

Poststroke seizure and poststroke epilepsy

Krittika Siritanan, MD*

**Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Faculty of medicine Vajira hospital Navamindradhiraj University, Bangkok 10300 Thailand*

Abstract

Stroke is one of the common causes of acute symptomatic seizure and poststroke epilepsy. Stroke-related disabilities and seizures result in increased morbidity, and mortality. Seizures occur within 7 days of stroke onset are classified as early poststroke seizure or acute symptomatic seizure. The occurrence of seizures after 7 days is classified as late poststroke seizure or poststroke epilepsy. To date, pathophysiologic processes involving in the development of each condition is not well-established, and probably be different. Acute symptomatic seizure is due to the consequence of local metabolic disturbances without altered neuronal networks. But, the development of poststroke epilepsy may be involved by multi-factorial processes after stroke such as inflammation, metabolic and structural changes of the brain, and remodeling of synaptic networks. These predisposing factors finally resulted in the ongoing process of epileptogenesis and poststroke epilepsy. Overall, poststroke seizures is well-controlled by antiepileptic drug monotherapy. To best of our knowledge, there has not been enough information to prevent the occurrence of seizures after stroke, and stop the epileptogenesis in poststroke epilepsy. Over the past decades, there has been markedly rapid growing in knowledge and management of acute stroke. But less is known about poststroke seizure and poststroke epilepsy. This review summarizes recent advances in our understanding of poststroke seizure and epilepsy and also provides an update on current understanding of pathogenesis, epidemiology, risk factors, and management issues such as diagnosis, AEDs selection, and prognosis.

Keywords: epilepsy, poststroke seizure, seizure, stroke (J Thai Stroke Soc. 2020;19(1):33-42)

Corresponding author: **Krittika Siritanan, MD** (Email: siri.krittika@gmail.com)

Received 27 July 2019 Revised 21 September 2019 Accepted 26 October 2019

ภาวะชักและโรคลมชักจากโรคหลอดเลือดสมอง

พญ.กฤติกา ศิริธำนันท์*

*สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริพพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร 10300 ประเทศไทย

บทคัดย่อ

โรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิดภาวะชัก (seizure) และโรคลมชัก (epilepsy) โดยอาการชักที่เกิดขึ้นนั้นส่งผลให้เกิดความทุพพลภาพที่มากขึ้น อัตราการครองเตียงในโรงพยาบาลยาวนานขึ้น และทำให้เกิดการใช้ทรัพยากรในการดูแลรักษาที่มากขึ้น ซึ่งการรักษาโรคหลอดเลือดสมองในปัจจุบันมีความก้าวหน้าขึ้นอย่างมากโดยเฉพาะการรักษาโรคหลอดเลือดสมองด้วยวิธีการเปิดหลอดเลือด (revascularization) รวมถึงการใช้ยาต่างๆ เพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง อาการชักที่เกิดขึ้นจากโรคหลอดเลือดสมองนั้นสามารถจำแนกออกเป็น 2 ประเภทตามคำจำกัดความโดย International League Against epilepsy (ILAE) ซึ่งโดยใช้เกณฑ์ของระยะเวลาเป็นตัวแบ่ง คืออาการชักที่เกิดขึ้นภายหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในระยะแรก (early poststroke seizures หรือ acute symptomatic seizures) จะหมายถึงการชักที่เกิดขึ้นหลังจากการเกิดโรคหลอดเลือดสมองภายใน 7 วัน และอาการชักที่เกิดขึ้นภายหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในระยะหลัง (late seizures or poststroke epilepsy) หมายถึงการชักที่เกิดขึ้นภายหลังจากการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหลังจาก 7 วันไปแล้ว โดยเชื่อว่ากลไกในการเกิดการชักและการดำเนินโรคของ acute symptomatic seizures และ poststroke epilepsy มีความแตกต่างกัน โดยอาการชักที่เกิดขึ้นภายหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในระยะแรกเป็นผลมาจากความผิดปกติทางชีวเคมีของเซลล์สมองที่เกิดขึ้นเฉพาะที่จึงเป็นผลทำให้เกิดอาการชักขึ้น ในขณะที่โรคลมชักจะมีกลไกการเกิดอาการชักจากเนื้อสมองส่วนที่ได้รับผลกระทบจากการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแล้วเกิดการเปลี่ยนแปลงจนมีความโน้มเอียงให้เกิดคลื่นชักขึ้นมาได้เอง (epileptogenesis) ซึ่งโดยรวมแล้วภาวะชักหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองถือว่าเป็นภาวะชักที่สามารถควบคุมได้ดีโดยใช้ยากันชัก และอาจมีบางประเด็นที่ต้องพิจารณาในการเลือกยากันชักที่แตกต่างจากโรคลมชักเฉพาะที่ชนิดอื่นโดยเฉพาะเรื่องปฏิกิริยาระหว่างยากันชักกับยาที่ใช้ในการรักษาโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งบทความนี้จะรวบรวมข้อมูลเท่าที่มีในปัจจุบันเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรค แนวทางการวินิจฉัย การให้การรักษา การเลือกยากันชัก และการพยากรณ์โรค

