่า 13.8 เท่า (Odds ratio 13.8, 95% CI: 6.6 to 29.1)

Hesdorffer DC(34)และคณะ ได้รวบรวมข้อมูลเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิด SUDEP ในผู้ป่วย SUDEP 289 รายเทียบกับผู้ป่วยโรคลมชักทั้งหมด 958 ราย ที่ยังมีชีวิตอยู่ โดยข้อมูลปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง ได้แก่

- เพศ พบว่าเพศชายมีโอกาสเกิด ภาวะ SUDEP มากกว่าเพศหญิง 1.4 เท่า
- อายุที่เริ่มมีอาการชัก พบว่าผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการชักตั้งแต่อายุน้อยกว่า 16 ปี มีโอกาสเกิดภาวะ SUDEP มากกว่าอายุระหว่าง 16-60 ปี ถึง 1.7 เท่า

- ความถี่ของอาการชักเกร็งกระตุกทั้งตัว เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ และจะเพิ่มมากขึ้นเมื่อมีความถี่ของการชักมาก ความเสี่ยงของการเกิด SUDEP จะมากถึง 14.51 เท่า เมื่อมีอาการชักเกร็งกระตุกมากถึง 50 ครั้งต่อปี
- จำนวนยาที่ใช้ควบคุมอาการชักโดยในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยากันชักมากกว่า 1 ชนิดมีโอกาสเกิด SUDEP มากกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยากันชัก 1 ชนิด

ตารางที่ 6 ตารางแสดงถึงปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะ SUDEP <sup>(34, 35)</sup>

การศึกษา	รูปแบบการศึกษา	จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา	จำนวนกลุ่มควบคุม	ปัจจัยป้องกัน	ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่มี ความสำคัญทางสถิติ	ปัจจัยเสี่ยง
Hesdorffer DC(34) และ คณะ (2011)	Combined analysis	280	1,214	- รักษาโดยใช้ยากันชักชนิดเดียว - อายุเริ่มชัก > 16 ปี - ผู้หญิง	- ระดับยากันชัก - โรคทางจิตเวช - ปัญหาด้านการเรียน - เคยใช้ แอลกอฮอล์ - โรคทางระบบทางเดินหายใจ	- ระยะเวลาที่ชัก - เริ่มชักตอนอายุน้อย - เพศชาย - ความถี่ของชักเกร็งกระตุกทั้งตัวมากขึ้น Symptomatic epilepsy - การใช้ยาตามอติจันในการรักษา
Hitiris (36) และ คณะ (2007)	Retrospective case-control study	62	124	ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการชักมากกว่า 15	- ประวัติชักเกร็งกระตุก ในช่วง 3-6 เดือน	- การใช้ยากันชักหลายชนิด - อายุที่เริ่มชัคน้อยกว่า 15



การศึกษา	รูปแบบการศึกษา	จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา	จำนวนกลุ่มควบคุม	ปัจจัยป้องกัน	ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่มี	ปัจจัยเสี่ยง
Williams(37)และคณะ (2006)	Prospective case-control study	16	69		ความสำคัญทางสถิติ	- ระดับยา ระงับอาการ ชักที่เพิ่มขึ้น ในเส้นผม
Langan (33)และคณะ (2005)	Retrospective case control study	154	616	-การเฝ้า ระวังผู้ป่วย ช่วงนอน ตอน กลางคืน	-ระยะเวลา ที่เป็นโรค ลมชัก -ชนิดของ อาการชัก -มีประวัติ SUDEP ใน ครอบครัว -ใช้ยา antipsycho tic - Learning difficulty	- ความถี่ของ การชักแบบ GTC มากกว่า 10 ครั้งต่อ 3 เดือน -ใช้ยา carbamazep ine -ได้รับยา ระงับอาการ ชักมากกว่า 4 ชนิด

การศึกษา า	รูปแบบ การศึกษา	จำนวน ผู้เข้าร่วม การศึกษา า	จำนวน กลุ่ม ควบคุม ม	ปัจจัย ป้องกัน	ปัจจัยเสี่ยง ที่ไม่มี ความสำคัญ ทางสถิติ	ปัจจัยเสี่ยง
Beran(38) ) และ คณะ (2004)	Epilepsy clinic: Matched age,gender and epilepsy type	21	21	-	- ช้างที่ถนัด - ประวัติใช้ เครื่องตีม แอลกอฮอล์ - อาการชัก ที่แย่ง	- ประวัติการ ใช้ยากันชัก มากกว่า 1 ชนิด
Walczak <sup>(20)</sup> และ คณะ (2001)	Prospectiv e case- control study	20	80	-	- พบรอยโรค ในสมอง - ระดับยา กันชักใน เลือดต่ำ - Psychotro pic drugs	- ชักมากกว่า 50 ครั้งต่อ เดือน - ระยะเวลาที่ เป็นโรคลมชัก >30 หรือ < 15 ปี - คะแนนระดับ สติปัญญา น้อยกว่า 70 - ใช้ยากันชัก มากกว่า 2 ชนิด

การศึกษา า	รูปแบบ การศึกษา	จำนวน ผู้เข้าร่วม การศึกษา า	จำนวน กลุ่ม ควบคุม	ปัจจัย ป้องกัน	ปัจจัยเสี่ยง ที่ไม่มี ความสำคัญทางสถิติ	ปัจจัยเสี่ยง
Nilsson(39) และคณะ (2001)	Population-based prospective cohort study (Matched Age,AED, geneder)	57	171	-โรคหลอดเลือดสมอง	-โรคประจำตัว - ชนิดของโรคลมชัก -ระดับยากันชักที่เปลี่ยนแปลง	-ใช้ยากันชักมากกว่า 1 ชนิด -มีชักมากกว่า 2 ครั้งต่อปี -อายุที่เริ่มชัก (น้อยกว่า 15 ปี หรือมากกว่า 45 ปี -ระบบยา Carbamazepine ที่มากกว่า 40 ไมโครแกรม
McKee and Bodfish(40)และคณะ (2000)	Residential care - >Mental Retardation (Not matched)	11		-	-อายุ เพศ	- ความถี่ของอาการชักที่มากขึ้นในปีที่ผ่านมา - ใช้ยากันชัก

โดยสรุปปัจจัยเสี่ยงหลักของภาวะ SUDEP คือ ความผิดปกติของระบบหัวใจ การหยุดหายใจ การเกิดโรคลมชักตั้งแต่วัยเด็ก การดื้อยากันชักและการใช้ยาจำนวนมากเพื่อรักษาโรคลมชัก ลักษณะการชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัว กรรมพันธุ์

### กลไกการเกิดภาวะ SUDEP

ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดถึงกลไกการเกิดภาวะSUDEPแต่เชื่อว่าเกิดจากระบบทางเดินหายใจมากที่สุด หรือเกิดจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะมากที่สุด ซึ่งมีหลายการศึกษาพยายามหา กลไกการเกิดภาวะ SUDEP

ข้อมูลในปัจจุบัน กลไกการเกิดภาวะ SUDEP แบ่งได้ดังต่อไปนี้ คือ

1. ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ
2. ความผิดปกติของระบบหัวใจ
3. ภาวะการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมน
4. ความผิดปกติของการไหลเวียนโลหิต

### ภาวะชักและความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ

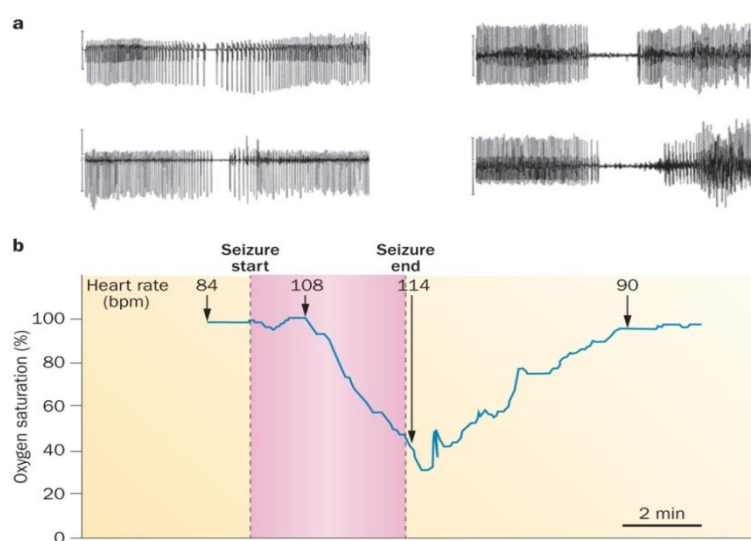
มีการรายงานภาวะขาดออกซิเจนขณะชักครั้งแรกเมื่อ คศ. 1899 โดย Hughlings Jackson ในมนุษย์และลิง โดยจะพบภาวะเขียวระหว่างที่มีอาการชัก(41) (“Turning blue”) หลังจากการศึกษานี้ยังพบอีกหลายการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะชัก และภาวะหยุดหายใจ หรือขาดออกซิเจน ภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) เอง ก็สามารถทำให้เกิดการเต้นหัวใจผิดปกติในขณะที่มีอาการชัก โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีโรคของไอออนแชนแนล (Channelopathy) ที่มีผลต่อการทำงานของหัวใจและสมอง เช่น Long-QT syndrome type2 อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจนของการเสียสมดุลของระบบประสาทอัตโนมัติ ผู้ป่วยที่มีการชักแบบเกร็งกระตุก ภายหลังจากเกิดอาการชักนั้นจะมีลักษณะคลื่นสมองแบบ suppression ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการทำงานของระบบซิมพาเทติกที่มากขึ้นและพาราซิมพาเทติกที่ลดลงและนอกจากนี้มีการคาดเดาว่าระบบประสาทอัตโนมัติที่แปรปรวนหลังอาการชักน่าจะมีผลต่อการเต้นหัวใจที่เร็วมากผิดปกติ ชนิด supraventricular และ ventricular arrhythmia นอกจากนี้ยังมีข้อมูลในสัตว์ทดลองพบว่าเกิดจากการยับยั้งวงจร pontomedullaryซึ่งทำให้เกิดภาวะหยุดหายใจ

Nashef (42)และคณะ พบว่าผู้ป่วย 10ราย จากทั้งหมด17 รายมีภาวะหยุดหายใจช่วงชัก และมี 6 ราย ที่ออกซิเจนในเลือดต่ำลงไปถึง 55-83%

Bateman(43) และคณะพบว่าภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) พบได้บ่อยหลังชัก แม้จะไม่ชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัว โดยระดับออกซิเจนต่ำกว่า 90% อยู่ 33.2% ของอาการชักและ ต่ำกว่า 70% อยู่ 3.6% และยังพบว่า สาเหตุของภาวะขาดออกซิเจน ส่วนใหญ่เกิดจากภาวะหยุดหายใจจากระบบประสาทส่วนกลาง (Central apnea) ถึง 50%

**รูปที่ 3** แสดงภาวะหัวใจหยุดเต้นระหว่างชัก (ภาพบน) และภาวะขาดออกซิเจนช่วงชัก นำมาจาก

Nature review ปี ค.ศ 2014<sup>(44)</sup>



การที่มีภาวะหายใจช้าระหว่างชัก (Peri-ictal hypoventilation) มีผลต่อการเต้นของหัวใจ โดยถ้าระดับออกซิเจนลดต่ำกว่า 90% จะมีผลต่อ QT interval ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงต่อหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะของหัวใจ<sup>(45)</sup>

#### ความผิดปกติของระบบหัวใจ

ความผิดปกติของการเต้นของหัวใจขณะที่มีอาการชักซึ่งยังมีการถกเถียงกันอยู่ ถึงการเกิดขึ้นของภาวะการเต้นผิดจังหวะของหัวใจขณะที่มีอาการชัก (Ictal cardiac arrhythmia) และการแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ (Heart rate variability, HRV) ที่ลดลงในช่วงที่หลับกลางคืน

ในปี ค.ศ. 1906 Russell<sup>(46)</sup> ได้ทำการศึกษาและพบว่าหัวใจหยุดเต้นช่วงที่เกิดอาการชัก การศึกษาช่วงหลังพบว่ามีความผิดปกติได้หลายอย่างเช่น Prolonged QT interval, หัวใจเต้นผิดจังหวะแบบช้า หรือเร็ว โดยส่วนใหญ่พบหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบเร็ว 76% (Ictal tachycardia), แบบช้า (Ictal bradycardia) พบได้น้อยกว่าประมาณ 2% และหัวใจหยุดเต้น (Ictal asystole) 0.5%<sup>(47)</sup> โดยพบว่าอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 150 ครั้งต่อนาที พบได้ถึง 12-48% ของอาการ

ชัก และ 13-16% ของผู้ป่วย(48, 49) ผู้ป่วยโรคลมชักบางชนิดมีการเต้นหัวใจเร็วมากขึ้นในขณะนอนหลับ (nocturnal seizure) กลไกที่สำคัญคือ ภาวะการเต้นผิดปกติของหัวใจผ่านทางระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system, ANS) ) พบว่าในผู้ที่เกิด SUDEP นั้น จะมีการเสียสมดุลของระบบประสาทอัตโนมัติพาราซิมพาเทติก(Parasympathetic) และซิมพาเทติก (Sympathetic) จากการทดลองพบว่าเมื่อมีการทำงานของระบบพาราซิมพาเทติกที่มากเกินไปปกติจะส่งผลให้ปริมาณเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจมีปริมาณลดลงและมีระดับค่าความดันโลหิตลดต่ำลง อีกทั้งจะกระตุ้นให้มีสารคัดหลั่งในระบบทางเดินหายใจเพิ่มมากขึ้นซึ่งจะทำให้เกิดภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจจนเกิดการหยุดการหายใจได้นอกจากนี้ยังพบว่ามีการลดลงของระบบประสาท sympathetic ที่กล้ามเนื้อหัวใจของผู้ป่วย SUDEP โดยอาศัยข้อมูลจากการตรวจทางรังสี <sup>123</sup>I-metiodobenzylguanidine (MIBG)<sup>(50)</sup>

Ictal bradycardia เชื่อว่าเป็นผลจากการทำงานระบบประสาทอัตโนมัติพาราซิมพาเทติก (Parasympathetic) เพิ่มขึ้นหรือซิมพาเทติก (Sympathetic) ลดลง จากการที่คลื่นไฟฟ้าผ่านบริเวณเครือข่ายระบบประสาทอัตโนมัติ(51) ส่วนอีกกลไกที่เสนอโดย Nashef(42)และคณะ เชื่อว่าเกิดตามหลังภาวะการหยุดหายใจ

Rocamora(52)และคณะ พบว่าภาวะหัวใจหยุดเต้นขณะชัก (ictal asystole) พบได้น้อยมากโดยพบในผู้ป่วย 5 ราย จากผู้ป่วยที่มีอาการชักทั้งหมด 1,244 ราย และผลการศึกษาแบบย้อนหลังโดย Schuele<sup>(53)</sup> และคณะ ทำการศึกษาข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการติดตามคลื่นไฟฟ้าสมอง (Video-electrographic monitoring) ข้อมูลของ ictal asystole พบได้น้อยมากเช่นกัน (0.27% ของผู้ป่วยที่เข้ารับการติดตามคลื่นไฟฟ้าสมอง)

การแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ เป็นผลมาจากการควบคุมของระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system, ANS) ที่ไซโนเอเทรียลโนด(Sinoatrial node) โดยผู้ป่วยโรคลมชักโดยเฉพาะในกลุ่มโรคลมชักที่มีจุดกำเนิดเฉพาะส่วนที่บริเวณเทมพอรอล (Temporal lobe epilepsy) จะมี heart rate variability ลดลง โดยจะลดลงมากที่สุดในช่วงกลางคืน ซึ่งจะสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตอย่างกะทันหัน (Sudden cardiac death)

#### ภาวะการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมน

ในขณะที่มีอาการชัก จะเกิดการหลั่งของฮอร์โมน<sup>(54)</sup> Prolactin, Vassopressin, adrenocorticotrophin, cortisol, oxytocin และ Adrenaline นอกจากนั้นยังมีการเปลี่ยนแปลงของระดับเกลือแร่ และภาวะความเป็นกรดและด่างในเลือด<sup>(55)</sup> โดยข้อมูลจากการทดลองในสัตว์พบว่า ในช่วงที่มีอาการชักเกร็งกระตุกทั้งตัว ระดับโปแตสเซียม (Potassium) ในเลือดจะเพิ่มสูงขึ้น

4 เท่า และจะมีความเป็นกรดในเลือดเพิ่มขึ้น โดยผลจากการเปลี่ยนแปลงทั้งระดับ Potassium และความเป็นกรดในเลือด อาจจะมีผลต่อการเกิดภาวะ ictal bradycardia หรือ ictal tachycardia

#### ความผิดปกติของการไหลเวียนโลหิต

ในผู้ป่วยโรคลมชักมีความสามารถในการรักษาระดับความดันในร่างกายน้อยลง (Interictal baroreflex insensitivity) ข้อมูลทั้งในคน<sup>(56)</sup> และสัตว์ทดลอง<sup>(57)</sup> พบว่าภาวะดังกล่าวและนำไปสู่ภาวะความดันโลหิตต่ำขณะชัก (Peri-ictal hypotension) และภาวะความดันโลหิตที่ไปเลี้ยงสมองลดลง (Cerebral blood flow) จากข้อมูลการทดลองในสัตว์<sup>(58)</sup> พบว่าภาวะชักทำให้มีการลดลงของ cerebral blood flow และตรวจพบ “Flat EEG” (Postictal generalized EEG suppression: PGES) และการศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักพบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะ PGES มีความเสี่ยงต่อการเกิด SUDEP เพิ่มขึ้น 1.7 %<sup>(59)</sup> แต่อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถสรุปได้ว่า PGES เป็นสาเหตุของการเกิด SUDEP

