



การใช้ยาเพื่อป้องกันภาวะชักในระยะแรกของกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง:
การศึกษาเชิงสังเกตที่ติดตามไปข้างหน้า
Drug Use for Early Posttraumatic Seizures Prophylaxis in Traumatic
Brain Injury: A Prospective Cohort Study

พรทิพย์ พามนตรี
Porntip Parmontree

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาปรัชญาดุษฎีบัณฑิต
สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the
Degree of Doctor of Philosophy in Pharmaceutical Care
Prince of Songkla University

2561

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ชื่อวิทยานิพนธ์ การใช้ยาเพื่อป้องกันภาวะชักในระยะแรกของกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง:
การศึกษาเชิงสังเกตที่ติดตามไปข้างหน้า

ผู้เขียน นางสาวพรทิพย์ พามนตรี

สาขาวิชา การบริหารทางเภสัชกรรม

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

คณะกรรมการสอบ

.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. จิตติมา ต้วงเงิน)

.....ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. วิรัตน์ นิวัฒน์นันท์)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. จิตติมา ต้วงเงิน)

.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. มาลี โรจนพิบูลสถิตย์)

.....กรรมการ
(ศาสตราจารย์ นพ. สงวนสิน รัตนเลิศ)

.....
(รองศาสตราจารย์ ดร. โปยม วงศ์ภูวรักษ์)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุทธิพร ภัทรชยากุล)

.....
(ศาสตราจารย์ นพ. สงวนสิน รัตนเลิศ)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ณัฐาศิริ ฐานะวุฒม์)

.....
(นพ. ธาราณ ตันธนาธิป)

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อนุมัติให้บัณฑิตวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษา ตามหลักสูตรปริญญา ปรัชญาดุษฎีบัณฑิต สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม

.....
(ศาสตราจารย์ ดร.ดำรงศักดิ์ ฟ้ารุ่งแสง)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ขอรับรองว่า ผลงานวิจัยนี้มาจากการศึกษาวิจัยของนักศึกษาเอง และได้แสดงความขอบคุณบุคคลที่มีส่วนช่วยเหลือแล้ว

ลงชื่อ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ฐิติมา ต้วงเงิน)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ลงชื่อ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. มาลี โรจน์พิบูลสถิตย์)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ลงชื่อ

(รองศาสตราจารย์ ดร. โปยม วงศ์ภูวรักษ์)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ลงชื่อ

(ศาสตราจารย์ นพ. สงวนสิน รัตนเลิศ)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ลงชื่อ

(นพ. ธาราณ ตันธนาธิป)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ลงชื่อ

(นางสาวพรทิพย์ พามนตรี)

นักศึกษา

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า ผลงานวิจัยนี้ไม่เคยเป็นส่วนหนึ่งในการอนุมัติปริญญาในระดับใดมาก่อน และ
ไม่ได้ถูกใช้ในการยื่นขออนุมัติปริญญาในขณะนี้

ลงชื่อ

(นางสาวพรทิพย์ พามนตรี)

นักศึกษา

ชื่อวิทยานิพนธ์ การใช้ยาเพื่อป้องกันภาวะชักในระยะแรกของกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง: การศึกษาเชิงสังเกตที่ติดตามไปข้างหน้า

ผู้เขียน นางสาวพรทิพย์ พามนตรี

สาขาวิชา การบริหารทางเภสัชกรรม

ปีการศึกษา 2561

บทคัดย่อ

ปัจจุบันได้มีคำแนะนำให้ใช้ยาป้องกันภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บที่สมองภายในระยะ 7 วัน (early post-traumatic seizures; early PTS) โดยยากันชักที่ได้แนะนำเป็นทางเลือกแรก คือ phenytoin แต่เนื่องจากยาชนิดนี้พบปัญหาจากการใช้ยามาก ภายหลังจึงพบความหลากหลายของการใช้ยากันชักสำหรับป้องกัน early PTS นอกจากนั้น ยังพบว่าผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองบางกลุ่มที่มีคุณสมบัติควรได้ยากันชักป้องกัน early PTS แต่ไม่ได้รับยา การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อ ศึกษาการใช้ยากันชักเพื่อป้องกัน early PTS ในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่สมอง ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ยา phenytoin และ valproate และศึกษาผลลัพธ์ของผู้ป่วยที่ได้ยาป้องกันและไม่ได้ยาป้องกันภาวะชัก โดยศึกษาในรูปแบบ prospective cohort study เก็บข้อมูลผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์และโรงพยาบาลหาดใหญ่ ตั้งแต่ เดือนเมษายน พ.ศ. 2560 ถึง เดือน มีนาคม 2561 สุ่มกลุ่มตัวอย่างแบบ consecutive sampling มีผู้ป่วย 484 รายผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าในการศึกษา ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยร้อยละ 53.7 ได้รับยาเพื่อป้องกัน early PTS ยาที่มีการใช้มากที่สุด คือ phenytoin ร้อยละ 90.7 รองลงมา คือ valproate ร้อยละ 6.9 และ levetiracetam ร้อยละ 2.3 จากผู้ป่วยทั้งหมด 484 ราย พบผู้ป่วยเกิด early PTS 27 ราย เป็นผู้ป่วยที่ชัีกก่อนเริ่มยาป้องกัน 15 ราย เมื่อพิจารณาผู้ป่วยซึ่งมีลักษณะตามเกณฑ์ที่ควรได้รับยาเพื่อป้องกันโดยอ้างอิงแนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บ ของไทย พ.ศ.2556 พบว่า มีจำนวน 286 ราย ซึ่งในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกัน ร้อยละ 85.0 วิเคราะห์ผลลัพธ์ในกลุ่มที่ได้ยาระหว่าง phenytoin และ valproate พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin จำนวน 220 ราย เกิด early PTS 11 ราย (ร้อยละ 5) เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 3 เดือน มีผู้ป่วยเสียชีวิต 26 ราย (ร้อยละ 11.9) และมีผู้ป่วยเกิดผื่นในระหว่างที่ได้รับยา phenytoin 10 ราย โดยที่หนึ่งรายเกิดผื่นแพ้ยารุนแรง Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis overlap ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา valproate จำนวน 17 ราย ไม่พบ early PTS ไม่พบผู้ป่วยเสียชีวิตและไม่มีผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา การศึกษาผลลัพธ์ระหว่างกลุ่มที่ได้ยาป้องกันและไม่ได้ยา พบว่า ในกลุ่มที่ได้ยาป้องกัน จำนวน 243 ราย (phenytoin, valproate, levetiracetam) เกิด early PTS 12 ราย (ร้อยละ 4.9) เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 3 เดือน มีผู้ป่วยเสียชีวิต 27 ราย (ร้อยละ 11.2) ในขณะที่กลุ่มไม่ได้ยาไม่พบภาวะ early PTS และ ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิต

การใช้ยาป้องกัน early PTS ในกลุ่มที่มีลักษณะตามเกณฑ์ที่ควรได้รับยาเป็นไปในทางที่ดีโดยมีผู้ป่วยได้ยามากถึงร้อยละ 85.0 และชนิดยาที่เลือกใช้มากที่สุดคือ phenytoin ซึ่ง

(6)

เป็นไปตามคำแนะนำ อย่างไรก็ตามผลลัพธ์ในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่างกลุ่ม phenytoin และ valproate หรือความแตกต่างในกลุ่มที่ได้และไม่ได้อย่าป้องกัน ยังไม่สามารถเปรียบเทียบได้

Thesis Title Drug Use for Early Posttraumatic Seizures Prophylaxis in Traumatic Brain Injury: A Prospective Cohort Study

Author Miss Porntip Parmontree

Major Program Doctor of Philosophy in Pharmaceutical Care

Academic Year 2018

ABSTRACT

The use of antiepileptic drug (AED) for preventing early posttraumatic seizure (PTS) is recommended by various guideline in a high-risk traumatic brain injury (TBI) patient. Although phenytoin is currently recommended as the drug of choice for early PTS prophylaxis, several drug-related problems are reported with the use of phenytoin. Therefore, other AEDs have been used for early PTS prophylaxis or some TBI patients did not receive AED prophylaxis. A prospective cohort study was conducted to explore AED used for early PTS prophylaxis in TBI patients, to examine the outcomes of patients who received phenytoin and valproate, and to examine the outcomes of patients who received and did not receive the AED for early PTS prophylaxis. All TBI patients admitted to two level I trauma centers, Songklanakarind and Hatyai Hospital, during April 2017 to March 2018 were enrolled and selected by consecutive sampling. Four hundred eighty four TBI patients were studied and 53.7% of the patients received AED for PTS prophylaxis. The most commonly used AED was phenytoin (90.7%) followed by valproate (6.9%) and levetiracetam (2.3%). Twenty-seven patients developed seizures within 7-day following TBI. Of this, 15 patients developed seizures before the AED initiation. Based on the Clinical Practice Guideline of Traumatic Brain Injury (Thailand) 2013 recommendation, 286 patients were classified as a high risk for PTS. Of this, 85% of the patients received AED for early PTS prophylaxis. For the high risk of PTS patients receiving phenytoin prophylaxis (n = 220), there were 11 patients (5%) developed early PTS and 26 patients (11.9%) died within 3 months. Ten patients developed skin rash while receiving phenytoin; one of them had Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis overlap. For the high risk of PTS patients receiving valproate prophylaxis (n = 17), none of the patients developed early PTS or adverse drug reaction. For the patients receiving any AED prophylaxis (n = 243), there were 12 patients (4.9%) developed early PTS and 27 patients (11.1%) died within 3 months. For those who did not receive AED prophylaxis, none of the patients developed early PTS or death.

In conclusion, the high-risk TBI patients received AED prophylaxis and complied with the Thai guideline. Phenytoin remained the most commonly used AED for prophylaxis. However, this study would not be compared the efficacy and safety of phenytoin and valproate or the difference between the group receiving PTS prophylaxis and non-prophylaxis.

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ฐิติมา ต้วงเงิน ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.มาลี โรจน์พิบูลสถิตย์ และ รองศาสตราจารย์ ดร.โพยม วงศ์ภูวรักษ์ สำหรับคำชี้แนะที่ทรงคุณค่าในช่วงเวลาการทำวิจัย ทั้งยังเป็นแรงผลักดันและคอยให้กำลังใจผู้วิจัยในการทำงานให้สำเร็จลุล่วงเป็นอย่างดี

การวิจัยครั้งนี้มีอาจสำเร็จได้หากไม่ได้รับการชี้แนะแนวคิดจาก ศาสตราจารย์ นพ. สงวนสิน รัตนเลิศ อาจารย์ผู้จุดประกายในการทำวิจัย คอยให้คำแนะนำ สนับสนุนในการทำวิจัยครั้งนี้ และผู้วิจัยขอขอบพระคุณ นพ.ธาราณ ตันธนาธิป และ นพ.วัฒนชัย กุลวิวัฒน์ อาจารย์ผู้ให้คำแนะนำ การประเมินและการตรวจวินิจฉัยทางสมองของกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาจากโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ และโรงพยาบาลหาดใหญ่

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณหัวหน้าพยาบาลประจำหออภิบาลผู้ป่วยหนักศัลยกรรมประสาท หอผู้ป่วยศัลยกรรมประสาท จากโรงพยาบาลหาดใหญ่ และหอผู้ป่วยอุบัติเหตุจากโรงพยาบาล สงขลานครินทร์ ที่อำนวยความสะดวกเป็นอย่างดีให้ผู้วิจัยได้เข้าไปเก็บข้อมูล และขอขอบพระคุณ พยาบาลที่ดูแลผู้ป่วยบาดเจ็บทางสมอง คุณนฤมล อนุมาศ และคุณปรารถนา ไชยนิรมล ที่คอยช่วยเหลือผู้วิจัย ทั้งในการเก็บข้อมูลและคำแนะนำต่างๆ ตลอดระยะเวลาที่ผู้วิจัยเข้าไปเก็บข้อมูล นอกจากนี้ผู้วิจัยต้องขอขอบคุณ คุณศุภาพร สายน้ำใส ผู้ประสานงานหน่วยประสาทศัลยศาสตร์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ให้ความสะดวกและร่วมมือในการเก็บข้อมูลครั้งนี้

ขอขอบคุณบัณฑิตวิทยาลัย และ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ให้ทุนสนับสนุนในการทำวิจัย

ขอขอบคุณกำลังใจและมิตรภาพที่ดีจากเพื่อนนักศึกษาระดับปริญญาโท เอก สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม รวมไปถึงเพื่อนในหลักสูตรการเป็นผู้มีความรู้ ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม สาขาเภสัชบำบัด ที่คอยร่วมทุกข์ร่วมสุขเสมอมาตลอดการศึกษา อีกทั้งผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.บุญดิศย์ วงศ์ศักดิ์ ที่คอยดูแลผลักดันและให้กำลังใจเสมอมา

ขอขอบพระคุณบิดา มารดา น้องชาย ผู้ให้ความรัก เป็นกำลังใจและคอยสนับสนุน ทำให้ผู้วิจัยมีความมุ่งมั่น พยายาม และไม่ย่อท้อต่ออุปสรรคต่างๆที่ผ่านมา

สุดท้ายนี้คุณค่าและประโยชน์อันเกิดจากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ขอมอบเป็นเครื่องบูชาแด่พระคุณบิดา มารดา ครูอาจารย์ และผู้มีพระคุณทุกท่าน

พรทิพย์ พามนตรี

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	(5)
Abstract	(7)
กิตติกรรมประกาศ	(9)
สารบัญ	(10)
รายการตาราง	(13)
รายการภาพประกอบ	(15)
บทที่	
1. บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของการศึกษา	1
1.2 วัตถุประสงค์	3
1.2.1 วัตถุประสงค์หลัก	3
1.2.2 วัตถุประสงค์รอง	4
1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	4
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	5
2.1 ลักษณะการบาดเจ็บและเกณฑ์ประเมินความรุนแรงผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง	5
2.2 ประเภทและลักษณะภาวะชกของกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง	8
2.3 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะชก อัตราตาย และผลลัพธ์การรักษาไม่ดีในผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง	10
2.4 ยาที่ใช้เพื่อป้องกันภาวะชก	13
2.4.1 การป้องกันภาวะชกตามแนวทางเวชปฏิบัติ	13
2.4.2 รายงานการไต่สวนเพื่อป้องกัน early PTS	14
2.4.3 ประสิทธิภาพของการไต่สวนเพื่อป้องกัน early PTS	15
2.4.4 ความปลอดภัยของการไต่สวนเพื่อป้องกัน early PTS	21
2.4.5 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับผลลัพธ์การไต่สวนต่อภาวะทางระบบประสาท	24
3. ระเบียบวิธีวิจัย	26
3.1 รูปแบบการวิจัย	26
3.2 คำนิยามที่ใช้ในการศึกษา	26
3.3 ขอบเขตการวิจัย	28
3.4 สถานที่ทำการศึกษา	28
3.5 กลุ่มตัวอย่างในการศึกษา	29
3.5.1 เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างเข้าสู่การศึกษา	29
3.5.2 เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างออกจากการศึกษา	29

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
5.3.1 ผลลัพธ์กลุ่มที่ได้ยาตามแนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บ พ.ศ.2556	85
5.3.2 ผลลัพธ์กลุ่มที่ได้ยาตามแนวทาง Brain Trauma Foundation (2016)	86
5.4 ผลการศึกษาการใช้ยา phenytoin และ valproate	87
5.5 รายงานลักษณะของผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองที่เกิดภาวะ early PTS และ ADR	88
5.5.1 ลักษณะของผู้ป่วยที่เกิด early PTS	88
5.5.2 ลักษณะของผู้ป่วยที่เกิด cutaneous ADR จากยา phenytoin	89
5.6 สรุปผลการวิจัย	90
5.7 การนำไปใช้	91
5.8 จุดเด่นและข้อจำกัดของการศึกษา	92
5.9 ข้อเสนอแนะ	93
เอกสารอ้างอิง	94
ภาคผนวก	106
ก การจำแนกประเภทอาการชัก	106
ข ข้อมูลยาเกินขนาด	108
ค จริยธรรมการวิจัย	116
ง แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย	134
จ แบบประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และลำดับเหตุการณ์ที่สงสัย	142
ฉ แบบประเมินความสัมพันธ์ของยากับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Naranjo's algorithm)	150
ช แบบประเมินความสัมพันธ์ของยากับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ WHO algorithm	152
ซ แบบประเมินการอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สามารถป้องกันได้ (preventable ADR)	154
ณ แบบประเมินระดับความรุนแรงของ ADEs ตามเกณฑ์ The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP)	156
ญ แบบบันทึกการติดตามผู้ป่วยทางโทรศัพท์	158
ฎ แบบบันทึกการติดตามข้อมูลเสียชีวิตของกลุ่มตัวอย่างจากทะเบียนราษฎร	160
ประวัติผู้เขียน	164

รายการตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1 แสดงการแบ่งระดับความรุนแรงของผู้ป่วย traumatic brain injury	8
2.2 ปัจจัยเสี่ยง early PTS และ late PTS	11
2.3 ประสิทธิภาพป้องกัน early PTS ระหว่างกลุ่ม prophylaxis และ no prophylaxis	17
2.4 ประสิทธิภาพป้องกัน early PTS เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ยากันชักต่างชนิด	19
2.5 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบการศึกษาในรูปแบบ meta-analysis	20
2.6 แสดงการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	21
2.7 แสดงการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิต	23
3.1 แสดงเกณฑ์ประเมิน Marshall CT scoring system	28
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง	40
4.2 ชนิดของยากันชักที่ผู้ป่วยได้รับ ขนาดยา เวลาที่เริ่มยา และระยะเวลาที่ได้รับยา	45
4.3 การได้รับยากันชักของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ควรได้รับยาป้องกันตามแนวทางเวชปฏิบัติ กรณีสมองบาดเจ็บ พ.ศ. 2556	47
4.4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ควรได้รับยาป้องกันตามแนวทางเวชปฏิบัติกรณี สมองบาดเจ็บ พ.ศ. 2556	48
4.5 ผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันและไม่ได้ยารับยาป้องกันที่ผ่านเกณฑ์ ตามแนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บของประเทศไทย พ.ศ. 2556	53
4.6 การใช้ยากันชักของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ควรได้รับยาป้องกันตามแนวทาง Brain Trauma Foundation ค.ศ. 2016	54
4.7 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันและไม่ได้ยาป้องกัน early PTS ตามแนวทาง Brain Trauma Foundation ค.ศ. 2016	55
4.8 ผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันและไม่ได้รับยาป้องกันที่ผ่านเกณฑ์ ตามแนวทาง Brain Trauma Foundation ค.ศ. 2016	60
4.9 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเสียชีวิต	61
4.10 แสดงการวิเคราะห์แบบ univariate analysis	63
4.11 ผลการทดสอบ Multicollinearity ระหว่างตัวแปรอิสระ	65
4.12 แสดงผลการวิเคราะห์ multivariable logistic regression analysis	66
4.13 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin และ valproate	68
4.14 ผลลัพธ์ด้านประสิทธิผลระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin และ valproate	71
4.15 Loading dose และ ภาวะชัก 11 ราย ในกลุ่มที่ได้ยา phenytoin (n=220)	71
4.16 ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยของกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin และ valproate	72
4.17 ลักษณะของผู้ป่วยที่เกิด early PTS (n=27)	74