คำสำคัญ: โรคลมชัก, ภาวะชักจากโรคหลอดเลือดสมอง, ภาวะชัก, โรคหลอดเลือดสมอง (J Thai Stroke Soc. 2020;19(1):33-42)

บทนำ

โรคหลอดเลือดสมองเป็นโรคที่มีความชุกและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตสูงเป็นอันดับต้นๆ ทั้งไทยและในต่างประเทศ^{1,2} และเป็นที่ทราบกันดีว่าโรคหลอดเลือดสมองสามารถเป็นสาเหตุให้เกิดอาการชัก (seizure), โรคลมชัก (epilepsy) และภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus) ตามมาได้^{3,4,5}

การวินิจฉัยโรคลมชักเป็น clinical diagnosis สามารถวินิจฉัยได้เมื่อเกิดภาวะชักโดยไม่มีเหตุกระตุ้น (unprovoked seizure) ครั้งแรกโดยที่มีความน่าจะเป็นในการเกิดชักครั้งต่อไปสูงกว่า 60% ภายใน 10 ปีโดยยึดตามนิยามของ International League Against Epilepsy (ILAE)⁶ ซึ่งผู้ป่วยที่มีภาวะชักครั้งแรกตามหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ถ้าพิจารณาตาม

etiology ของ epilepsy classification by ILAE จะถือว่าเป็นกลุ่มที่มีรอยโรคในสมอง (structural epilepsy) ซึ่งถือว่าเป็นกลุ่มที่มีโอกาสในการเกิดชักครั้งต่อไปได้สูงถึงราว 70%⁷ แต่ภาวะชักที่เกิดขึ้นภายหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในระยะแรก (early seizures or acute symptomatic seizures) ซึ่งหมายถึงการชักที่เกิดขึ้นหลังจากการเกิดโรคหลอดเลือดสมองภายใน 7 วัน เชื่อว่าการชักนั้นเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึมเฉพาะที่ ซึ่งจะทำให้ seizure threshold ลดลงเพียงชั่วคราวโดยอาการชักไม่ควรจะเกิดขึ้นซ้ำอีกถ้าปัจจัยกระตุ้นนั้นหมดไป ตามคำจำกัดความของ ILAE จึงยังไม่ถือว่าเป็นโรคลมชัก โดยจะแตกต่างจากอาการชักที่เกิดขึ้นภายหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในระยะหลังจาก 7 วันไปแล้ว (late seizure or poststroke epilepsy) ซึ่งรอยโรคที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมองจะทำให้เกิด epileptogenesis คือการเปลี่ยนแปลงของวงจรระบบประสาทอย่างถาวร เกิดเป็น epileptic networks และทำให้สมองส่วนนั้นมีความโน้มเอียงที่จะเกิดภาวะชักได้เองโดยที่ไม่มีเหตุกระตุ้น โดยในกรณีนี้จะถือว่าเป็นโรคลมชัก⁸

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในสมอง (hemorrhagic stroke) มีโอกาสเกิดอาการชักตามมาได้มากถึง 16–42% โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีเลือดออกบริเวณผิวสมอง (cortical bleeding) อายุน้อย และมีเลือดออกปริมาณมาก

ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน (ischemic stroke) พบว่าเกิดอาการชักตามมาได้ประมาณ 2.3–27% โดยมีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ตำแหน่งของหลอดเลือดอุดตันที่บริเวณผิวสมอง (cortical lesion) โดยเฉพาะ anterior circulation stroke การทำหัตถการทางสมองภายหลังการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน (neurosurgical procedure) และความรุนแรงภาวะหลอดเลือดสมองอุดตันโดยพิจารณาจาก National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)^{9–13}

นอกจากนี้จากข้อมูลในปัจจุบันที่พบว่าการใช้ยาเกินขนาดไม่ว่าจะเป็นกลุ่ม first หรือ second generation เป็นเวลานานสามารถเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด atherosclerosis จากกลไกของ endothelial

dysfunction ได้¹⁴ รวมถึงพบว่าวิธีการรักษาโรคหลอดเลือดสมองโดยการให้ยาละลายลิ่มเลือด thrombolytics อาจมีความสัมพันธ์กับ poststroke epilepsy ได้เช่นกัน¹⁵ แต่แนวทางการรักษา poststroke epilepsy ในปัจจุบันก็ยังไม่ได้มีความแตกต่างจากการรักษาโรคลมชักเฉพาะที่จากสาเหตุอื่นๆ เพราะยังไม่มีข้อมูลเชิงประจักษ์เพียงพอที่จะสร้าง evidence-based guidelines สำหรับการรักษา poststroke epilepsy โดยเฉพาะได้ โดยในบทความนี้จะพยายามรวบรวมข้อมูลทั้งหมดเท่าที่มีในปัจจุบันมานำเสนอรวมถึงอภิปรายในบางประเด็นที่อาจจะยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน แต่มีข้อมูลใหม่ๆ ที่น่าสนใจ เช่น การป้องกันการเกิดภาวะชักและโรคลมชักจากโรคหลอดเลือดสมองด้วย