#### การเกิดโรคลมชักตั้งแต่วัยเด็ก

ระยะเวลาที่เป็นโรคลมชักอาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของการเกิด SUDEP โดยผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักมานานนั้นมีโอกาสที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งด้านสรีรวิทยาและกายวิภาคของระบบประสาทอัตโนมัติ ซึ่งส่งผลให้เพิ่มโอกาสที่จะเกิดการเต้นผิดปกติของหัวใจได้ แม้ว่าผู้ป่วยโรคลมชักจะมีคลื่นสมองที่ปกติในช่วงที่ไม่มีอาการชัก อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยโรคลมชักนั้นจะมีการเต้นของหัวใจที่เร็วกว่าและมีช่วงเวลา QT ที่ยาวกว่าคนทั่วไป โดยการเกิดช่วง QT ที่ยาวนานจะสัมพันธ์กับระยะเวลาของการเป็นโรคลมชักและการเป็นโรคลมชักเมื่ออายุยังน้อยแต่ไม่สัมพันธ์กับอายุของผู้ป่วยและจำนวนครั้งของการชัก

#### การใช้ยากันชัก

ผลต่อการเกิด SUDEP ของยากันชักอาจเป็นผลโดยตรงจากชนิดของยาและ/หรือการใช้ยาหลายตัวร่วมกัน และ/หรือการดื้อยากันชัก ยากันชักบางชนิดเช่น คาร์บามาซีปีน (Carbamazepine) และ ฟีนโทอิน (Phenytoin) มีผลต่อการเปิดของช่องโซเดียมอาจทำให้เกิดการส่งกระแสไฟฟ้า หัวใจช้าลง นอกจากนี้ยา Carbamazepine , รูฟิโนไมด์ (Rufinamide), และพริมิโดน (Primidone) มีผลทำให้ต่อการเกิดยาวขึ้นของช่วง QT ซึ่งก่อให้เกิดการเต้นผิดปกติของหัวใจง่ายขึ้นมีรายงานว่าเกิด SUDEP ในผู้ป่วยที่ได้รับยาลาโมทิจีน (Lamotrigine) ซึ่งปิดกั้นช่องโปตัสเซียมซึ่งทำให้เกิดช่วง QT ยาวขึ้นและก่อให้เกิดการเต้นผิดปกติของหัวใจ ยากันชักบางตัวที่มีผลทำให้จำนวนเม็ดเลือดแดงลดลงซึ่งอาจทำให้การนำออกซิเจนไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ลดลง การใช้

ยาหลายชนิดในการควบคุมการชักบ่งบอกถึงการคุมชักที่ไม่ได้ผลและเพิ่มโอกาสของการเกิดการดี้อยา ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเกิด SUDEP มากขึ้น ส่วนเรื่องของระดับยากันชักนั้นยังไม่มีข้อสรุป เนื่องจากข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านมา มีความไม่สอดคล้องกันโดยที่บางการศึกษาที่ทำการเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยโรคลมชักที่เสียชีวิตจาก SUDEP กับผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากสาเหตุอื่น พบว่าการเสียชีวิตจาก SUDEP ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับยากันชักที่ไม่ได้ค่าเป้าหมาย (targeted therapeutic range) ในขณะที่บางการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เกิด SUDEP มีระดับยากันชักที่ต่ำกว่าค่าเป้าหมายการศึกษาในปี ค.ศ.2001 โดย Nilsson และคณะ ศึกษาข้อมูลระดับยาอื่นหลังในกลุ่มผู้ป่วย SUDEP และผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่เกิดภาวะ SUDEP ซึ่งใช้เป็นกลุ่มควบคุม โดยทำการศึกษาในช่วงระยะเวลา 2 ปี พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีระดับยาต่ำกว่าหรือเกินกว่าเกณฑ์ที่กำหนด มีแนวโน้มเกิด SUDEP มากกว่า 9.9 เท่า

#### พันธุกรรม

บางการศึกษาพบว่า SUDEP มีส่วนเกี่ยวข้องกับผู้ป่วยที่มีโรคทางพันธุกรรมของไอออนแชนแนล (channelopathy) เช่นโปตัสเซียม ไชเดียม และ hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) cation โดยพบความผิดปกติของยีน KCNQ1, KCNH2 และ KCNE2 ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโปตัสเซียมแชนแนล SCN5A และ SCN5A ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไฮเดียมแชนแนล และ HCN1, HCN2, HCN3 และ HCN4 ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ HCN channels โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของแชนแนลนั้นๆ จะมีโอกาสเกิดความผิดปกติทั้งการเต้นของหัวใจและการทำงานของสมอง

**การป้องกันการเกิด SUDEP** ยังเป็นที่ทราบแน่ชัดถึงกลวิธีในการป้องกันการเกิดการตายเฉียบพลัน แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาพอจะสรุปเป็นแนวปฏิบัติดังนี้



ตารางที่ 7 แสดงแนวทางการปฏิบัติและข้อแนะนำสำหรับผู้ป่วย เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ

SUDEP

ปัจจัยเสี่ยง	แนวการปฏิบัติ	ข้อแนะนำ
การชักแบบ เกร็งกระตุก	<p>-ให้ผู้ป่วยปฏิบัติอย่างเคร่งครัดในการ รับประทานยากันชัก</p> <p>-ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมที่เพิ่มความเสี่ยงต่อ การเกิดอาการชักโดยให้รับประทานยา สม่ำเสมอ นอนให้เพียงพอ ลดการบริโภคสุรา</p> <p>-ปรับขนาดยากันชักให้ได้ระดับและปริมาณที่ เหมาะสม</p> <p>-พิจารณาการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด หรือการ บำบัดทางอาหารเมื่ออาการชักไม่สามารถ ควบคุมได้ด้วยยากันชัก</p>	
อาการชัก เป็น ระยะ เวลานาน และบ่อย	พิจารณาในในกลุ่ม Benzodiazepine	
ระดับยากัน ชัก แปรปรวน หรือต่ำกว่า ค่าที่กำหนด	ให้ข้อมูลผู้ป่วยเกี่ยวกับปฏิกริยาของยาอื่น ๆ ที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับยากันชัก	สอนผู้ป่วยเรื่องการปฏิบัติตัว เมื่อลืมรับประทานยา หรือ เมื่อเกิดอาการที่ทำให้ ประมาณระดับยาลดลง
การชักใน เวลา กลางคืน	สังเกตอาการที่บ่งชี้ว่าน่าจะมีอาการชักตอน กลางคืน เช่น บัสสาวะรดที่นอนกัด้ลื่น ปวด ศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ อ่อนเพลียไม่ทราบ สาเหตุ สับสนเมื่อตื่น ในกรณีนี้ที่ทราบว่าผู้ป่วย มีอาการชักช่วงกลางคืน ควรพิจารณาเพิ่ม ขนาดยาตอนเย็นหรือก่อนนอน	

ปัจจัยเสี่ยง	แนวการปฏิบัติ	ข้อเสนอแนะ
ผู้ป่วยที่นอนคนเดียว และทราบว่า มีประวัติชัก ในเวลา กลางคืน	ควรเน้นย้ำเรื่องการรับประทานยาตอนเย็น หรือก่อนนอน	จัดหาอุปกรณ์ที่สามารถส่งสัญญาณหรือเฝ้าติดตามอาการชักของผู้ป่วยที่เกิดขึ้น ช่วงหลับ อย่างไรก็ตามในบางครั้ง ทำได้ยากเพราะยังไม่มียุปกรณ์ที่มีความไวเพียงพอ
อาการชักที่ไม่สามารถควบคุมได้	ควรเน้นย้ำเรื่องการรับประทานยาอย่างเคร่งครัดและปรับเปลี่ยนพฤติกรรมประจำวันในชีวิต	ควรงดเว้นยาที่อาจมีปฏิริยาต่อยากันชักและลดระดับของยากันชัก
ผู้ป่วยที่มีปัญหาทางสติปัญญา หรือต้องมีผู้ดูแล	สอนผู้ดูแลเรื่องแนวการดูแลผู้ป่วยที่ถูกต้อง โดยเฉพาะเรื่องการรับประทานยา	
ท่านอนหงาย	ควรให้ผู้ป่วยนอนในท่านอนตะแคง	
การเต้นของหัวใจที่ผิดปกติ	ควรใช้เครื่องเฝ้าติดตามการเต้นของหัวใจในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด SUDEP และในรายที่พบความผิดปกติของการเต้นของหัวใจ อาจพิจารณาใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ	

### บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1. รูปแบบการวิจัย

เนื่องจากการศึกษาเป็นการหาอุบัติการณ์การเกิด SUDEP และไม่มีทำให้ intervention แก่ผู้ป่วยดังนั้นรูปแบบการศึกษาในครั้งนี้จึงจัดเป็นการศึกษาเชิงพรรณนา (Descriptive study) เพื่อตอบคำถามงานวิจัยหลัก

#### 3.2. ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

เนื่องจากข้อมูลที่ใช้ในการวิจัยได้มาจากทั้งหมด 2 แหล่งข้อมูล ได้แก่ การทบทวนประวัติย้อนหลังจากเวชระเบียน ซึ่งจะทำการขออนุญาตจากทางผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และข้อมูลในส่วนที่สอง จากญาติผู้ที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยโรคลมชักที่เสียชีวิต โดยข้อมูลในส่วนที่สอง จะทำการเก็บเฉพาะผู้ป่วยโรคลมชักที่เสียชีวิตเท่านั้น ด้วยเหตุดังกล่าวผู้ทำการวิจัยจึงได้แบ่งกฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา และออกจากการศึกษา เป็นสองส่วนดังต่อไปนี้

##### ประชากร (Population) และกลุ่มตัวอย่าง (Sample)

##### กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria) ในส่วนของผู้ป่วยโรคลมชักที่เสียชีวิต

1. เป็นผู้ป่วยที่เคยเข้ารับการรักษาโรคลมชักที่ศูนย์โรคลมชักโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. อายุขัยของผู้ป่วยมากกว่า 15 ปี
3. ผู้ป่วยที่เสียชีวิตโดยไม่มีสาเหตุการเสียชีวิตที่ชัดเจน เช่น ภาวะเจ็บป่วยทางกาย อุบัติเหตุจากการชัก หรือการได้รับสารพิษ
4. ในกรณีที่เสียชีวิตภายนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้เสียชีวิตต้องมีมรณะบัตรที่บ่งถึงสาเหตุการเสียชีวิต หรือสามารถติดตามข้อมูลสาเหตุการเสียชีวิตได้จากเวชระเบียนของโรงพยาบาลที่ผู้ป่วยเสียชีวิต

##### กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากศึกษา (Exclusion criteria) ในส่วนของผู้ป่วยโรคลมชักที่เสียชีวิต

1. ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเกี่ยวข้องกับโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะโดยเคยมีหลักฐานการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจแล้วพบว่าเข้าได้กับ Brugada syndrome จาก criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report<sup>(60)</sup>
2. ผู้ป่วยที่มีประวัติเคยใช้สารเสพติดหรืออยู่ในช่วงที่ใช้สารเสพติด

3. ผู้ป่วยที่มีอาการชักต่อเนื่องนานเกิน 30 นาที หรือมีอาการชักหลายครั้งโดยระหว่างการชักจะต้องไม่ฟื้นสติเป็นปกติก่อนการเสียชีวิต

4. ผู้ป่วยที่มีหลักฐานหรือสภาพแวดล้อมที่เชื่อได้ว่า การเสียชีวิตเกิดจากการจมน้ำ หรือเกิดจากอุบัติเหตุที่เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต

#### กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria) ในส่วนของผู้ให้ข้อมูล

1. ผู้ให้ข้อมูลต้องเป็นญาติสนิทหรือผู้ใกล้ชิดกับผู้ป่วยโรคลมชักที่เสียชีวิต ที่อยู่ในเหตุการณ์ที่ผู้ป่วยเสียชีวิตและสามารถให้ข้อมูลการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้

#### กฎเกณฑ์การคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria) ในส่วนของผู้ให้ข้อมูล

1. ผู้ให้ข้อมูลที่มีความบกพร่องทางสติปัญญา
2. ผู้ให้ข้อมูลที่ไม่ยินยอมในการให้ข้อมูล

#### เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques)

Target population คือ ผู้ป่วยโรคลมชักที่เข้ารับการรักษาในศูนย์โรคลมชักตติยภูมิ ในประเทศไทย

Sample population คือ ผู้ป่วยโรคลมชักที่เข้ารับการรักษาในศูนย์โรคลมชักตติยภูมิ ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

#### 3.3 ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการวิจัยที่ไม่เคยทำในประเทศไทย จึงเก็บข้อมูลทั้งหมดในฐานข้อมูลของผู้ป่วยโรคลมชัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

#### 3.4 การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

เก็บข้อมูลและวัดผลโดยใช้แบบบันทึกข้อมูล แบบสอบถาม และถามข้อมูลการเสียชีวิตจากญาติหรือผู้ที่อยู่ในเหตุการณ์ แพ้มประวัติผู้ป่วยกรณีเสียชีวิตภายนอกโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ติดตามข้อมูลการเสียชีวิตจากมรณะบัตรที่บ่งถึงสาเหตุการเสียชีวิต หรือจากเวชระเบียนของโรงพยาบาลที่ผู้ป่วยเสียชีวิต

โดยมีกระบวนการสอบถามและให้คำปรึกษาและตอบข้อสงสัยแก่ญาติอาสาสมัครโดยแพทย์และ/หรือนักจิตวิทยาโดยแบบสอบถามได้พิจารณาให้ไม่มีข้อความที่ส่งผลกระทบทางจิตใจ

แก่ญาติผู้เสียชีวิต รวมทั้งผู้ป่วยเคยได้เข้ามาติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ส่งผลให้ การสอบถามข้อมูลมีผลต่อสภาพจิตใจของญาติผู้เสียชีวิตน้อยที่สุด

ในกรณีที่ผู้ป่วยเพิ่งเสียชีวิตภายในระยะเวลา 1 ปี ทางผู้วิจัยได้มีการจัดตั้งทีมดูแลจากสห สาขาวิชา ได้แก่ การพยาบาล นักจิตวิทยา และนักสังคมสงเคราะห์ เพื่อเป็นการเยียวยาผู้สูญเสีย การเก็บข้อมูลในส่วนเวชระเบียนได้อยู่ในระหว่างขั้นตอนการดำเนินงานเพื่อขออนุมัติจาก ผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อขออนุญาตใช้ข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก

### ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

#### 3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

เก็บข้อมูลจากศูนย์โรคลมชักตติยภูมิ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์โดยตรวจสอบผู้ป่วยที่ขาด การรักษาติดตาม

ผู้เก็บข้อมูล ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย

ผู้วิเคราะห์ข้อมูล คือ ผู้ดำเนินงานวิจัย และอาจารย์ที่ปรึกษางานวิจัย

ข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยที่ขาดการติดตามการรักษาที่ได้จากคลินิกโรคลมชัก จะนำมา ตรวจสอบกับกระทรวงมหาดไทยต่อไป เพื่อให้ทราบสถานะปัจจุบันของผู้ป่วย และในกรณีที่ เสียชีวิต แพทย์ได้ลงสาเหตุการเสียชีวิตว่ามาจากสาเหตุใด

1. ข้อมูลทางระบาดวิทยา ได้แก่ อายุ เพศเชื้อชาติ และโรคประจำตัว
2. ข้อมูลเกี่ยวกับโรคลมชัก

อาการและอาการแสดง

ชนิดของการชัก ระยะเวลาที่เริ่มชัก ความถี่ของการชัก

การรักษา : ยากันชักที่ผู้ป่วยเคยได้รับ ผลข้างเคียงจากการใช้ยากันชัก

: ข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะของคลื่นไฟฟ้าสมองที่ตรวจพบ ให้จำแนกลักษณะที่ ตรวจพบทางคลื่นไฟฟ้าตาม American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critically EEG terminologyที่กำหนดขึ้นในปี ค.ศ. 2012 สำหรับการวินิจฉัยคลื่นชัก (electrographic seizure) ผู้วิจัยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของ Hirsch(61) และคณะ ที่กำหนดขึ้น ในปี ค.ศ. 2007

: เคยได้รับการผ่าตัดโรคลมชัก

: เทคนิคการตรวจภาพวินิจฉัยทางระบบประสาท และข้อมูลลักษณะที่ตรวจพบ

3. ชี(61)อมูลโรคประจำตัวอื่น

โรคปอด โรคภูมิแพ้ โรคปอดเรื้อรัง ภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับ

โรคหัวใจ โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (เช่น Atrial fibrillation, Prolonged QT interval)

โรคหัวใจขาดเลือด (Coronary heart disease)

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ข้อมูลจากทางกระทรวงมหาดไทย ว่าเสียชีวิตจากโรคลมชัก ผู้วิจัยจะทำการติดต่อญาติหรือผู้ที่อยู่ในเหตุการณ์ การเสียชีวิตของผู้ป่วย ตามขั้นตอนดังต่อไปนี้

