

## Very – high – dose phenobarbital for refractory status epilepticus in children

Thomas o Crawford MD; Wendy G. Mitchell , MD ; Lawrence S. Fishman , MD ; and  
S. Robert Snodgrass , MD ลงใน ; Neurology 1988 ; 38 : 1035 – 1040

เรียบเรียงโดย นพ. ชาครินทร์ ฌ บางช้าง

### บทนำ

เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า ภาวะชักแบบต่อเนื่องที่ดื้อต่อการรักษา (refractory status epilepticus ) มีผลโดยตรงต่ออัตราการเสียชีวิต และ ความผิดปกติทางระบบประสาทของผู้ป่วย จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่แพทย์จะต้องพยายามควบคุมอาการชักนั้นให้เร็วที่สุด ด้วยการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด

ในขณะที่การศึกษาเกี่ยวกับการรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่อง (status epilepticus มีอยู่มากมาย การวิจัยเกี่ยวกับการรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่องที่ดื้อต่อการรักษาเบื้องต้น (refractory status epilepticus ; RSE) กลับมีอยู่น้อยมาก โดยทั่วไปแล้วหลังจากการที่ผู้ป่วยได้รับ phenobarbital ในขนาดระหว่าง 10 – 20 mg/kg แล้วยังมีอาการชักอยู่ แพทย์มักจะตัดสินใจเปลี่ยนไปใช้ยาชนิดอื่น โดยการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ phenobarbital เมื่อใช้ในขนาดสูง (very – high – dose phenobarbital , VHDPB) ต่อการควบคุมภาวะ RSE ยังมีอยู่น้อยมาก และ ประสิทธิภาพส่วนตัวของกลุ่มผู้วิจัยต่อการใช้ VHDPB นั้นพบว่ามีประสิทธิภาพอย่างดีต่อการควบคุม RSE ผู้วิจัยจึงได้เสนอรายงานกลุ่มผู้ป่วยที่ประสพภาวะ RSE ซึ่งได้รับการรักษาแบบ VHDPB นี้ขึ้น

### วิธีการวิจัย

ผู้วิจัยทำการรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลจากห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาล Children hospital of Los Angeles ในช่วงเดือน กรกฎาคม 1980 ถึงเดือน ธันวาคม 1986 โดยค้นหาผู้ป่วยทุกรายที่มีระดับยา phenobarbital เกิน 60 µg/ml หลังจากนั้นจึงทำการตรวจเพิ่มประวัติของผู้ป่วยเหล่านี้ เพื่อค้นหากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Phenobarbital เพื่อการรักษาภาวะ RSE หลังจากนั้นจึงแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ bolus phenobarbital ทางหลอดเลือดดำและ กลุ่มที่ไม่เคยได้รับ phenobarbital ในรูปแบบของการ bolus แต่ได้รับยาในขนาดสูง ทางหลอดเลือดดำหรือทางสายให้อาหาร ต่อเนื่องกันเป็นเวลาหลายวัน แล้วจึงวิเคราะห์ข้อมูลทางคลินิกอื่น ๆ รวมทั้ง เพศ , อายุ, น้ำหนัก , ภาวะแทรกซ้อน , อัตราการเสียชีวิต , สาเหตุของการชัก , ผลกระทบทางระบบประสาท , ชนิดของการชัก , ระดับยาในชัก ตลอดจนผลข้างเคียงต่างๆ ที่เกิดขึ้น

## ผลการวิจัย

ผู้วิจัยพบผู้ป่วยจำนวน 80 ราย ที่มีระดับยาเกินกว่า 60  $\mu\text{g/ml}$  โดยสามารถตามค้นเพิ่มประวัติผู้ป่วยในผู้ป่วย 69 ราย และมีผู้ป่วยเพียง 48 รายที่มีคุณสมบัติครบตามข้อกำหนดของการวิจัย คือได้รับ very – high – dose phenobarbital เพื่อรักษาภาวะ RSE โดยไม่ได้เกิดจากความผิดพลาดในการให้ยา , ความผิดพลาดของห้องปฏิบัติการ , หรือใช้ VHDPB ด้วยวัตถุประสงค์อื่น