รายการตาราง (ต่อ)

ตารางที่	หน้า
4.18 ลักษณะของผู้ป่วยที่เกิด ADR จากยา Phenytoin	78
4.19 ชนิดของ ADR และ onset of reaction ของการเกิดเหตุการณ์	79

รายการภาพประกอบ

ภาพประกอบที่	หน้า
3.1 Flow chart diagram	35
4.1 แผนภูมิการศึกษาแสดงจำนวนผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก	38
4.2 แผนภูมิแสดงผลการศึกษาของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ให้ยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ กรณีสมองบาดเจ็บของประเทศไทย พ.ศ. 2556	52
4.3 แผนภูมิแสดงผลการศึกษาของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ให้ยาตามแนวทาง Brain Trauma Foundation ค.ศ. 2016	59
4.4 ROC curve ของการพยากรณ์จากโมเดล multivariable logistic regression	67

บทที่ 1

บทนำ

1.1. ความสำคัญและที่มาของการศึกษา (Background and rationale)

การบาดเจ็บที่สมอง (traumatic brain injury; TBI) เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญนำมาสู่ความพิการและเสียชีวิต ผู้ที่รอดชีวิตอาจต้องประสบปัญหาภาวะทุพพลภาพถาวร กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดการบาดเจ็บในระดับไม่รุนแรง (mild) พบภาวะทุพพลภาพถาวรร้อยละ 10 ในกลุ่มที่มีการบาดเจ็บระดับปานกลาง (moderate) และระดับรุนแรง (severe) พบภาวะทุพพลภาพถาวรได้มากถึงร้อยละ 66 และ ร้อยละ 100 ตามลำดับ⁽¹⁾ รายงานในประเทศสหรัฐอเมริกาพบมีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาเนื่องจากการบาดเจ็บที่สมองจำนวน 2.5 ล้านคนใน ค.ศ. 2010 ทั้งนี้สาเหตุส่วนใหญ่มาจากการพลัดตกหกล้ม⁽²⁾ สำหรับประเทศไทย พบรายงานผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองจำนวน 46,030 ราย ใน พ.ศ. 2554 สาเหตุของการบาดเจ็บที่พบได้บ่อยที่สุดเกิดจากอุบัติเหตุจากรถจักรยานยนต์ซึ่งส่งผลต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลมากถึง 1,820 ล้านบาท⁽³⁾

ภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บที่สมอง (post-traumatic seizures; PTS) เป็นภาวะแทรกซ้อนสำคัญที่เกิดขึ้นหลังจากการได้รับการบาดเจ็บที่สมอง ผลกระทบจากภาวะชักทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้น ระดับความดันโลหิตในสมองลดลง เกิดภาวะพร่องออกซิเจนซึ่งจะส่งผลให้สมองถูกทำลายเพิ่มขึ้น โดยพบอุบัติการณ์ของภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บที่สมองภายในระยะ 7 วัน (early post-traumatic seizures; early PTS) ร้อยละ 4-25⁽⁴⁾ และพบอุบัติการณ์สูงสุดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการบาดเจ็บของสมองระดับรุนแรง (severe TBI) พบได้ร้อยละ 4-15 โดยความเสี่ยงของภาวะชักจะเพิ่มตามระดับความรุนแรงของการบาดเจ็บที่สมอง^(1, 5) ส่วนภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บที่สมองมากกว่า 7 วัน (late post-traumatic seizures; late PTS) พบอุบัติการณ์ร้อยละ 1.9-30⁽¹⁾ early PTS เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ นอกจากทำให้มีโอกาสเกิด late PTS⁽⁶⁾ ยังเป็นปัจจัยส่งเสริมก่อให้เกิดการบาดเจ็บที่สมองในระยะหลัง (secondary brain injury) ทำให้อาการทางระบบประสาทแย่ลง และยังมีความสัมพันธ์กับการ เกิดเนื้อสมองเหี่ยวเล็กน้อย (brain atrophy)⁽⁷⁾

แนวปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองทั้งในต่างประเทศและในประเทศไทย กำหนดให้มีการใช้ยาเพื่อป้องกันการเกิดภาวะชักในผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองระดับรุนแรงหรือกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะชัก โดยยาที่แนะนำ คือ phenytoin และไม่ได้แนะนำยาทางเลือกอื่น^(8, 9) ที่มาของคำแนะนำดังกล่าวมาจากการศึกษาแบบ randomized controlled trial ของ Temkin และคณะ (1990) ในผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองระดับรุนแรง ผลการศึกษาพบว่า การเกิด early PTS ในกลุ่มที่ phenytoin นาน 7 วัน มีอัตราน้อยกว่ายาหลอก (ร้อยละ 3.6 เทียบกับ ร้อยละ 14.2; $p < 0.001$)⁽¹⁰⁾ อย่างไรก็ตาม มีหลายการศึกษาให้ข้อมูลที่ขัดแย้ง โดย Young และคณะ (1983) ทำการศึกษาแบบ randomized controlled trial ในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองที่มีความเสี่ยงต่อภาวะ early PTS เช่น เลือดออกในกะโหลกศีรษะ กะโหลกศีรษะแตกยุบ มีประวัติสลบนานอย่างน้อย 6 ชั่วโมง เป็นต้น พบว่าการใช้ยา phenytoin เพื่อป้องกัน early PTS ให้ผลลดอัตราการเกิดภาวะชัก

ไม่ต่างจากยาหลอก⁽¹¹⁾ ในขณะที่การศึกษาของ Bhullar และคณะ (2014) ซึ่งศึกษาข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) ในผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองระดับรุนแรงพบว่า การใช้ phenytoin สามารถป้องกัน early PTS ไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยา แต่การศึกษานี้มีข้อจำกัดของกลุ่มตัวอย่างที่น้อยเกินไปโดยมีจำนวน 90 ราย อีกทั้งมีความไม่เสมอเหมือนของกลุ่มตัวอย่างระหว่างสองกลุ่ม⁽¹²⁾ ล่าสุดใน ค.ศ. 2018 มีการศึกษาที่ดำเนินการร่วมกันระหว่างประเทศสหรัฐอเมริกาและจีนรูปแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective study) ในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองที่มีเลือดออกในกะโหลกศีรษะประเภทต่างๆ เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของ early PTS ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกัน (levetiracetam) และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันภาวะชัก ผลการศึกษาพบว่า ไม่ต่างกันระหว่างสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันมีแนวโน้มพบอุบัติการณ์ชักมากกว่า (ร้อยละ 3.7 เทียบกับ ร้อยละ 2.8; $p = 0.573$)⁽¹³⁾

ยา phenytoin เป็นยาที่มีเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เป็นเส้นตรง (non-linear pharmacokinetic) และขนาดยาที่มีผลต่อการรักษามีค่าใกล้เคียงกับขนาดยาที่ทำให้เกิดพิษ (narrow therapeutic index)⁽¹⁴⁾ จึงทำให้เกิดข้อจำกัดของการใช้ที่ต้องติดตามระดับยาในเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้บางอย่าง เช่น ในผู้ป่วยที่มีระดับแอลบูมินในเลือดต่ำ ซึ่งอาจพบได้ในผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง ส่งผลให้มีระดับยา phenytoin ในเลือดสูงจนเป็นพิษได้⁽¹⁵⁾ นอกจากนี้พบว่ามีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ phenytoin ค่อนข้างมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome⁽¹⁶⁾ ซึ่งในคนไทยมีรายงานพบความสัมพันธ์กับ HLA-B 58:01 allele, HLA-B 38:02 allele และ HLA-B 33:03 allele⁽¹⁷⁾ เนื่องจากข้อมูลการศึกษาผลของ phenytoin เพื่อป้องกัน early PTS ที่มีน้อยและไม่ชัดเจน ร่วมกับข้อจำกัดในการใช้ยา phenytoin จึงทำให้ในทางปฏิบัติพบมีผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองที่ไม่ได้รับยาเพื่อป้องกัน early PTS ตัวอย่างเช่น Sundararajan และคณะ (2015) สํารวจผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองระดับรุนแรงที่พักรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตของโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในประเทศออสเตรเลีย พบมีผู้ป่วยได้รับยา phenytoin เพื่อป้องกัน early PTS เพียงร้อยละ 15⁽¹⁸⁾ Bhullar และคณะ (2014) รายงานอัตราการสั่งใช้ยาเพื่อป้องกัน early PTS ในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่สมองระดับรุนแรงที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในประเทศสหรัฐอเมริกา ร้อยละ 54⁽¹²⁾ ในขณะที่ Inglet และคณะ (2016) สํารวจการใช้ยาป้องกัน early PTS ย้อนหลังระหว่างปี ค.ศ. 2007-2012 พบอัตราการสั่งใช้ยาเพื่อป้องกัน early PTS ในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองระดับรุนแรงเพียงร้อยละ 29.2⁽¹⁹⁾ แต่การศึกษาในประเทศแคนาดาโดย Debenham และคณะ (2011) พบว่าผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองในทุกกระดับความรุนแรงได้รับยา phenytoin เพื่อป้องกัน early PTS มากถึงร้อยละ 64.8⁽²⁰⁾

ยา valproate เป็นยากันชักทางเลือกที่มีการนำมาใช้เพื่อป้องกัน early PTS เนื่องจากมีข้อจำกัดในการใช้ยาก่อนข้างน้อย ในประเทศไทยมีข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาชนิดนี้น้อยกว่า phenytoin⁽²¹⁾ อีกทั้งมียาในรูปแบบสารละลายน้ำใส (oral solution)⁽²²⁾ ซึ่งง่ายต่อการบริหารยาในกรณีผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับยาทางสายอาหาร แต่จากการศึกษาของ Temkin และคณะ (1999) ถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่างยา phenytoin เปรียบเทียบกับ valproate เพื่อป้องกัน early PTS และ late PTS พบว่า อัตราการเกิด early PTS ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองชนิดไม่แตกต่างกัน (phenytoin ร้อยละ 1.5 เทียบกับ valproate ร้อยละ 4.5; $p =$

0.14) สำหรับอัตราการเกิด late PTS ของกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin นาน 7 วัน, ยา valproate นาน 1 เดือน และ นาน 6 เดือน พบร้อยละ 15, ร้อยละ 16 และร้อยละ 24 ตามลำดับ ($p = 0.19$) แต่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ valproate มีแนวโน้มการเสียชีวิตสูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ phenytoin (ร้อยละ 13.4 เทียบกับ ร้อยละ 7.2, $p = 0.07$)⁽²³⁾ เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 2 ปี ถึงแม้ว่าการศึกษานี้ใช้ยา valproate นานกว่า 7 วัน ด้วยวัตถุประสงค์เพื่อป้องกัน late PTS แต่การที่พบแนวโน้มอัตราการตายสูง ทำให้การใช้ยา valproate เพื่อป้องกัน early PTS ไม่ได้รับความนิยม การใช้ยา valproate เพื่อป้องกัน early PTS มีการศึกษาในประเทศจีน โดย Ma และคณะ (2010) พบว่า ผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองระดับรุนแรง 20 รายที่ได้รับ valproate ไม่พบอุบัติการณ์ชัก ขณะที่กลุ่มไม่ได้ยาป้องกัน 67 รายพบภาวะชัก 6 รายคิดเป็นร้อยละ 8.9 โดยที่การศึกษานี้ไม่มีการรายงานในประเด็นความปลอดภัยจากการใช้ยา⁽²⁴⁾

ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาถึงข้อมูลการใช้ยากันชักเพื่อป้องกัน early PTS ในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง อีกทั้งพบการใช้ valproate เป็นยาทางเลือกแรกสำหรับข้อบ่งใช้ในการป้องกัน early PTS อยู่ในบางประเทศแถบเอเชีย ประกอบกับมีรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงจากยา phenytoin ในคนไทย โดยใน พ.ศ. 2557 พบรายงานการเกิดร้อยละ 2.6⁽²¹⁾ จึงคาดว่าน่าจะมีการใช้ยากันชักอื่นที่นอกเหนือจาก phenytoin ในประเทศไทย ดังนั้นในการศึกษานี้จึงทำในรูปแบบการศึกษาแบบสังเกตไปข้างหน้า โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษารูปแบบการใช้ยากันชักทั้งอัตราการใช้ยา ชนิดยาที่เลือกใช้ รวมทั้งศึกษาประสิทธิผล ความปลอดภัยจากการใช้ยา phenytoin และ valproate โดยเฉพาะ valproate เนื่องจากมีข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยของการใช้ยาในระยะ 7 วันเพื่อป้องกัน early PTS ในกลุ่มผู้ป่วยนี้น้อย ข้อมูลที่ได้จะสะท้อนให้เห็นรูปแบบการใช้ยาในผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการวางแผนการดูแลการใช้ยาเพื่อป้องกัน early PTS นอกจากนี้ข้อมูลที่ได้ อาจเป็นประโยชน์ต่อการศึกษาค่าการใช้ยากันชักในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.2.1 วัตถุประสงค์หลัก

1. ศึกษาสัดส่วนการใช้ยากันชักเพื่อป้องกันภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บที่สมองในระยะ 7 วัน
2. ศึกษาประสิทธิผลของยา phenytoin และ valproate ในการป้องกันภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บที่สมองในระยะ 7 วัน

1.2.2 วัตถุประสงค์รอง

1. ศึกษาความปลอดภัยจากการใช้ยา phenytoin และ valproate ในการป้องกันภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บที่สมองในระยะ 7 วัน
2. เปรียบเทียบอุบัติการณ์ชักระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาในการป้องกันและกลุ่มที่ไม่ได้รับยาในการป้องกันภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บที่สมองในระยะ 7 วัน

1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ข้อมูลที่ได้เป็นข้อมูลเบื้องต้น สามารถนำไปพัฒนาเป็นแนวทางปฏิบัติในการตัดสินใจเลือกใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง เพื่อป้องกันภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บที่สมอง ในระยะ 7 วัน และใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานเพื่อสนับสนุนการดำเนินงานวิจัยในรูปแบบ clinical trials ต่อไปในอนาคต หรืออาจใช้เป็นข้อมูลเพื่อประเมินผลลัพธ์ทางเศรษฐศาสตร์ ประกอบการพิจารณาปรับปรุงคำแนะนำการเลือกใช้อีกกันซักสำหรับผู้ป่วยในกลุ่มนี้

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ลักษณะการบาดเจ็บและเกณฑ์ประเมินความรุนแรงผู้ป่วยบาดเจ็บสมอง

กลไกการเกิดการบาดเจ็บที่สมองสามารถเกิดได้จากแรงภายนอกที่มากกระทบศีรษะ ในขณะที่อยู่นิ่ง (static) เช่น การถูกตีบริเวณศีรษะ หรืออาจเกิดจากแรงมากกระทบศีรษะในขณะที่ศีรษะกำลังเคลื่อนไหว (dynamic)⁽²⁵⁾ แรงที่มากกระทบทำให้เกิดการบาดเจ็บที่สมองซึ่งแบ่งได้เป็น 2 ระยะคือ การบาดเจ็บที่สมองระยะแรก (primary brain injury) และการบาดเจ็บที่สมองระยะหลัง (secondary brain injury)

การบาดเจ็บที่สมองระยะแรก หมายถึง การบาดเจ็บโดยตรงที่มีผลต่อเนื้อสมอง หลอดเลือด axon หรือ blood brain barrier การบาดเจ็บอาจเกิดได้จากแรงในรูปแบบ deceleration คือ แรงมากกระทำในขณะที่ศีรษะกำลังเคลื่อนไหวแล้วทำให้ศีรษะหยุดนิ่ง หรือ acceleration ซึ่งเกิดจากแรงกระทำในขณะที่ศีรษะหยุดนิ่งจนเกิดการเคลื่อนไหว นอกจากนี้ ยังพบได้จาก การบาดเจ็บที่เกิดจากแผลทะลุ (penetrating injury) หรือ บาดเจ็บจากแรงระเบิด (blast waves) โดยแรงกระทบเหล่านี้ทำให้เกิดพยาธิสภาพได้ทั้งในรูปแบบ การบาดเจ็บเฉพาะที่ (focal brain damage) มีสมองช้ำ เกิดการฉีกขาด และเลือดออกในกะโหลกศีรษะ หรือการบาดเจ็บที่มีพยาธิสภาพกระจายทั่วสมอง (diffuse brain damage) ทำให้สมองบวมได้ ส่วนพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นสามารถแบ่งได้ดังต่อไปนี้⁽²⁶⁻²⁸⁾

1) ภาวะเลือดออกบริเวณเหนือเยื่อหุ้มสมองชั้น dura (epidural hematoma; EDH) ส่วนใหญ่มักเกิดจากหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงเยื่อหุ้มสมองฉีกขาด (middle meningeal artery หรือ vein injury) สัมพันธ์กับการมีกะโหลกศีรษะแตก (skull fracture) แต่ในผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองที่เกิดพยาธิสภาพนี้จะมีการดำเนินไปของโรคที่ดีกว่าเลือดออกในบริเวณอื่นๆ โดยมากจะพบผู้ป่วยหมดสติในช่วงแรกของระยะ lucid interval (หลังเกิดอุบัติเหตุหมดสติและตื่นขึ้นมา มีสติใหม่ หลังจากนั้นจะหมดสติ) ใช้เวลานานหลายนาทีไปจนถึงชั่วโมงก่อนที่ผู้ป่วยจะรู้สึกตัวซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้บ่อย⁽²⁸⁾

2) ภาวะเลือดออกระหว่างเยื่อหุ้มสมองชั้น dura กับ arachnoid membrane (subdural hematoma; SDH) สาเหตุการเกิดหลังจากสมองได้รับบาดเจ็บแล้วมีการฉีกขาดของหลอดเลือดดำ (bridging vein) ทำให้มีเลือดออกสะสม ความผิดปกติที่เกิดจากพยาธิสภาพนี้ทำให้ม่านตาขยายตามขนาดก้อนเลือดที่ใหญ่ขึ้นได้ ซึ่งมักจะพบได้บ่อย อาการอื่นๆ ที่พบได้ เช่น อ่อนแรงครึ่งซีก (hemiparesis)⁽²⁸⁾

3) ภาวะเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (subarachnoid hemorrhage; SAH) มักเกิดจากสมองได้รับบาดเจ็บอย่างรุนแรงและพบอัตราการตายสูง สาเหตุส่วนใหญ่ของ SAH เกิดจากการแตกของหลอดเลือดที่โป่งพองเป็นกระเปาะ (aneurysm) พบได้ร้อยละ 85 ผู้ป่วยมักจะมีอาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อย คือ ภาวะโพรงสมองคั่งน้ำ

(hydrocephalus) และระดับความรู้สึกตัวลดลงมากกว่าเดิม ร่วมกับการขยายของช่องน้ำในโพรงสมอง (ventricular dilation) การวินิจฉัยที่ชัดเจนสามารถทำได้จากเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (computed tomography (CT) scan) ^(29, 30)