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะชักตามหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองมีความแตกต่างกันค่อนข้างมากขึ้นกับการศึกษาเนื่องจากหลายๆ ปัจจัย เช่น ระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วย การระบุสาเหตุของโรคหลอดเลือดสมอง รวมถึงคำจำกัดความของ early seizures หรือ acute symptomatic seizures และ late seizures หรือ poststroke epilepsy ซึ่งมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษาเนื่องจากแต่ก่อนยังไม่มีหลักปฏิบัติที่เป็นมาตรฐานสากล แต่อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์ของการเกิด poststroke epilepsy พบว่าสูงที่สุดในช่วง 1 ปีแรก โดยเฉพาะในช่วง 6–12 เดือนหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง⁹

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคลมชักจากโรคหลอดเลือดสมอง¹⁶⁻²¹

ปัจจัยเสี่ยงโดยรวม	ปัจจัยเสี่ยงในกลุ่มเส้นเลือดสมองตีบ	ปัจจัยเสี่ยงในกลุ่มเลือดออกในสมอง
- ภาวะเลือดออกในสมอง - ความรุนแรงของอาการ (Barthel Index 0-4) - อายุ < 65 ปี - รอยโรคที่บริเวณผิวสมอง* - ขนาดของรอยโรคที่ใหญ่** - Late seizures (>14 วัน) - Early seizures (<7 วัน) - ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ - มีประวัติการใช้แอลกอฮอล์เรื้อรัง	- Late seizures (>14 วัน) - Early seizures (<7-14 วัน) - รอยโรคที่บริเวณผิวสมอง - ขนาดของรอยโรคที่ใหญ่**	- อายุ < 65 ปี - รอยโรคที่บริเวณผิวสมองหรือใต้ผิวสมอง (cortical and subcortical lesion) - ขนาดของรอยโรคที่มีปริมาตรเลือดเริ่มต้นมากกว่า 10 มิลลิเมตร

*ตำแหน่งของรอยโรคบริเวณผิวสมองที่จำเพาะ ได้แก่ parieto-temporal cortex, supramarginal gyrus และ superior temporal gyrus²⁰

**เส้นผ่านศูนย์กลางของรอยโรค ≥ 10 มิลลิเมตรจาก brain CT scan

ส่วนสาเหตุของภาวะเส้นเลือดสมองอุดตัน (cardioembolic vs atherosclerosis) โรคร่วมอื่นๆ เพศ ภาวะติดเชื้อมีพบร่วมในขณะนั้น พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิด poststroke epilepsy²¹

ลักษณะอาการชัก

เกือบทั้งหมดของลักษณะอาการชัก (seizure semiology) ที่พบตามหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองจะเป็นชนิด focal หรือ focal to bilateral tonic-clonic seizures (72%) โดยที่ระดับของความรู้สึกตัวจะปกติหรือผิดปกติก็ได้

ภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus) จากโรคหลอดเลือดสมอง สามารถพบได้ทั้ง convulsive status epilepticus และ non-convulsive status epilepticus โดยชนิด convulsive status epilepticus พบได้น้อยมาก ส่วนชนิด non-convulsive status epilepticus พบได้ตั้งแต่ 4-19%²²⁻²³

นอกจากนี้ยังพบว่า การที่เกิดภาวะชักในผู้สูงอายุมีความสัมพันธ์อย่างยิ่งกับความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ^{10,24}

กลไกการเกิดโรค

ความแตกต่างระหว่าง acute symptomatic seizures และ poststroke epilepsy อยู่บนสมมติฐานของกลไกการเกิดอาการชักที่มีความแตกต่างกัน

acute symptomatic seizures เป็นผลมาจากความผิดปกติทางชีวเคมีของเซลล์สมองที่เกิดขึ้นเฉพาะที่ และเป็นผลทำให้เกิดคลื่นชักขึ้น²⁵ โดยสมมติฐานของกลไกดังนี้

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคลมชักจากโรคหลอดเลือดสมอง¹⁶⁻²¹