ผู้ป่วย 40 คน ได้รับการรักษาเป็นแบบ bolus ยาทางหลอดเลือดดำ ส่วนอีก 8 ราย เป็นกลุ่ม non-bolus อายุของผู้ป่วยอยู่ในช่วงระหว่างแรกคลอดถึง 13 ปี (10 คนเป็นทารกแรกคลอดน้อยกว่า 1 เดือน , 22 คน อายุระหว่าง 1 เดือน ถึง 1ปี , 7 คน อายุระหว่าง 1-4 ปี และ 9 คน อายุมากกว่า 5 ปี )

การชัก 21 ครั้ง (ร้อยละ 42) เป็นแบบ generalized convulsive status epilepticus , การชัก 24 ครั้ง (ร้อยละ 48) เป็นแบบ partial หรือ multifocal status epilepticus , และ การชัก 5 ครั้ง (ร้อยละ 10) เป็นแบบ myoclonic status epilepticus ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ bolus VHDPB (ชัก 42 ครั้งในผู้ป่วย 40 ราย ) มีถึง 31 ราย (ร้อยละ 78) ที่ไม่มีความผิดปกติทางระบบประสาท ก่อนเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลระยะเวลาในการรับการรักษาตัวในโรงพยาบาลโดยเฉลี่ย = 34 วัน และมีผู้ป่วยที่เสียชีวิต 7 ราย (ร้อยละ 17) ในระหว่างรับการรักษาในโรงพยาบาลขนาดของ phenobarbital ที่ใช้อยู่ในช่วงระหว่าง 30 – 120 mg/kg/d (เฉลี่ย 60 mg/kg/d) วิธีการให้ยาในขนาดสูงสุด คือ 10 mg/kg ทุก 30 นาที และ ระดับของ phenobarbital ในเลือดที่สูงที่สุดในผู้ป่วย แต่ละคน อยู่ระหว่าง 70-344  $\mu\text{g/ml}$  (เฉลี่ย 114  $\mu\text{g/ml}$ ) VHDPB สามารถควบคุมอาการชักได้ในการชัก 41 ครั้ง จากจำนวนทั้งสิ้น 42 ครั้ง ผู้ป่วยเกือบทุกรายยังคงได้รับ VHDPB ในขนาดสูงกว่า 10 mg/kg /d ติดต่อกันเป็นเวลาหลายวัน ภายหลัง bolus แล้ว (0 – 27 วัน ,เฉลี่ย 4 วัน) และมีผู้ป่วย 5 รายกลับมามีอาการชักซ้ำในช่วงลดขนาดยาของ phenobarbital ลงต่ำกว่า 10 mg/kg/d แต่เมื่อเพิ่มขนาดของ phenobarbital อีกครั้ง ก็สามารถควบคุมการชักได้

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ non-bolus VHDPB นั้น มีจำนวน 5 ใน 8 รายที่ไม่มีความผิดปกติทางระบบประสาทก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ระยะเวลาที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลโดยเฉลี่ย 28 วัน (13 – 167 วัน) ไม่มีผู้ป่วยรายใดในกลุ่มนี้ที่เสียชีวิต แต่มี 6 รายที่มีความผิดปกติทางระบบประสาทอย่างรุนแรงหลังจากออกจากโรงพยาบาลระดับยาสูงสุดในผู้ป่วยแต่ละราย อยู่ระหว่าง 75 – 237  $\mu\text{g/ml}$  (เฉลี่ย 91  $\mu\text{g/ml}$ ) โดยขนาดของ phenobarbital ที่มากที่สุดคือ 40 mg/kg/d นานติดต่อกัน 5 วัน และ VHDPB สามารถควบคุมอาการชักในผู้ป่วย 6 คน แต่เมื่อลดขนาดยาลงในช่วงหลัง มีผู้ป่วย 3 รายที่กลับมามีอาการชักซ้ำอีก

มีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยจากทั้ง 2 กลุ่มที่ แพทย์สามารถหยุดให้การช่วยเหลือทางการหายใจได้ในเวลาต่อมาแม้ในขณะที่ยังใช้ phenobarbital ในขนาดที่สูงอยู่ ( 11 ราย) และ ระดับยาสูงสุดของผู้