4) ภาวะก้อนเลือดออกในเนื้อสมอง (intracerebral hematoma; ICH หรือ intracerebral hemorrhage หรือ intraparenchymal hematoma) คือ ภาวะก้อนเลือดออกในเนื้อสมอง ซึ่งเกิดจากการฉีกขาดของเลือดเลือดดำขนาดเล็กทำให้มีเลือดคั่ง เป็นผลจากการเกิด severe cortical contusion, laceration, penetrating injury พบอัตราการตายได้ร้อยละ 30-50 ในระยะเวลา 1 เดือน การเกิดพยาธิสภาพชนิดนี้มีรายงานว่า เป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิดอาการชักได้ ภายในสัปดาห์แรกประมาณร้อยละ 17 ดังนั้นหากผู้ป่วยมีระดับความรู้สึกตัวลดลง แนะนำให้ตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมเพราะเป็นอาการที่บ่งชี้ได้ว่าการขยายขนาดของก้อนเลือดมากขึ้น และพิจารณาให้ยากันชักหากจำเป็น ^(31, 32)

5) ภาวะเลือดออกในส่วนของโพรงสมอง (intraventricular hemorrhage; IVH) อุบัติการณ์เกิดที่เป็นผลเนื่องมาจากการบาดเจ็บที่สมองพบได้น้อย แต่หากเกิดแล้วร้อยละ 70 มักจะมีการพยากรณ์ของโรคที่แย่ง ⁽³³⁾

6) การฉีกขาดของแกนประสาท (diffuse axonal injury; DAI) หากได้รับการบาดเจ็บที่สมองแล้วแกนประสาทฉีกขาด จะส่งผลต่อความสามารถในการส่งสัญญาณกระแสประสาทระหว่างเซลล์สมองลดลง นำมาสู่การเกิดภาวะเซลล์สมองตาย ⁽³²⁾

การบาดเจ็บที่สมองระยะหลัง (secondary brain injury) เป็นภาวะแทรกซ้อนจากการบาดเจ็บในระยะแรก การบาดเจ็บในระยะนี้อาจใช้เวลาเป็นนาที ชั่วโมง หรือเป็นวัน ซึ่งเมื่อเกิดการบาดเจ็บในระยะแรกแล้วความผิดปกติทางพยาธิสภาพนั้นทำให้สูญเสียกลไกการควบคุมเลือดไปเลี้ยงสมองทำให้เกิดภาวะพร่องออกซิเจนได้ ร่างกายจึงปรับตัวด้วยการสร้างพลังงานจากกระบวนการ anaerobic glycolysis ส่งผลให้เกิดการสะสมของ lactic acid เมื่อมีภาวะคั่งของกรดชนิดนี้จะส่งผลกระทบต่อผนังเซลล์ทำให้เพิ่ม membrane permeability โดยยอมให้สารผ่านเข้าเซลล์ ทำให้สมองบวมได้ นอกจากนี้ยังมีผลเพิ่มการหลั่งสารสื่อประสาท excitatory เช่น glutamate, aspartate ที่กระตุ้นให้เกิดการสะสมไอออนและแคลเซียมไอออนเข้ามาในเซลล์ ทำลายโครงสร้างโปรตีน เกิดการหลั่งสารอนุมูลอิสระ และเข้าสู่กระบวนการ apoptosis ส่งผลให้เซลล์สมองตายได้

การประเมินความรุนแรงของการบาดเจ็บที่สมอง

ความรุนแรงของลักษณะการบาดเจ็บที่สมองของผู้ป่วยแตกต่างกันไป ซึ่งประเมินได้จากเกณฑ์ดังต่อไปนี้

1) ระดับการรู้สติการบาดเจ็บที่สมอง (Glasgow Coma Scale; GCS) ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่ยอมรับให้ใช้โดยทั่วไปตามหลักสากล มีหลักเกณฑ์ประเมินดังนี้ ⁽³⁴⁾

การลืมตา (eye opening) (คะแนนเต็ม 4)

เกณฑ์คะแนน การตอบสนอง

1 ไม่ลืมตา (no eye opening)

2 ลืมตาเมื่อทำให้เจ็บ (eye opening to pain)

3 ลืมตาเมื่อใช้เสียงเรียก (eye opening to verbal command)

4 ลืมตาได้เอง (eyes open spontaneously)

การสื่อภาษาที่ดีที่สุด (best verbal response) (คะแนนเต็ม 5)

เกณฑ์คะแนน การตอบสนอง

1 ไม่เปล่งเสียง (no verbal response)

2 ส่งเสียงไม่เป็นคำพูด (incomprehensible sounds)

3 เปล่งเสียงพูดเป็นคำๆ จับใจความไม่ได้ (inappropriate words)

4 พุดสับสน (confused)

5 พุดรู้เรื่องดี (oriented)

การเคลื่อนไหวที่ดีที่สุด (best motor response) (คะแนนเต็ม 6)

เกณฑ์คะแนน การตอบสนอง

1 ไม่เคลื่อนไหว (no motor response)

2 เหยียดแขนบิดเข้าข้างในเมื่อเจ็บมาก (extension to pain)

3 งอแขนเมื่อเจ็บมาก (flexion to pain)

4 ชักแขนขาหนีเมื่อเจ็บ (withdrawal from pain)

5 ปัดป้องตำแหน่งที่เจ็บได้ (localizing pain)

6 ทำตามสั่งได้ (obeys commands)

ผลรวมคะแนนทั้งหมด คือ 15 คะแนน สามารถแบ่งระดับความรุนแรงของผู้ป่วย

บาดเจ็บที่สมองได้ดังนี้⁽⁸⁾

ระดับไม่รุนแรง (mild TBI) คือ ผู้ป่วยที่มี GCS score 13-15

ระดับปานกลาง (moderate TBI) คือ ผู้ป่วยที่มี GCS score 9-12 ผู้ป่วยกลุ่มนี้

จำเป็นต้องทำ CT scan ทุกราย

ระดับรุนแรง (severe TBI) คือ ผู้ป่วยที่มี GCS score 3-8 โดยกลุ่มนี้มีความจำเป็นต้อง

ทำ CT scan ทุกราย ผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่มีโอกาสเกิดภาวะพิการและเสียชีวิตสูง

2) เกณฑ์ประเมินจากแนวปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองของต่างประเทศ

จากหน่วยงาน American Academy of Neurology ใน ค.ศ. 2003 ได้ระบุคำนิยามของผู้ป่วย

บาดเจ็บที่สมองที่มีระดับการบาดเจ็บรุนแรง คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้⁽³⁵⁾

- loss of conscious หรือ amnesia \geq 12 ชั่วโมง หรือ 24 ชั่วโมง

- intracranial hematoma

- depressed skull fracture

- brain contusion

3) เกณฑ์ประเมินจาก Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

เนื่องจากการใช้เกณฑ์ประเมินระดับความรุนแรงด้วยคะแนน GCS เพียงอย่างเดียว

เป็นข้อจำกัด เพราะมีปัจจัยบางอย่างไม่สัมพันธ์กับการบาดเจ็บที่สมองแต่มีผลทำให้ระดับการรู้สติของผู้ป่วยลดลง อาจส่งผลต่อการจัดกลุ่มความรุนแรงผิดไป เช่น การใช้ยาเพื่อทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ

สงบ การตีศีรษะ การเกิดพิษจากยา และภาวะระบบการทำงานของอวัยวะล้มเหลว ดังนั้นในทางปฏิบัติจึงอาจพิจารณาใช้ปัจจัยอื่นมาช่วยประเมิน⁽²⁾ ดังแสดงได้จากตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 แสดงการแบ่งระดับความรุนแรงของผู้ป่วย Traumatic brain injury⁽²⁾

ระดับความรุนแรง	ผลตรวจ CT scan ที่สมอง	LOC	PTA	AIS : Head
mild	ปกติ	<30 นาที	0-1 วัน	1-2
moderate	อาจจะปกติหรือพบความผิดปกติ	30 นาที ถึง 24 ชั่วโมง	มากกว่า 1 วันแต่ไม่เกิน 7 วัน	3
severe	อาจจะปกติหรือพบความผิดปกติ	> 24 ชั่วโมง	มากกว่า 7 วัน	4-6

AIS: Abbreviated Injury Scale score, LOC: Loss of consciousness, PTA: Post traumatic amnesia

ถึงแม้จะมีเกณฑ์ให้เลือกใช้ที่แตกต่างกันไป แต่การประเมินที่เป็นมาตรฐาน (gold standard) คือ การใช้ GCS score⁽³⁴⁾

2.2 ประเภทและลักษณะภาวะชักของกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง

ภาวะชักภายหลังจากการได้รับการบาดเจ็บที่สมอง (post-traumatic seizures; PTS) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นภายหลังการบาดเจ็บที่สมอง เกิดภายหลังจากสมองได้รับแรงกระแทก และมีกระบวนการอักเสบ กระตุ้นการหลั่ง glutamate ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทชนิด excitatory amino acids หากมีการหลั่งสาร glutamate มากเกินไปส่งผลให้เกิดอาการชักในระยะ 7 วันแรกภายหลังการบาดเจ็บได้ และมีโอกาสเกิดขึ้นได้มากสุดใน 48 ชั่วโมงแรกหลังจากการบาดเจ็บที่สมอง โอกาสเกิดขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงของผู้ป่วย หากมีความรุนแรงมากมีโอกาสเกิดภาวะชักได้มากกว่า⁽³⁶⁾ หากไม่ได้รับการป้องกันหรือรักษาในช่วงระยะแรกหลังการบาดเจ็บ (acute phase) ผู้ป่วยจะมีโอกาสชักได้ในภายหลัง (late phase) จากกระบวนการอักเสบในระบบประสาทที่เกิดขึ้นจะกระตุ้นการทำงานของ mechanistic target of rapamycin (mTOR) complex 1 ซึ่งเหนี่ยวนำให้เกิดอาการชัก (seizure activity) ในสมองส่วน hippocampus^(27, 37, 38)

หากปล่อยให้ผู้ป่วยชักจะมีผลกระทบต่ออาการกระตุ้นให้สมองบาดเจ็บมากขึ้นเนื่องจากภาวะชักส่งผลให้กระบวนการเมแทบอลิซึมในสมองสูงขึ้น ทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้น⁽³⁹⁾ ส่งผลให้สมองถูกทำลายและนำมาสู่การเสียชีวิตได้ในที่สุด ส่วนผลกระทบอื่นๆ เช่น เพิ่มระยะเวลาในการนอนพักรักษาตัวในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤต⁽¹⁶⁾ functional outcome แย่ลง เป็นต้น ซึ่งการเข้ายักันชักในระยะแรกจะช่วยลดภาวะเหล่านี้ได้^(40, 41) การป้องกันอาการชักพบว่าประสพ

ความสำเร็จในช่วงระยะแรกหลังการบาดเจ็บ แต่สำหรับการป้องกันในระยะยาวนั้นยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนได้ว่ามีประสิทธิผลจริง⁽³⁷⁾

การแบ่งประเภทของ PTS ตามช่วงระยะเวลาการเกิดสามารถแบ่งได้ 3 แบบ ดังนี้

1) immediate seizures หมายถึง ภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บที่เกิดขึ้นน้อยกว่า 24 ชั่วโมง⁽⁴²⁾

2) early posttraumatic seizures (early PTS) หมายถึง ภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บที่สมองในระยะ 7 วัน การชักในช่วงระยะ early นั้น เป็นสิ่งหนึ่งบ่งชี้ได้ว่ามีความรุนแรงของการทำลายสมองส่วน cortical ซึ่งมีความเสี่ยงเพิ่มมากขึ้นตามระดับความรุนแรง⁽⁵⁾ อุบัติการณ์เกิดแตกต่างกันไปตามลักษณะของประชากรที่ศึกษา แต่อาจพบสูงได้ร้อยละ 25 ในบางกลุ่ม เช่น กลุ่มที่มีพยาธิสภาพของสมองเป็น depressed skull fracture และ ICH เป็นต้น⁽⁴³⁾ หรือหากมีพยาธิสภาพของสมองเป็น EDH สามารถพบอุบัติการณ์ชักประมาณร้อยละ 4-10⁽⁶⁾

3) late posttraumatic seizures (late PTS) หมายถึง ภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บสมองที่มากกว่า 7 วัน สำหรับอุบัติการณ์ชักในระยะ late PTS แตกต่างกันไปในช่วงระหว่างร้อยละ 1.9-30⁽¹⁾ การศึกษาในประเทศจีนซึ่งติดตามกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับบาดเจ็บทางสมองจำนวน 3,093 คน เป็นเวลา 6 เดือน พบภาวะ late PTS เพียงร้อยละ 5.8⁽⁴⁴⁾ ความเสี่ยงของการเกิดมีความสัมพันธ์กับพยาธิสภาพของสมอง เช่น การมีเลือดออกในกะโหลกศีรษะ (ICH) มีโอกาสเกิด late PTS ได้ร้อยละ 18⁽⁴⁵⁾ บางครั้งผู้ป่วยที่มีการชักในระยะนี้อาจเกิดขึ้นได้มากกว่า 1 ครั้ง หรือเป็นผู้ป่วยที่เคยชักในระยะ early PTS มาก่อนก็มีโอกาสชักซ้ำในระยะนี้ได้⁽³⁹⁾

ลักษณะภาวะชักของกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง

ลักษณะอาการชัก (seizure symptom หรือ seizure semiology) ภายหลังจากการบาดเจ็บที่สมองสามารถพบได้ทั้งในแบบ convulsive seizures (หรือ clinical seizures) ซึ่งเป็นภาวะชักที่มีอาการแสดงให้เห็นอย่างชัดเจน โดยมีการเคลื่อนไหวของลำตัว แขน ขา⁽⁴⁶⁾ และ non-convulsive seizures (NCS) หรือ subclinical seizures เป็นการชักที่ไม่แสดงออกโดยการเกร็งหรือกระตุกของกล้ามเนื้อ ซึ่งร้อยละ 20 สามารถพบได้ในผู้ป่วยบาดเจ็บทางสมองที่มีภาวะนอนนิ่งๆ ไม่สามารถเคลื่อนไหวร่างกายได้ (paralyzed) หรือใส่เครื่องช่วยหายใจ^(36, 38, 47, 48) โดยเฉพาะผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองในความรุนแรงระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe) มีข้อมูลรายงานการศึกษาของ Vespa และคณะ พบข้อมูลว่าผู้ป่วยที่บาดเจ็บสมองที่มีความรุนแรงและหมดสติจะพบอาการชักในรูปแบบ NCS ได้ร้อยละ 50⁽³⁶⁾ ถึงแม้จะพบอุบัติการณ์สูงแต่ผลกระทบจาก NSC ยังไม่ชัดเจน บางการศึกษาพบว่าเพิ่มความเสี่ยงในกะโหลกศีรษะ (intracranial Pressure; ICP)⁽⁴⁷⁾ แต่ก็ได้เป็นปัจจัยที่สามารถทำนายผลลัพธ์ทางการรักษาของภาวะทุพพลภาพหรือโอกาสในการเกิดโรคลมชักหลังบาดเจ็บ (post-traumatic epilepsy; PTE)⁽⁴⁸⁾

เนื่องจาก NCS ไม่สามารถสังเกตอาการได้ด้วยตาเปล่า ดังนั้นหากสงสัยว่าผู้ป่วยมีภาวะชักจะวินิจฉัยจากการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalogram; EEG)⁽⁴¹⁾ แต่การตรวจด้วย EEG ยังมีข้อจำกัดเนื่องจากตรวจครั้งแรกจะมีความไวเพียงร้อยละ 25-56 นอกจากนี้ผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองมักจะพบภาวะกระสับกระส่าย (agitated) และสับสนได้ง่ายซึ่งเป็นอุปสรรคในการตรวจ EEG^(39, 49) ดังนั้นในทางปฏิบัติจึงไม่ได้ตรวจ EEG ในผู้ป่วยทุกราย

การตรวจ EEG จะมีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้เท่านั้น และผลการตรวจจาก EEG ไม่สามารถบ่งชี้ได้ว่าผู้ป่วยจะมีการแสดงทางคลินิก จากการศึกษาของ Ronne-Engstrom และคณะ (2006) ในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บสมองที่พักรักษาตัวในหออภิบาลผู้ป่วยหนักศัลยกรรมประสาทที่ได้รับการตรวจ EEG และมีคลื่นชักพบว่ามีเพียงร้อยละ 15 เท่านั้นที่แสดงอาการทางคลินิก (50)

สำหรับประเภทลักษณะอาการชักนั้น โดยทั่วไปใช้เกณฑ์การแบ่งตามเกณฑ์ของ The International League Against Epilepsy (ILAE) (ข้อมูลการจัดประเภทล่าสุดเผยแพร่ใน ค.ศ. 2017 รายละเอียดดังแสดงในภาคผนวก ก) ในผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองสามารถพบการชักได้ทั้งแบบ focal seizure และ generalized seizure⁽³⁶⁾ โดย focal seizure มักจะพบในการชักระยะ late PTS ในขณะที่ early PTS พบ generalized tonic clonic ได้มากถึงร้อยละ 72-84⁽⁵¹⁻⁵³⁾

2.3 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะชัก อัตราตายและผลลัพธ์การรักษาไม่ตีในผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะชัก

ปัจจัยที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดอาการชักมีหลายปัจจัย เช่น การบาดเจ็บที่สมอง สมองขาดเลือด ตีบตันที่สมอง ภาวะ uremia ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ภาวะ hyperventilation ความผิดปกติของสมดุลอิเล็กโทรไลต์ ได้แก่ hyponatremia, hypernatremia, hyperkalemia, hypomagnesemia และ hypocalcemia^(39, 41, 54) นอกจากนี้ยาบางชนิดก็มีรายงานว่าเหนี่ยวนำให้เกิดอาการชักได้ เช่น imipenem, penicillin, linezolid, cefepime (เหนี่ยวนำให้เกิด status epilepticus), tricyclic antidepressants, bupropion, lithium, lidocaine, aminophylline tramadol เป็นต้น ทั้งนี้รายงานการเกิดพบน้อย โดยมักจะเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงกว่าที่กำหนดและผู้ที่มีปัญหาการทำงานของไตผิดปกติร่วมด้วย⁽⁵⁴⁾

สำหรับผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง พบว่ามีปัจจัยที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดอาการชักได้ คือ ผู้ป่วยที่มีเลือดในกะโหลกศีรษะ หรือกะโหลกศีรษะแตก เนื่องจากจะเกิดกระบวนการอักเสบจะเหนี่ยวนำให้มีการหลั่งสารสื่อประสาท excitatory (neuronal excitability) ทำให้มีโอกาสชักได้ง่ายกว่ากลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในกะโหลกศีรษะ⁽³⁷⁾

จากการทบทวนวรรณกรรมที่รวบรวมมา สรุปปัจจัยเสี่ยงของการชักในกลุ่มผู้ป่วยสมองบาดเจ็บโดยเป็นปัจจัยที่พบได้ทั้งการชักในช่วง early PTS และ late PTS ได้แสดงข้อมูลได้ดังตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 ปัจจัยเสี่ยง early PTS และ late PTS