1. ผู้วิจัยจะติดต่อกับญาติผู้ใกล้ชิดหรือผู้ที่เห็นเหตุการณ์ระหว่างที่ผู้ป่วยเสียชีวิต อธิบายความเป็นมาของงานวิจัย, วัตถุประสงค์ของงานวิจัย, วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย, การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร และขั้นตอนการวิจัย
2. ผู้วิจัยขอความยินยอมจากญาติที่ใกล้ชิดผู้ป่วย เพื่อให้ข้อมูลในการทำงานวิจัย
3. สอบถามข้อมูลทั้งหมดจากญาติผู้ใกล้ชิดผู้ป่วย โดยใช้แบบบันทึกข้อมูล ที่ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการงานวิจัยแล้ว
4. หลังจากได้ข้อมูลพื้นฐาน และสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมดแล้ว จะนำข้อมูลมาเพื่อจำแนกว่าผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มใด ดังนี้ Definite SUDEP , Possible SUDLE, Probable SUDEP หรือ Not SUDEP
5. ผู้วิจัยและอาจารย์ที่ปรึกษา แยกประเภทผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโรคลมชัก Definite SUDEP , Possible SUDLE, Probable SUDEP หรือ Not SUDEP โดยอ้างอิงจาก Proposed unified sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) definition and classification
6. ทำการวิเคราะห์ข้อมูล

### 3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล(Data analysis)

สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อตอบคำถามงานวิจัยหลัก ผู้วิจัยได้คำนวณค่า Cumulative incidence rate ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ SUDEP (ต่อผู้ป่วยโรคลมชัก 1000 ราย)

สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อตอบคำถามงานวิจัยรอง ผู้วิจัยใช้โปรแกรม SPSS version 15.0 ด้วยสถิติ ดังนี้

สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน และร้อยละสำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม ค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสำหรับข้อมูลต่อเนื่องที่มีการแจกแจงปกติ และค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุด และค่าสูงสุดสำหรับข้อมูลต่อเนื่องที่ไม่มีการแจกแจงปกติ

สถิติอนุมาน ได้แก่ การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยกับการเกิดภาวะ SUDEP วิเคราะห์หาความสัมพันธ์เบื้องต้น (Univariate analysis) ด้วยสถิติ Log-rank test และนำเสนอ

ด้วยกราฟ Kaplan-Meier Curve หากพบว่าปัจจัยมีความสัมพันธ์เบื้องต้น ( $p\text{-value} < 0.25$ ) จะนำปัจจัยดังกล่าวไปวิเคราะห์ในขั้นตอน multivariate analysis ด้วยสถิติ Cox-regression analysis พร้อมทั้งนำเสนอค่า Hazard ratio (HR) และ 95% confidence interval โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.05



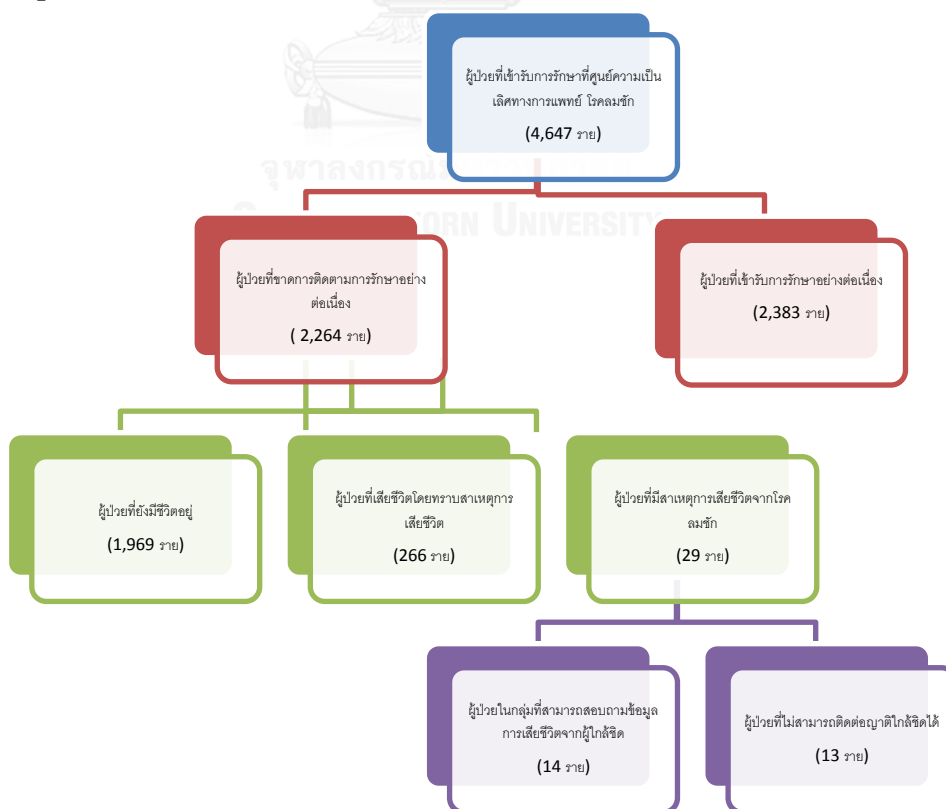
## บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

#### ประชากรที่นำมาศึกษา

ประชากรทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาโรคลมชักที่ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคลมชัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ พ.ศ. 2537 ถึง พ.ศ. 2558 มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาถึงปัจจุบันทั้งหมด 4,647 ราย มีผู้ป่วยที่ยังเข้ารับการรักษาอย่างต่อเนื่องที่ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคลมชักอยู่ทั้งหมด 2,383 ราย และขาดการติดตามการรักษาทั้งหมดที่สามารถหาข้อมูลจากฐานข้อมูลกระทรวงมหาดไทยได้ทั้งหมด 2,264 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 21 รายที่ทราบว่าเป็นเสียชีวิต จากการที่ญาติมาแจ้งทางศูนย์โรคลมชักโดยตรง และจากการตรวจสอบรายชื่อผู้ป่วยและเลขประจำตัวประชาชนของผู้ป่วยที่ขาดการติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง โดยกระทรวงมหาดไทย พบว่ามีผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่ทั้งหมด 1,969 ราย, เสียชีวิตที่ทราบสาเหตุชัดเจนทั้งหมด 266 ราย, เสียชีวิตที่ระบุว่าเป็นจากโรคลมชักทั้งหมด 29 ราย

#### รูปที่ 4 ข้อมูลผู้ป่วยที่ไม่ได้มาติดตามการรักษาตามฐานข้อมูลกระทรวงมหาดไทย



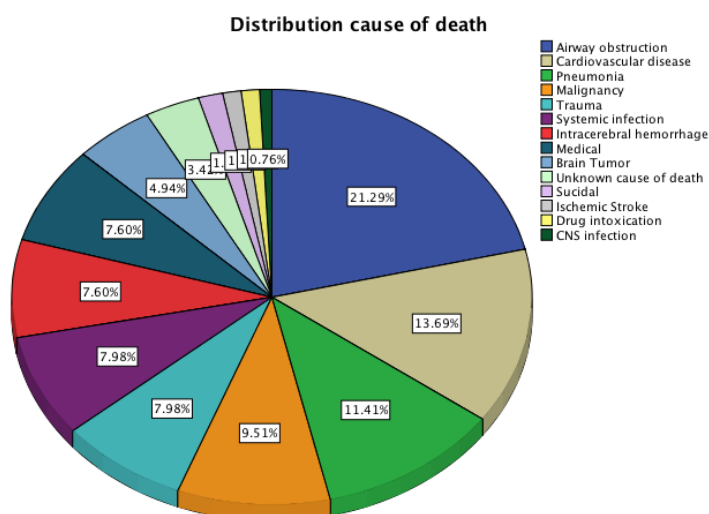


- การวิจัยได้เก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคลมชักที่คาดว่าจะเป็นผู้ป่วยในกลุ่ม SUDEP ตามฐานข้อมูลกระทรวงมหาดไทย มีผู้ป่วยจำนวน 29 รายที่ระบุสาเหตุการเสียชีวิตว่าเกิดจากโรคลมชัก ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยจำนวน 13 ราย ที่มีข้อมูลในฐานข้อมูลและสามารถติดต่อญาติผู้ใกล้ชิดได้ และ 14 รายที่ไม่สามารถติดต่อสอบถามข้อมูลการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ ผู้ป่วยทั้งหมด 8 รายไม่อยู่ในเกณฑ์เข้าร่วมการศึกษา (ผู้ป่วยจำนวน 2 ราย อายุต่ำกว่า 15 ปีและ 6 ราย มีสาเหตุการเสียชีวิตที่ชัดเจน) ผู้ป่วยทั้งหมด 21 รายจึงได้เข้าร่วมการศึกษา และแบ่งประเภทของ SUDEP โดยข้อมูลทั้งหมดที่ใช้ในการแบ่งประเภท ได้มาจากการสอบถามญาติผู้ใกล้ชิดผู้ป่วย
- ข้อมูลทั้งหมดจะได้รวบรวมเพื่อมาจำแนกผู้ป่วย เป็น 4 กลุ่มดังต่อไปนี้ Definite SUDEP, Possible SUDEP, Probable SUDEP และ Not SUDEP โดยอาศัยตามเกณฑ์ Proposed unified sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) definition and classification
- ขั้นตอนการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัยได้แสดงดังรูปภาพที่ 5

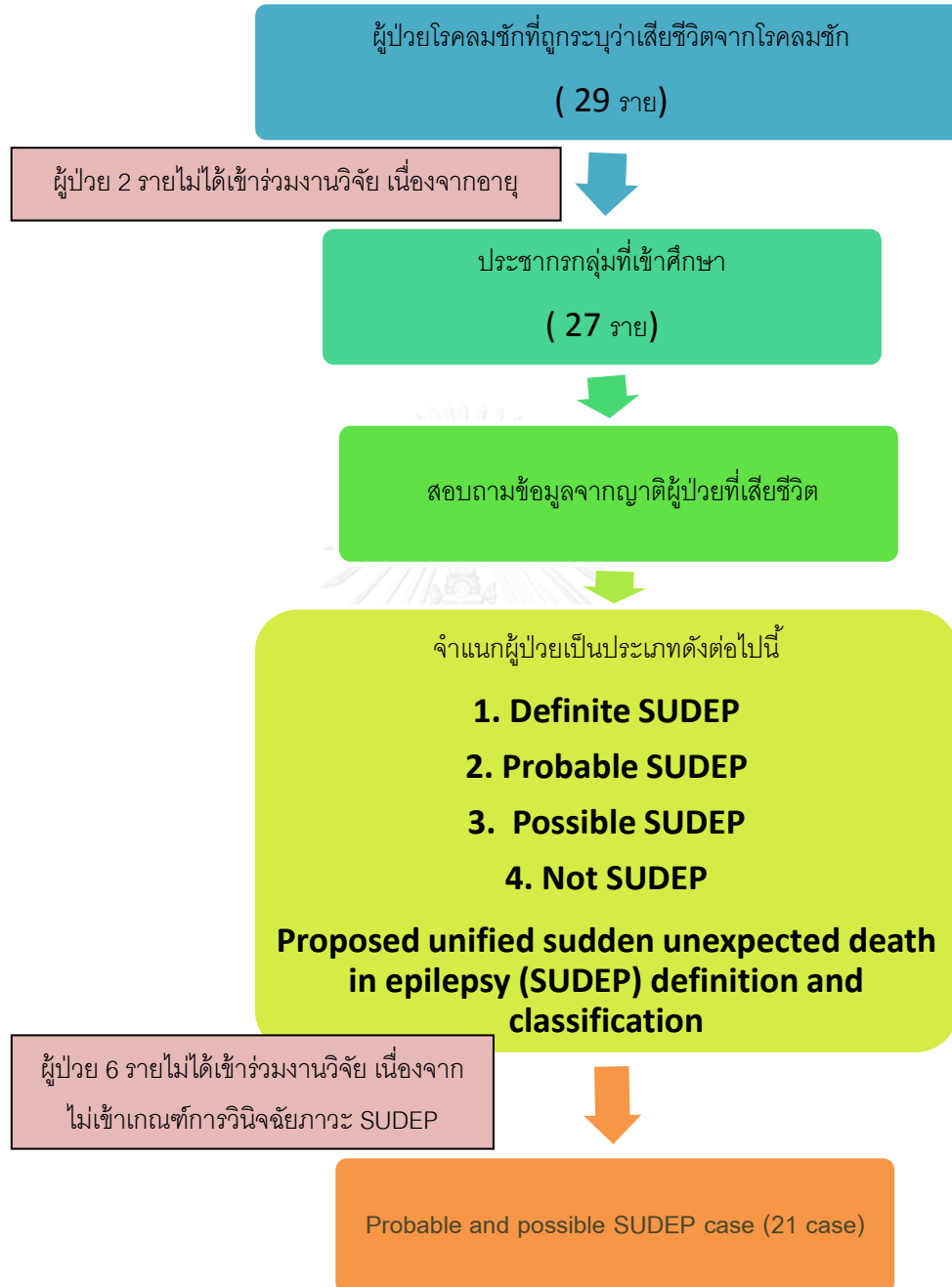
ส่วนในข้อมูลผู้ป่วยที่ทราบสาเหตุการเสียชีวิตชัดเจน (267ราย) สาเหตุส่วนใหญ่เป็นจากทางเดินหายใจอุดตัน จากการจมน้ำคิดเป็น 21.3%, ภาวะหัวใจล้มเหลว คิดเป็น 13.7% และภาวะปอดติดเชื้อ คิดเป็น 11.4% โดยข้อมูลได้จากฐานข้อมูลสาเหตุการเสียชีวิตจากกระทรวงมหาดไทย

#### แผนภูมิที่ 1 สาเหตุการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคลมชัก

Distribution of cause of death in Epileptic patient



**รูปภาพที่ 5** จำนวนประชากรในกลุ่มที่ศึกษา ขั้นตอนและเกณฑ์การจำแนกประชากรในกลุ่มศึกษา



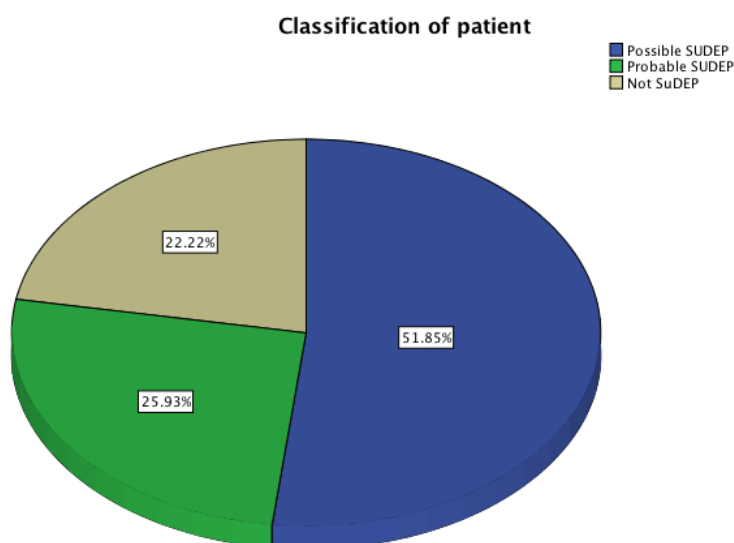
ในการหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะ SUDEP ผู้วิจัยได้สุ่มตัวอย่างกลุ่มเปรียบเทียบ (Control group) ซึ่งเป็นผู้ป่วยโรคลมชักที่ติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง โดยทำวิธีการสุ่มแบบ Systematic Random Sampling ทั้งหมดจำนวน 200 ราย เนื่องจากปัจจุบันยังไม่สามารถหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะ SUDEP ได้ จึงนำปัจจัยทั้งหมดที่เก็บข้อมูลมาวิเคราะห์ ไม่ได้ทำการจับคู่ปัจจัยที่ควบคุม (matching)

#### 1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีทั้งหมด 227 ราย โดยเป็นกลุ่มประชากรที่ศึกษาทั้งหมด 27 ราย และกลุ่มประชากรที่ควบคุมทั้งหมด 200 ราย โดยกลุ่มประชากรที่ศึกษาจะแบ่งเป็นทั้งหมด 4 กลุ่ม ได้แก่ Definite SUDEP, Probable SUDEP, Possible SUDEP และ Not SUDEP โดยที่การจำแนกกลุ่มประชากรอาศัยข้อมูลการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้มาจากญาติผู้ใกล้ชิดหรือผู้ที่อยู่ในเหตุการณ์การเสียชีวิตของผู้ป่วย และจำแนกตามเกณฑ์ Proposed unified sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) definition and classification<sup>9</sup>

จากข้อมูลการวิจัยพบแบ่งผู้ป่วยได้ทั้งหมด 3 กลุ่ม ได้แก่ Probable SUDEP 8 ราย, Possible SUDEP 13 ราย, Not SUDEP 6 ราย รวมทั้งหมด 27 ราย และเนื่องจากไม่มีข้อมูลทางนิติวิทยาศาสตร์ของผู้ป่วยทั้งหมด จึงไม่มีผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม Definite SUDEP โดยการจำแนกทั้งหมดได้อ้างถึงข้อมูลสาเหตุการเสียชีวิตจากทางกระทรวงมหาดไทย การติดต่อสอบถามจากญาติใกล้ชิดผู้ป่วยที่เสียชีวิตโดยตรง และข้อมูลการรักษาจากเวชระเบียนของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

**แผนภูมิที่ 2** การแบ่งประเภทของประชากรตามเกณฑ์ Proposed unified sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) definition and classification



ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาอย่างต่อเนื่อง ที่ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคลมชักโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทั้งหมด 200 ราย โดยผู้ป่วยทั้งหมดได้จากการสุ่มตัวอย่างแบบ Systematic Random Sampling