กลุ่มเส้นเลือดสมองตีบ	กลุ่มเลือดออกในสมอง
• Changes in regional blood flow → hypoxic-ischemic injury → increased extracellular glutamate concentration and decreased GABAergic inhibition²⁶⁻²⁸ • Blood brain barrier disruption • Ion channel dysfunction → increase in extracellular potassium and intracellular calcium and sodium → lower threshold for depolarization²⁶⁻²⁸ • Perturbing the homeostasis of neurotransmitters → glutamate-induced excitotoxicity, extravasated thrombin-induced depolarization³⁰	• Hemosiderin deposits after ICH* or with hemorrhagic transformation → increasing neuronal excitability²⁹

*Intracerebral hemorrhage

ส่วน poststroke epilepsy พบว่ากลไกการเกิดอาการชักเป็นผลมาจากเนื้อสมองส่วนที่ได้รับผลกระทบจากการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเกิดการเปลี่ยนแปลงจนมีความไวต่อสิ่งกระตุ้นให้เกิด epileptic networks โดยสมมติฐานของ epileptogenesis จากกลไกดังนี้^{9,31}

กลุ่มเส้นเลือดสมองตีบ	กลุ่มเลือดออกในสมอง
• Collateral synaptic sprouting, altered synaptic plasticity and deafferentation, selective neuronal loss → neuronal hyperexcitability • Chronic inflammation • Gliotic scarring → neurodegeneration and angiogenesis → lower seizure threshold	• Hemosiderin deposits after ICH or with hemorrhagic transformation → increasing neuronal excitability²⁹

จะเห็นได้ว่ามีสมมติฐานของกลไกบางอย่างที่มีความใกล้เคียงกันทั้งสองภาวะ ได้แก่ การเกิด hemosiderin deposit หลังจากภาวะเลือดออก ไม่ว่าจะเป็นในกลุ่ม ICH หรือ hemorrhagic transformation ที่เกิดตามหลัง cerebral infarction โดยเชื่อว่า hemosiderin สามารถทำให้เกิด epileptic networks ขึ้นได้จากการกระตุ้นการเกิด free radicals และ excitatory amino acid ขึ้นในสมองจากการศึกษาในหนูทดลอง³² ซึ่งอาจอธิบายได้ว่า ภาวะ acute symptomatic seizure จากโรคหลอดเลือดสมอง ก็มีความสัมพันธ์กับการเกิดลมชักตามมาได้เช่นกัน ถ้าหากการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นนั้นเป็นผลให้เกิด

การเปลี่ยนแปลงขึ้นกับเซลล์สมองอย่างถาวรจนทำให้มีความไวต่อสิ่งกระตุ้นที่จะเกิดคลื่นชักขึ้นได้เองโดยเฉพาะกลุ่มที่เกิดภาวะเลือดออกในสมอง และนอกจากนี้ยังพบว่าการเกิดภาวะชักขึ้นในช่วงที่มีภาวะสมองขาดเลือดจะเป็นผลให้ขนาดของเนื้อสมองที่ตายเพิ่มขึ้น ซึ่งมีผลทำให้การฟื้นตัวของผู้ป่วยแย่ลงด้วย²⁸ ซึ่งจากข้อมูลนี้ทำให้เป็นไปได้ว่าตัวโรคหลอดเลือดสมองเองกับการเกิดภาวะชัก ก็มีกลไกการเกิดโรคบางส่วนที่เหมือนกันและยังมีผลกับการพยากรณ์โรคซึ่งกันและกันอีกด้วย

แนวทางการประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง

ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการวินิจฉัยที่สามารถบอกถึงกลไกของการเปลี่ยนแปลงจากเนื้อสมองที่ตาย (infarct core) ไปเป็นจุดกำเนิดการชัก (epileptogenic focus) ได้ จึงทำให้การป้องกันการเกิดภาวะ poststroke epilepsy ยังไม่มีแนวทางหรือมีการระบุอย่างชัดเจนว่า ความเสี่ยงใดที่ต้องให้ยากันชักหรือมีมาตรการใดๆ ที่ต้องทำเพื่อป้องกันภาวะชัก แต่อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาที่พบว่า มีตัวแปรบางตัวที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด poststroke epilepsy โดยมีการนำมาคำนวณเป็นคะแนนเพื่อระบุผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง หรืออาจเพื่อพิจารณาการให้ยากันชักเพื่อป้องกันการชักในบางกรณี ได้แก่

1. SeLECT score³³ เป็นการศึกษาแบบ cohort ที่ทำในผู้ป่วย 1200 ราย และติดตามเป็นเวลา 5 ปี โดยศึกษาเฉพาะโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด (ischemic stroke) เท่านั้น โดยพบว่าปัจจัยที่มีความเสี่ยง ได้แก่ ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมอง (stroke severity), การมีเส้นเลือดสมองขนาดใหญ่ตีบ (large artery atherosclerosis), การเกิดชักภายใน 7 วันแรก (early seizures), การขาดเลือดบริเวณผิวสมอง (cortical involvement) และการมีการขาดเลือดในบริเวณที่เกี่ยวข้องกับ middle cerebral artery โดยมีแนวทางการให้คะแนนดังนี้