ภาวะชัก	ปัจจัยเสี่ยง (อุบัติการณ์)
early PTS	<p>ติดสุราเรื้อรัง^(1, 55)</p> <p>วัยเด็ก โดยเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 7 ปี มีโอกาสเกิด early PTS ร้อยละ 30.8 ซึ่งมากกว่า เมื่อเทียบกับเด็กที่มีอายุ 8-16 ปี (ร้อยละ 20) และอายุ 16 ปีขึ้นไป (ร้อยละ 8.4)^(1, 56)</p> <p>ผู้ป่วยที่ใส่เครื่องช่วยหายใจ⁽⁵⁷⁾</p> <p>Immediate seizures (ร้อยละ 28)⁽⁴³⁾</p> <p>Depressed skull fracture (ร้อยละ 27)⁽⁴³⁾</p> <p>SDH (ร้อยละ 24)^(1, 43, 55)</p> <p>ICH (ร้อยละ 23)^(1, 43)</p> <p>Penetrating injury (ร้อยละ 20)⁽⁴³⁾</p> <p>GCS score \leq 10 (ร้อยละ 20)⁽⁴³⁾</p> <p>EDH (ร้อยละ 17)⁽⁴³⁾</p> <p>Cortical contusion (ร้อยละ 16)^(43, 55)</p> <p>Linear skull fracture (ร้อยละ 6)⁽⁴³⁾</p> <p>หมดสติมากกว่า 30 นาที^(1, 43)</p> <p>PTA มากกว่า 30 นาที หรือ มากกว่า 24 ชั่วโมง^(1, 43)</p>
late PTS	<p>อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป⁽⁵⁸⁾</p> <p>early PTS^(1, 58, 59)</p> <p>SDH^(1, 58, 59)</p> <p>ICH⁽⁵⁸⁾</p> <p>Contusion^(1, 58, 59)</p> <p>Skull fracture⁽⁵⁸⁾</p> <p>Size of midline shift $>$ 5 mm⁽⁵⁹⁾</p>

EDH: epidural hematoma, GCS: Glasgow Coma Scale, ICH: intracranial hemorrhage, PTA: Post traumatic amnesia, SDH: subdural hematoma

ปัจจัยเสี่ยงของการเสียชีวิตและผลลัพธ์การรักษาไม่ดี (poor outcome)

อัตราการตายในผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองมักจะพบในกลุ่มที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe TBI) จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองมักเสียชีวิตในช่วง 5 ปีแรกหลังการบาดเจ็บ⁽⁶⁰⁾ แต่ทั้งนี้หากเป็นผู้ป่วย severe TBI พบการเสียชีวิตได้ตั้งแต่ในช่วง 1-14 วันแรกภายหลังการบาดเจ็บ⁽⁶¹⁾ บางการศึกษาพบว่า การเสียชีวิตสูงในช่วง 6 เดือนหลังการบาดเจ็บ การศึกษาจาก Schirmer-Mikalsen และคณะ (2007) ประเทศนอร์เวย์พบว่า ผู้ป่วย severe TBI มีการเสียชีวิตในช่วง 6 เดือนภายหลังการบาดเจ็บร้อยละ 48⁽⁶²⁾

ทั้งนี้ การเสียชีวิตของผู้ป่วยและผลลัพธ์ทางคลินิกที่แย่งลง ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยจากการทบทวนวรรณกรรมพบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่ออัตราการตายและผลลัพธ์การรักษาที่แย่งลงในผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองสรุปรายละเอียดได้ดังต่อไปนี้

1) เพศ เพศชายมีโอกาเสี่ยงต่อการเกิดผลลัพธ์การรักษาที่แย่งลงมากกว่าเพศหญิง^(63, 64)

2) อายุ ปัจจัยทางด้านอายุพบข้อมูลที่ขัดแย้งกัน บางการศึกษาพบว่าอายุน้อยกว่า (15-19 ปี) มีโอกาเสี่ยงต่อการเกิดผลลัพธ์การรักษาที่แย่งลง⁽⁶⁵⁾ สอดคล้องกับการศึกษาของ Ratanalert และคณะ (2002) ในผู้ป่วยชาวไทยพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 40 ปี มีโอกาเสี่ยงต่อการเกิดผลลัพธ์การรักษาที่แย่งลงมากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุ 40 ปีขึ้นไป⁽⁶⁶⁾ ในทางกลับกัน บางการศึกษาพบว่าอายุที่มากขึ้นมีความเสี่ยงต่อผลลัพธ์การรักษาที่แย่งลงมากขึ้น ตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Tohme และคณะ (2014) ในประเทศสวิสเซอร์แลนด์ พบว่าอายุที่เพิ่มขึ้นเสี่ยงต่อการเสียชีวิตภายใน 14 วันหลังจากบาดเจ็บ⁽⁶¹⁾ และอายุที่เป็นปัจจัยทำนายได้คือ 65 ปีขึ้นไป มีโอกาเสี่ยงต่อการเกิดผลลัพธ์การรักษาที่แย่งลงมากกว่าช่วงกลุ่มอายุที่น้อยกว่า 65 ปี⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾ และการศึกษาของ Tokutomi และคณะ (2008) ในประเทศญี่ปุ่นพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไปพบโอกาเสี่ยงต่ออัตราการตายมากกว่ากลุ่มช่วงอายุ 6-39 ปี และ 40-69 ปีตามลำดับ⁽⁶⁴⁾

3) สาเหตุของการบาดเจ็บ (mechanisms of injury) โดยส่วนใหญ่พบว่าอุบัติเหตุบนท้องถนน (traffic accidents)^(63, 64, 70) พบโอกาเสี่ยงต่อการมีผลลัพธ์การรักษาที่แย่งลงมากกว่ากลุ่มอื่น แต่จากการศึกษาของ Tokutomi และคณะ (2008) พบว่า ภาวะพลัดตกหกล้ม (fall) ในผู้ป่วยที่มีอายุ 70 ปีขึ้นไปจะมีโอกาเสี่ยงต่อการเกิดผลลัพธ์การรักษาที่แย่งลงมากกว่าผู้ที่มีอายุน้อยกว่า⁽⁶⁴⁾

4) ลักษณะการบาดเจ็บ (type of injury) พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยสมองบาดเจ็บแบบมีแผลทะลุ (penetrating head injury) มีโอกาเสี่ยงต่ออัตราเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่บาดเจ็บจากศีรษะกระแทก (blunt injury)⁽⁷¹⁾

5) โรคร่วม (comorbidities) ผู้ป่วยบาดเจ็บทางสมองที่มีโรคร่วมด้วยมีโอกาเสี่ยงต่อผลลัพธ์การรักษาที่แย่งลงมากกว่ากลุ่มที่ไม่มี⁽⁶⁴⁾ โดยจำนวนโรคร่วมเป็นปัจจัยทำนายที่สำคัญจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าจำนวนโรคร่วมตั้งแต่ 1 โรคร่วมขึ้นไป 2 โรคร่วมขึ้นไป⁽⁶⁵⁾ และ 3 โรคร่วมขึ้นไป⁽⁶³⁾ สัมพันธ์กับอัตราการตายมากกว่าในกลุ่มที่ไม่มีโรคร่วมและโรคที่พบว่ามีผลสำคัญเป็นตัวแปรทำนายการเสียชีวิต คือ โรคทางระบบประสาทชนิดภาวะจิตสังคม psychosocial และ psychiatric⁽⁷²⁾

6) ความรุนแรงของการบาดเจ็บ แบ่งตาม GCS score การศึกษาเป็นไปในทางเดียวกันคือ กลุ่มที่มีระดับความรุนแรงมากจะมีโอกาเสียชีวิตมากกว่า โดยช่วงคะแนนที่เป็นปัจจัยทำนายโอกาเสียชีวิตคือ GCS score น้อยกว่า 9^(61, 68) และการศึกษาจาก Ratanalert และคณะ (2002) พบว่าในกลุ่มอายุน้อยกว่า 40 ปี และมี GCS score ไม่เกิน 6 เมื่อประเมินที่ 24 ชั่วโมงหลังจากบาดเจ็บจะมีโอกาเสี่ยงต่อการเกิดผลลัพธ์การรักษาที่แย่งลงมากกว่ากลุ่มอายุ 40 ปีขึ้นไป⁽⁶⁶⁾

7) Head AIS (abbreviated injury score) ผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองหากมีคะแนน head AIS 5 คะแนน มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในโรงพยาบาล⁽⁶⁸⁾ นอกจากนี้คะแนน AIS รวมเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตเช่นเดียวกับ head AIS โดยหากมี AIS 4 หรือ 5

คะแนน มีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี AIS ในช่วง 1-3 คะแนน⁽⁶⁵⁾ และผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองมี AIS 6 คะแนนมี โอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากกว่า AIS 1 คะแนน⁽⁶³⁾

8) *Injury severity score (ISS)* เกณฑ์ประเมินระดับความรุนแรงการบาดเจ็บ หากมีคะแนนสูงจะสัมพันธ์กับโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิต มีข้อมูลจากการศึกษาพบว่า กลุ่มที่มีอายุ 70 ปีขึ้นไป และมีคะแนน ISS ในช่วง 26 ± 9 สัมพันธ์กับผลลัพธ์การรักษาที่แย่ง⁽⁶⁴⁾ สอดคล้องกับการศึกษาของ Tohme และคณะ (2014) พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง ISS 25 คะแนนขึ้นไปมี โอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่มี ISS น้อยกว่า 25 คะแนน⁽⁶¹⁾

9) *การเคลื่อนที่ของแนวกึ่งกลางสมอง (midline shift)* ที่มากกว่า 5 มิลลิเมตรมีความสัมพันธ์ต่ออัตราการตายมากกว่ากลุ่มที่มี midline shift ไม่เกิน 5 มิลลิเมตร⁽⁷³⁾

10) *ฐานสมองถูกกด (compressed or absent basal cisterns)* กลุ่มผู้ป่วยที่ฐานของสมองถูกกดเบียดมีโอกาสดเกิดผลลัพธ์การรักษาที่แย่งมากกว่ากลุ่มไม่เกิด⁽⁶⁶⁾

11) *การบาดเจ็บบริเวณก้านสมอง (brainstem)* หากเกิดการบาดเจ็บบริเวณนี้มีการศึกษาพบว่าโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในโรงพยาบาลมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด⁽⁶⁸⁾

12) *แรงดันในกะโหลกศีรษะ (intracranial pressure; ICP)* หากผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองมี ICP มากกว่า 20 มิลลิเมตรปรอท พบว่ามีความสัมพันธ์ต่อการเกิดผลลัพธ์การรักษาที่แย่ง^(74, 75)

13) *ภาวะความดันโลหิตต่ำ (hypotension)* ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตน้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอทก่อนเริ่มรักษา (prehospital hypotension) มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดผลลัพธ์การรักษาที่แย่ง^(9, 61)

14) *ภาวะความผิดปกติของสมดุลอิเล็กโทรไลต์ (electrolyte imbalance)* หากผู้ป่วยมีความผิดปกติของสมดุลอิเล็กโทรไลต์จะมีโอกาสผลลัพธ์การรักษาที่แย่งมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะนี้ และสาเหตุส่วนใหญ่มาจากภาวะ hypernatremia⁽⁶⁶⁾

2.4 ยาที่ใช้เพื่อป้องกันภาวะชัก

2.4.1 การป้องกันภาวะชักตามแนวทางเวชปฏิบัติ

ผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองหากมีภาวะชักทันทีหลังจากเกิดเหตุการณ์หรือมีประวัติเป็นโรคลมชักก่อนได้รับบาดเจ็บที่สมองควรได้รับยากันชักทุกราย นอกจากนี้ ตามแนวทางเวชปฏิบัติของ Thai Guidelines for Management of Severe Traumatic Brain Injury ฉบับปี พ.ศ. 2556 ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ควรพิจารณาให้ยาเพื่อป้องกันภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บที่สมอง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มี GCS score น้อยกว่า 10 คะแนน ผลการทำ CT scan พบพยาธิสภาพที่สมอง (ได้แก่ intracranial hemorrhage และ depressed skull fracture) มีแผลทะลุบริเวณศีรษะ (penetrating head injury)⁽⁸⁾

แนวทางการจัดการเพื่อป้องกันภาวะชักของต่างประเทศ

นับตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน มีหน่วยงานต่างๆ เสนอแนวทางปฏิบัติเพื่อป้องกันภาวะชักในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง ดังต่อไปนี้

หน่วยงาน Brain Trauma Foundation (BTF) ตีพิมพ์แนวทางการรักษาผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองในระดับรุนแรง (severe TBI) ออกมาเป็นฉบับแรกใน ค.ศ.1996⁽⁷⁶⁾ ต่อมาเมื่อมีการศึกษามากขึ้นจึงได้มีการทบทวนและจัดทำแนวทางใหม่โดยหน่วยงานต่างๆ ได้แก่ American Academy of Neurology (AAN) ในปี ค.ศ.2003⁽³⁵⁾ BTF ทบทวนแนวทางการรักษาในปี ค.ศ. 2007⁽⁴⁾ และฉบับปรับปรุงในปี ค.ศ.2016⁽⁹⁾ และล่าสุดโดย Surgical Critical Care Evidence-Based Medicine Guidelines Committee ในปี ค.ศ.2017⁽⁷⁷⁾ โดยมีข้อสรุป คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาเพื่อป้องกันภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บที่สมองมีการเปลี่ยนแปลงไป ตามข้อมูลการศึกษาที่มีในขณะนั้นๆ ดังนี้

1) American Academy of Neurology: AAN (2003)

แนะนำให้ใช้ยา phenytoin หลังจากการบาดเจ็บที่สมอง เพื่อช่วยลดความเสี่ยงของการเกิด early PTS ที่อาจจะเกิดขึ้นในช่วง 7 วันแรก (Level A) และไม่แนะนำให้ใช้ยาเพื่อ ป้องกันการชักนานกว่า 7 วัน เพราะยาไม่มีประสิทธิผลลดความเสี่ยงในระยะ late PTS (Level B)

2) Brain Trauma Foundation: BTF (2007)

แนะนำการใช้ยา phenytoin เพื่อป้องกัน early PTS ส่วนยา valproate อาจจะมีประสิทธิผลเทียบเท่ากับ phenytoin แต่มีความสัมพันธ์กับอัตราการตายที่สูงขึ้น (Level II) เนื่องจากข้อมูล ในขณะนั้นไม่เพียงพอที่จะทำให้สนับสนุนการใช้ยาเพื่อป้องกันอาการชักในระดับคำแนะนำ (Level I) และไม่แนะนำให้ใช้ยา phenytoin หรือ valproate สำหรับป้องกัน late PTS (Level II)

3) Brain Trauma Foundation: BTF (2016)

ยังคงสนับสนุนการใช้ยา phenytoin เพื่อป้องกัน early PTS (Level IIA) สำหรับยา levetiracetam นั้น ยังไม่ได้ถูกกำหนดให้อยู่ในคำแนะนำเนื่องจากยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาสนับสนุนได้เพียงพอในแง่ของประสิทธิผลและภาวะความปลอดภัย โดยที่ไม่มีการกล่าวถึงการใช้ valproate เพื่อป้องกัน early PTS และ ยังคงไม่แนะนำให้ใช้ยากันชักเพื่อป้องกัน late PTS

4) Surgical Critical Care Evidence-Based Medicine Guidelines Committee (2017)

แนะนำให้ใช้ phenytoin (Level 1) และ levetiracetam (Level 2) สำหรับป้องกัน early PTS ในผู้ป่วยสมองบาดเจ็บระดับรุนแรง (severe TBI) แต่ไม่แนะนำให้ใช้ยาเพื่อป้องกัน late PTS ทั้งนี้ใน guideline ไม่สนับสนุนการใช้ valproate และ phenobarbital สำหรับการป้องกัน PTS

2.4.2 รายงานการใช้ยาเพื่อป้องกัน early PTS

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมาทั้งหมด พบว่ายาที่มีรายงานการศึกษาในการป้องกันภาวะ early PTS คือ phenytoin, valproate, levetiracetam, carbamazepine (รายละเอียดข้อมูลยาดังแสดงในภาคผนวก ข) ความแตกต่างของสัดส่วนการใช้ยาเพื่อป้องกัน early PTS แตกต่างกันไปในแต่ละประเทศ โดยการใช้ยาเพื่อป้องกัน early PTS อยู่ในช่วงร้อยละ 13-64.8

ทั้งนี้การศึกษาที่มีความแตกต่างในเรื่องระดับความรุนแรงของผู้ป่วยบาดเจ็บสมองและชนิดยาที่ใช้แตกต่างกัน รายละเอียดดังต่อไปนี้

Debenham และคณะ (2011)⁽²⁰⁾ จากประเทศแคนาดา ศึกษาสัดส่วนของกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองในทุกระดับความรุนแรง สำหรับข้อบ่งชี้ป้องกัน early PTS โดยรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลย้อนหลังระหว่าง ค.ศ. 2007 - ค.ศ. 2009 ข้อมูลการซักพิจารณาจากการบันทึกการรักษาของแพทย์ หรือพยาบาลที่มีการระบุอาการชักทั้งในทุกรูปแบบ นอกจากนั้นยังสืบค้นอาการชักจากการบันทึกผลการตรวจวัด EEG (การตรวจวัดจะทำเมื่อมีข้อบ่งชี้ เช่น มีความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้นอย่างฉับพลัน ระดับความรู้สึกตัวลดลง มีอาการทางระบบประสาทแฉ่ง พบอาการตากระตุกหรือกระพริบตา เป็นต้น) ผลพบมีกลุ่มตัวอย่างที่เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งสิ้น 1,008 ราย ร้อยละ 73 มีการบาดเจ็บในระดับไม่รุนแรง (GCS score 13-15) และมีผู้ป่วยได้รับยา phenytoin จำนวน 653 ราย (ร้อยละ 64.8) และมีรายงานเกิด early PTS จำนวน 54 ราย (ร้อยละ 5.4) ในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาป้องกัน 31 ราย

Sundararajan และคณะ (2015)⁽¹⁸⁾ จากประเทศออสเตรเลียสำรวจการใช้จ่ายกันชักในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองซึ่งพักรักษาตัวในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤต โดยการติดตามผู้ป่วยไปข้างหน้า ใช้เวลาเก็บข้อมูลนาน 18 เดือน พบมีผู้เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งสิ้นมีจำนวน 125 ราย พบมีผู้ป่วยได้รับยากันชักทั้งหมด 17 ราย (ร้อยละ 13.6) โดยเป็นกลุ่ม severe TBI ที่ได้ยากันชัก 9 ราย (จากจำนวน 60 ราย) ร้อยละ 15 ในการศึกษาพบรายงานรายงานเกิด early PTS รวม 22 ราย (คิดเป็นร้อยละ 18)

Inglet และคณะ (2016)⁽¹⁹⁾ จากประเทศสหรัฐอเมริกา เก็บมูลของผู้ป่วยจากฐานข้อมูลในช่วงระหว่างปีค.ศ.2007-ปีค.ศ.2012 ได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 2,111 ราย พบว่ายากันชักที่ผู้ป่วย severe TBI ได้รับ คือ phenytoin, fosphenytoin, valproate, phenobarbital และ levetiracetam โดยมีการสั่งใช้ยาป้องกัน early PTS ในกลุ่ม severe TBI ร้อยละ 29.2