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยได้แก่ โดยเป็นกลุ่มผู้ป่วย SUDEP 21 ราย และผู้ป่วยกลุ่มควบคุม 200 ราย ผู้ป่วยทั้งหมดอายุอยู่ระหว่าง 17-79 ปี ส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 30-44 ปี (44.34%) อายุเฉลี่ย 37.8 ปี และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน(SD) คือ 13 ปี (ค่าเฉลี่ย 30.86 และ 36.07 ปี ใน Probable SUDEP และ Possible SUDEP ตามลำดับ), อายุที่เริ่มมีอาการชัก อยู่ในช่วงอายุน้อยกว่า 1 ปี ถึง 75 ปี ส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 10-19 ปี (42.99%) ค่าเฉลี่ยของอายุที่เริ่มมีอาการชักคือ 16.33 ปี ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน(SD) คือ 11.65 ปี (ค่าเฉลี่ย 11 และ 17.36 ปี ใน Probable SUDEP และ Possible SUDEP ตามลำดับ), ระยะเวลาที่มีอาการชัก จะอยู่ในช่วงเวลา 1-67 ปี ระยะเวลาเฉลี่ย 21.49 ปี และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน(SD) คือ 11.97 ปี (ค่าเฉลี่ย 19.86 และ 18.71 ปี ใน Probable SUDEP และ Possible SUDEP ตามลำดับ), เพศชายมีทั้งหมด 96 ราย คิดเป็นร้อยละ 43.44, เพศหญิงมีทั้งหมด 125 ราย คิดเป็นร้อยละ 56.55 ( โดยในกลุ่ม Probable SUDEP เป็นเพศชายทั้งหมด 7 ราย และในกลุ่ม Possible SUDEP เป็นเพศชาย 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 57.14 และเพศหญิง 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 42.86 )

ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับโรคลมชัก ได้แก่ ประเภทของโรคลมชัก พบว่าส่วนใหญ่ 198 ราย (ร้อยละ 89.56) เป็นในกลุ่ม Focal epilepsy และ 23 ราย (ร้อยละ 10.41) อยู่ในกลุ่ม Generalized epilepsy, ลักษณะอาการชักที่เริ่มเข้ารับการรักษา โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่มีเฉพาะอาการเกร็งกระตุกทั้งตัว (Generalized tonic clonic seizure; GTC), ชักที่ไม่มีอาการเกร็งกระตุกทั้งตัว (Non-generalized tonic clonic seizure) ยกตัวอย่างเช่น อาการชักแบบเกร็ง หรือกระตุก หรืออาการชักเหม่อ และชักที่มีร่วมกันทั้งสองอาการ (GTC and Non-GTC) ผู้ป่วยทั้งหมดจำแยกตามอาการชักได้เป็น 38, 71 และ 112 ราย โดยคิดเป็นร้อยละ 17.19, 32.13 และ 50.68 ตามลำดับ โดยในกลุ่ม Probable SUDEP มีผู้ป่วย 4 ราย อยู่ในกลุ่ม GTC and Non-GTC และ 3 รายที่อยู่ในกลุ่ม Non-GTC และ ส่วนในกลุ่ม Possible GTC มีผู้ป่วย 9 รายอยู่ในกลุ่ม GTC and Non-GTC และ 5 ราย อยู่ในกลุ่ม GTC , นอกจากนี้ผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลลักษณะอาการชักที่ยังมีอยู่ในปัจจุบัน (GTC, Non-GTC, GTC and Non-GTC) พบว่ามีผู้ป่วยทั้งหมด 34, 66, 121 ราย โดยคิดเป็นร้อยละ 15, 38, 29, 86, 54, 75 ตามลำดับ โดยในกลุ่ม Probable SUDEP มีผู้ป่วย 4 ราย อยู่ในกลุ่ม GTC and Non-GTC และ 3 ราย ที่อยู่ในกลุ่ม Non-GTC และ ส่วนในกลุ่ม Possible GTC มี

ผู้ป่วย 9 รายอยู่ในกลุ่ม GTC and Non-GTC และ 5 ราย อยู่ในกลุ่ม GTC, ผู้ป่วยที่มีอาการเตือนก่อนชักร่วมด้วย พบทั้งหมด 105 ราย โดยคิดเป็นร้อยละ 47.51 ( 2 และ 6 ราย ในกลุ่ม Probable SUDEP และ Possible SUDEP ตามลำดับ), ข้อมูลอาการชักตอนกลางคืน พบว่ามีผู้ป่วยทั้งหมด 60 ราย คิดเป็นร้อยละ 27.15 ( 2 และ 3 ราย ในกลุ่ม Probable SUDEP และ Possible SUDEP ตามลำดับ)

ข้อมูลเกี่ยวกับความถี่ของอาการชัก จะเก็บข้อมูลความถี่ของอาการชักในช่วง 3 เดือน โดยในช่วงแรก que ผู้ป่วยเริ่มได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชัก พบว่ามีความถี่ในการชักแบบ GTC อยู่ระหว่าง 1 ถึง 190 ครั้งในช่วง 3 เดือน คิดเป็นค่ามัธยฐาน คือ 5 ครั้งในช่วง 3 เดือน (โดยในกลุ่ม Probable SUDEP อยู่ในช่วง 9 ถึง 45 ครั้ง คิดเป็นค่ามัธยฐาน 12 ครั้ง ในช่วง 3 เดือน ส่วนในกลุ่ม Possible SUDEP อยู่ในช่วง 1 ถึง 190 ครั้ง คิดเป็นค่ามัธยฐาน 12 ครั้ง ในช่วง 3 เดือน) , ความถี่ในการชักแบบ Non-GTC อยู่ระหว่าง 1 ถึง 845 ครั้งในช่วง 3 เดือน คิดเป็นค่ามัธยฐาน คือ 7.5 ครั้งในช่วง 3 เดือน (โดยในกลุ่ม Probable SUDEP อยู่ในช่วง 1 ถึง 27 ครั้ง คิดเป็นค่ามัธยฐาน 6 ครั้ง ในช่วง 3 เดือน ส่วนในกลุ่ม Possible SUDEP อยู่ในช่วง 1 ถึง 47 ครั้ง คิดเป็นค่ามัธยฐาน 5 ครั้ง ในช่วง 3 เดือน), ความถี่ของอาการเตือนในช่วง 3 เดือน อยู่ระหว่าง 1 ถึง 363 ครั้ง ในช่วง 3 เดือน คิดเป็นค่ามัธยฐาน คือ 6 ครั้งในช่วง 3 เดือน (โดยในกลุ่ม Probable SUDEP ไม่มีผู้ป่วยที่มีอาการเตือนเพียงอย่างเดียวส่วนในกลุ่ม Possible SUDEP อยู่ในช่วง 1 ถึง 12 ครั้ง คิดเป็นค่ามัธยฐาน 6.5 ครั้ง ในช่วง 3 เดือน)

ข้อมูลเกี่ยวกับความถี่ของอาการชักปัจจุบันในช่วงระยะเวลา 3 เดือน พบว่ามีความถี่ในการชักแบบ GTC อยู่ระหว่าง 1 ถึง 129 ครั้งในช่วง 3 เดือน คิดเป็นค่ามัธยฐาน คือ 5 ครั้งในช่วง 3 เดือน (โดยในกลุ่ม Probable SUDEP อยู่ในช่วง 5 ถึง 15 ครั้ง คิดเป็นค่ามัธยฐาน 10 ครั้ง ในช่วง 3 เดือน ส่วนในกลุ่ม Possible SUDEP อยู่ในช่วง 3 ถึง 17 ครั้ง คิดเป็นค่ามัธยฐาน 9.5 ครั้ง ในช่วง 3 เดือน) , ความถี่ในการชักแบบ Non-GTC อยู่ระหว่าง 1 ถึง 1800 ครั้งในช่วง 3 เดือน คิดเป็นค่ามัธยฐาน คือ 5 ครั้งในช่วง 3 เดือน (โดยในกลุ่ม Probable SUDEP อยู่ในช่วง 2 ถึง 25 ครั้ง คิดเป็นค่ามัธยฐาน 6 ครั้ง ในช่วง 3 เดือน ส่วนในกลุ่ม Possible SUDEP อยู่ในช่วง 1 ถึง 30 ครั้ง คิดเป็นค่ามัธยฐาน 2 ครั้ง ในช่วง 3 เดือน), ความถี่ของอาการเตือนในช่วง 3 เดือน อยู่ระหว่าง 1 ถึง 30 ครั้งในช่วง 3 เดือน คิดเป็นค่ามัธยฐาน คือ 5 ครั้งในช่วง 3 เดือน (โดยในกลุ่ม Probable SUDEP มีผู้ป่วย 1 ราย ที่มีอาการเตือน โดยมีอาการเตือน 4 ครั้ง ในช่วง 3 เดือน ส่วนในกลุ่ม Possible SUDEP มีอาการเตือน 1 ครั้งในช่วง 3 เดือน)

ข้อมูลอาการชักต่อเนื่อง (Status epilepticus) หรืออาการชักที่มีมากกว่า 3 ครั้งในช่วง 24 ชั่วโมง (Cluster seizure) พบว่าโดยรวมมีผู้ป่วยที่มีประวัติอาการชักอย่างต่อเนื่อง (Status epilepticus) ทั้งหมด 23 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.41 โดยพบในกลุ่มผู้ป่วย Probable SUDEP ทั้งหมด 2 ราย และ Possible SUDEP ทั้งหมด 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 28.57 และพบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 45 ราย คิดเป็นร้อยละ 20.36 โดยพบในกลุ่มผู้ป่วย Probable SUDEP ทั้งหมด 3 ราย และ Possible SUDEP ทั้งหมด 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 42.86 และ 14.29 ตามลำดับ แต่โดยส่วนใหญ่ของผู้ป่วยไม่มีทั้งประวัติ Status epilepticus และ Cluster seizure

ข้อมูลการรักษาของผู้ป่วย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาโดยยาระดับอาการชักเป็นส่วนใหญ่ ทั้งหมด 189 ราย คิดเป็นร้อยละ 85.52 ราย และ 32 ราย ได้รับการรักษาด้วยยาระดับอาการชักและผ่าตัด โดยพบว่าในกลุ่ม Probable SUDEP และ Possible SUDEP ได้รับการรักษาโดยยาระดับอาการชักเท่านั้น นอกจากนั้นยังมีผู้ป่วยทั้งหมด 2 ราย ที่ได้รับการผ่าตัดเพื่อบรรเทาอาการชัก โดยการใส่เครื่องกระตุ้นสมองประสาทคู่ที่ 10 โดยเป็นผู้ป่วยในกลุ่ม Possible SUDEP และกลุ่มควบคุม

ข้อมูลเกี่ยวกับประวัติอดีต ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติชักขณะมีไข้สูง (Febrile seizure) พบในผู้ป่วยทั้งหมด 78 ราย คิดเป็นร้อยละ 35.29 โดยพบใน Probable SUDEP ทั้งหมด 1 ราย และ Possible SUDEP ทั้งหมด 5 ราย, ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติประสบอุบัติเหตุที่ได้รับความกระทบกระเทือนทางสมองพบในผู้ป่วยทั้งหมด 31 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.03 โดยพบใน Probable SUDEP ทั้งหมด 2 ราย และ Possible SUDEP ทั้งหมด 2 ราย, ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง (Central nervous system infection) พบในผู้ป่วยทั้งหมด 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.98 โดยพบใน Probable SUDEP ทั้งหมด 1 ราย และ Possible SUDEP ทั้งหมด 1 ราย, ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะ SUDEP ได้แก่ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และ ภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับ โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยไม่มีปัจจัยเสี่ยง มีทั้งหมด 3 รายที่มีปัจจัยเสี่ยง (ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ 1 ราย และภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับ 2 ราย), ประวัติโรคร่วม (Comorbidity) พบว่ามีผู้ป่วยทั้งหมด 23 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.41 มีโรคทางจิตเวช (โดยเป็นผู้ป่วย Probable SUDEP ทั้งหมด 2 ราย และ Possible SUDEP ทั้งหมด 2 ราย), ภาวะบกพร่องทางสติปัญญา (Mental retardation) ทั้งหมด 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.69 (โดยเป็นผู้ป่วย Probable SUDEP ทั้งหมด 3 ราย), ความผิดปกติทางระบบประสาท ทั้งหมด 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.81 (โดยเป็นผู้ป่วย Possible SUDEP ทั้งหมด 1 ราย)

ข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม SUDEP มีผู้ป่วยที่เสียชีวิตโดยระบุว่าเป็นจากโรคลมชัก ทั้งหมด 27 ราย เมื่อได้ทำการสัมภาษณ์ญาติผู้ใกล้ชิดผู้เสียชีวิต ผู้เสียชีวิตทั้งหมด 6 รายได้ถูกตัดจากการวิจัย เนื่องจากไม่เข้ากฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria) เนื่องจากมีผู้ป่วย 3 ราย เป็นจากภาวะการชักต่อเนื่อง (Status epilepticus), ผู้ป่วย 1 ราย เป็นจากภาวะขาดอากาศ และผู้ป่วย 1 ราย มีสาเหตุการเสียชีวิตที่ชัดเจน ได้แก่ ภาวะตับและไตล้มเหลว

ผู้ป่วยในกลุ่ม SUDEP แบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยเป็น Probable SUDEP ทั้งหมด 8 ราย และ Possible SUDEP ทั้งหมด 13 ราย โดยข้อมูลการเสียชีวิตจะทราบในกลุ่ม Probable SUDEP เท่านั้น ดังแสดงในแผนภูมิที่ 2

#### ตารางที่ 8 ข้อมูลขณะเสียชีวิตของกลุ่ม Probable SUDEP

		Probable SUDEP (ราย)
ผู้อยู่ในเหตุการณ์	ไม่มี	4 (66.67%)
	มี	2 (33.33%)
สถานที่เสียชีวิต	ภายนอกบ้าน	1 (16.67%)
	ภายในบ้าน	5 (83.33%)
ลักษณะของผู้เสียชีวิต	นอนคว่ำ	2 (33.33%)
	นอนหงาย	4 (66.67%)

ตารางที่ 9 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐาน	ผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด (221 ราย)		Possible SUDEP (13 ราย)		Probable SUDEP (8 ราย)		กลุ่มควบคุม (200 ราย)	
<b>1. อายุ (ปี)</b>								
Mean (SD)	37.82	13.00	36.0 7	(12.14)	30.8 6	(8.19 )	38.18	(13. 15)
Median (Min, Max)	36	(17, 79)	36.5	(20, 58)	31	(18, 43)	36	(17, 79)
15-29	68	(30.8%)	6	(42.9% )	3	(42.9 %)	59	(29. 5%)
30-44	98	(44.3%)	6	(42.9% )	4	(57.1 %)	88	(44 %)
45-59	38	(17.2%)	2	(14.3% )	0	0	36	(18 %)
60-74	15	(6.8%)	0	0	0	0	15	(7.5 %)
>=75	2	(0.9%)	0	0	0	0	2.00	(1%)
<b>2. อายุที่เริ่มมีอาการชัก (ปี)</b>								
Mean (SD)	16.33	11.65	17.3 6	(11.51)	11.0 0	(7.70 )	16.4 4	(11.7 7)
Median (Min, Max)	14	(0, 75)	13	(3, 39)	12	(0, 20)	14	(0, 75)
<10	61	(27.6%)	5	(35.7% )	3	(42.9 %)	53	(26.5 %)
10-19	95	(43%)	3	(21.4% )	2	(28.6 %)	90	(45 %)
0-29	42	(19%)	4	(28.6% )	2	(28. 6%)	36	(18 %)



30-39	13	(5.9%)	2	(14.3%)	0	0	11	(5.5%)
>=40	10	(4.5%)	0	0	0	0	10	(5%)
<b>3. ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยโรคลมชัก (ปี)</b>								
Mean (SD)	21.49	11.97	18.7	(9.53)	19.8	(11.0)	21.7	(12.1)
			1		6	5)	4	7)
Median (Min, Max)	21	(1, 67)	17.5	(3, 35)	23	(5, 31)	21	(1, 67)
<10	32	(14.5%)	3	(21.4%)	2	(28.6%)	27	(13.5%)
10-19	73	(33.0%)	5	(35.7%)	1	(14.3%)	67	(33.5%)
20-29	62	(28%)	3	(21.4%)	2	(28.6%)	57	(28.5%)
30-39	39	(17.6%)	3	(21.4%)	2	(28.6%)	34	(17%)
>=40	15	(6.8%)	0	0	0	0	15	(7.5%)
<b>4. เพศ (ราย)</b>								
เพศชาย	96	(43.4%)	8	(57.1%)	7	(100%)	81	(40.5%)
เพศหญิง	125	(56.5%)	6	(42.9%)	0	0	119	(59.5%)
<b>5. ประเภทของอาการชัก (ราย)</b>								
Generalized epilepsy	23	(10.4%)	3	(21.4%)	0	0	20	(10%)
Focal epilepsy	198	(89.6%)	11	(78.6%)	7	(100%)	180	(90%)

ข้อมูลพื้นฐาน	ผู้เข้าร่วม งานวิจัยทั้งหมด (221 ราย)		Possible SUDEP (13 ราย)		Probable SUDEP (8 ราย)		กลุ่มควบคุม (200 ราย)	
<b>6. อาการชักตอนแรก (ราย)</b>								
Generalized tonic clonic seizure (GTC seizure)	38	(17.2%)	5	(35.71%)	0	0	33	(16.5%)
Non-Generalized tonic clonic seizure(Non-GTC seizure)	71	(32.1%)	0	0	3	(42.9%)	68	(34%)
GTC and Non-GTC Seizure	112	(50.7%)	9	(64.3%)	4	(57.1%)	99	(49.5%)
<b>7. อาการชักปัจจุบัน (ราย)</b>								
Generalized tonic clonic seizure (GTC seizure)	34	(15.4%)	5	(35.7%)	0	0	29	(14.5%)
Non-Generalized tonic clonic seizure(Non-GTC seizure)	66	(29.9%)	0	0	3	(42.9%)	63	(31.5%)
GTC and Non-GTC Seizure	121	(54.6%)	9	(64.3%)	4	(57.1%)	108	(54%)