- (Se) Severity of stroke ;
NIHSS $\leq 3 = 0$ / NIHSS 4–10 = 1 /
NIHSS $\geq 11 = 2$
- (L) Large-artery atherosclerosis ;
No = 0 / Yes = 1
- (E) Early seizure (≤ 7 days) ; No = 0 /
Yes = 3
- (C) Cortical involvement ; No = 0 /
Yes = 2
- (T) Territory of MCA ; No = 0 /
Yes = 1

โดยพบว่าคะแนนรวมตั้งแต่ 6 คะแนนขึ้นไป มีความเสี่ยงของการเกิด late seizures 18% ภายใน 1 ปี และ 29% ภายใน 5 ปี (sensitivity 18.2%, specificity 96.7%, PPV 27.2%, NPV 94.6%)

2. Post-Stroke Epilepsy Risk Scale (PoSERS)³⁴ เป็นการศึกษาแบบ cohort ที่ทำในผู้ป่วย 264 ราย และติดตามเป็นเวลา 1 ปี โดยศึกษาทั้งในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองทั้งชนิดเลือดออกในสมอง (hemorrhagic stroke) และชนิดขาดเลือด (ischemic stroke) โดยปัจจัยที่พบว่ามีความเสี่ยงกับการเกิดโรคหลอดเลือดจะคิดเป็นปัจจัยละ 1 คะแนน ได้แก่ supratentorial stroke, cortical ICH, cortical or subcortical ischemic stroke, ischemia + ongoing neurological deficit exceeding 24 hours, stroke-related neurological deficit (mRS ≥ 3), vascular encephalopathy, early seizures (within 14 days) และ late seizures โดยคะแนนตั้งแต่ 7 คะแนนขึ้นไป จะมี sensitivity 70%, specificity 99.6%, PPV 87.5%, NPV 98.8% ตามลำดับ

3. CAVE score³⁵ เป็นการศึกษาแบบ cohort ที่ทำในผู้ป่วย 993 ราย และติดตามเป็นเวลาเฉลี่ย 2.7 ปี โดยศึกษาเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในสมอง โดยพบว่าปัจจัยที่มีความเสี่ยงกับการเกิดโรคหลอดเลือดจะคิดเป็นปัจจัยละ 1 คะแนน ได้แก่ cortical involvement, age < 65 years, larger ICH volume at baseline (>10 mL) และ early seizures (within 7 days) โดยคะแนนตั้งแต่ 2 คะแนนขึ้นไป จะมี sensitivity 81%, specificity 89%, PPV 18%, NPV 97% ตามลำดับ

แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะชักหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง

ในปัจจุบันเราจะพิจารณาเริ่มยากันชักเมื่อผู้ป่วยถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดแล้วเท่านั้น ซึ่งตามคำจำกัดความของโรคหลอดเลือดของ ILAE ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการชักอย่างน้อย 2 ครั้ง โดยไม่มีปัจจัยกระตุ้น และมีอาการชักห่างกันอย่างน้อย 24 ชั่วโมง แต่อาจพิจารณาเริ่มยากันชักในผู้ป่วยชักครั้งแรกที่ไม่มีตัวกระตุ้น แต่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดชักซ้ำเท่ากับผู้ป่วย

ที่เคยชักมาแล้ว 2 ครั้ง เช่น มีโรคทางสมอง และตรวจทางระบบประสาทผิดปกติ หรือพบลักษณะ epileptiform activity จาก EEG หรือบางกรณีผู้ป่วยและญาติมีความกังวลถึงผลเสียถ้ามีการชักซ้ำ เช่น มีอาชีพที่มีความเสี่ยงสูง โดยในกลุ่ม poststroke epilepsy ก็ยึดตามแนวทางเดียวกัน

หลักการเลือกชนิดของยากันชักโดยทั่วไปจะพิจารณาจากชนิดของอาการชัก (seizure type) เป็นหลัก และต้องพิจารณาถึงปัจจัยอื่นๆ เช่น อายุ เพศ โรคร่วมหรือยาอื่นที่ผู้ป่วยใช้อยู่ร่วมด้วยโดยควรเริ่มยาชนิดเดียว (monotherapy) ในขนาดยาที่ต่ำและค่อยๆ ปรับขนาดยาขึ้นทีละน้อยจนได้ maximal therapeutic maintenance dose เพื่อให้เกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด และสะดวกต่อผู้ป่วยในการรับประทานยากันชักได้อย่างต่อเนื่อง ในกรณีที่ไม่สามารถหยุดชักได้หรือมีผลข้างเคียงของยามากจนไม่สามารถเพิ่มขนาดยาต่อไปได้ เราอาจพิจารณาเปลี่ยนชนิดยากันชัก โดยใส่ยาตัวใหม่เข้าไปแล้วค่อยๆ ลดยาตัวเก่าลงช้าๆ จนหยุดยาตัวเก่าได้ หรือเพิ่มยาชนิดที่ 2 ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่แตกต่างกัน (polytherapy)