2.4.3 ประสิทธิภาพของการใช้ยาเพื่อป้องกัน early PTS

ประสิทธิภาพระหว่างกลุ่มที่ได้ยาป้องกันและกลุ่มไม่ได้ยาป้องกัน early PTS

จากการศึกษาดังที่ได้กล่าวมาจะพบว่ามีความหลากหลายของร้อยละได้รับยา โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย severe TBI ที่ยังพบข้อมูลว่าไม่ได้รับยาในการป้องกัน early PTS ส่วนหนึ่งมาจากหลักฐานทางการศึกษาที่มีจำกัด อีกทั้งมีการศึกษาที่ให้ผลขัดแย้งในแง่ประสิทธิภาพระหว่างการได้ยา (prophylaxis; PP) และไม่ได้ยาป้องกัน early PTS (no prophylaxis; NP) ซึ่งผลลัพธ์ที่รายงานของแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกัน (ข้อมูลสรุปในตารางที่ 2.3) โดยมียากันชักที่ศึกษา คือ phenytoin, valproate, levetiracetam และ carbamazepine ดังต่อไปนี้

1) Phenytoin

การศึกษาระหว่างกลุ่มที่ได้ยา phenytoin และกลุ่มที่ไม่ได้ยากันชัก มี 4 การศึกษาดังนี้

Young และคณะ (1983)⁽¹¹⁾ จากประเทศสหรัฐอเมริกา ศึกษาในรูปแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบอุบัติการณ์ชักระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin ในการป้องกัน early PTS และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 244 ราย (PP=136, NP=108) ผลของการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ชักไม่ต่างกัน (PP 3.7% vs. NP 3.7%; $p=0.75$)

Temkin และคณะ (1990) จากประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งจัดเป็นการศึกษาหลัก (land mark study) ศึกษาในรูปแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบประสิทธิผลของการป้องกัน early PTS ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกัน ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บสมองอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไปร่วมกับผล CT scan พบพยาธิสภาพในสมองอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้ contusion, SDH, EDH, ICH, depressed skull fracture, penetrating wound หรือ GCS score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 คะแนน มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 404 ราย (PP=208, NP=196) ผลของการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา phenytoin มีอุบัติการณ์ชักน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (PP 3.6% vs. NP 14.2%; $p<0.001$)

Young และคณะ (2004)⁽⁷⁸⁾ จากประเทศสหรัฐอเมริกา ศึกษาในรูปแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยา phenytoin เพื่อป้องกัน early PTS ในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก (อายุน้อยกว่า 16 ปี) มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 102 ราย (PP=56, NP=46) ผลของการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ชักไม่ต่างกัน (PP 7% vs. NP 5%)

Bhullar และคณะ (2014)⁽¹²⁾ จากประเทศสหรัฐอเมริกา ศึกษาในรูปแบบ retrospective study เปรียบเทียบอุบัติการณ์ชักระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin ในการป้องกัน early PTS และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาจากจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 93 ราย (PP=50, NP=43) ผลของการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ชักไม่ต่างกัน (PP 4% vs. NP 2.3%; $p = 1$)

2) Valproate

การศึกษาระหว่างกลุ่มที่ได้ยา valproate และกลุ่มที่ไม่ได้ยากันชัก มี 1 การศึกษา จากประเทศจีน จาก Ma และคณะ (2010)⁽²⁴⁾ ในรูปแบบ retrospective study ประเมินประสิทธิผลของการใช้ยา valproate เพื่อป้องกัน early PTS ในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 159 ราย (PP=35, NP=124) ผลการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ชักไม่ต่างกัน (PP 0 % vs. NP 4.4%, $p > 0.05$)

3) Levetiracetam

การศึกษาระหว่างกลุ่มที่ได้ยา levetiracetam และกลุ่มที่ไม่ได้ยากันชัก มี 1 การศึกษา โดย Khor และคณะ (2018)⁽¹³⁾ ศึกษาในรูปแบบ prospective study เปรียบเทียบอุบัติการณ์ชักระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา LEV (กลุ่มตัวอย่างจากประเทศสหรัฐอเมริกา) เพื่อป้องกัน early PTS และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา (กลุ่มตัวอย่างจากประเทศจีน) จำนวนกลุ่มตัวอย่างรวม 522 ราย (PP=272, NP=250) ผลของการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ชักไม่ต่างกัน (PP 3.7% vs. NP 2.8%, $p = 0.573$)

4) Carbamazepine

Glötzner และคณะ (1983) ทำในประเทศเยอรมัน ศึกษาในรูปแบบ randomized controlled trial โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการป้องกัน early PTS ระหว่าง

กลุ่มที่ได้รับยา carbamazepine และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกัน ศึกษาในผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองอายุ ตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 139 คน ผลการศึกษาพบว่า carbamazepine ช่วยลดภาวะ ชักในระยะ early PTS ได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ตารางที่ 2.3 ประสิทธิภาพป้องกัน early PTS ระหว่างกลุ่ม prophylaxis (PP) และ no prophylaxis (NP)

	วิธีการศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง	วิธีประเมินภาวะชัก	ผลการศึกษา
Young (1983) ⁽¹¹⁾	RCT	All severity Intracranial hematoma (n=244)	ไม่ได้ระบุ	PP (PHT) vs. NP 3.7% vs. 3.7%
Temkin (1990) ⁽¹⁰⁾	RCT	All severity Intracranial hematoma (n=404)	clinical seizure	PP (PHT) vs. NP 3.6% vs. 14.2%
Young (2004) ⁽⁷⁸⁾	RCT	Severe TBI (n=102)	EEG/ clinical seizure	PP (PHT) vs. NP 7% vs. 5%
Bhullar (2014) ⁽¹²⁾	Retrospective	Severe TBI (n=93)	clinical seizure	PP (PHT) vs. NP 4% vs. 2.3%
Ma (2010) ⁽²⁴⁾	Retrospective	All severity (n=159)	clinical seizure	PP (VPA) vs. NP 0% vs. 4.4%
Khor (2018) ⁽¹³⁾	Prospective	All severity (SDH,SAH,ICh,DAI) (n=522)	EEG/ clinical seizure	PP (LEV) vs. NP 3.7% vs. 2.8%

LEV: levetiracetam, PHT: phenytoin, VPA: valproate

ประสิทธิผลระหว่างกลุ่มที่ได้ยากันชักป้องกัน early PTS

การศึกษาประสิทธิผลในการป้องกัน early PTS ระหว่างกลุ่มที่ได้ยากันชัก จาก การทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมาทั้งหมดมีการศึกษาระหว่างยากันชัก phenytoin เทียบกับ valproate และ การศึกษาระหว่างยา phenytoin เทียบกับ levetiracetam

การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยา phenytoin และ valproate มีเพียงการศึกษา เดียวจาก Temkin และคณะ (1999)⁽²³⁾ ศึกษาในรูปแบบ randomized controlled trial ในกลุ่ม ผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองอายุอย่างน้อย 14 ปี ในทุกระดับความรุนแรงที่มีความเสี่ยงต่อภาวะชัก เช่น ผล CT scan สมองพบพยาธิสภาพอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้ contusion, SDH, EDH, ICH, depressed skull fracture และ penetrating injury จำนวน 379 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ phenytoin 132 ราย และได้รับ valproate 247 ราย ผลการศึกษาพบว่า ประสิทธิผลป้องกัน early PTS ไม่ แตกต่างกัน โดยกลุ่มที่ได้ยา phenytoin พบอุบัติการณ์ชักร้อยละ 1.5 และ กลุ่มที่ได้ยา valproate พบอุบัติการณ์ชักร้อยละ 4.5 (ดังแสดงในตาราง 2.4)

การศึกษาระหว่างยา phenytoin และ levetiracetam มีหลายการศึกษา และ ทั้งหมดพบว่ายาทั้งสองชนิดมีประสิทธิผลในการป้องกัน early PTS ไม่ต่างกัน (ดังแสดงในตาราง 2.4) และมีเพียงการศึกษาเดียวที่ทำในรูปแบบ randomized controlled trial โดย Szaflarski และ คณะ (2010) ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองระดับรุนแรงที่มีอายุตั้งแต่ 17 ปีขึ้นไป จำนวนกลุ่ม ตัวอย่างทั้งหมด 52 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ phenytoin 18 ราย และได้รับ levetiracetam 34 ราย ผลการศึกษาพบว่า ประสิทธิผลป้องกัน early PTS ไม่แตกต่างกัน โดยกลุ่มที่ได้ยา phenytoin พบความผิดปกติของคลื่นสมองที่บ่งชี้ว่ามีภาวะชัก ร้อยละ 16.7 และ กลุ่มที่ได้ยา levetiracetam พบความผิดปกติของคลื่นสมองที่บ่งชี้ว่ามีภาวะชักร้อยละ 14.7

ตารางที่ 2.4 ประสิทธิภาพป้องกัน early PTS เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ยากันชักต่างชนิด

	วิธีศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง	วิธีประเมินภาวะชัก	ผลการศึกษา
PHT vs. VPA				
Temkin ⁽²³⁾ (1999)	RCT	All severity (n=379)	clinical seizure	PHT vs. VPA (n=132) (n=247) 1.5% vs. 4.5%
PHT vs. LEV				
Jones ⁽⁷⁹⁾ (2008)	Prospective	Severe TBI (n=73)	EEG	PHT vs. LEV (n=41) (n=32) 0 vs. 12.5%
Szaflarski ⁽⁴⁰⁾ (2010)	RCT	Severe TBI (n=52)	EEG	PHT vs. LEV (n=18) (n=34) 16.7% vs. 14.7%
Inaba ⁽⁸⁰⁾ (2013)	Prospective	Severe TBI (n=813)	clinical seizure	PHT vs. LEV (n=407) (n=406) 1.5% vs. 1.5%
Caballero ⁽⁸¹⁾ (2013)	Retrospective	TBI in ICU (n=90)	EEG (early and late PTS)	PHT vs. LEV (n=72) (n=18) 28% vs. 29%
Kruer ⁽⁸²⁾ (2013)	Retrospective	Severe TBI (n=109)	EEG/clinical seizure	PHT vs. LEV (n=89) (n=20) 1.1% vs. 5%
Gabriel ⁽⁸³⁾ (2014)	Prospective	All severity (n=19)	clinical seizure	PHT vs. LEV (n=15) (n=4) 21.4% vs. 0
Javed ⁽⁸⁴⁾ (2016)	Retrospective	GCS<10 หรือ intracranial hemorrhage (n=100)	clinical seizure	PHT vs. LEV (n=50) (n=50) 4% vs. 4%

LEV: levetiracetam, PHT: phenytoin, VPA: valproate

ประสิทธิภาพของการใช้ยาป้องกันอาการชักในกลุ่มผู้ป่วย TBI ยังคงมีการศึกษาออกมอย่างต่อเนื่อง จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมา มีการศึกษาที่ทำในรูปแบบ meta-analysis จำนวน 4 การศึกษา ดังสรุปได้จากตารางที่ 2.5

ตารางที่ 2.5 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบการศึกษาในรูปแบบ meta-analysis

	รูปแบบการศึกษาที่คัดเลือก	กลุ่มตัวอย่าง	ชนิดยา	ผลลัพธ์ของการศึกษา	ผลการศึกษา
Zafar ⁽⁸⁵⁾ (2012)	RCTs, Observational studies	TBI, ICH, intracranial, neoplasm, craniotomy	PHT vs. LEV	early PTS late PTS	<u>early PTS</u> OR 1.12 (95%CI 0.34-3.64) <u>late PTS</u> OR 0.96 (95%CI 0.24-3.79)
Meshkini ⁽⁸⁶⁾ (2015)	Observational studies	TBI/ craniotomy	PHT vs. LEV	PTS	OR 1.1 (95%CI 0.55-2.20)
Thompson (2015) ⁽⁸⁷⁾	RCTs	TBI	AED vs. AED	early PTS late PTS	<u>early PTS</u> RR 0.66 (95% CI 0.20-2.12) <u>late PTS</u> RR 0.77 (95% CI 0.46-1.30)
Khan ⁽⁸⁸⁾ (2016)	RCTs, Observational studies	TBI	PHT vs. LEV	early PTS	RR 1.02 (95% CI 0.53-1.95)

LEV: levetiracetam, PHT: phenytoin, VPA: valproate

โดยส่วนใหญ่มักจะกล่าวถึงการรวบรวมการศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่างยา phenytoin และ levetiracetam ซึ่งให้ผลไปในทางเดียวกัน คือ ยาทั้งสองชนิดมีประสิทธิผลไม่ต่างกันในการป้องกัน early PTS จะเห็นได้ว่ามีเพียง 1 การศึกษาที่ใช้รวบรวมเฉพาะงานวิจัยในรูปแบบ RCT คือการศึกษาของ Thomson และคณะ ในปี ค.ศ. 2015 โดยนำการศึกษาที่มีการเปรียบเทียบระหว่างยากันชัก (phenytoin หรือ carbamazepine) และการไม่ได้ยาป้องกัน early PTS ผลการศึกษาพบว่า การได้ยาลดอุบัติการณ์ชักได้ดีกว่าการไม่ได้ยาป้องกัน (RR 0.42, 95% CI 0.23-0.73) นอกจากนี้ยังเปรียบเทียบระหว่างยากันชัก (phenytoin) กับยากันชักชนิดอื่น (valproate, levetiracetam) ในการป้องกัน early PTS พบว่าลดอุบัติการณ์ชักได้ไม่ต่างกัน (RR 0.66, 95% CI 0.20-2.12)⁽⁸⁷⁾

2.4.4 ความปลอดภัยของการใช้ยาเพื่อป้องกัน early PTS

จากข้อมูลการศึกษาทั้งหมดที่ได้รวบรวมมาขอสรุปประเภทของการศึกษาตามผลลัพธ์ต่างๆ ดังนี้

- 1) การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
- 2) การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับอัตราการเสียชีวิต

1) การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

จากการทบทวนวรรณกรรม สรุปการศึกษาทั้งหมดที่มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ดังสรุปได้จากตารางที่ 2.6

ตารางที่ 2.6 แสดงการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

	วิธีการศึกษา	ชนิดยา	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ	ผลการศึกษา
Temkin ⁽¹⁰⁾ (1990)	RCT	PHT vs. placebo	rash, leukopenia, liver enzyme elevation	มีจำนวนผู้ป่วยต้องหยุดยา PHT เนื่องจากเกิด ADEs จำนวน 17 ราย แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้ยา 12% vs. 8.7% (p<0.01)
Haltiner ⁽⁸⁹⁾ (1999)	RCT	PHT vs. placebo	maculopapular rash nystagmus, leukocytosis fever, nausea, dizziness (ADEs ในกลุ่ม PHT)	<u>ประเมิน 1 สัปดาห์</u> (overall ADEs) 2% vs. 2%; p=1.0 <u>ประเมิน 2 สัปดาห์</u> (overall ADEs) 9% vs. 6%; p=0.52

ตารางที่ 2.6 แสดงการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (ต่อ)

	วิธีการศึกษา	ชนิดยา	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ	ผลการศึกษา
Temkin ⁽²³⁾ (1999)	RCT	PHT vs. VPA	GI problem, dizziness, cognitive problem, cerebellar signs, headache, sleep disturbance (ADEs พบในทั้งสองกลุ่ม)	overall ADEs ไม่แตกต่างกัน ยกเว้นบางเหตุการณ์ที่ <u>PHT>VPA</u> ได้แก่ 1) liver enzyme elevation 2) IV site problem 3) rash เหตุการณ์ที่ <u>VPA>PHT</u> ได้แก่ 1) low platelet 2) fatigue/lethargy
Szafarski ⁽⁴⁰⁾ (2010)	RCT	PHT vs. LEV	fever, hypotension, cardiac arrhythmia, anemia, thrombocytopenia, coagulation deficit, (ADEs พบในทั้งสองกลุ่ม)	overall ADEs ไม่ต่างกัน ยกเว้นบางเหตุการณ์ที่ <u>PHT>LEV</u> ได้แก่ 1) worsen neurologic status 2) GI problem
Inaba ⁽⁸⁰⁾ (2013)	Prospective	PHT vs. LEV	rash, hypotension (ADEs พบในทั้งสองกลุ่ม)	overall ADEs ไม่ต่างกัน ยกเว้น leukocytosis ที่ <u>PHT>LEV</u>

ADEs: Adverse drug events, LEV: levetiracetam, PHT: phenytoin

2) การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิต

การศึกษาการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองนั้นมีทั้งการประเมินในระยะสั้น (early PTS) และการติดตามในระยะยาวเป็นเวลานาน 3 เดือน 6 เดือน หรือ 2 ปี ดังสรุปได้ในตารางที่ 2.7

ตารางที่ 2.7 แสดงการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิต

	วิธีการศึกษา	ชนิดยา	ระยะเวลา ติดตาม	ผลการศึกษา
Haltiner ⁽⁸⁹⁾ (1999)	RCT	PHT vs. Placebo	3 เดือน	การเสียชีวิตไม่ต่างกัน ในทั้งสองกลุ่ม 50/208 vs. 42/196 RR 1.1; 95%CI 0.7-1.7 (p=0.67)
Temkin ⁽²³⁾ (1999)	RCT	VPA vs. PHT	2 ปี	การเสียชีวิตไม่ต่างกัน ในทั้งสองกลุ่ม 13.4% vs. 7.2% RR 2.0; 95%CI 0.9-4.1 (p=0.07) พบแนวโน้มสูงจาก VPA
Szaflarski ⁽⁴⁰⁾ (2010)	RCT	PHT vs. LEV	6 เดือน	การเสียชีวิตไม่ต่างกัน ในทั้งสองกลุ่ม 4/18 vs. 14/34 p=0.227
Inaba ⁽⁸⁰⁾ (2013)	Prospective	PHT vs. LEV	7 วัน	การเสียชีวิตไม่ต่างกัน ในทั้งสองกลุ่ม 3.7% vs. 5.4% p=0.236
Bhullar ⁽¹²⁾ (2014)	Retrospective	PHT vs. NP	until discharge (PHT= 36±31 days) (NP = 25±16 days)	PHT vs. NP 7% vs. 8% p=1.0

LEV: levetiracetam, PHT: phenytoin, VPA: valproate

สรุปภาพรวมของการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับอัตราการเสียชีวิต

การศึกษาในรูปแบบ RCT จาก Temkin และคณะ ในปี ค.ศ.1999 พบแนวโน้มการเสียชีวิตจากกลุ่มที่ได้รับยา valproate สูงกว่ากลุ่ม phenytoin (p=0.07) โดยพบแนวโน้มมากในช่วง 1 เดือน แต่ไม่สามารถระบุสาเหตุได้ ส่วนการศึกษาอื่นๆไม่พบความแตกต่างของการเสียชีวิต

2.4.5 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับผลลัพธ์การใช้ยาต่อภาวะทางระบบประสาท

จากการทบทวนวรรณกรรมมีหลายการศึกษาที่ประเมินความปลอดภัยโดยการวัดผลลัพธ์ในด้าน neuropsychological และ neurological outcome จากการใช้ยา phenytoin ของผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง มีรายละเอียดของแต่ละการศึกษา ดังนี้