ข้อมูลพื้นฐาน	ผู้เข้าร่วมงานวิจัย ทั้งหมด (221 ราย)		Possible SUDEP (13 ราย)	Probable SUDEP (8 ราย)	กลุ่มควบคุม (200 ราย)			
<b>8. อาการเตือน (ราย)</b>								
	105	(47.5%)	6	(42.9 %)	2	(28.6 %)	97	(48. 5%)
<b>9. ความถี่ของอาการชักในช่วงแรก (ครั้ง/3 เดือน)</b>								
GTC seizure								
Median (Min, Max)	5	(1, 190)	6	(1, 190)	12	(9, 45)	5	(1, 70)
Non-GTCseizure								
Median (Min, Max)	8	(1, 845)	5	(1, 47)	6	(1, 27)	8	(1, 845)
Aura alone								
Median (Min, Max)	6	(1, 363)	6.5	(1, 12)			6	(1, 363)
<b>10. ความถี่ของอาการชักในปัจจุบัน (ครั้ง/3 เดือน)</b>								
GTC seizure								
Median (Min, Max)	5	(1, 129)	9.5	(3, 17)	10	(5, 15)	3	(1, 129)
Non-GTCseizure								
Median (Min, Max)	5	(1, 1800)	2	(1, 30)	6	(2, 25)	5	(1, 1800)
Aura alone								
Median (Min, Max)	5	(1, 30)	1	(1, 1)	4	(4, 4)	5	(1, 30)
<b>11. ชักตอนกลางคืน (ราย)</b>								
	60	(26.4%)	3	(21.4 %)	2	(28.6 %)	55	(27.5 %)

ข้อมูลพื้นฐาน	ผู้เข้าร่วมงานวิจัย ทั้งหมด (221 ราย)		Possible SUDEP (13 ราย)	Probable SUDEP (8 ราย)	กลุ่มควบคุม (200 ราย)			
<b>12. ประวัติอาการชักต่อเนื่อง หรือความถี่ของชักตั้งแต่ 3 ครั้งใน 24 ชั่วโมง (ราย)</b>								
ปฏิเสธ	154	(67.8%)	8	(57.1 %)	2	(28.6 %)	143	(71.5%)
อาการชัก อย่างต่อเนื่อง	24	(10.6%)	4	(28.6 %)	2	(28.6 %)	17	(8.5%)
ความถี่ ของชักตั้งแต่ 3 ครั้งใน 24 ชั่วโมง	49	(21.6%)	2	(14.3 %)	3	(42.9 %)	40	(20%)
<b>13. การรักษาที่ได้รับ (ราย)</b>								
การรักษาด้วยยา	189	(85.5%)	14	(100% )	7	(100% )	168	(84%)
การรักษาด้วยยา และผ่าตัด	32	(14.1%)	0	0	0	0	32	(16%)
<b>14. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยใช้เครื่องกระตุ้นสมองประสาทคู่ที่ 10 (ราย)</b>								
	2	(0.9%)	1	(7.14 %)	0	0	1	(0.50%)
<b>15. ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติชักขณะมีไข้สูง (ราย)</b>								
	78	(35.3%)	5	(35.7 %)	1	(14.3 %)	72	(36%)
<b>16. ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติประสออุบัติเหตุ (ราย)</b>								
	31	(14.0%)	2	(14.3 %)	2	(28.6 %)	27	(13.5%)
<b>17. ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติติดเชื้ในระบบประสาทส่วนกลาง (ราย)</b>								
	11	(4.98%)	1	(7.1 %)	1	(14.3 %)	9	(4.5%)

ข้อมูลพื้นฐาน	ผู้เข้าร่วมงานวิจัย ทั้งหมด (221 ราย)		Possible SUDEP (13 ราย)		Probable SUDEP (8 ราย)		กลุ่มควบคุม (200 ราย)	
<b>18. ผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวชักขณะมีไข้สูง (ราย)</b>								
	16	(7.2%)	1	(7.1 %)	0	0	15	(7.5 %)
<b>19. ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคลมชักในครอบครัว (ราย)</b>								
	46	(20.8%)	4	(28.6 %)	2	(28.6 %)	40	(20% )
<b>20. ผู้ป่วยที่มีประวัติคนในครอบครัวสติปัญญาบกพร่อง )ราย)</b>								
	2	(0.9%)	0	0	0	0	2	(1%)
<b>21. ปัจจัยการเกิดภาวะ SUDEP) ราย)</b>								
ปฏิเสธ	218	(98.6%)	13	(92.7 %)	7	(100 %)	198	(99. %)
ภาวะหัวใจเต้น ผิดจังหวะ	1	(0.45%)	1	(7.1 %)	0	0	0	0
ภาวะหยุด หายใจขณะนอน หลับ	2	(0.9%)	0	0	0	0	2	(1 %)
<b>22.โรคประจำตัว (ราย)</b>								
ปฏิเสธ	209	(94.6%)	13	(92.9 %)	5	(71.4 %)	191	(95.5 %)
โรคเบาหวาน	1	(0.45%)	0	0	0	0	1	(.50 %)
โรคความดัน โลหิตสูง	1	0(.45%)	0	0	0	0	1	(.50 %)
โรค Autoimmune	2	(0.9%)	0	0	0	0	2	(1%)
โรคอื่น	8	(3.6%)	1	(7.1 %)	2	(28.6 %)	5	(2.5 %)

ข้อมูลพื้นฐาน	ผู้เข้าร่วมงานวิจัย ทั้งหมด (221 ราย)		Possible SUDEP (13 ราย)		Probable SUDEP (8 ราย)		กลุ่มควบคุม (200 ราย)	
23. โรคที่พบร่วม (ราย)								
ปฏิเสธ	168	(76.02%)	7	(50% )	5	(71.4 3%)	156	(78% )
ภาวะสติปัญญา บกพร่อง	17	(7.69%)	3	(21.4 3%)	0	0	14	(7%)
โรคทางจิตเวช	23	(10.41%)	2	(14.2 9%)	2	(28.5 7%)	19	(9.50 %)
โรคทางระบบ ประสาท	9	(4.07%)	1	(7.14 %)	0	0	8	(4%)
ประวัติเคยใช้ สารเสพติด	4	(1.81%)	1	(7.14 %)	0	0	3	(1.50 %)

## 2.ผลการวิเคราะห์เพื่อหาคำตอบของคำถามงานวิจัยหลัก (Primary research question)

จากผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 21 ราย, Probable SUDEP 7 ราย, Possible SUDEP 14 ราย

โดยรวบรวมข้อมูลทั้งหมดจากผู้ป่วยโรคลมชักที่เข้ารับการรักษาทั้งหมด 5,487 ราย

ผลการวิเคราะห์พบว่า incidence rate รวมของ Probable SUDEP และ Possible SUDEP เท่ากับ 4.52 ราย ต่อผู้ป่วยโรคลมชัก 1000 ราย(per 1,000 person) (95%CI: 2.59 to 6.45 per 1,000 person)

Probable SUDEP incidence rate เท่ากับ 1.51 per 1,000 person (95%CI: 0.39 to 2.62 per 1,000 person)

Possible SUDEP incidence rate เท่ากับ 3.01 per 1,000 person (95%CI: 1.44 to 4.59 per 1,000 person)

## 3.ผลที่เปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา

เพื่อเป็นการตอบคำถามการวิจัยรอง (Secondary research question) ผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์เพื่อดูความสัมพันธ์เบื้องต้น ถ้ามีตัวแปรที่สัมพันธ์มากกว่า 1 ตัว เราจะต้องนำไปวิเคราะห์ multivariable analysis ต่อ เพื่อปรับอิทธิพลความสัมพันธ์ของปัจจัยอื่นๆ

โดยปัจจัยที่วิเคราะห์เบื้องต้นเป็น การวิเคราะห์โดย Univariate analysis โดยใช้วิธีการ Log-rank test เนื่องจากเหตุการณ์ที่วิเคราะห์ คือ การเสียชีวิตแบบกะทันหันโดยไม่ทราบสาเหตุในผู้ป่วยโรคลมชัก และระยะเวลาตั้งแต่ที่เริ่มมีอาการชัก (ปี) โดยการหา Hazard ratio , 95% Confidence interval,p-value โดยข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อ p-value < 0.05 แต่จะเลือกปัจจัยที่มี p-value < 0.25 มาวิเคราะห์แบบ multivariate analysis เมื่อทำการวิเคราะห์จะพบว่า มีทั้งหมด 17 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ ได้แก่ อายุ, เพศ, อาการชักช่วงแรกที่เป็นแบบ Generalized tonic clonic seizure (GTC), อาการชักที่เป็นอยู่ปัจจุบัน, ความถี่ของอาการชักในช่วง 3 เดือนที่เป็น GTC มากกว่า 3 ครั้ง, ประวัติอาการชักต่อเนื่องหรืออาการชักที่มีความถี่ตั้งแต่ 3 ครั้งใน 24 ชั่วโมง, ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยใส่เครื่องกระตุ้นสมองประสาทคูที่ 10, ยาระงับอาการชักที่ผู้ป่วยได้รับ Phenytoin, Levetiracetam, Lamotrigine, Clonazepam และ Clobazam, ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว, ผู้ป่วยที่มีสติปัญญาผิดปกติ

จากตารางที่ 9 เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยอายุ โดยแบ่งอายุเป็น 3 กลุ่ม ตั้งแต่ 15-29 ปี, 30-44 ปีและ ตั้งแต่ 45 ปี ขึ้นไป พบว่าอายุ 15-29 ปี มีโอกาสเกิดภาวะ SUDEP เป็น 34.87 เท่า (95%CI: 5.90-206.07; P value<0.001) และช่วงอายุ 30-44 ปี มีโอกาสเกิดภาวะ SUDEP เป็น 5.46 เท่า (95% CI:1.16-25.70; P-value = 0.032) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีอายุตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไป

ปัจจัยเรื่องเพศ พบว่ามีโอกาสเกิดภาวะ SUDEP ในเพศชายมากกว่าเพศหญิง 3.28 เท่า (95% CI of HR 1.27-8.47;P-value =0.014)

ปัจจัยเรื่องความถี่ของอาการชักในช่วงแรก ในระยะเวลา 3 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัวตั้งแต่ 3 ครั้งในช่วง 3 เดือน มีโอกาสเกิดภาวะ SUDEP มากกว่ากลุ่มที่อาการชัคน้อยกว่า 3 ครั้ง ต่อ 3 เดือน 4.42 เท่า (95% CI 1.87-10.42;P-value =0.001)

ปัจจัยเรื่องความถี่ของอาการชักในปัจจุบัน ในระยะเวลา 3 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัวตั้งแต่ 3 ครั้งในช่วง 3 เดือน มีโอกาสเกิดภาวะ SUDEP มากกว่ากลุ่มที่อาการชัคน้อยกว่า 3 ครั้ง ต่อ 3 เดือน 4.76 เท่า (95% CI 1.17-13.26 ;P-value = 0.003)

ปัจจัยเรื่องประวัติอาการชักอย่างต่อเนื่อง (Status epilepticus)หรืออาการชักที่มีความถี่ของอาการชักตั้งแต่ 3 ครั้งใน 24 ชั่วโมง(Cluster seizure)โดยผู้ป่วยที่เคยมีประวัติ status epilepticus มีโอกาสเกิด SUDEP มากกว่า ถึง 3.63 เท่า (95% CI of HR 1.31-10.01;P-value =0.013)

ปัจจัยเกี่ยวกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยใส่เครื่องกระตุ้นสมองประสาทคู่มือที่ 10 มีโอกาสเกิด SUDEP มากกว่า 43.4 เท่า (95% CI of HR 4.79-393.64;P-value =0.001)



**ตารางที่ 10** ผลการวิเคราะห์ค่าความสัมพันธ์ของตัวแปรต่างๆกับระยะเวลาที่เกิดเหตุการณ์ (duration of epilepsy) โดยการวิเคราะห์ Univariate analysis โดยวิธี Log-rank test \* ข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

ตัวแปร		ผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด (221 ราย)	ผู้ป่วยกลุ่ม Probable /Possible SUDEP	Hazard ratio	(95% CI of Hazard ratio)	P-value
1. อายุ (ปี)	15-29	68	9	34.87	(5.90-206)	<b>&lt;0.001</b>
	30-44	98	10	5.46	(1.16-25.70)	<b>0.032</b>
	>=45	55	2	1		
2. อายุที่เริ่มมีอาการชัก (ปี)	<10	61	8	1		
	10-19	95	5	0.79	(0.26-2.46)	0.689
	20-29	42	6	2.05	(0.70-6.01)	0.192
	>=30	23	2	2.58	(0.51-13.04)	0.251
3. เพศ	เพศชาย	96	15	3.28	(1.27-8.47)	<b>0.014</b>
	เพศหญิง	125	6	1		
4. ประเภทของอาการชัก (ราย)	Generalized seizure	23	3	1.56	(0.46-5.32)	0.474
	Focal seizure	198	18	1		
5. อาการชักตอนแรก (ราย)	Non-GTC	71	3	1		
	GTC	38	5	2.89	(0.69-12.12)	0.146
	GTC and Non-GTC	112	13	2.74	(0.78-9.61)	0.116

ตัวแปร		ผู้เข้าร่วม งานวิจัย ทั้งหมด (221 ราย)	ผู้ป่วยกลุ่ม Probable /Possible SUDEP	Hazard ratio	(95% CI of Hazard ratio)	P- value
6. อาการ ชักปัจจุบัน (ราย)	Non-GTC	66	3	1		
	GTC	34	5	3.11	(0.74- 13.04)	0.121
	GTC and Non-GTC	121	13	2.15	(0.61-7.55)	0.232
7. อาการ เตือน (ราย)	ไม่มีอาการ เตือน	116	13	1.82	(0.75-4.39)	0.185
	มีอาการ เตือน	105	8	1		
8. อาการ ชักตอน กลางคืน	ไม่มีอาการ ชักตอน กลางคืน	161	16	1		
	มีอาการชัก กลางคืน	60	5	0.86	(0.32-2.35)	0.769
9. ความถี่ของอาการชักในช่วงแรก(ครั้ง/3 เดือน)						
GTC	<=3	181	11	1		
	>3	40	10	4.42	(1.87- 10.42)	<b>0.001</b>
Non-GTC	<=3	124	12	1		
	>3	97	9	0.81	(0.34-1.92)	0.633
Aura	<=3	186	20	1		
	>3	35	1	0.262	(0.04-1.95)	0.191

ตัวแปร		ผู้เข้าร่วม งานวิจัย ทั้งหมด (221 ราย)	ผู้ป่วยกลุ่ม Probable /Possible SUDEP	Hazard ratio	(95% CI of Hazard ratio)	P- value
10. ความถี่ของอาการชักในปัจจุบัน (ครั้ง/3 เดือน)						
GTC	<=3	205	14	1		
	>3	14	5	4.76	(1.71- 13.26)	<b>0.003</b>
Non-GTC	<=3	175	14	1		
	>3	44	5	1.31	(0.47- 3.63)	0.608
Aura	<=3	203	18	1		
	>3	16	1	0.67	(0.09- 5.03)	0.697
11.ประวัติ อาการชัก ต่อเนื่อง หรือความถี่ ของชัก ตั้งแต่ 3 ครั้งใน 24 ชั่วโมง (ราย)	ปกติ	153	10	1		
	Status epileptic us	23	6	3.63	(1.31- 10.01)	<b>0.013</b>
	Cluster seizure	45	5	1.54	(0.53-4.52)	0.429

ตัวแปร		ผู้เข้าร่วม งานวิจัย ทั้งหมด (221 ราย)	ผู้ป่วยกลุ่ม Probable /Possible SUDEP	Hazard ratio	(95% CI of Hazard ratio)	P- value
12. ผู้ป่วยที่ ได้รับการ รักษาโดยใส่ เครื่องกระตุ้น ประสาทคู่ที่ 10	ปฏิเสธ	219	20	1		
	ใส่ เครื่องกระตุ้น สมอง ประสาทคู่ ที่ 10	2	1	43.4	(4.79- 393.64)	<u>0.001</u>
13. ประวัติอดีตที่เกี่ยวข้องกับโรคลมชัก						
ประวัติชัก ขณะมีไข้สูง	ปฏิเสธ	143	15	1		
	มี	78	6	0.64	(0.25-1.65)	0.355
ประวัติ ประสบ อุบัติเหตุ	ปฏิเสธ	190	17	1		
	มี	31	4	1.42	(0.48-4.22)	0.530
ประวัติติดเชื ในระบบ ประสาท ส่วนกลาง	ปฏิเสธ	210	19	1		
	มี	11	2	2.25	(0.52-9.67)	0.277
14. ประวัติสมาชิกในครอบครัว						
14.1 ชักขณะ มีไข้สูง	ปฏิเสธ	205	20	1		
	มี	16	1	0.61	(0.08-4.54)	0.628
14.2 โรค ลมชัก	ปฏิเสธ	175	15	1		
	มี	46	6	1.4	(0.54-3.62)	0.489
15. ปัจจัย เสี่ยงการเกิด ภาวะ SUDEP	ปฏิเสธ	218	20	1		
	มี	3	1	2.98	(0.40- 22.43)	0.290