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลหรือแนวทางการรักษามาตรฐานใดที่แนะนำการให้ยากันชักเพื่อป้องกันการเกิดภาวะชักในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองทั้งชนิดเลือดออกในสมองและชนิดขาดเลือด นอกจากนี้ยังพบว่าการให้ยากันชักเพื่อป้องกันการเกิดภาวะชักอาจนำมาสู่ผลลัพธ์ของการรักษาที่แย่ลงได้³⁶

อย่างไรก็ตามอาจมีการแนะนำการให้ยากันชักเพื่อป้องกันการชักในบางกรณีซึ่งเชื่อว่ามีแนวโน้มในการเกิดภาวะชักได้สูง ได้แก่ ในระยะแรกของผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองจากหลอดเลือดแดงโป่งพอง (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงคือกลุ่มที่มีความหนาของลิ่มเลือดที่ออกมา (thickness of aSAH clot), มีภาวะเลือดออกในเนื้อสมองร่วมด้วย (associated intracerebral hematoma), มีภาวะเลือดออกซ้ำ (rebleeding), มีภาวะเนื้อสมองตายร่วมด้วย, อาการทางระบบประสาทรุนแรง และมีประวัติความดันโลหิตสูง³⁷ นอกจากนี้การที่กลไกของการเกิดเนื้อสมองตายจากโรคหลอดเลือดสมองส่วนหนึ่งเกิดจาก

กลไกของ glutamate excitotoxicity ดังนั้น การให้ยากันชักในกลุ่มที่มีฤทธิ์ anti-glutamatergic เช่น perampanel ก็อาจมีประโยชน์ในแง่ของการป้องกันภาวะชักได้ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาใดที่พิสูจน์ได้ว่ายากันชักตัวใดจะมีผลป้องกันการเกิดการชักได้ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง

สำหรับในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่เกิดการชักขึ้นแล้ว ถึงแม้ว่าข้อมูลยังไม่มากนัก แต่ก็มีคำแนะนำการให้ยากันชักในรายที่มี multiple early seizures, มีอาการชักในรายที่มีเลือดออกในเนื้อสมอง (intracerebral hemorrhage) หรือมีภาวะ hemorrhagic transformation³⁸, ผู้ป่วยที่มี single, spontaneous, unprovoked late seizures⁶ โดยในรายที่เป็น multiple early seizures แนะนำให้ยากันชักระยะสั้น ส่วนกลุ่มที่เป็น late seizures แนะนำให้ยากันชักระยะยาว¹⁶

ส่วนการพิจารณาเลือกใช้ยากันชักในระยะยาวตามคำแนะนำในปัจจุบันก็ไม่ได้มีแนวทางปฏิบัติมาตรฐานที่แตกต่างจากกรณีอื่นๆ ที่เป็น focal onset seizure แต่อย่างไรก็ตามหากพิจารณาคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญจะแนะนำให้ยากันชักที่เป็นยารุ่นใหม่ในกลุ่มผู้ป่วย poststroke เช่น gabapentin, levetiracetam และ lamotrigine เนื่องจากพบอัตราการชักซ้ำต่ำและผลข้างเคียงน้อยกว่ายากันชักรุ่นเก่า⁸ นอกจากนี้สิ่งที่ควรคำนึงถึงในการสั่งจ่ายยากันชักอีกประการก็คือการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากันชักกับยาชนิดอื่น (drug-drug interactions) เช่น ไม่ควรใช้ยา phenytoin และ carbamazepine ในผู้ป่วยที่ได้รับยา apixaban และ dabigatran รวมถึงควรหลีกเลี่ยงยากันชักในกลุ่ม enzyme-inducing ในผู้ที่ได้รับยา statins เพราะจะมีผลลดระดับของ statins และทำให้ระดับไขมันเพิ่มสูงขึ้นได้ด้วย^{8,39}

กรณีของการรักษาภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus) ที่เกิดภายหลังโรคหลอดเลือดสมอง ไม่ได้มีแนวทางการรักษาที่แตกต่างจากการรักษาภาวะชักต่อเนื่องที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ แต่มีการศึกษาแบบ pilot ที่แนะนำการให้ lacosamide เป็นยาตัวแรกที่แนะนำในการรักษาภาวะ post-stroke non-convulsive status epilepticus (NCSE) ในผู้สูงอายุ⁴⁰ รวมถึง

การศึกษาที่แนะนำการให้ levetiracetam ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองด้วย⁴¹