Dikmen และคณะ (1991)⁽⁹⁰⁾ วิเคราะห์กลุ่มตัวอย่างย่อย (subgroup analysis) ในผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง จำนวน 244 ราย ที่มีความรุนแรงของการบาดเจ็บในระดับปานกลางและระดับรุนแรง เปรียบเทียบภาวะ neuropsychological outcome ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin และยาหลอก ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บระดับรุนแรง (severe TBI) ที่ได้รับยา phenytoin มี neuropsychological แย่กว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) เมื่อทำการประเมินหลังจากใช้ยา phenytoin นานเป็นเวลา 1 เดือน แต่สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บในระดับปานกลาง (moderate TBI) ที่ได้รับยา phenytoin มีภาวะ neuropsychological ไม่ต่างจากยาหลอก

Dikmen และคณะ (2000)⁽⁹¹⁾ ศึกษา subgroup analysis จากการศึกษาที่ทำโดย Temkin และคณะ ในปี ค.ศ.1999 ที่สุ่มกลุ่มตัวอย่างออกเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin นาน 7 วัน กลุ่มที่ได้รับยา valproate นาน 1 เดือน และกลุ่มที่ได้รับยา valproate นาน 6 เดือน เปรียบเทียบภาวะ neuropsychological effects พบว่าไม่ต่างกันระหว่าง 3 กลุ่ม

Szaflarski และคณะ (2010)⁽⁴⁰⁾ เปรียบเทียบ neurological outcomes ระหว่างกลุ่มที่ได้ยา phenytoin และ levetiracetam ซึ่งใช้เกณฑ์การประเมินระดับความพิการหลงเหลือจาก Glasgow Outcomes Scale Extended (GOSE) ประกอบด้วย 8 ส่วน ได้แก่ 1) Dead 2) vegetative state 3) lower severe disability 4) upper severe disability 5) lower moderate disability 6) upper moderate disability 7) lower good recovery 8) upper good recovery และใช้เกณฑ์ประเมินระดับความพิการจาก Disability Rating Scale (DRS) ซึ่งประกอบด้วย 4 ส่วน ได้แก่ ความรู้สึกตัวและการตอบสนองต่อสิ่งเร้า ความสามารถในการปฏิบัติกิจวัตรประจำวันประเภทต่างๆ การพึ่งพาผู้อื่นในการปฏิบัติกิจวัตรประจำวัน และการปรับตัวกับสิ่งแวดล้อมและสังคม โดยวัดผลลัพธ์ในระยะ 3 เดือน และ 6 เดือนหลังจากบาดเจ็บที่สมอง ผลการศึกษาสรุปได้ดังนี้

ผลการประเมินที่ระยะ 3 เดือน

1) กลุ่มที่ได้รับยา levetiracetam มีการผลการประเมิน DRS score ที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยา phenytoin แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.042$)

2) ผลการประเมิน GOSE score ไม่ต่างกันระหว่างสองกลุ่ม

ผลการประเมินที่ระยะ 6 เดือน

1) กลุ่มที่ได้รับยา levetiracetam มีผลการประเมิน GOSE score ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยา phenytoin แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.039$)

2) ผลการประเมิน DRS score ไม่ต่างกันระหว่างสองกลุ่ม

Bhullar และคณะ (2014)⁽¹²⁾ เปรียบเทียบผล neurological outcomes ระหว่างกลุ่มที่ได้ยา phenytoin และกลุ่มที่ไม่ได้ยา ซึ่งใช้เกณฑ์การประเมินภาวะความพิการจาก Glasgow Outcome Scale (GOS) ประกอบด้วย 5 ส่วน ได้แก่ 1) Dead 2) vegetative state 3) severe disability 4) moderate disability และ 5) good recovery และใช้เกณฑ์ Modified Rankin Scale (mRs) หมายถึง คะแนนประเมินระดับความพิการของผู้ป่วย มีค่าตั้งแต่ 0-5 คะแนนสูงแปลว่ามีความพิการมาก โดยวัดผลลัพธ์เมื่อผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

ผลการประเมินคะแนน GOS พบว่ากลุ่ม phenytoin มีคะแนนน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา อย่างมีนัยสำคัญ (2.9 ± 1.0 vs. 3.4 ± 1.1 , $p = 0.01$) แสดงให้เห็นว่าจากผลการประเมินระดับความพิการหลงเหลือกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin มีผลลัพธ์ที่แย่กว่ากลุ่มไม่ได้ยา

ผลการประเมินจากคะแนน mRs พบว่ากลุ่ม phenytoin มีคะแนนมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยาอย่างมีนัยสำคัญ (3.1 ± 1.5 vs. 2.3 ± 1.7 , $p = 0.02$) แสดงให้เห็นว่าจากผลการประเมินภาวะความพิการกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin มีผลลัพธ์ที่แย่กว่ากลุ่มไม่ได้ยา

Gabriel และคณะ (2014)⁽⁸³⁾ เปรียบเทียบ neurological outcomes ระหว่างกลุ่มที่ได้ยา phenytoin และ levetiracetam โดยใช้เกณฑ์ประเมิน GOSE วัดผลลัพธ์ในระยะ 6 เดือนหลังจากบาดเจ็บที่สมอง ผลการศึกษาพบว่า คะแนน GOSE ระหว่างกลุ่มที่ได้ยา phenytoin และกลุ่มที่ได้ยา levetiracetam ไม่ต่างกัน (5.07 ± 1.69 vs. 5.60 ± 2.07 , $p = 0.58$)

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้ทำในรูปแบบ prospective cohort study

3.2 คำนิยามที่ใช้ในการศึกษา

1) Traumatic brain injury (TBI) หมายถึง การบาดเจ็บอันเนื่องมาจากมีแรงภายนอกสมองมากระทบ ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของสมอง หรือ เกิดพยาธิสภาพในสมองทั้งนี้หมายรวมถึง head injury (บาดเจ็บที่ศีรษะ)⁽⁸⁾

2) Loss of conscious (LOC) หมายถึง สูญเสียความรู้สึกตัว หรือความรู้สึกตัวลดลง⁽⁸⁾

3) Post traumatic amnesia (PTA) หมายถึง จำเหตุการณ์ไม่ได้หลังจากเกิดเหตุการณ์บาดเจ็บที่สมอง⁽⁸⁾

4) Glasgow Coma Scale (GCS) หมายถึง ระดับแสดงความรู้สึกตัวของผู้ป่วยที่ประเมินจาก 3 พฤติกรรมประกอบด้วย การลืมตา (eye opening) คะแนนเต็ม 4 คะแนน การพูดที่ดีที่สุด (best verbal) คะแนนเต็ม 5 คะแนน และการเคลื่อนไหวที่ดีที่สุด (best motor) คะแนนเต็ม 6 คะแนน รวมคะแนนเต็ม 15 คะแนน (E₄V₅M₆) ใช้เพื่อแบ่งระดับความรุนแรงของการบาดเจ็บที่สมองได้ดังนี้^(8, 34)

- GCS 13-15 คะแนน คือ กลุ่มผู้ป่วยระดับไม่รุนแรง (mild)
- GCS 9-12 คะแนน คือ กลุ่มผู้ป่วยระดับปานกลาง (moderate)
- GCS 3-8 คะแนน คือ กลุ่มผู้ป่วยระดับรุนแรง (severe)

5) Head AIS หมายถึง ความรุนแรงของการบาดเจ็บที่สมองรวมถึงคอ ซึ่งประเมินโดยการให้คะแนนจากน้อยไปมาก (จาก 1 ถึง 5) ดังนี้⁽⁹²⁾

- ได้ 1 คะแนน คือ กลุ่มผู้ป่วยความรุนแรงระดับ minor
- ได้ 2 คะแนน คือ กลุ่มผู้ป่วยความรุนแรงระดับ moderate
- ได้ 3 คะแนน คือ กลุ่มผู้ป่วยความรุนแรงระดับ serious (not life threatening)
- ได้ 4 คะแนน คือ กลุ่มผู้ป่วยความรุนแรงระดับ severe (life threatening)
- ได้ 5 คะแนน คือ กลุ่มผู้ป่วยความรุนแรงระดับ critical (survival uncertain)

แบ่งระดับความรุนแรงได้ดังนี้⁽⁶⁵⁾

- Head AIS 1-2 คะแนน คือ กลุ่มผู้ป่วยรุนแรงระดับ mild
- Head AIS 3 คะแนน คือ กลุ่มผู้ป่วยรุนแรงระดับ moderate
- Head AIS 4-5 คะแนน คือ กลุ่มผู้ป่วยรุนแรงระดับ severe

6) Injury severity score (ISS) หมายถึง ระดับแสดงความรุนแรงการบาดเจ็บของหมวดอวัยวะ ได้แก่

Head/neck คือ การบาดเจ็บของศีรษะและคอ

Face คือ การบาดเจ็บบริเวณปาก ลูกตา จมูก และกระดูกหน้า

Thorax (chest) คือ การบาดเจ็บตั้งแต่ภายนอกทรวงอกไปจนถึงอวัยวะภายในทรวงอกซึ่งรวมกระบังลม กระดูกซี่โครงและกล้ามเนื้อระหว่างซี่โครง และกระดูกสันหลัง

Abdomen and pelvic girdle คือ การบาดเจ็บต่อผนังหน้าท้อง แผ่นหลัง กระดูกสันหลังส่วนเอว อวัยวะภายในช่องท้อง และช่องเชิงกราน

Extremities and pelvic girdle คือ การบาดเจ็บของแขน ขา มือและเท้า หรือการบาดเจ็บของเชิงกรานและไหล่

External and body surface คือ แผลแตกหรือแยกของผิวหนังของทุกส่วนร่างกาย โดยจะเลือกหมวดอวัยวะที่บาดเจ็บรุนแรงที่สุดมา 3 หมวดเพื่อคำนวณคะแนนแบ่งช่วงระดับความรุนแรงได้ดังนี้⁽⁹²⁾

- <16 คะแนน คือ กลุ่มผู้ป่วยความรุนแรงระดับ minor injury
- 16-24 คะแนน คือ กลุ่มผู้ป่วยความรุนแรงระดับ severe injury
- 25-75 คะแนน คือ กลุ่มผู้ป่วยความรุนแรงระดับ critical injury

7) Immediate seizures หมายถึง ภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บที่เกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง⁽⁴²⁾

8) Early PTS หมายถึง ภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บที่สมองในระยะ 7 วัน⁽⁴⁾

9) Late PTS หมายถึง ภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บที่สมองในระยะมากกว่า 7 วันหลังการบาดเจ็บ⁽⁴⁾

10) Electroencephalography (EEG) หมายถึง การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง โดยหากตรวจพบ epileptic form discharge จะบ่งบอกได้ว่ามีพยาธิสภาพในสมอง⁽⁹³⁾

11) Adverse drug reaction (ADR) หมายถึง ปฏิกิริยาตอบสนองต่อยาที่เป็นอันตรายแก่ร่างกาย เกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติเพื่อการป้องกัน วินิจฉัย บรรเทา บำบัดรักษาโรค หรือเพื่อเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของอวัยวะในร่างกาย โดยในการศึกษานี้ เน้นการรายงานการเกิดอาการผื่นปื้นที่ผิวหนัง (cutaneous adverse drug reaction)⁽⁹⁴⁾

12) Type of injury หมายถึง ชนิดของการบาดเจ็บที่สมอง จำแนกได้ 3 ประเภท คือ blunt injury เป็นลักษณะการบาดเจ็บที่เกิดจากศีรษะกระทบกับของไม่มีคม penetrating injury เป็นการบาดเจ็บที่เกิดของมีคมหรือแผลทะลุเข้าไปในศีรษะ และ blunt & penetrating เป็นการบาดเจ็บทั้งสองอย่างร่วมกัน เช่น ถูกชนและถูกแทงซ้ำ หรือ โดนระเบิด เป็นต้น⁽⁹²⁾

13) Marshall classification หมายถึง เกณฑ์ประเมินความรุนแรงของผู้ป่วยTBI ซึ่งได้จากการอ่านภาพถ่ายรังสีเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองแล้วนำมาจัดแบ่งระดับความรุนแรงดังแสดงในตารางที่ 3.1

ตารางที่ 3.1 แสดงเกณฑ์ประเมิน Marshall CT scoring system^(95, 96)

Score	Category	Definition
1	Diffuse injury I	No visible intracranial pathology on computed tomography
2	Diffuse injury II	Cisterns are present with 0–5 mm midline shift and/or lesion densities present; no high- or mixed-density lesion > 25 mL includes bone fragments or foreign bodies
3	Diffuse injury III	Cisterns compressed or absent with 0–5 mm midline shift; no high- or mixed-density lesion > 25 mL
4	Diffuse injury IV	Midline shift > 5 mm; no high- or mixed-density lesion > 25 mL
5	Evacuated mass lesion	Any lesion surgically evacuated
6	Non-evacuated mass lesion	High- or mixed-density lesion > 25 mL; not surgically evacuated

3.3 ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง ที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ และโรงพยาบาลหาดใหญ่ ตั้งแต่เดือน มีนาคม พ.ศ. 2560 ใช้วิธีการติดตามผู้ป่วยแบบไปข้างหน้า มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษา สัดส่วนการใช้ยากันชัก รวมทั้งศึกษาประสิทธิผล ความปลอดภัย จาก phenytoin และ valproate เพื่อป้องกัน early PTS และศึกษาอุบัติการณ์ชักระหว่างกลุ่มที่ได้ยาและไม่ได้ยาโดยใช้เกณฑ์ประเมินความเหมาะสมของการได้ยาจากแนวเวชปฏิบัติของไทยและต่างประเทศ

3.4 สถานที่ทำการศึกษา

ศึกษาในโรงพยาบาลของรัฐที่เป็นสถานบริการในระดับตติยภูมิที่ให้บริการรักษาผู้ป่วยได้โดยแพทย์เฉพาะทางสาขาต่อยอดด้านประสาทศัลยศาสตร์ ในจังหวัดสงขลา ซึ่งได้แก่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ และโรงพยาบาลหาดใหญ่

3.5 กลุ่มตัวอย่างในการศึกษา

ผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองซึ่งเข้ารับการรักษาทันที ณ หอผู้ป่วยอุบัติเหตุ และ/หรือหออภิบาลผู้ป่วยหนักศัลยกรรม โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ และ ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาทันที ณ หอผู้ป่วยศัลยกรรมประสาท และ/หรือหออภิบาลผู้ป่วยหนักศัลยกรรมประสาท โรงพยาบาลหาดใหญ่ ระหว่างเดือนมีนาคม พ.ศ.2560 จนกระทั่งครบ 400 ราย ทั้งนี้ เลือกกลุ่มตัวอย่างแบบ consecutive sampling โดยใช้เกณฑ์พิจารณากลุ่มตัวอย่างดังต่อไปนี้

3.5.1 เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างเข้าสู่การศึกษา (inclusion criteria)

- 1) ได้รับการการวินิจฉัยที่แสดงถึงการบาดเจ็บที่สมอง ได้แก่ TBI หรือ head injury (โดยหมายรวมถึงคำวินิจฉัยที่ระบุไว้ตามรหัสของ S06.0-S06.9 : ICD10)
- 2) อายุ 15 ปีขึ้นไป

3.5.2 เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

พิจารณาจากข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 1) ผู้ป่วยและ/หรือญาติผู้ดูแลผู้ป่วยแสดงความจำนงปฏิเสธการรักษาและ/หรือปฏิเสธการเข้ามาในการศึกษา
- 2) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีโรคลมชัก และ/หรือ มีประวัติรับประทานยากันชักมาก่อนเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล
- 3) ผู้ป่วยที่มีประวัติการบาดเจ็บที่สมองมาก่อน
- 4) ผู้ป่วยที่มีประวัติผ่าตัดสมองมาก่อน
- 5) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีพยาธิสภาพทางสมองที่อาจก่อให้เกิดอาการชัก เช่น มะเร็งสมอง เลือดออกในสมอง สมองขาดเลือด เป็นต้น
- 6) ผู้ป่วยที่ถูกส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่นและได้รับการรักษามากกว่า 24 ชั่วโมง

ชั่วโมง

3.5.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

- 1) คำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อศึกษาสัดส่วน/ร้อยละการใช้ยาป้องกัน early PTS
คำนวณตัวอย่างเพื่อประมาณค่าสัดส่วนจากผู้บาดเจ็บที่สมองซึ่งได้รับยากันชักในข้อบ่งชี้เพื่อป้องกัน early PTS จากการสำรวจข้อมูลของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ในระยะเวลา 2 เดือน พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับยา ร้อยละ 48.4

การคำนวณหาขนาดตัวอย่างใช้สูตร ดังนี้

$$n = \frac{Z^2 pq}{d^2}$$

กำหนดให้

n = จำนวนตัวอย่าง

Z = 1.96 เมื่อกำหนด $\alpha = 0.05$

d = ช่วงความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ คือ ร้อยละ 5 = 0.05

p = ค่าสัดส่วนของการใช้ยากันชักในกลุ่ม TBI ที่ได้จากการสำรวจ = 0.48

q = 1-p = 0.52

เมื่อนำมาแทนค่าในสูตรการคำนวณขนาดตัวอย่าง ได้จำนวนกลุ่มตัวอย่าง (n=384)

ดังนั้นงานวิจัยนี้จะเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่างจำนวนอย่างน้อย 400 ราย

2) จำนวนขนาดตัวอย่างเพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัย

คำนวณตัวอย่างเพื่อประมาณค่าประสิทธิผลจากยา phenytoin และ valproate

ในการป้องกัน early PTS จากการศึกษาของ Temkin และคณะ ในปี ค.ศ.1999 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin พบอุบัติการณ์เกิด early PTS ร้อยละ 1.5 และ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา valproate พบร้อยละ 4.5 ในขณะที่อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin และ valproate ที่ 7 วัน คิดเป็น ร้อยละ 3.8 และ ร้อยละ 8.3 ตามลำดับ

คำนวณหาขนาดตัวอย่างเพื่อศึกษาอัตราการชัก (ประสิทธิผล) ใช้สูตรดังนี้

$$n = \frac{Z^2 pq}{d^2}$$

กำหนดให้

n = จำนวนตัวอย่าง

Z = 1.96 เมื่อกำหนด $\alpha = 0.05$

d = ช่วงความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ คือ ร้อยละ 5 = 0.05

p = ค่าสัดส่วนของการเกิดภาวะชักจากยา phenytoin คือ 0.015 และจากยา valproate คือ 0.045

q = 1-p

เมื่อนำมาแทนค่าในสูตรการคำนวณขนาดตัวอย่าง ได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างดังนี้

กลุ่มที่ได้รับยา phenytoin n = 23 ราย

กลุ่มที่ได้รับยา valproate n = 66 ราย

คำนวณหาขนาดตัวอย่างเพื่อศึกษาอัตราเสียชีวิต (ความปลอดภัย) ใช้สูตรดังนี้

$$n = \frac{Z^2 pq}{d^2}$$

กำหนดให้

n = จำนวนตัวอย่าง

Z = 1.96 เมื่อกำหนด $\alpha = 0.05$

d = ช่วงความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ คือ ร้อยละ 5 = 0.05

p = ค่าสัดส่วนของการเสียชีวิตจากยา phenytoin คือ 0.038 และจากยา valproate คือ 0.083

$$q = 1-p$$

เมื่อนำมาแทนค่าในสูตรการคำนวณขนาดตัวอย่าง ได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างดังนี้