ผู้ป่วยแต่ละรายจะแปรผันโดยตรงกับระยะเวลาที่ผู้ป่วยจะหายใจได้เอง มีผู้ป่วยทั้งหมด 13 รายใน 48 ราย ที่ต้องใช้ pressor agent ในช่วงใดช่วงหนึ่งของการรักษา (8 รายได้รับ varopressor agent ก่อนได้รับ VHDPB ) ส่วนผู้ป่วยอีก 5 รายที่ได้รับ pressor agent ภายหลัง VHDPB นั้นมีภาวะความดันโลหิตต่ำที่ควบคุมได้ง่าย ด้วย pressor agent ขนาดต่ำถึงปานกลาง ในจำนวนนี้มี 4 รายที่มีระดับ phenobarbital อยู่ในระดับที่สูงมาก (162 , 168 , 213 , และ 344 µg/ml)

มีผู้ป่วย 7 ราย เสียชีวิตโดยทั้ง 7 ราย อยู่ในกลุ่ม bolus VHDPB และ สาเหตุการเสียชีวิตน่าจะมาจากภาวะแทรกซ้อนของโรคเองโดยไม่มีผู้ใดเลยในกลุ่มนี้ที่เสียชีวิตในช่วงที่ phenobarbital กำลังอยู่ในระดับสูงมาก

### **บทวิเคราะห์ของผู้วิจัย**

คณะผู้วิจัยสรุปว่าการใช้ VHDPB มีประสิทธิภาพอย่างมากในการควบคุม RSE โดยไม่มีข้อจำกัดทางด้านขนาดที่ใช้ และ ระดับของยาในเลือด กล่าวคือ ขนาดของยาที่สูงขึ้นจะมีประสิทธิภาพในการควบคุมการชักที่ดีขึ้นโดยไม่มีขีดจำกัด ซึ่งแตกต่างจากการใช้ ยาในกลุ่ม benzodiazepine เช่น diazepam หรือ Lorazepam ซึ่งโอกาสที่จะควบคุมการชักได้จะลดลงเป็นอย่างมาก ในกรณีที่การใช้ยาใน 1 – 2 dose แรกไม่สามารถควบคุมการชักได้ นอกจากนี้ประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชักจะไม่ลดลง เมื่อให้ยา phenobarbital เป็นเวลานาน ๆ ในขณะที่ functional tolerance นี้เกิดขึ้นได้เสมอในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม benzodiazepine ติดต่อกันเป็นเวลานาน ๆ ผู้วิจัยยังมีความเห็นว่าอัตราการเพิ่มขึ้นของระดับยาในเลือด จะมีผลต่ออัตราการเกิดผลข้างเคียงที่สำคัญของการใช้ VHDPB คือกุดการหายใจ และ กุดการทำงานของหัวใจมากกว่าระดับของยาในเลือดเอง ซึ่งผลข้างเคียงดังกล่าวก็มักจะไม่รุนแรง และ ควบคุมได้ง่ายโดยการรักษาใน PICU นอกจากนี้ VHDPB มักจะมีผลต่อการหายใจของผู้ป่วยในช่วงสั้น เฉพาะช่วงแรก ๆ ของการรักษาเท่านั้น ดังเช่นผู้ป่วย 2 รายในการวิจัยนี้มีระดับของ phenobarbital ในเลือดสูงถึง 187 และ 237 ug/ml ตามลำดับ โดยไม่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจแต่อย่างใด และยิ่งเมื่อใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานาน ผลของการกุดการหายใจ และ ผลการกุดความรู้สึกของผู้ป่วยก็จะลดลงตามเวลาที่ผ่านไป ในขณะที่ประสิทธิภาพในการควบคุมการชักไม่ลดลง การรักษา RSE โดยใช้ VHDPB นี้ยังมีข้อดีเหนือกว่าการรักษา RSE โดยวิธีอื่น เนื่องจากไม่มีความจำเป็นต้องใช้เครื่องตรวจคลื่นสมอง (EEG) เพื่อติดตามผลการรักษาจึงสามารถใช้ได้กับโรงพยาบาลทุกระดับที่มี PICU โดยไม่ต้องส่งต่อไปยัง Tertiary care center