ตัวแปร		ผู้เข้าร่วม งานวิจัย ทั้งหมด (221 ราย)	ผู้ป่วยกลุ่ม Probable /Possible SUDEP	Hazard ratio	(95% CI of Hazard ratio)	P- value
16. โรค ประจำตัว	ปฏิเสธ	209	18	1		
	มี	12	3	3.15	(0.92- 10.78)	0.068
27.โรคที่ พบร่วม	ปฏิเสธ	168	12	1		
	สติปัญญา บกพร่อง	17	3	2.21	(0.62-7.85)	0.220
	โรคทาง จิตเวช	23	4	1.48	(0.47-4.61)	0.504
	โรคทาง ระบบ ประสาท	9	1	1.04	(0.14-8.05)	0.969
	ประวัติ เคยใช้ สารเสพติด	4	1	3.56	(0.46- 27.67)	0.224

**ตารางที่ 11** ผลการวิเคราะห์ค่าความสัมพันธ์ของการใช้ยาระงับอาการชัก จำนวนยาระงับอาการชัก กับระยะเวลาที่เกิดเหตุการณ์ (duration of epilepsy) โดยการวิเคราะห์ Univariate analysis โดยวิธี Log-rank test\* ข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

ตัวแปร		ผู้เข้าร่วม งานวิจัย ทั้งหมด (221 ราย)	ผู้ป่วยกลุ่ม Probable และ Possible SUDEP	Hazard ratio	(95% CI of Hazard ratio)	P- value
<b>ยาระงับอาการชักที่ผู้ป่วยได้รับ (ราย)</b>						
Carbamazepine	ปฏิเสธ	118	13	1		
	ได้รับ	103	8	0.63	(0.26-1.51)	0.298
Phenobarbital	ปฏิเสธ	169	14	1		
	ได้รับ	52	7	1.08	(0.43-2.68)	0.875
Valproic acid	ปฏิเสธ	169	15	1		
	ได้รับ	52	6	1.36	(0.53-3.52)	0.521
Phenytoin	ปฏิเสธ	147	9	1		
	ได้รับ	74	12	3.05	(0.128-7.27)	<b>0.012</b>
Levetiracetam	ปฏิเสธ	146	18	1		
	ได้รับ	75	3	0.36	(0.11-1.21)	0.099
Lamotrigine	ปฏิเสธ	173	19	1		
	ได้รับ	48	2	0.40	(0.09-1.70)	0.212
Topiramate	ปฏิเสธ	202	20	1		
	ได้รับ	19	1	0.66	(0.09-4.93)	0.685
Gabapentin	ปฏิเสธ	212	20	1		
	ได้รับ	9	1	0.999	(0.13-7.46)	0.999

Pregabarin	ปฏิบัติ	217	20	1		
	ได้รับ	4	1	2.47	(0.33-18.51)	0.379
Rivotril	ปฏิบัติ	210	18	1		
	ได้รับ	11	3	3.05	(0.90-10.36)	0.074
Clobazam	ปฏิบัติ	217	20	1		
	ได้รับ	4	1	3.36	(0.45-25.33)	0.240
<b>จำนวนยากันชักที่ผู้ป่วยได้รับ</b>						
	<=4	216	20	1		
	>4	5	1	2.64	(0.35-19.83)	0.345

จากตารางที่ 10 แสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูลที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการรับประทานยากันชักและภาวะ SUDEP โดยพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา Phenytoin มีโอกาสเกิดภาวะ SUDEP มากกว่า 3.05 เท่า (95% CI of HR 0.128-7.27; p-value = 0.012)

เนื่องจากการวิเคราะห์ Survival analysis ข้อมูลระยะเวลาที่เป็นโรคลมชักเป็นเหตุการณ์ จึงได้วิเคราะห์เพิ่มเติมโดยใช้วิธี Univariate analysis เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะ SUDEP และระยะเวลาที่เป็นโรคลมชักพบว่า ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เป็นโรคลมชัก ในกลุ่ม SUDEP เท่ากับ 19.10 ปี และ 21.74 ปี ในกลุ่มควบคุม, ค่า SD 9.80 และ 12.17 ปี โดยมี Mean difference 2.65 ปี และ 95% CI of Mean difference -2.77 ถึง 8.06 ปี โดยไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ (p-value = 0.337) ดังแสดงในตารางที่ 11

**ตารางที่ 12** ผลการวิเคราะห์ค่าความสัมพันธ์ของระยะเวลาที่เป็นโรคลมชัก (duration of epilepsy) และภาวะ SUDEP โดย Independent T-test analysis \* ข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)

Duration of seizure	N	Mean	SD	Mean difference (95%CI)	P-value
กลุ่มควบคุม	200	21.74	12.17	2.65 (-2.77, 8.06)	0.337
กลุ่ม SUDEP	21	19.10	9.80		

หลังจากวิเคราะห์แบบ Univariate analysis จะพบตัวแปรที่มีความสัมพันธ์เบื้องต้นกับภาวะ SUDEP ทั้งหมด 6 ตัวแปร จึงต้องไปวิเคราะห์แบบ Multivariable analysis ต่อ ด้วยสถิติ Cox-regression model เพื่อปรับอิทธิพลความสัมพันธ์ของปัจจัยอื่น หลังจากการวิเคราะห์พบว่า จะมี 4 ตัวแปรที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อายุช่วง 15-29 ปี, เพศชาย, ยา Phenytoin และความถี่ในการชักช่วงแรกในระยะเวลา 3 เดือน

ตารางที่ 12 แสดงผลการวิเคราะห์แบบ multivariate analysis ปัจจัยเรื่องอายุ โดยช่วงอายุ 15-29 ปี พบว่ามีโอกาสเกิด SUDEP มากกว่าอายุตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไป 19.81 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI of adjusted HR 3.04-129.61 , P-value = 0.002)

ปัจจัยเรื่องเพศ เพศชาย มีโอกาสเกิด SUDEP มากกว่าเพศหญิง 3.16 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI of adjusted HR 1.06-9.40 , P-value = 0.039)

ปัจจัยเรื่องยาระงับอาการชัก Phenytoin พบว่าในกลุ่มที่ใช้ Phenytoin มีโอกาสเกิด SUDEP มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้ Phenytoin 3.19 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI of adjusted HR 1.16- 8.74 , P-value = 0.024)

ปัจจัยเรื่องความถี่ของอาการชักในช่วงแรก ในระยะเวลา 3 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัวตั้งแต่ 3 ครั้งในช่วง 3 เดือน มีโอกาสเกิดภาวะ SUDEP มากกว่ากลุ่มที่อาการชัคน้อยกว่า 3 ครั้ง ต่อ 3 เดือน 3.60 เท่า (95% CI of adjusted HR 1.24- 10.41, P-value = 0.018)

ปัจจัยเรื่องความถี่ของอาการชักในปัจจุบัน ในระยะเวลา 3 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัวตั้งแต่ 3 ครั้งในช่วง 3 เดือน มีโอกาสเกิดภาวะ SUDEP มากกว่ากลุ่มที่อาการชัคน้อยกว่า 3 ครั้ง ต่อ 3 เดือน 2.96 เท่า แต่ไม่มีความสัมพันธ์ในทางสถิติ (95% CI of adjusted HR 0.89-9.82, P-value = 0.007)

ปัจจัยของประวัติ Status epilepticus หรือ Cluster seizure พบว่าหลังจากการวิเคราะห์แบบ Multivariate analysis ผู้ป่วยที่มีประวัติของ Status epilepticus มีโอกาสเกิด SUDEP มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีประวัติ Status epilepticus 2.99 เท่า แต่ไม่มีความสัมพันธ์ในทางสถิติ (95% CI of adjusted HR 0.93-9.66, P-value = 0.067) ส่วนผู้ป่วยที่มีประวัติ Cluster seizure มีโอกาสเกิด SUDEP มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีประวัติ Cluster seizure 1.84 เท่า แต่ไม่มีความสัมพันธ์ในทางสถิติ (95% CI of adjusted HR 0.56-6.06, P-value = 0.319)



**ตารางที่ 13** ผลการวิเคราะห์ค่าความสัมพันธ์ของระยะเวลาที่เป็นโรคลมชัก (duration of epilepsy) และภาวะ SUDEP โดยการวิเคราะห์ Multivariate analysis ด้วยสถิติ Cox-regression model\* ข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

Factors		Adjusted HR	(95% CI of adjusted HR)	P-value
อายุ	15-29	19.81	(3.04-129.61)	<b>0.002</b>
	30-44	3.97	(0.76-20.79)	0.103
	$\geq 45$	1		
เพศ	เพศชาย	3.16	(1.06-9.40)	<b>0.039</b>
	เพศหญิง	1		
ประวัติอาการชักต่อเนื่อง/ ความถี่ของชักตั้งแต่ 3 ครั้งใน 24 ชั่วโมง (ราย)	ปฏิเสธ	1		
	Status epilepticus	2.99	(0.93-9.66)	0.067
	Cluster seizure	1.84	(0.56-6.06)	0.319
Phenytoin	No	1		
	Yes	3.19	(1.16-8.74)	<b>0.024</b>
ความถี่ของอาการชักแบบ GTC ในช่วงแรก (ครั้ง/ 3 เดือน)	$\leq 3$	1		
	$> 3$	3.60	(1.24-10.41)	<b>0.018</b>
ความถี่ของอาการชักแบบ GTC ในช่วงแรก (ครั้ง/ 3 เดือน)	$\leq 3$	1		
	$> 3$	2.96	(0.89-9.82)	0.077

## บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

### 5.1 อภิปรายผล

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแรกในประเทศไทยและในประเทศแถบเอเชียที่ทำการศึกษาถึงอุบัติการณ์การเกิดภาวะSUDEP โดยข้อมูลได้จากแหล่งข้อมูลที่น่าเชื่อถือ คือ ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคลมชัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย, ส่วนบริหารและพัฒนาเทคโนโลยีการทะเบียน กระทรวงมหาดไทยและสอบถามข้อมูลโดยตรงจากญาติผู้ใกล้ชิดผู้ป่วย งานวิจัยนี้ยังเป็นการติดตามข้อมูลระยะยาว (Longitudinal study) เพื่อประเมิน การเกิดภาวะSUDEP โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชัก จนกระทั่งเสียชีวิต ผลการวิจัยสามารถตอบคำถามงานวิจัยหลัก คือ Incidence rate รวมของ Probable SUDEP และ Possible SUDEP เท่ากับ 4.52 per 1,000 person (95%CI: 2.59 to 6.45 per 1,000 person) และคำถามงานวิจัยรอง คือปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะ SUDEP มีทั้งหมด 4 ปัจจัย ได้แก่ อายุของผู้ป่วย, เพศ, ความถี่ของอาการชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัว (Generalized tonic clonic seizure) ในช่วงแรก ในระยะเวลา 3 เดือนที่มากกว่า 3 ครั้ง และผู้ป่วยที่ใช้ยาระงับอาการชัก Phenytoin

ข้อมูลทั้งหมดได้จากผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง ที่ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคลมชัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เก็บข้อมูลตั้งแต่ปี 2537 ถึง พฤศจิกายนปี 2558 พบว่ามีผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดตามการรักษาทั้งหมด 2,264 ราย และข้อมูลทั้งหมดได้รับการตรวจสอบจากกระทรวงมหาดไทย เพื่อทราบถึงสถานะของผู้ป่วย และในกรณีที่ผู้ป่วยได้เสียชีวิตแล้ว สาเหตุการเสียชีวิตคือสาเหตุใด

ผู้ป่วยทั้งหมด 29 รายได้รับการระบุว่าเสียชีวิตจากโรคลมชัก โดยผู้ป่วย 2 รายไม่ได้เข้าร่วมการศึกษาเนื่องจาก อายุน้อยกว่า 15 ปี และผู้ป่วยอีก 6 ราย ได้ถูกตัดออกจากการวิจัย หลังจากผู้วิจัยได้ทำการสัมภาษณ์ข้อมูลการเสียชีวิต จึงมีผู้ป่วยทั้งหมด 21 ราย ที่คาดว่าจะ เป็น SUDEP โดยผู้ป่วยทั้ง 21 ราย ได้แบ่งเป็นกลุ่ม Definite SUDEP, Probable SUDEP และ Possible SUDEP แต่จากข้อมูลทั้งหมด ไม่มีผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม Definite SUDEPเนื่องจากไม่มีผู้ป่วยรายใดได้รับการตรวจทางนิติวิทยาศาสตร์ จะพบว่ามีผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม Probable SUDEP ทั้งหมด 8 ราย และ Possible SUDEP ทั้งหมด 13 ราย

### คำถามงานวิจัยหลัก

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล ข้อมูลที่ตอบคำถามงานวิจัยหลัก (Primary research question) คือการหา incidence rate ของการเกิด SUDEP

incidence rate ของ Probable SUDEP และ Possible SUDEP เท่ากับ 4.52 ราย ต่อผู้ป่วยโรคลมชัก 1000 ราย(per 1,000 person) (95%CI: 2.59 to 6.45 per 1,000 person)

Probable SUDEP incidence rate เท่ากับ 1.51 ราย ต่อผู้ป่วยโรคลมชัก 1000 ราย (per 1,000 person) (95%CI: 0.39 to 2.62 per 1,000 person)

Possible SUDEP incidence rate เท่ากับ 3.01 ราย ต่อผู้ป่วยโรคลมชัก 1000 ราย (per 1,000 person) (95%CI: 1.44 to 4.59 per 1,000 person)

โดยจากข้อมูลงานวิจัยเป็นงานวิจัยแรกในทวีปเอเชียที่รายงาน incidence rate ratio ของ SUDEP โดยในประเทศทวีปเอเชียมีการศึกษาที่ตีพิมพ์เมื่อปี ค.ศ. 2015 ในประเทศเกาหลีโดย Han Uk Ryu และคณะ(62)เป็นการศึกษาที่เก็บข้อมูลของผู้ป่วยโรคลมชักทั้งหมด 35,638 ราย ที่เข้ารับการรักษาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1993 ถึง 2011 ที่ Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medical โดยพบว่ามีผู้ป่วย SUDEP ทั้งหมด 26 ราย อ้างอิงข้อมูลสาเหตุการตายที่ได้มาจาก National Statistics Office data-base แต่อย่างไรก็ตาม ไม่ได้มีการคำนวณ incidence rate

**ตารางที่ 14** แสดงผลการรวบรวมการศึกษาเรื่องอุบัติการณ์ของ SUDEP โดย Tomson(10)และคณะตีพิมพ์เมื่อ ค.ศ. 2005 นำมาจาก Epilepsia

Reference	Population	Number of cases	SUDEP incidence (Per 1000 person-year)
Walczakและคณะ	Three epilepsy centers	20	1.2
Timings	Epilepsy clinic	14	2
Derby และคณะ	Refractory epilepsy patient	15	2.2
Hennessy และคณะ	Temporal lobe epilepsy surgery	6	2.2
Nashefและคณะ	Epilepsy and learning	14	3.4

	disabilities		
Leestma	Refractory epilepsy	24	3.5
Racoosinและคณะ	Refractory epilepsy patient	52	3.8
Klenermanและคณะ	Epilepsy residential care	13	3.8
Lip และ Brodie	Epilepsy clinic	12	4.9
Nashefและคณะ	Tertiary referral center	11	5.9
Annerggersและคณะ	Refractory epilepsy patient (Vagus nerve stimulation)	8	6
Sperlingและคณะ	Seizure recurrence after epilepsy surgery	6	7.5
Dasheiff	Referrals for epilepsy surgery	7	9.3

จากตารางที่ 13 จะพบว่าอุบัติการณ์ที่ได้จากงานวิจัย แสดงเป็น incidence rate ratio ไม่มีข้อมูลอ้างอิงของ Cumulative incidence rate แต่อย่างไรผู้วิจัยเชื่อว่าถ้าได้ทำการวิเคราะห์ Incidence rate ratio ในต่อไป อุบัติการณ์อาจจะน้อยกว่ากลุ่มที่ต้องได้รับการรักษาโดยผ่าตัด ซึ่งมีสาเหตุมาจากในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคลมชัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ประกอบด้วยผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของอาการชักแตกต่างกัน ผู้ป่วยส่วนมากสามารถควบคุมอาการชักได้ด้วยยาาระงับอาการชักไม่กี่ชนิด ไปจนถึงผู้ป่วยโรคลมชักคือยา ที่สมควรได้รับการผ่าตัดเพื่อลดอาการชักนอกจากนี้แหล่งข้อมูลในงานวิจัยนี้แตกต่างจากงานวิจัยอื่นคือได้รวบรวมข้อมูลทั้งจากญาติผู้ใกล้ชิดผู้ป่วยด้วย

#### คำถามงานวิจัยรอง

การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ SUDEP พบว่า 4 ปัจจัยที่สัมพันธ์กันคือ อายุของผู้ป่วย, เพศ, ความถี่ของอาการชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัว (Generalized tonic clonic seizure) ในช่วงแรก มากกว่า 3 ครั้งในช่วง 3 เดือน และยาาระงับอาการชัก Phenytoin โดยปัจจัยทั้งหมดนี้มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปัจจัยเรื่องเพศชาย จะสอดคล้องกับข้อมูลงานวิจัยแบบ Combined analysis ของ Hesdorffer DC(34) และคณะ เมื่อปี ค.ศ. 2011 และปัจจัยความถี่ของอาการชักแบบเกร็งกระตุก ทั้งตัว สอดคล้องกับข้อมูลการวิจัยแบบ case-controlled match study ของ Y. Langan และคณะ