กลุ่มที่ได้รับยา phenytoin $n = 57$ ราย

กลุ่มที่ได้รับยา valproate $n = 118$ ราย

ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้จะเก็บข้อมูลจากกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา phenytoin จำนวน 60 ราย และกลุ่มที่ได้รับยา valproate จำนวน 120 ราย เพื่อให้ผลการศึกษาสามารถตอบคำถามการวิจัยได้ทั้งสองวัตถุประสงค์

3.6 ตัวแปรในการศึกษา

3.6.1 ตัวแปรอิสระ (Index determinants)

ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ชนิดและจำนวนโรคประจำตัว ประวัติการรับประทานยา ประวัติการดื่มสุรา ประวัติแพ้ยา

ข้อมูลการบาดเจ็บ ได้แก่ สัญญาณชีพแรกเริ่ม สาเหตุการบาดเจ็บ (mechanism of injury) ชนิดการบาดเจ็บที่สมอง (type of injury) GCS score แรกเริ่ม (initial GCS score) และ GCS score ที่ 24 ชั่วโมงหลังบาดเจ็บ การตอบสนองต่อแสงของม่านตา (pupil reaction) คะแนน ISS และ head AIS ประวัติสลบ (LOC) ประวัติจำเหตุการณ์ภายหลังเกิดการบาดเจ็บไม่ได้ (PTA) การใส่ท่อช่วยหายใจ (intubated) หลังการบาดเจ็บ ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองในวันแรก (initial CT brain) ผลการประเมิน CT Marshall classification และประวัติการผ่าตัดที่สมอง

ข้อมูลยา ได้แก่ ชนิดยา ระยะเวลาการได้รับยา ขนาดยา (loading dose และ maintenance dose) วิธีการบริหารยา การตรวจวัดระดับยาในเลือด

3.6.2 ตัวแปรตาม (Clinical outcomes of interests)

1) ตัวแปรผลลัพธ์หลัก (primary outcome) คือ ร้อยละการได้รับยากันชัก และ early PTS ของกลุ่มที่ได้ยา phenytoin และ valproate โดยพิจารณาจากอาการชัก/ไม่ชัก ภายใน 7 วันหลังการบาดเจ็บที่สมอง

2) ตัวแปรผลลัพธ์รอง (secondary outcome) คือ

- ร้อยละการเกิด cutaneous ADR (เกิด/ไม่เกิด) โดยพิจารณาตามระยะเวลาการได้รับยาของกลุ่มที่ได้ยา phenytoin และ valproate

- ร้อยละการเสียชีวิต (ตาย/ไม่ตาย ใน 7 วัน 1 เดือน และ 3 เดือน) ของกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin และ valproate

- ร้อยละ early PTS ในระหว่างกลุ่มที่ได้รับยากันชักและไม่ได้ยากันชัก

3.6.3 ตัวแปรทวนที่มีผลต่อภาวะชัก (Confounding factors of early PTS)

ได้แก่ อายุ การติดสุรา (chronic alcohol abuse) เลือดออกในสมอง (SDH, ICH, EDH) สมองบวมซ้ำ (brain contusion) กระโหลกศีรษะแตกยุบ (depressed skull fracture) การบาดเจ็บแบบ penetrating injury ภาวะชักใน 24 ชั่วโมง (immediate seizures) คะแนน GCS score ≤ 10 ประวัติการเกิด LOC และ PTA โดยใช้วิธีการควบคุมตัวแปรทวนด้วยสถิติ logistic regression

3.6.4 ตัวแปรทวนที่มีผลต่อการเสียชีวิต (Confounding factors of mortality)

ได้แก่ เพศ อายุ ชนิดและจำนวนโรคประจำตัว GCS แรกรับและที่ 24 ชั่วโมง ภาวะความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวต่ำ (systolic blood pressure < 90 mmHg), สาเหตุการบาดเจ็บ (mechanism of injury) ชนิดการบาดเจ็บที่สมอง (type of injury), ISS, head AIS, compressed/absent basal cisterns, size of midline shift > 5 mm, ICP monitoring, electrolyte imbalance โดยใช้วิธีการควบคุมตัวแปรทวนด้วยสถิติ logistic regression

3.7 จริยธรรมการศึกษา

โครงการวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยโรงพยาบาลสงขลานครินทร์และโรงพยาบาลหาดใหญ่ก่อนการศึกษา ซึ่งมีการพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่าง ด้วยการชี้แจงวัตถุประสงค์ของการวิจัย แจ้งให้ทราบถึงข้อมูลที่ได้จะเป็นความลับไม่นำไปเปิดเผยให้ผู้อื่นทราบ การนำเสนอข้อมูลได้สรุปผลในภาพรวมโดยไม่แสดงข้อมูลและโยงถึงเฉพาะบุคคล กลุ่มตัวอย่างมีสิทธิ์เข้าร่วมหรือไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ได้โดยไม่มีผลต่อการรักษา

ในกรณีที่บุคคลนั้นเป็นผู้ป่วยหมดสติ ต้องได้รับการขออนุญาตและมีลายเซ็นของผู้แทนที่ชอบด้วยกฎหมาย เมื่อผู้ป่วยรู้สึกตัวได้มีการขออนุญาตบุคคลนั้นอีกครั้ง และในกรณีที่บุคคลนั้นเป็นผู้มีอายุต่ำกว่า 18 ปี ไม่ว่าจะหมดสติหรือไม่ ผู้วิจัยได้ขอความยินยอมจากบิดา มารดา หรือผู้ปกครองของเด็ก (ตามพระราชบัญญัติคุ้มครองเด็ก พ.ศ.2546 หมายถึง ผู้อนุบาล ผู้รับบุตรบุญธรรม ผู้ปกครองตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์ และให้หมายความรวมถึงพ่อเลี้ยง แม่เลี้ยง ผู้ปกครองสวัสดิภาพ นายจ้าง ตลอดจนบุคคลอื่นซึ่งรับเด็กไว้ในความอุปการะเลี้ยงดูหรือซึ่งเด็กอาศัยอยู่ด้วย) (ภาคผนวก ค)

3.8 เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

3.8.1 แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (case record form) (ภาคผนวก ง)

3.8.2 แบบบันทึกข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากยา ประกอบด้วย

1) แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์และลำดับเหตุการณ์ที่สงสัย (ภาคผนวก จ)

2) แบบประเมินความสัมพันธ์ของยากับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ Naranjo's algorithm (ภาคผนวก ฉ)

3) แบบประเมินความสัมพันธ์ของยากับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ WHO algorithm (ภาคผนวก ช)

4) แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สามารถป้องกันได้ (preventable ADR) (ภาคผนวก ซ)

5) แบบประเมินระดับความรุนแรงของ ADR พิจารณาตามเกณฑ์ The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) (ภาคผนวก ฅ)

3.8.3 แบบบันทึกการติดตามผู้ป่วยทางโทรศัพท์ (ภาคผนวก ญ)

3.8.4 แบบบันทึกการติดตามข้อมูลเสียชีวิตของกลุ่มตัวอย่างจากทะเบียนราษฎร (ภาคผนวก ก)

3.9 วิธีดำเนินการศึกษา

3.9.1 ผู้ป่วย TBI เข้าพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยใน มีลักษณะตรงตามเกณฑ์การศึกษา

3.9.2 ผู้วิจัย/ผู้ช่วยวิจัยขอความยินยอม

3.9.3 เก็บข้อมูลจากระบบคอมพิวเตอร์หรือบันทึกเวชระเบียน

3.9.4 ผู้วิจัยพิจารณาเกณฑ์การได้รับยากันชักและแบ่งกลุ่มการติดตามผู้ป่วยดังนี้
กลุ่มที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์ได้ยา

กลุ่มที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์ได้ยา หมายถึง กลุ่มที่มีข้อบ่งชี้ให้ยาป้องกันตามแนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บของประเทศไทย พ.ศ. 2556 คือ ผู้ป่วยที่มีข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ GCS score < 10, intracranial hemorrhage, penetrating head injury, depressed skull fracture, immediate seizure

นอกจากนี้ยังพิจารณาเกณฑ์ได้ยาจากแนวทาง Brain Trauma Foundation (2016) คือ ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการชักในข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ GCS score ≤ 10, immediate seizure, PTA > 30 นาที, linear/depressed skull fracture, penetrating head injury, SDH, EDH, ICH, cortical contusion, อายุ ≤ 65 ปี หรือ chronic alcoholism

กลุ่มที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์ได้ยาจะได้รับการติดตามผลลัพธ์ดังนี้

1) ติดตาม early PTS จาก บันทึกเวชระเบียน/โทรศัพท์

2) ติดตาม ADR จากบันทึกเวชระเบียนในขณะที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลและทางโทรศัพท์กรณีที่ได้รับยากันชักกลับบ้านไปรับประทานต่อ ในขั้นตอนนี้ ผู้วิจัยจะสรุปข้อมูลเหตุการณ์ที่สงสัยทั้งหมดและส่งให้ผู้เชี่ยวชาญจำนวน 3 ท่าน (เภสัชกรประจำโรงพยาบาลขนาดใหญ่ เภสัชกรประจำโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ และอาจารย์คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์) ประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์และยากันชักที่สงสัย

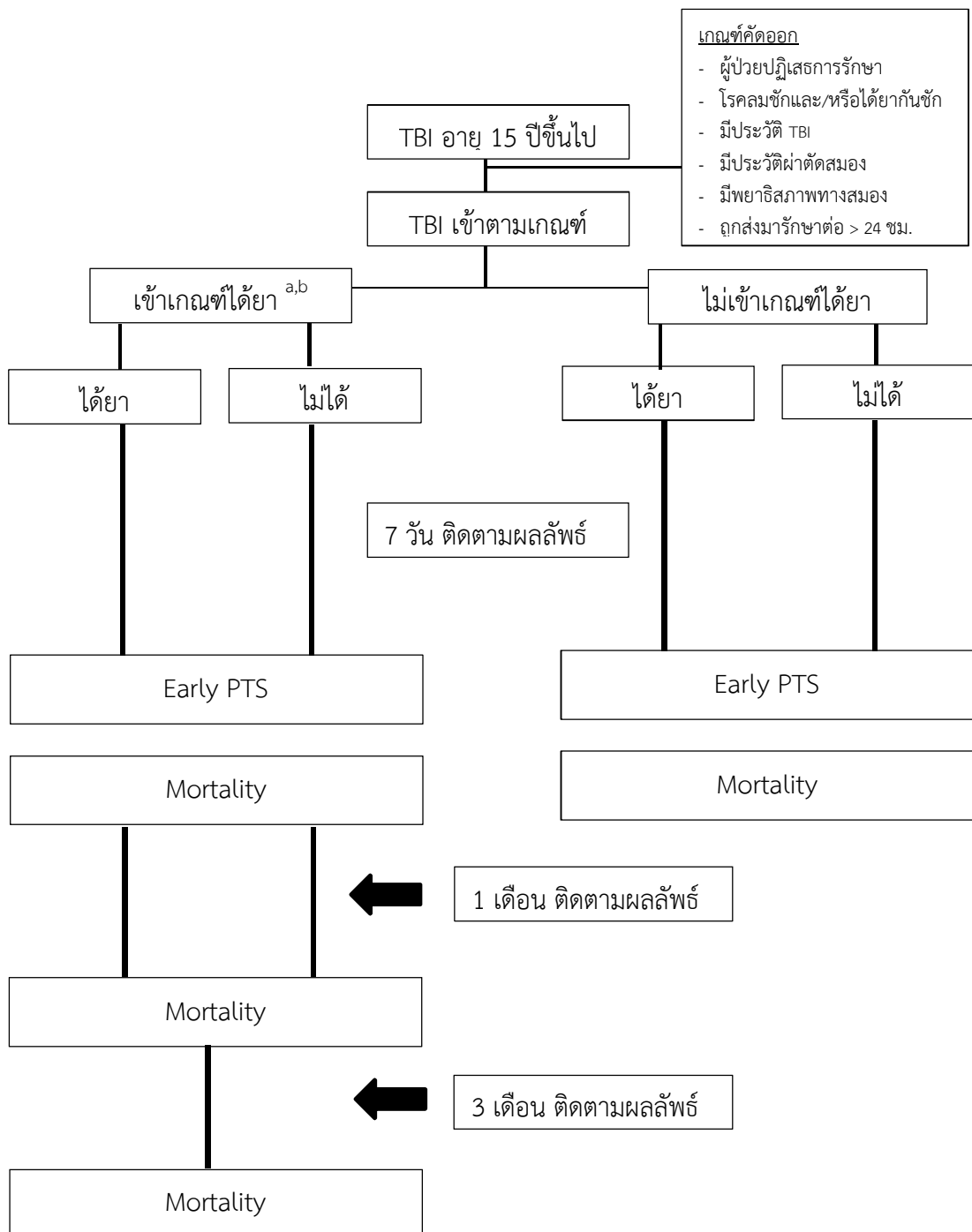
3) ตาม mortality ใน 7 วัน 1 เดือน และ 3 เดือนหลังจากบาดเจ็บ จากบันทึกเวชระเบียน/โทรศัพท์/ทะเบียนราษฎร

กลุ่มที่ไม่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์ได้ยา (ติดตามผลลัพธ์ 7 วัน)

1) ติดตาม early PTS จาก บันทึกเวชระเบียน/โทรศัพท์

2) ติดตาม mortality ใน 7 วัน จากบันทึกเวชระเบียน/โทรศัพท์/ทะเบียนราษฎร

รูปที่ 3.1 Flow chart diagram



^a เกณฑ์ที่ได้ควรได้รับยาแนวทางแนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บของประเทศไทย พ.ศ. 2556

^b เกณฑ์ที่ควรได้ยาตามแนวทาง Brain Trauma Foundation (2016)

3.10 การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

3.10.1 วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ได้แก่ การแจกแจงความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย (mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard Deviation) ค่ามัธยฐาน (median) และ พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ (Interquartile range)

3.10.2 วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงอนุมาน (inferential statistics) สำหรับการทดสอบเปรียบเทียบร้อยละของภาวะชัก อาการไม่พึงประสงค์จากยา และการเสียชีวิต โดยมีผลลัพธ์สรุปจากการศึกษา ดังนี้ ด้านประสิทธิผล พิจารณาผลลัพธ์สรุปผลจากการศึกษาจากร้อยละของการชัก/ไม่ชัก โดยวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม (กลุ่มที่ได้ยา phenytoin และ valproate) ด้วย Chi-square หรือ Fisher's exact test ในกรณีที่ค่า expected value มีค่าน้อยกว่า 5 เกินร้อยละ 20 ของ cell ที่นัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p \text{ value} < 0.05$

3.10.3 วิเคราะห์โดยใช้สถิติ multivariable logistic regression เพื่อปรับอิทธิพลของปัจจัยกวนระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกัน early PTS และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกัน

บทที่ 4

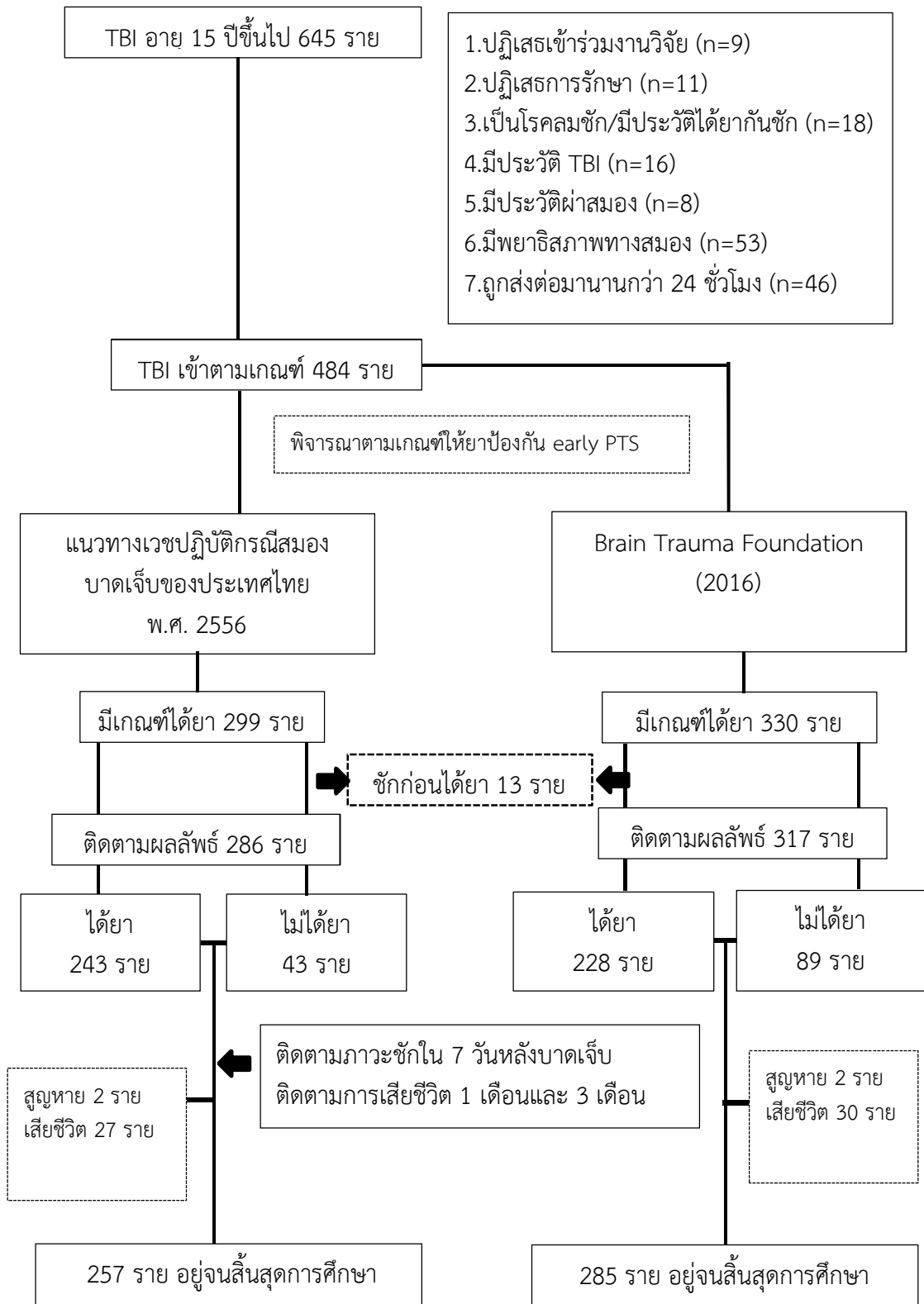
ผลการศึกษา

การศึกษารูปแบบการใช้ยาเพื่อป้องกันภาวะช็อก (early PTS) ในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง (traumatic brain injury; TBI) และผลลัพธ์ทางคลินิก ซึ่งประกอบด้วยการเกิดภาวะช็อกภายใน 7 วันหลังการได้รับบาดเจ็บที่สมอง (early PTS) อัตราตาย และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังการได้รับยา กลุ่มต่างๆ โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองที่เข้ารับการรักษา ระหว่างเดือน เมษายน พ.ศ. 2560 ถึง เดือนมีนาคม พ.ศ. 2561 ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์และโรงพยาบาลหาดใหญ่ จำนวน 645 ราย และมีผู้ผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้าสู่การศึกษาทั้งสิ้น 484 ราย