## ความเห็นของผู้แปลและเรียบเรียง

จากปัญหาทางเศรษฐกิจของประเทศในปัจจุบัน และ นโยบายสาธารณสุขของชาติที่เปลี่ยนไป ซึ่งมุ่งเน้นการใช้ทรัพยากรที่มีอยู่อย่างจำกัดให้มีประสิทธิภาพสูงสุด แพทย์จึงต้องมีความระมัดระวังในการวางแผนการรักษาต่อผู้ป่วยมากยิ่งขึ้นกว่าเดิม

เนื่องจากภาวะชักชนิดต่อเนื่อง (status epilepticus) เป็นภาวะฉุกเฉินทางระบบประสาทที่พบได้บ่อย และการรักษาภาวะชักชนิดต่อเนื่องที่ดื้อต่อการรักษาขั้นต้น (refractory status epilepticus) โดยวิธีต่าง ๆ เช่นการใช้ pentobarbital, thiopental, midazolam, propofol หรือยาในกลุ่ม benzodiazepine (diazepam, Lorazepam) นั้นแพทย์มักจะต้องดูแลผู้ป่วยใน intensive care unit ที่มีความสามารถที่จะตรวจคลื่นสมอง (EEG) ที่ข้างเตียงได้ ซึ่งในโรงพยาบาลส่วนใหญ่มักจะไม่สามารถให้การดูแลผู้ป่วยในระดับนี้ได้ ดังนั้นการใช้ phenobarbital ในขนาดสูงมาก (very-high-dose phenobarbital) ซึ่งไม่จำเป็นต้องติดตามอาการของผู้ป่วยด้วยการใช้เครื่องตรวจคลื่นสมอง (EEG monitoring) จึงเป็นวิธีการรักษาที่สมเหตุสมผล และ เข้ากับภาวะการณ์ของประเทศได้เป็นอย่างดี เนื่องจากมีราคาถูก และ มีความปลอดภัยค่อนข้างมาก และ ประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชักจะสูงขึ้นเรื่อย ๆ ตามระดับยาในเลือดที่สูงขึ้น โดยไม่มีขีดจำกัด ในด้านขนาดของยาที่ใช้ และ ประสิทธิภาพของยาก็ไม่ลดลง หลังจากใช้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ในขณะที่ผลทางด้านการกดระดับความรู้สึก และ การกดการหายใจจะลดลงตามลำดับ หลังจากใช้ยาในช่วงแรกแล้ว ทำให้แพทย์สามารถค่อย ๆ ถอนการช่วยเหลือทางการหายใจแก่ผู้ป่วย และ หยุดให้ความช่วยเหลือได้ในที่สุด แม้ในขณะที่ผู้ป่วยยังคงได้รับยาในขนาดสูงก็ตาม

เป็นที่ทราบกันดีว่าทั้ง phenobarbital และ benzodiazepine ต่างก็ออกฤทธิ์ที่ GABA receptor เช่นเดียวกัน แต่ตำแหน่งในการออกฤทธิ์ของยาทั้ง 2 ชนิด จะอยู่คนละตำแหน่งบน GABA receptor และ ทั้ง 2 ตำแหน่งก็มีโครงสร้างทางโมเลกุลที่แตกต่างกัน จากผลงานของ Robert McDonald, M.D., Ph.D. ซึ่งนำเสนอในการประชุม American Epilepsy Society (AES) ณ เมือง Boston ในปี 1997 พบว่า benzodiazepine binding site บน GABA receptor จะมีการเปลี่ยนแปลงในระดับโมเลกุล เมื่อใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานาน ๆ ทำให้ affinity ของ receptor ต่อยาลดลงทำให้เกิด functional tolerance ขึ้นกล่าวคือ ประสิทธิภาพในการควบคุมการชักของ diazepam จะลดลงถ้าใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน ในขณะที่ phenobarbital binding site จะไม่เกิดปรากฏการณ์นี้ขึ้นทำให้ประสิทธิภาพของ phenobarbital ในการควบคุมการชักไม่ลดลงเมื่อเวลาผ่านไป