การรักษาภาวะชักด้วยวิธีการอื่นๆ นอกจากการใช้ยากันชัก ได้แก่ การพิจารณาการผ่าตัดในกรณีของ drug-resistant เช่นเดียวกับโรคลมชักที่เกิดจากสาเหตุอื่น โดยควรพิจารณาส่งต่อไปยัง tertiary care center เพื่อประเมินว่าผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มที่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดได้หรือไม่

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาใหม่ๆ ในสัตว์ทดลองพบว่าการใช้ vagus nerve stimulation (VNS) สามารถช่วยในเรื่องของการควบคุมอาการชัก และยังมีผลให้อาการอ่อนแรงที่บริเวณแขนดีขึ้นได้หลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมอง⁴²⁻⁴³ ซึ่งยังคงต้องติดตามข้อมูลของการศึกษาในมนุษย์ที่อาจมีตามมาในอนาคตต่อไป

การพยากรณ์โรค

poststroke epilepsy ส่วนใหญ่ control อาการชักได้ดีด้วยการใช้ยากันชัก โดยมีเพียงไม่เกิน 25% เท่านั้นที่เกิด drug-resistant epilepsy ซึ่งในปัจจุบันยังไม่พบว่าปัจจัยใดเป็นความเสี่ยงในการเกิด drug-resistant epilepsy ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง แต่การเกิดภาวะชักขึ้นตามหลังโรคหลอดเลือดสมองนั้นทำให้เพิ่มการเกิดความทุพพลภาพขึ้นกับผู้ป่วยในระยะยาวได้^{3,44}

สรุป

ภาวะชักตามหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางในการป้องกัน ส่วนแนวทางการรักษาและการพิจารณาเลือกใช้ยากันชักยังต้องพิจารณาเป็นรายบุคคล รวมถึงภาวะโรคร่วม การรักษา ก่อนหน้า ยาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยใช้ และความคุ้มค่า เพื่อนำมาประกอบการตัดสินใจในการเลือกยากันชักเช่นเดียวกับผู้ป่วยโรคลมชักอื่นๆ ทั้งนี้จุดมุ่งหมายของการป้องกันและรักษาก็เพื่อลดความทุพพลภาพที่จะเกิดตามมา ลดอัตราการครองเตียงในโรงพยาบาลที่ยาวนาน และลดการใช้ทรัพยากรในการดูแลรักษาลง ปัจจัยเสี่ยงหลายประการที่พบ รวมถึงอาการชักที่ไม่ใช่เป็น early หรือ late seizures ก็มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคลมชักตามหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองที่

เพิ่มขึ้นได้ทั้งสิ้น ซึ่งยังต้องการการศึกษาต่อไปในอนาคตเพื่อให้สามารถมีแนวทางในการให้การรักษาเพื่อป้องกันการเกิด epileptic focus ขึ้นในเนื้อสมอง รวมถึงระยะเวลาที่เหมาะสมในการให้ยากันชักเช่นกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Hanchaiphiboolkul S, et al. Prevalence of stroke and stroke risk factors in Thailand: Thai Epidemiologic Stroke (TES) Study. J Med Assoc Thai. 2011 Apr;94(4):427-36.
2. Strategy, M.o.P.H.B.o.P.a., จำนวนและอัตราตายต่อประชากร 100,000 คน จำแนกตามสาเหตุที่สำคัญ พ.ศ.2550-2554. 2011.
3. Krueger H, Koot J, Hall RE, O'Callaghan C, Bayley M, Corbett D. Prevalence of individuals experiencing the effects of stroke in Canada: trends and projections. Stroke 2015; 46: 2226-2231.
4. DeLorenzo RJ, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology. 1996 Apr;46(4):1029-35.
5. Forsgren L, et al. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. Epilepsia. 1996 Mar;37(3):224-9.
6. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia 2014; 55: 475-482.
7. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. Epilepsia 2009; 50: 1102- 1108.
8. Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E, et al. Epilepsy in cerebrovascular diseases: review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors. Epilepsia 2016; 57: 1205-1214.

9. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000; 57: 1617–1622.
10. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ* 1997; 315: 1582–1587.
11. Giroud M, et al. Early seizures after acute stroke: a study of 1,640 cases. *Epilepsia* 1994 Sep–Oct;35(5):959–64.
12. Lancman ME, et al. Risk factors for developing seizures after a stroke. *Epilepsia* 1993 Jan–Feb;34(1):141–3.
13. Pande D, et al. Post-stroke seizure–Do the locations, types and managements of stroke matter?. *Epilepsia Open*. 2018 Jul 31;3(3): 392–398.
14. Tan TY, Lu CH, Chuang HY, et al. Long-term antiepileptic drug therapy contributes to the acceleration of atherosclerosis. *Epilepsia* 2009; 50: 1579–1586.
15. Katsiki N, Mikhailidis DP, Nair DR. The effects of antiepileptic drugs on vascular risk factors: a narrative review. *Seizure* 2014; 23: 677–684.
16. Leung T, Leung H, Soo YO, Mok VC, Wong KS. The prognosis of acute symptomatic seizures after ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 86–94.
17. Hsu CJ, Weng WC, Peng SS, Lee WT. Early-onset seizures are correlated with late-onset seizures in children with arterial ischemic stroke. *Stroke* 2014; 45: 1161– 1163.
18. Fox CK, Glass HC, Sidney S, Lowenstein DH, Fullerton HJ. Acute seizures predict epilepsy after childhood stroke. *Ann Neurol* 2013; 74: 249–256.
19. Kammersgaard LP, Olsen TS. Poststroke epilepsy in the Copenhagen stroke study: incidence and predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2005; 14: 210–214.
20. Zhang C, Wang X, Wang Y, et al. Risk factors for post-stroke seizures: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2014; 108: 1806–1816.
21. Pitkanen A, Loscher W, Vezzani A, et al. Advances in the development of biomarkers for epilepsy. *Lancet Neurol* 2016; 15: 843–856.
22. Myint PK, Staufenberg EF, Sabanathan K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgrad Med J* 2006; 82: 568–572.
23. Belcastro V, Vidale S, Gorgone G, et al. Non-convulsive status epilepticus after ischemic stroke: a hospital-based stroke cohort study. *J Neurol* 2014; 261: 2136–2142.
24. Cleary P, Shorvon S, Tallis R. Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. *Lancet* 2004; 363: 1184– 1186.
25. Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002; 59: 195–201.
26. Marchi N, Granata T, Ghosh C, Janigro D. Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: pathophysiologic role and therapeutic approaches. *Epilepsia* 2012; 53: 1877– 1886.
27. Iijima T, Mies G, Hossmann KA. Repeated negative DC deflections in rat cortex following middle cerebral artery occlusion are abolished by MK-801: effect on volume of ischemic injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12: 727–733.
28. Williams AJ, Tortella FC. Neuroprotective effects of the sodium channel blocker RS100642 and attenuation of ischemia-induced brain seizures in the rat. *Brain Res* 2002; 932: 45–55.

29. Kamp MA, Dibue M, Schneider T, Steiger HJ, Hanggi D. Calcium and potassium channels in experimental subarachnoid hemorrhage and transient global ischemia. *Stroke Res Treat* 2012; 2012: 382146.
30. Maggio N, Shavit E, Chapman J, Segal M. Thrombin induces long-term potentiation of reactivity to afferent stimulation and facilitates epileptic seizures in rat hippocampal slices: toward understanding the functional consequences of cerebrovascular insults. *J Neurosci* 2008; 28: 732–736.
31. Li S, Overman JJ, Katsman D, et al. An age-related sprouting transcriptome provides molecular control of axonal sprouting after stroke. *Nat Neurosci* 2010; 13: 1496–1504.
32. Küçükaya B1, Aker R, Yüksel M, Onat F, Yalçın AS. Low dose MK-801 protects against iron-induced oxidative changes in a rat model of focal epilepsy. *Brain Res.* 1998 Mar 30;788(1-2):133–6.
33. Galovic M, Dohler N, Erdelyi-Canavese B, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol* 2018; 17: 143–152.
34. Strzelczyk A, Haag A, Raupach H, Herrendorf G, Hamer HM, Rosenow F. Prospective evaluation of a post-stroke epilepsy risk scale. *J Neurol* 2010; 257: 1322– 1326.
35. Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C, et al. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2014; 45: 1971–1976.
36. De Reuck JL. Stroke-related seizures and epilepsy. *Neurol Neurochir Pol* 2007; 41: 144–149.
37. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43: 1711–1737.
38. Qian C, Lopponen P, Tetri S, et al. Immediate, early and late seizures after primary intracerebral hemorrhage. *Epilepsy Res* 2014; 108: 732–739.
39. Tanaka T, Ihara M. Post-stroke epilepsy. *Neurochem Int* 2017; 107: 219–228.
40. Belcastro V, Vidale S, Pierguidi L, et al. Intravenous lacosamide as treatment option in post-stroke non convulsive status epilepticus in the elderly: a proof-of-concept, observational study. *Seizure* 2013; 22: 905–907.
41. Shetty AK. Prospects of levetiracetam as a neuroprotective drug against status epilepticus, traumatic brain injury, and stroke. *Front Neurol* 2013; 4: 172.
42. Cai PY, Bodhit A, Derequito R, et al. Vagus nerve stimulation in ischemic stroke: old wine in a new bottle. *Front Neurol* 2014; 5: 107.
43. Meyers EC, Solorzano BR, James J, et al. Vagus nerve stimulation enhances stable plasticity and generalization of stroke recovery. *Stroke* 2018; 49: 710–717.
44. Gasparini S, Ferlazzo E, Beghi E, et al. Epilepsy associated with leukoaraiosis mainly affects temporal lobe: a casual or causal relationship? *Epilepsy Res* 2015; 109: 1–8.