ปัจจัยเรื่องอายุของผู้ป่วย ยังไม่มีข้อมูลจากงานวิจัยที่สัมพันธ์ระหว่างอายุของผู้ป่วยและการเกิดภาวะ SUDEP แต่จากงานวิจัยนี้พบว่าผู้ป่วยในช่วงอายุ 15-29 ปี มีโอกาสที่เสียชีวิตจากภาวะ SUDEP มากถึง 19.81 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มอายุอื่น โดยมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวได้สอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาในปี ค.ศ. 1998 โดย Ficker D.M. และคณะ<sup>3</sup> รายงานว่าผู้ป่วยที่จะพบภาวะ SUDEP ได้มากจะอยู่ในช่วงอายุ 20-40 ปี โดยมีโอกาสเสียชีวิตมากกว่าประชากรทั่วไป 24 เท่า

ปัจจัยเรื่องการใช้ยาระงับอาการชัก Phenytoin จะมีโอกาสเสียชีวิตจากภาวะ SUDEP มากกว่า 3.19 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งยังไม่เคยมีการวิจัยใดได้ผลการวิเคราะห์นี้ โดยงานวิจัยของ Timmings PL.(22) และคณะ ในปี ค.ศ. 1993 แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาระงับอาการชัก คือ Carbamazepine หรือ Lamotrigine โดยสาเหตุเกิดจากยาดังกล่าวมีผลจากการที่ระยะเวลา QT ที่ยาวนานขึ้น (QT prolongation), การลดลงของ Heart rate variability และยาที่มีผลทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Pro-arrhythmic effect) (63) แต่อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากการวิจัยนี้เป็นจุดเริ่มต้นที่ดีในการหาคำอธิบาย ระหว่างยาระงับชัก Phenytoin และ SUDEP ในส่วนคณะผู้วิจัย เชื่อว่าความสัมพันธ์ดังกล่าว อาจเกิดจากสาเหตุดังต่อไปนี้

#### 1. สาเหตุโดยตรงจากยา

มีการรายงานพบถึงภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะจากการใช้ยาทางเส้นเลือด โดยสัมพันธ์กับอัตราเร็วการให้ Phenytoin ที่มากกว่า 50 มิลลิกรัมต่อนาทีและส่วนประกอบของยารูปแบบชนิด คือ Propylene glycol แต่จะพบภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะจากการรับประทานยา Phenytoin ได้ไม่บ่อยและจะพบได้ในกรณีที่มีระดับยาสูงเกินขนาด มีการศึกษาที่ทำโดย Evers ML.(64) และคณะ ในปี ค.ศ. 1997 พบว่าผู้ป่วยโรคลมชัก 44 ราย ที่มีระดับยาเกินขนาด 75 ไมโครกรัม/ มิลลิลิตรไม่พบว่ามีการทำงานของหัวใจที่ผิดปกติ แต่อย่างไรก็ตามยังมีงานวิจัยที่เป็นแบบการรายงานเคส 2 ราย

ในปี คศ. 2014 โดย Ravi K.Thimmisetty(65) และคณะ รายงานผู้ป่วยโรค  
ลมชักได้รับยากันชัก 300 มิลลิกรัมต่อวัน และเกิดภาวะ Symptomatic junctional  
bradycardia จากภาวะระดับยา dilantin ที่สูงเกินขนาด (36.4 ไมโครกรัม/ มิลลิลิตร)

ในปี คศ.2009 โดย Chin-Min Su(66) และคณะ ที่ประเทศไต้หวัน รายงานผู้ป่วย  
โรคลมชักที่เกิดจากภาวะเลือดออกในสมอง และได้รับยา Phenytoin (400 มิลลิกรัม  
ต่อวัน) พบภาวะ Symptomatic junctional bradycardiaและตรวจระดับยาได้ 91.6  
ไมโครกรัม/ มิลลิลิตร

## 2. สาเหตุทางอ้อม

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีอาการโรคลมชักมาเป็นเวลานาน และเริ่มการรักษาใน  
สมัยก่อน ยาระงับอาการชักตัวแรก que ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะได้รับจากแพทย์จะเป็นยา  
ระงับอาการชักในกลุ่มเก่า ซึ่งจะแตกต่างกับผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยและเริ่ม  
รักษาในปัจจุบัน ซึ่งเป็นยุคที่มียาระงับอาการชักรุ่นใหม่มากขึ้น และเป็นยากันชักใน  
กลุ่มที่มีประสิทธิภาพพร้อมกับมีผลข้างเคียงน้อย

การที่ได้รับยากันชัก Phenytoin อาจแสดงถึงอาการชักของผู้ป่วยที่เป็นแบบ  
GTC ในช่วงแรกที่ได้รับการวินิจฉัย ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลงานวิจัยที่พบว่าผู้ป่วยที่  
ความถี่ของอาการชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัว(GTC) ในช่วงแรก มากกว่า 3 ครั้งในช่วง  
3 เดือนมีความเสี่ยงเกิดภาวะ SUDEP มากกว่า

ส่วนอีกปัจจัยที่น่าสนใจและน่าจะทำการศึกษาเพิ่มเติมคือ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับ  
การรักษาโดยการผ่าตัดระดับอาการชักและใส่เครื่องกระตุ้นสมองประสาทคู่ที่ 10 (Vagus nerve  
stimulation; VNS) เนื่องจากการวิเคราะห์แบบ Univariate analysis โดยสถิติ Log rank test  
พบว่ามึนัยสำคัญทางสถิติ ( 95% CI of HR 4.79-393.64 ) แต่อย่างไรก็ตาม ไม่สามารถวิเคราะห์  
ต่อแบบ Multivariate analysis เพื่อแสดงถึงความสัมพันธ์ที่ตัดอิทธิพลของปัจจัยอื่นออก เนื่องจาก  
มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการใส่เครื่อง Vagal nerve stimulation ทั้งหมด 2 ราย แต่ในอนาคตถ้ามี  
การทดลองที่จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มนี้มากขึ้น อาจพบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยการใส่ Vagus  
nerve stimulation และภาวะ SUDEP ซึ่งผู้วิจัยเชื่อว่าคำอธิบายของความสัมพันธ์น่าจะเกี่ยวกับ  
อาการชักที่ควบคุมยาก และมีความถี่ของอาการชักมาก

## 5.2 สรุปผลการวิจัย

### Primary research question:

Incidence rate ratio ของ Probable SUDEP และ Possible SUDEP เท่ากับ 4.52 per 1,000 person (95%CI: 2.59 to 6.45 per 1,000 person-year)

Probable SUDEP incidence rate ratio =1.51 per 1,000 person (95%CI: 0.39 to 2.62 per 1,000 person-year)

Possible SUDEP incidence rate ratio =3.01 per 1,000 person (95%CI: 1.44 to 4.59 per 1,000 person-year)

### Secondary research question:

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะเสียชีวิตแบบกะทันหันโดยไม่ทราบสาเหตุในผู้ป่วยโรคลมชัก (Association risk factor for SUDEP) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ช่วงอายุ 15-29, เพศชาย, ความถี่ของอาการชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัว (Generalized tonic clonic seizure) ในช่วงแรก มากกว่า 3 ครั้งในช่วง 3 เดือน และการใช้ยาระงับอาการชัก Phenytoin

## 5.3 ข้อเด่นของการศึกษา

1. การวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแรกในประเทศไทยที่ทำการศึกษาเพื่อหาอุบัติการณ์ของภาวะ SUDEP ในประเทศไทย โดยข้อมูลอ้างอิงจากฐานข้อมูลที่เชื่อถือได้คือจากกระทรวงมหาดไทยและมีข้อมูลที่เป็นลายลักษณ์อักษรชัดเจน โดยระยะเวลาที่เก็บรวบรวมข้อมูลทั้งหมด 21 ปี

2. ข้อมูลการเสียชีวิตของผู้ป่วยทุกราย ผู้วิจัยได้สอบถามข้อมูลด้วยตนเองจากญาติผู้ใกล้ชิดหรือผู้ที่อยู่ในเหตุการณ์การเสียชีวิตของผู้ป่วย โดยมีชุดบันทึกข้อมูล เพื่อเป็นแนวทางในการสอบถามข้อมูลเพื่อให้ได้ข้อมูลมาอย่างครบถ้วน

3. ข้อมูลของตัวโรคลมชัก ความถี่ของอาการชัก ข้อมูลยาและประวัติอดีตของผู้ป่วย มีความถูกต้องของข้อมูลเป็นอย่างมาก เนื่องจากตั้งแต่ผู้ป่วยได้เข้ารับการรักษาที่ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคลมชัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้มีแบบฟอร์มการบันทึกตั้งแต่ประวัติของอาการชัก ความถี่ของอาการชักในแบบต่างๆ ประวัติอดีต ประวัติการรักษา รวมทั้งประวัติการรักษาโดยการใช้ยาระงับอาการชัก อย่างละเอียดและครบถ้วน

## 5.4 ข้อด้อยของการศึกษา

1. จำนวนของผู้ป่วย SUDEP มีทั้งหมด 21 ราย และยังมีผู้ป่วยอีกจำนวน 840 ราย ที่ไม่สามารถสืบค้นได้จากฐานข้อมูลกระทรวงมหาดไทย แต่อย่างไรก็ตามผู้วิจัยได้พยายามค้นหาข้อมูลของผู้ป่วยที่ขาดการติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง

2. ข้อมูลการเสียชีวิต ของผู้ป่วย ที่ไม่สามารถทราบได้ในผู้เสียชีวิตบางราย เนื่องจากผู้ป่วยที่ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาจะเป็นผู้ป่วยที่กระทรวงมหาดไทยได้ลงสาเหตุการเสียชีวิตว่าเป็นจากโรคลมชัก ซึ่งญาติของผู้ป่วยบางรายไม่สามารถติดต่อได้ หรือไม่สามารถจำเหตุการณ์ได้ หรือไม่มีใครอยู่ในเหตุการณ์พร้อมผู้ป่วย แต่อย่างไรก็ตามผู้วิจัยได้พยายามหาหลักฐาน หรือพยานแวดล้อมมากที่สุด เพื่อให้ได้มาถึงข้อมูลการเสียชีวิตของผู้ป่วย

#### 5.5 ข้อเสนอแนะ

1. เพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาให้มากขึ้น โดยอาจจะเป็นการทำงานวิจัยร่วมกันจากหลายสถาบัน เพื่อให้ได้ข้อมูลที่หลากหลายในผู้ป่วยแต่ละประเภทและข้อมูลดังกล่าวสามารถแสดงถึงการเกิดภาวะ SUDEP ในกลุ่มประชากรโรคลมชักทั่วประเทศไทย
2. เก็บข้อมูลในส่วนที่น่าจะเป็นปัจจัยเพิ่มขึ้น ยกตัวอย่างในกรณีผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเพื่อใส่เครื่อง Vagus nerve stimulation เนื่องจากข้อมูลในกลุ่มนี้ยังมีน้อย โดยอาจจะขยายช่วงอายุของประชากรที่นำมาศึกษา ยกตัวอย่างเช่นผู้ป่วยโรคลมชักในช่วงอายุต่ำกว่า 15 ปี
3. ในกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตที่ลงสาเหตุการเสียชีวิตที่ไม่ชัดเจน อาจจะต้องทำการสืบค้นสาเหตุการเสียชีวิตที่แท้จริงเพิ่มเติม เนื่องจากบางรายสาเหตุการเสียชีวิตอาจจะเข้าได้กับภาวะ SUDEP แต่อย่างไรก็ตาม ต้องมีการเพิ่มผู้ที่ทำการสอบถามเกี่ยวกับข้อมูลนี้



## รายการอ้างอิง

1. Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia*. 1997;38(s11):S6-S8.
2. Bacon GM. ON THE MODES OF DEATH IN EPILEPSY. *The Lancet*. 1868;91(2331):555-6.
3. Ficker DM, So E, Shen W-K, Annegers J, O'Brien P, Cascino GD, et al. Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology*. 1998;51(5):1270-4.
4. Annegers J. United States perspective on definitions and classifications. *Epilepsia*. 1997;38(s11):S9-S12.
5. Langan Y, Nashef L, Sander J. Sudden unexpected death in epilepsy: a series of witnessed deaths. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2000;68(2):211-3.
6. Swallow RA, Hillier CE, Smith PE. Sudden unexplained death in epilepsy (SUDEP) following previous seizure-related pulmonary oedema: case report and review of possible preventative treatment. *Seizure*. 2002;11(7):446-8.
7. Kloster R, Engelskjøn T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a clinical perspective and a search for risk factors. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1999;67(4):439-44.
8. Thom M, Seetah S, Sisodiya S, Koepp M, Scaravilli F. Sudden and unexpected death in epilepsy (SUDEP): evidence of acute neuronal injury using HSP-70 and c-JUN immunohistochemistry. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2003;29(2):132-43.
9. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(2):227-33.
10. Tomson T, Walczak T, Sillanpaa M, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia*. 2005;46(s11):54-61.

11. TERRENCE CF, WISOTZKEY HM, PERPER JA. Unexpected, unexplained death in epileptic patients. *Neurology*. 1975;25(6):594-.
12. Leestma JE, Kalelkar MB, Teas SS, Jay GW, Hughes JR. Sudden unexpected death associated with seizures: analysis of 66 cases. *Epilepsia*. 1984;25(1):84-8.
13. Leestma JE, Walczak T, Hughes JR, Kalelkar MB, Teas SS. A prospective study on sudden unexpected death in epilepsy. *Annals of neurology*. 1989;26(2):195-203.
14. Jick S, Cole T, Mesher R, Tennis P, Jick H. Sudden unexplained death in young persons with primary epilepsy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 1992;1(2):59-64.
15. Tennis P, Cole TB, Annegers JF, Leestma JE, McNutt M, Rajput A. Cohort study of incidence of sudden unexplained death in persons with seizure disorder treated with antiepileptic drugs in Saskatchewan, Canada. *Epilepsia*. 1995;36(1):29-36.
16. Langan Y, Nolan N, Hutchinson M. The incidence of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in South Dublin and Wicklow. *Seizure*. 1998;7(5):355-8.
17. Lhatoo S, Langan Y, MacDonald B, Zeidan S, Sander J. Sudden unexpected death: a rare event in a large community based prospective cohort with newly diagnosed epilepsy and high remission rates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1999;66(5):692-3.
18. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB. Heart disease mortality and morbidity in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1984;25(6):699-704.
19. Nilsson L, Farahmand B, Persson P, Thiblin I, Tomson T. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case control study. *The Lancet*. 1999;353(9156):888-93.
20. Walczak TS, Leppik I, D'amelio M, Rarick J, So E, Ahman P, et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy A prospective cohort study. *Neurology*. 2001;56(4):519-25.
21. Lip G, Brodie M. Sudden death in epilepsy: an avoidable outcome? *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1992;85(10):609-11.

22. Timmings P. Sudden unexpected death in epilepsy: a local audit. *Seizure*. 1993;2(4):287-90.
23. Klenerman P, Sander J, Shorvon S. Mortality in patients with epilepsy: a study of patients in long term residential care. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1993;56(2):149-52.
24. Nashef L, Fish D, Garner S, Sander J, Shorvon S. Sudden death in epilepsy: a study of incidence in a young cohort with epilepsy and learning difficulty. *Epilepsia*. 1995;36(12):1187-94.
25. Nashef L, Fish D, Sander J, Shorvon S. Incidence of sudden unexpected death in an adult outpatient cohort with epilepsy at a tertiary referral centre. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1995;58(4):462-4.
26. Derby LE, Tennis P, Jick H. Sudden unexplained death among subjects with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 1996;37(10):931-5.
27. Racoosin JA, Feeney J, Burkhart G, Boehm G. Mortality in antiepileptic drug development programs. *Neurology*. 2001;56(4):514-9.
28. Annegers J, Coan SP, Hauser W, Leestma J, Duffell W, Tarver B. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia*. 1998;39(2):206-12.
29. Dasheiff RM. Sudden unexpected death in epilepsy: a series from an epilepsy surgery program and speculation on the relationship to sudden cardiac death. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1991;8(2):216-22.
30. Sperling MR, Feldman H, Kinman J, Liporace JD, O'Connor MJ. Seizure control and mortality in epilepsy. *Annals of neurology*. 1999;46(1):45-50.
31. Hennessy M, Langan Y, Elwes R, Binnie C, Polkey C, Nashef L. A study of mortality after temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology*. 1999;53(6):1276-.
32. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *The Lancet Neurology*. 2008;7(11):1021-31.
33. Langan Y, Nashef L, Sander J. Case-control study of SUDEP. *Neurology*. 2005;64(7):1131-3.

34. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia*. 2011;52(6):1150-9.
35. Surges R, Thijs RD, Tan HL, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. *Nature Reviews Neurology*. 2009;5(9):492-504.
36. Hitiris N, Suratman S, Kelly K, Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Sudden unexpected death in epilepsy: a search for risk factors. *Epilepsy & behavior*. 2007;10(1):138-41.
37. Williams J, Lawthom C, Dunstan F, Dawson T, Kerr MP, Wilson J, et al. Variability of antiepileptic medication taking behaviour in sudden unexplained death in epilepsy: hair analysis at autopsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006;77(4):481-4.
38. Beran RG, Weber S, Sungaran R, Venn N, Hung A. Review of the legal obligations of the doctor to discuss sudden unexplained death in epilepsy (SUDEP)—a cohort controlled comparative cross-matched study in an outpatient epilepsy clinic. *Seizure*. 2004;13(7):523-8.
39. Nilsson L, Bergman U, Diwan V, Farahmand B, Persson PG, Tomson T. Antiepileptic drug therapy and its management in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Epilepsia*. 2001;42(5):667-73.
40. McKee JR, Bodfish JW. Sudden unexpected death in epilepsy in adults with mental retardation. *American journal on mental retardation*. 2000;105(4):229-35.
41. Jackson J. On asphyxia in slight epileptic paroxysms. *Lancet*. 1899;153:79-80.
42. Nashef L, Walker F, Allen P, Sander J, Shorvon S, Fish D. Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1996;60(3):297-300.
43. Bateman LM, Li C-S, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. *Brain*. 2008;131(12):3239-45.


44. Massey CA, Sowers LP, Dlouhy BJ, Richerson GB. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: the pathway to prevention. *Nature Reviews Neurology*. 2014;10(5):271-82.
45. rédéric Roche F, Reynaud C, Pichot V, Duverney D, rédéric Costes F, Garet M, et al. Effect of acute hypoxia on QT rate dependence and corrected QT interval in healthy subjects. *The American journal of cardiology*. 2003;91(7):916-9.
46. Russell A. Cessation of the pulse during the onset of epileptic fits: with remarks on the mechanism of fits. *The Lancet*. 1906;168(4325):152-4.
47. Moseley BD, Nickels K, Britton J, Wirrell E. How common is ictal hypoxemia and bradycardia in children with partial complex and generalized convulsive seizures? *Epilepsia*. 2010;51(7):1219-24.
48. Opherk C, Coromilas J, Hirsch LJ. Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. *Epilepsy research*. 2002;52(2):117-27.
49. Zijlmans M, Flanagan D, Gotman J. Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: prevalence and definition of an objective clinical sign. *Epilepsia*. 2002;43(8):847-54.
50. Druschky A, Hiltz M, Hopp P, Platsch G, Radespiel-Tröger M, Druschky K, et al. Interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by [123I] metaiodobenzylguanidine-SPECT. *Brain*. 2001;124(12):2372-82.
51. Leung H, Schindler K, Kwan P, Elger C. Asystole induced by electrical stimulation of the left cingulate gyrus. *Epileptic disorders*. 2007;9(1):77-81.
52. Rocamora R, Kurthen M, Lickfett L, Von Oertzen J, Elger C. Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. *Epilepsia*. 2003;44(2):179-85.
53. Schuele S, Bermeo A, Alexopoulos AV, Locatelli E, Burgess R, Dinner D, et al. Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole. *Neurology*. 2007;69(5):434-41.
54. Simon R, Aminoff M, Benowitz N. Changes in plasma catecholamines after tonic-clonic seizures. *Neurology*. 1984;34(2):255-.

55. Mamei O, Caria MA, Pintus A, Padua G, Mamei S. Sudden death in epilepsy: an experimental animal model. *Seizure*. 2006;15(5):275-87.
56. Dütsch M, Hilz MJ, Devinsky O. Impaired baroreflex function in temporal lobe epilepsy. *Journal of neurology*. 2006;253(10):1300-8.
57. Sakamoto K, Saito T, Orman R, Koizumi K, Lazar J, Salciccioli L, et al. Autonomic consequences of kainic acid-induced limbic cortical seizures in rats: Peripheral autonomic nerve activity, acute cardiovascular changes, and death. *Epilepsia*. 2008;49(6):982-96.
58. Saito T, Sakamoto K, Koizumi K, Stewart M. Repeatable focal seizure suppression: a rat preparation to study consequences of seizure activity based on urethane anesthesia and reversible carotid artery occlusion. *Journal of neuroscience methods*. 2006;155(2):241-50.
59. Lhatoo SD, Faulkner HJ, Dembny K, Trippick K, Johnson C, Bird JM. An electroclinical case-control study of sudden unexpected death in epilepsy. *Annals of neurology*. 2010;68(6):787-96.
60. de Luna AB, Brugada J, Baranchuk A, Borggrefe M, Breithardt G, Goldwasser D, et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *Journal of electrocardiology*. 2012;45(5):433-42.
61. Arif H, Hirsch L, LaRoche S, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, et al. American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: Interrater reliability and 2012 version. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;333:e15-e6.
62. Ryu HU, Hong JP, Han S-H, Choi EJ, Song JH, Lee S-A, et al. Seizure frequencies and number of anti-epileptic drugs as risk factors for sudden unexpected death in epilepsy. *Journal of Korean medical science*. 2015;30(6):788.
63. Surges R, Taggart P, Sander JW, Walker MC. Too long or too short? New insights into abnormal cardiac repolarization in people with chronic epilepsy and its potential role in sudden unexpected death. *Epilepsia*. 2010;51(5):738-44.
64. Evers ML, Izhar A, Aqil A. Cardiac monitoring after phenytoin overdose. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 1997;26(4):325-8.

65. Thimmisetty RK, Gorthi JR, Abu Hazeem M. Oral phenytoin toxicity causing sinus arrest: A case report. *Case reports in cardiology*. 2014;2014.
66. Su C-M, Kung C-T, Wang Y-C, Lu C-H. Life-threatening cardiotoxicity due to chronic oral phenytoin overdose. *Neurology India*. 2009;57(2):200.



ภาคผนวก

 <p>คณะ แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย</p>	<p style="text-align: right;">AF 10-04/4.0</p> <p style="text-align: center;"><b>เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมใน โครงการวิจัย</b> ( Information sheet for research participant)</p>
--	---

ชื่อโครงการวิจัย อุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะการเสียชีวิตแบบกะทันหันโดยไม่ทราบสาเหตุในผู้ป่วยโรคลมชักของศูนย์โรคลมชักตติยภูมิของประเทศไทยที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้สนับสนุนการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (อยู่ในขั้นตอนการดำเนินงานขอทุนสนับสนุน)

**แพทย์ผู้ทำวิจัย**

ชื่อ พ.ญ. ปณิทยา น้อยวงศ์

ที่อยู่ ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคลมชักครบวงจร สาขาวิชาประสาทวิทยา  
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4572, 089-783-9911(ที่ทำงานและมือถือ)

**เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน**

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ทราบข้อมูลของผู้ป่วยโรคลมชักที่เสียชีวิต ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย ซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

**เหตุผลความเป็นมา**



ปัจจุบันความชุกของโรคลมชักคิดเป็นร้อยละ 1 ของประชากรโลก ผู้ป่วยโรคลมชักมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากกว่าคนทั่วไป เมื่อเทียบในช่วงอายุเดียวกัน (20-40 ปี) โดยมากกว่า 24 เท่า ซึ่งสาเหตุการเสียชีวิตมีได้หลายสาเหตุ อาทิเช่น อุบัติเหตุจากการชัก ภาวะอาการชักแบบต่อเนื่อง และยังมีผู้ป่วยที่เสียชีวิตแบบกะทันหันโดยไม่ทราบสาเหตุ

ภาวะการเสียชีวิตแบบกะทันหันโดยไม่ทราบสาเหตุในโรคลมชัก (Sudden unexpected death in epilepsy: SUDEP) คือภาวะการเสียชีวิตแบบกะทันหันที่ไม่ได้เกิดจากอุบัติเหตุ, การจมน้ำหรืออาการชักแบบต่อเนื่อง (Status epilepticus) ในผู้ป่วยโรคลมชัก ในรายที่ได้รับการชันสูตรศพ จะต้องไม่พบสาเหตุของการเสียชีวิตทั้งในทางกายวิภาคและทางพิษวิทยา ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลของอุบัติการณ์ในประเทศไทย เพื่อให้ตระหนักถึงความสำคัญและวิธีป้องกันการเกิดภาวะการเสียชีวิตแบบกะทันหันโดยไม่ทราบสาเหตุในโรคลมชัก จึงเป็นที่มาของงานวิจัยนี้

### **วัตถุประสงค์ของการศึกษา**

เพื่อหาอุบัติการณ์ของภาวะการเสียชีวิตไม่ทราบสาเหตุในโรคลมชัก ของผู้ป่วยโรคลมชักที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เพื่อค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับภาวะการเสียชีวิตไม่ทราบสาเหตุในโรคลมชัก

เพื่อเป็นแนวทางในการหาวิธีป้องกันการเกิดภาวะการเสียชีวิตไม่ทราบสาเหตุในโรคลมชัก ในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มในการเกิดภาวะการเสียชีวิตไม่ทราบสาเหตุในโรคลมชัก

### **วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย**

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ทีมผู้วิจัยจะสอบถามท่านถึงข้อมูลของผู้ป่วยโรคลมชักที่เสียชีวิต เพื่อคัดกรองว่าผู้ป่วยมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย โดยระยะเวลาที่จะขอสอบถามข้อมูลจากท่านจะเป็นช่วงเวลาที่ท่านสะดวกในการตอบคำถามและ ใช้ระยะเวลาประมาณ 30-60 นาที

### **ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย**

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด

### **ความเสี่ยงที่อาจได้รับ**

เนื่องจากงานวิจัยเป็นการศึกษาย้อนหลัง วิธีการศึกษาเป็นการเก็บข้อมูลเป็นหลัก มีความเสี่ยงเล็กน้อยที่ไม่มากกว่าความเสี่ยงในชีวิตประจำวัน (Minimal risks) อาทิเช่น เสียเวลา ไม่สะดวก

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

### ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ท่านไม่มีโอกาสที่จะเกิดความเสี่ยงเนื่องจากงานวิจัยไม่มีการเจาะเลือด

### ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านไม่มีโอกาสได้รับความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน เนื่องจากเป็นการศึกษาที่ใช้การศึกษาแบบข้อมูลย้อนหลัง

### การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

ไม่มีอาการข้างเคียงที่เกิดจากการวิจัย

### ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆจากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้จะสามารถเป็นข้อมูลว่าภาวะการเสียชีวิตแบบกะทันหันโดยไม่ทราบสาเหตุในโรคลมชักในประเทศไทย มีอุบัติการณ์เป็นเท่าไร ซึ่งทำให้มีการตระหนักถึงภาวะนี้มากขึ้น และตระหนักถึงการป้องกันภาวะนี้มากขึ้น

### วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ที่มีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ไม่มี

### ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของผู้ป่วยโรคลมชักที่เสียชีวิตแก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง

### อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถ

ติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ แพทย์หญิงปณิชา น้อยวงศ์ ได้ตลอด 24 ชั่วโมง เบอร์โทรศัพท์ที่ติดต่อ 089-783-9911

## **ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย**

ผู้วิจัย ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายทั้งหมด รวมทั้งค่าเดินทางตามความถี่ที่ท่านได้มาพบแพทย์

## **การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย**

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากโครงการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านไม่สะดวกในการให้ข้อมูลของผู้ป่วยโรคลมชักที่เสียชีวิต

## **การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร**

ข้อมูลจะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัย

จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของผู้ป่วยโรคลมชักที่เสียชีวิต ได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ แพทย์หญิงปณัชชา น้อยวงศ์ สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

## **การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ**

ไม่มี เนื่องจากในการวิจัยไม่มีการเก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

## **สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย**

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการป้องกันเพื่อช่วยลดอัตราการเกิดภาวะเสียชีวิตแบบกะทันหันโดยไม่ทราบสาเหตุ
6. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
7. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
8. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
9. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 02-256-4493 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

## Case record form (CRF)

Incidence of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) in the epileptic patients of Thailand Tertiary Epilepsy Center at Chulalongkorn hospital

Title	Incidence and associated risk factors of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) in the epileptic patients of Thailand Tertiary Epilepsy Center at Chulalongkorn hospital
Subject No.	
Hometown	
Sex	<input type="radio"/> Male <input type="radio"/> Female
Age	_____ year
Epilepsy Data	<p><u>Type of epilepsy</u></p> <p><input type="radio"/> Generalized epilepsy      <input type="radio"/> Focal epilepsy</p> <p>1. _____ Frequency</p> <p>2. _____ Frequency</p> <p>3. _____ Frequency</p> <p><u>Clinical semiology</u></p> <p><u>Neurological examination</u></p> <p><input type="radio"/> Normal      <input type="radio"/> Abnormal</p> <p>describe</p> <p>_____</p> <p><u>Age of seizure onset</u> _____ years</p> <p><u>Total duration of epilepsy</u> _____ Years</p> <p><u>Frequency of seizure</u> per month</p> <p><u>Last seizure</u></p> <p><u>History of Cluster of seizure or status epilepticus(Cluster &gt; 3 times</u></p>

	<p>in 24 hours)</p> <p>O Yes describe _____ O No</p> <p><u>Responsive to treatment</u></p> <p><u>Treatment</u></p> <p>O Medication O Surgical</p> <p><u>For medication treatment</u></p> <p>Number on current antiepileptic drugs</p> <p>_____</p> <p>Other drugs O Yes (describe _____) O No</p> <p>Current antiepileptic drug</p> <p>name _____</p> <p>Dose of antiepileptic</p> <p>drugs _____</p> <p>Number of previous failed AEDs</p> <p>_____</p> <p>Last drug level before death _____ (taken on _____)</p>
Past history	<p><u>History of febrile seizure</u></p> <p>O Yes at age _____ O No</p> <p>Describe _____</p> <p><u>History of head injury</u></p> <p>O Yes at age _____ O No</p> <p>Describe _____</p> <p><u>History of CNS infection</u></p> <p>O Yes at age _____ O No</p>

	Describe_____
Family history	<u>Family history of febrile seizure</u> <input type="radio"/> Yes at age _____ <input type="radio"/> No Describe_____ <u>Family history of epilepsy</u> <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No Describe_____ <u>Family history of cognitive delay</u> <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No Describe_____
Previous investigation	In case of epilepsy surgery : Pathological finding _____ _____ <u>MRI finding (Epilepsy protocol)</u> _____ _____

### Comorbidity

Risk factors of SUDEP	<input type="radio"/> Previous history of respiratory problem (COPD,Asthma) <input type="radio"/> Previous history of coronary heart disease, arrhythmia <input type="radio"/> Previous history of obstructive sleep apnea
Systemic disease	<input type="radio"/> Diabetes mellitus <input type="radio"/> Hypertension

	<input type="checkbox"/> chronic kidney disease	
Co-morbidities	<input type="checkbox"/> Mental retardation	<input type="checkbox"/> Psychiatric problem
	<input type="checkbox"/> Substance abuse	<input type="checkbox"/> Others

**Postmortem data**

Postmortem data		
Witness	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Previous Seizure	Date _____	Time _____
Date of death		
Last seen normal	Date _____	Time _____
Location	<input type="checkbox"/> Outdoor at _____ <input type="checkbox"/> Indoors at _____	
Position of patient	<input type="checkbox"/> Prone	<input type="checkbox"/> Supine
Forensic data		

**Evaluation for inclusion & exclusion criteria**

Item	Yes	No
<b>Inclusion criteria (must be yes in all items)</b>		
<b>ประชากร (Population) และกลุ่มตัวอย่าง (Sample)</b>		
กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria) ในส่วนของผู้ป่วยโรคลมชักที่เสียชีวิต		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. เป็นผู้ป่วยที่เคยเข้ารับการรักษาโรคลมชักที่ศูนย์โรคลมชัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์</li> <li>2. อายุขัยของผู้ป่วยมากกว่า 18 ปี</li> <li>3. ผู้ป่วยที่เสียชีวิตโดยไม่มีสาเหตุการเสียชีวิตที่ชัดเจน เช่น ภาวะเจ็บป่วยทางกาย อุบัติเหตุจากการชัก หรือการได้รับสารพิษ</li> </ol>		



<p>4. ในกรณีที่เสียชีวิตภายนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้เสียชีวิต ต้องมีมรณะบัตรที่บ่งถึงสาเหตุการเสียชีวิต หรือสามารถติดตามข้อมูลสาเหตุการเสียชีวิตได้จากเวชระเบียนของโรงพยาบาลที่ผู้ป่วยเสียชีวิต</p> <p><u>กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria) ในส่วนของผู้ให้ข้อมูล</u></p> <p>1. ผู้ให้ข้อมูลต้องเป็นญาติญาติสนิทหรือผู้ใกล้ชิดกับผู้ป่วยโรคลมชักที่เสียชีวิต ที่อยู่ในเหตุการณ์ที่ผู้ป่วยเสียชีวิตและสามารถให้ข้อมูลการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้</p>		
<p><b>Exclusion criteria (must be no in all items)</b></p>		
<p><u>กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากศึกษา (Exclusion criteria) ในส่วนของผู้ป่วยโรคลมชักที่เสียชีวิต</u></p> <p>1. ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเกี่ยวกับโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยเคยมีหลักฐานการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจแล้วพบว่าเข้าได้กับ Brugada syndrome จาก criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report<sup>43</sup></p> <p>2. ผู้ป่วยที่มีประวัติเคยใช้สารเสพติดหรืออยู่ในช่วงที่ใช้สารเสพติด</p> <p>3. ผู้ป่วยที่มีอาการชักต่อเนื่องนานเกิน 30 นาที หรือมีอาการชักหลายครั้งโดยระหว่างการชักจะต้องไม่ฟื้นสติเป็นปกติก่อนการเสียชีวิต</p> <p>4. ผู้ป่วยที่มีหลักฐานหรือสภาพแวดล้อมที่เชื่อได้ว่า การเสียชีวิตเกิดจากการจมน้ำ หรือเกิดจากอุบัติเหตุที่เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต</p> <p><u>กฎเกณฑ์การคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria) ในส่วนของผู้ให้ข้อมูล</u></p>		

1. ผู้ให้ข้อมูลที่มีความบกพร่องทางสติปัญญา 2. ผู้ให้ข้อมูลที่ไม่ยินยอมในการให้ข้อมูล		
---	--	--



รายการอ้างอิง