ผู้ป่วย 161 ราย ถูกคัดเลือกออกจากเกณฑ์การศึกษา สาเหตุของการคัดเลือกออกจากการศึกษา 3 อันดับแรก คือ มีพยาธิสภาพทางสมองก่อนได้รับอุบัติเหตุในครั้งนี้ จำนวน 53 ราย เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลอื่นนานกว่า 24 ชั่วโมงก่อนถูกส่งต่อมาเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่ศึกษา จำนวน 46 ราย และมีประวัติโรคลมชักและ/หรือรับประทานยากันชักมาก่อนเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล จำนวน 18 ราย ดังแสดงในรูปที่ 4.1

จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 484 ราย ถูกคัดเลือกจากเกณฑ์การให้ยากันชักตามแนวทางแนวทางเวชปฏิบัติของไทยกรณีสมองบาดเจ็บ พ.ศ. 2556 และ Brain Trauma Foundation (2016) มีผู้ป่วยผ่านเกณฑ์การคัดเลือกและถูกติดตามผลลัพธ์การช็อก/การเสียชีวิต ดังแสดงในรูปที่ 4.1

รูปที่ 4.1 แผนภูมิการศึกษาแสดงจำนวนผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก



4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่สมอง

ผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองที่ทำการศึกษามี 484 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 71.3) มีอายุระหว่าง 15 ปี ถึง 94 ปี อายุเฉลี่ย 43.1 ± 19.3 ปี (ค่ามัธยฐาน 42 และ พิสัยระหว่างควอไทล์ (IQR) 29) ผู้ป่วย 132 ราย มีโรคประจำตัวอย่างน้อย 1 โรค โรคประจำตัวที่พบมากที่สุด คือ โรคหัวใจและหลอดเลือด คิดเป็นร้อยละ 18 รองลงมา คือ โรคเบาหวาน และโรคไขมันในเลือดสูง คิดเป็นร้อยละ 7.4 และ 5.8 ตามลำดับ ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยเพียง 18 รายที่ได้รับยาต้านปัจจัยการแข็งตัวของเลือด หรือยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดก่อนการบาดเจ็บที่สมอง ผู้ป่วย 189 ราย (ร้อยละ 42.2) มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์ โดยเป็นผู้ที่ดื่มเป็นประจำคราวเมื่อเข้าสังคม และดื่มเป็นประจำทุกวัน (นานมากกว่า 5 ปี) คิดเป็นร้อยละ 31.2 และ 11.2 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 4.1

ข้อมูลเกี่ยวกับการได้รับบาดเจ็บที่สมองและการรักษา

สาเหตุของการบาดเจ็บที่พบบ่อยที่สุด คือ อุบัติเหตุจากรถจักรยานยนต์ ร้อยละ 62.2 รองลงมาคือ การหกล้ม ร้อยละ 12 และ ตกจากที่สูงร้อยละ 6.6 โดยมีระดับความสูงต่ำสุด 0.5 เมตร และ ค่าสูงสุด 20 เมตร

ลักษณะของการบาดเจ็บที่สมองส่วนใหญ่เกิดจากการได้รับแรงกระแทกบริเวณศีรษะ (blunt head injury) ระดับความรู้สึกตัวประเมินตาม Glasgow Coma Scale (GCS) หลังการได้รับบาดเจ็บที่สมองเมื่อประเมินขณะแรกรับเข้ารักษา และประเมินซ้ำที่ 24 ชั่วโมงหลังบาดเจ็บ มีค่าเฉลี่ย 12.8 ± 3.4 (ค่ามัธยฐาน 15 และ IQR 4) และ 12.7 ± 3.6 (ค่ามัธยฐาน 15 และ IQR 4) ตามลำดับ โดยมีผู้ป่วย 95 ราย (ร้อยละ 19.6) มี GCS น้อยกว่า 10 ความรุนแรงของการบาดเจ็บโดยรวมเมื่อประเมินตาม Injury Severity Score (ISS) มีคะแนนเฉลี่ย 13.7 ± 9.5 (ค่ามัธยฐาน 12 และ IQR 12) ส่วนระดับความรุนแรงของการบาดเจ็บที่สมองประเมินตาม Head Abbreviated Injury Scale (head AIS) มีคะแนนเฉลี่ย 2.9 ± 1.3 (ค่ามัธยฐาน 3 และ IQR 2) ผู้ป่วยร้อยละ 50 หมดสติหลังได้รับบาดเจ็บที่สมอง และร้อยละ 46.5 มีรายงานเกิด post traumatic amnesia ผู้ป่วยร้อยละ 30.8 ได้รับการใส่เครื่องช่วยหายใจหลังการบาดเจ็บ ค่าเฉลี่ย systolic blood pressure และ diastolic blood pressure ขณะแรกรับเท่ากับ 139.8 ± 25.7 มิลลิเมตรปรอท (ค่ามัธยฐาน 137 และ IQR 32) และ 82.5 ± 15.6 มิลลิเมตรปรอท (ค่ามัธยฐาน 82 และ IQR 20) และค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจเท่ากับ 88.9 ± 18.5 ครั้ง/นาที (ค่ามัธยฐาน 88 และ IQR 22)

ผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองทุกรายได้รับการตรวจด้วยภาพถ่ายรังสีเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองภายใน 24 ชั่วโมงหลังบาดเจ็บ (initial CT brain) โดยพบผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพในสมองคิดเป็น ร้อยละ 63.4 ลักษณะของพยาธิสภาพที่พบมากที่สุด คือ ภาวะเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมอง (subdural hematoma, SDH) ร้อยละ 30.8 รองลงมา คือ เลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (subarachnoid hemorrhage, SAH) ร้อยละ 27.5 และเลือดออกบริเวณเหนือเยื่อหุ้มสมองชั้นนอก (epidural hematoma, EDH) ร้อยละ 15.1 และผู้ป่วยเลือดออกในกะโหลกศีรษะที่ได้รับการผ่าตัดมีการผ่าตัดแบบ craniotomy จำนวน 41 ราย (ร้อยละ 8.5) จำนวนวันนอนโรงพยาบาล 10.5 ± 14.1 วัน

(ค่ามัธยฐาน 6 และ IQR 9) จำนวนวันนอนต่ำสุด คือ 1 วันและจำนวนวันนอนสูงสุด คือ 90 วัน รายละเอียดข้อมูลเกี่ยวกับการได้รับบาดเจ็บที่สมองแสดงในตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง

ข้อมูลผู้ป่วย	N=484	
	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	345	71.3
หญิง	139	28.7
อายุ (ปี)		
15 – 30	158	32.6
31 – 45	116	24.0
46 – 60	118	24.4
61 – 75	51	10.5
> 75	41	8.5
จำนวนโรคประจำตัว		
ไม่มีโรคประจำตัว	352	72.8
มี 1 โรค	66	13.6
มี 2 โรคขึ้นไป	66	13.6
ชนิดของโรคประจำตัว		
ไม่มี	352	72.7
มี (ผู้ป่วย 1 ราย อาจมีมากกว่า 1 โรค)	132	27.3
โรคหัวใจและหลอดเลือด	87	18
โรคเบาหวาน	36	7.4
โรคไขมันในเลือดสูง	28	5.8
โรคทางระบบประสาท	9	1.9
โรคตับ	8	1.7
โรคอื่นๆ	57	11.8
ประวัติการรับประทานยาก่อนเกิดการบาดเจ็บ		
ไม่มี	381	78.7
มี (ผู้ป่วย 1 ราย อาจได้รับยามากกว่า 1 ชนิด)	103	21.3
Aspirin	16	3.3

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง (ต่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย	N=484	
	จำนวน	ร้อยละ
ประวัติการรับประทานยาก่อนเกิดการบาดเจ็บ (ต่อ)		
มี (ผู้ป่วย 1 ราย อาจได้รับยามากกว่า 1 ชนิด)		
Warfarin	2	0.4
ยาชนิดอื่นๆ	118	24.4
ประวัติการใช้สารเสพติด		
ไม่มี	480	99.2
มี	4	0.8
สาเหตุของการได้รับบาดเจ็บ		
อุบัติเหตุจากรถจักรยานยนต์	301	62.2
หกล้ม	58	12.0
ตกจากที่สูง	32	6.6
ถูกทำร้ายร่างกาย	26	5.4
อุบัติเหตุจากรถยนต์	25	5.2
อุบัติเหตุโดยผู้บาดเจ็บเป็นคนเดินเท้า	21	4.3
วัตถุตกใส่ศีรษะ	7	1.5
ถูกยิง	6	1.2
โดนระเบิด	2	0.4
อื่นๆ	6	1.2
ลักษณะของการบาดเจ็บที่สมอง		
blunt injury	471	97.3
penetrating injury	10	2.1
blunt and penetrating injury	3	0.6
Glasgow Coma Scale (GCS) Score ขณะแรกรับ		
13 – 15 (mild TBI)	345	71.3
9 – 12 (moderate TBI)	54	11.2
3 – 8 (severe TBI)	85	17.5
Glasgow Coma Scale (GCS) Score ที่ 24 ชั่วโมง		
13 – 15	342	70.7
9 – 12	64	13.2
3 – 8	78	16.1

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง (ต่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย	N=484	
	จำนวน	ร้อยละ
Systolic blood pressure < 90 mmHg		
ไม่มี	479	99.0
มี	5	1.0
Heart rate < 60 ครั้ง/นาที		
ไม่มี	467	96.5
มี	17	3.5
Heart rate > 100 ครั้ง/นาที		
ไม่มี	377	77.9
มี	107	22.1
Oxygen saturation (%)		
ค่าเฉลี่ย \pm SD		97.2 \pm 3.3
ใส่ท่อช่วยหายใจขณะแรกรับ		
ไม่ใส่	334	69.0
ใส่	150	31.0
ชักภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับบาดเจ็บ (immediate seizure)		
ไม่เกิด	469	96.9
เกิด	15	3.10
CT scan สมองขณะแรกรับ		
ไม่พบพยาธิสภาพ	177	36.6
พบความผิดปกติของ CT scan สมอง (ผู้ป่วย 1 ราย อาจพบความผิดปกติได้มากกว่า 1 ประเภท)	307	63.4
Subdural hematoma (SDH)	149	30.8
Subarachnoid hemorrhage (SAH)	133	27.5
Contusions	83	17.2
Epidural hematoma (EDH)	73	15.1
Linear skull fracture	46	9.5
Intracerebral hematoma (ICH)	37	7.6
Midline shift > 5 มิลลิเมตร	26	5.4
Depressed skull fracture	24	5.0
Diffuse axonal injury (DAI)	23	4.8

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง (ต่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย	N=484	
	จำนวน	ร้อยละ
CT scan สมองขณะแรกจับ (ต่อ)		
พบความผิดปกติของ CT scan สมอง (ผู้ป่วย 1 ราย อาจพบความผิดปกติได้มากกว่า 1 ประเภท)	307	63.4
Absent status of basal cistern	20	4.1
เข้ารับการผ่าตัดสมองชนิด craniotomy		
ไม่มี	443	91.5
มี	41	8.5
เข้ารับการผ่าตัดสมองชนิด craniectomy		
ไม่มี	453	93.6
มี	31	6.4
Marshall CT classification (n=482)*		
Diffuse injury I	178	36.9
Diffuse injury II	150	31.1
Diffuse injury III	90	18.7
Diffuse injury IV	5	1.1
Diffuse injury V	56	11.6
Diffuse injury VI	3	0.6
หมดสติภายหลังได้รับบาดเจ็บที่สมอง (n=420)*		
ไม่มี	178	42.4
มี	242	57.6
จำเหตุการณ์หลังเกิดเหตุไม่ได้ (n=339)*		
ไม่มี	114	33.6
มี	225	66.4
ประวัติการตีมเครื่องตีมแอลกอฮอล์ (n=445)*		
ปฏิเสธการตีมเครื่องตีมแอลกอฮอล์	233	52.4
เคยตีมแต่ปัจจุบันเลิกแล้ว	23	5.2
ตีมเป็นครั้งคราวเมื่อเข้าสังคม	139	31.2
ตีมเป็นประจำทุกวัน	50	11.2

* หมายเหตุ มีข้อมูลสูญหาย (จำนวนรวมไม่เท่ากับ 484) ไม่สามารถแก้ไขด้วยวิธี imputation

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง (ต่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย	N=484	
	จำนวน	ร้อยละ
Pupil reaction (n=479)*		
fixed both	17	3.5
reaction	411	85.8
sluggish	29	6.1
unequal	22	4.6
Injury Severity Score (ISS) (n=456)*		
<16 (minor)	258	56.6
16 – 24 (severe)	120	26.3
≥ 25 (critical)	78	17.1
Head Abbreviated Injury Scale (head AIS) (n=455)*		
1	68	15.0
2	132	29.0
3	98	21.5
4	99	21.8
5	58	12.7

* หมายถึง มีข้อมูลสูญหาย (จำนวนรวมไม่เท่ากับ 484) ไม่สามารถแก้ไขด้วยวิธี imputation

4.2 สัตว์ส่วนและรูปแบบการให้ยาเพื่อป้องกันภาวะชัก

4.2.1 สัตว์ส่วนการให้ยาเพื่อป้องกัน early PTS

จากผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองจำนวน 484 ราย ถ้าไม่ได้พิจารณาตามเกณฑ์การให้ยาเพื่อป้องกัน early PTS พบว่า มีผู้ป่วยที่ได้ยากันชักเพื่อป้องกันจำนวน 260 ราย (ร้อยละ 53.7) โดยเป็นการให้ยา phenytoin (PHT) จำนวน 236 ราย (ร้อยละ 90.7) ยา valproate (VPA) จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 6.9) และยา levetiracetam (LEV) จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 2.3) ระยะเวลาการเริ่มยา ส่วนใหญ่ได้รับยาใน 24 ชั่วโมง โดยมีจำนวน 5 รายที่ได้เริ่มยามากกว่า 48 ชั่วโมง อยู่ในกลุ่มที่ได้ยา phenytoin จำนวน 4 ราย และ valproate 1 ราย (ตารางที่ 4.2)

ตารางที่ 4.2 ชนิดของยากันชักที่ผู้ป่วยได้รับ ขนาดยา เวลาที่เริ่มยา และระยะเวลาที่ได้รับยา (n=260)

การได้รับยากันชัก	PHT(n=236)	VPA(n=18)	LEV(n=6)
จำนวนผู้ที่ได้ loading dose (ร้อยละ)	121 (51.3)	7 (38.9)	3 (50)
ขนาดยาที่ได้รับ, ค่าเฉลี่ย±SD			
- Loading dose, mg/kg	16.0±3.2	14.7±2.3	18±2.7
- Maintenance dose, mg/kg/day	5.3±1.8	17.3±7.2	18±1.9
เวลาที่เริ่มใช้ยากันชักหลังได้รับบาดเจ็บ			
- เริ่มยาใน 24 ชั่วโมง (ร้อยละ)	232 (98.3)	16 (88.9)	6 (100)
- เริ่มยา > 24-48 ชั่วโมง (ร้อยละ)	0	1 (5.6)	0
- เริ่มยา > 48 ชั่วโมง (ร้อยละ)	4 (1.7)	1 (5.6)	0
ระยะเวลาได้รับยา			
- กลุ่มที่ได้ยาน้อยกว่า 7 วัน (ร้อยละ)	57 (24.1)	3 (16.70)	0
- กลุ่มที่ได้ยาครบ 7 วัน (ร้อยละ)	80 (33.9)	11 (61.1)	3 (50.0)
- กลุ่มที่ได้ยามากกว่า 7 วัน (ร้อยละ)	99 (42.0)	4 (22.2)	3 (50.0)
- ระยะเวลาที่ได้ยา, ค่ามัธยฐาน (IQR)	7 (10)	7 (0)	7.5 (6)
- ระยะเวลาที่ได้ยา, ต่ำสุด-สูงสุด	1-90	2-17	7-15

LEV: levetiracetam, PHT: phenytoin, VPA: valproate

4.2.2 การใช้ยากันชักเพื่อป้องกัน early PTS ตามแนวทางการรักษาต่างๆ

เกณฑ์การให้ยาป้องกัน early PTS มีหลายทางเลือกขึ้นอยู่กับแนวทางเวชปฏิบัติที่เลือกใช้ ในการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลตามแนวปฏิบัติของประเทศไทยและของต่างประเทศ คือ แนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บ ประเทศไทย พ.ศ. 2556 และ Brain Trauma Foundation ค.ศ. 2016 ซึ่งมีคำแนะนำระบุให้ยากันชักในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 ข้อ

4.2.2.1 การให้ยาป้องกัน early PTS ตามแนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บ ประเทศไทย พ.ศ. 2556

เกณฑ์แนะนำให้ใช้ยาเพื่อป้องกันในผู้ที่มีความเสี่ยงสูง คือ ผู้ที่มีลักษณะตามข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 1) GCS score < 10 (มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ในข้อนี้จำนวน 95 ราย)
- 2) Intracranial hemorrhage (มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ในข้อนี้จำนวน 276 ราย)
- 3) Penetrating head injury (มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ในข้อนี้จำนวน 13 ราย)
- 4) Depressed skull fracture (มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ในข้อนี้จำนวน 24 ราย)
- 5) Immediate seizure (มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ในข้อนี้จำนวน 15 ราย)

รวมมีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ของการได้รับยาป้องกัน early PTS ตามแนวเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บของประเทศไทย อย่างน้อย 1 ข้อ จำนวน 299 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่ชักก่อนเริ่มยาจำนวน 13 ราย โดยเป็นภาวะชักแบบ immediate seizure (ชักภายใน 24 ชั่วโมงหลังการบาดเจ็บ) 12 ราย และ 1 ราย ชักในวันที่ 2 หลังการบาดเจ็บ ในการประเมินประสิทธิภาพของยาในการป้องกันภาวะชักสำหรับการศึกษานี้วิเคราะห์ผลลัพธ์เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่มีภาวะชักก่อนเริ่มใช้ยา ดังนั้น มีกลุ่มตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมดจำนวน 286 ราย โดยเป็นผู้ที่ได้รับยาป้องกัน early PTS จำนวน 243 ราย (ร้อยละ 85) และไม่ได้รับยา 43 ราย

ในจำนวนนี้มีผู้ที่ได้ยาป้องกันภาวะชักจำนวน 243 ราย พบชนิดยากันชักที่ใช้มากที่สุด คือ phenytoin จำนวน 220 ราย คิดเป็นร้อยละ 90.5 รองลงมา คือ valproate 17 ราย และ levetiracetam 6 ราย ดังแสดงในตารางที่ 4.3

ตารางที่ 4.3 การได้รับยากันชักของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ควรได้รับยาป้องกันตามแนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บ พ.ศ.2556

การได้รับยากันชัก	PHT (n=220)	VPA (n=17)	LEV (n=6)
จำนวนผู้ที่ได้รับ loading dose (ร้อยละ)	111 (50.5)	7 (41.2)	3 (50)
ขนาดยาที่ได้รับ, ค่าเฉลี่ย \pm SD			
- Loading dose, mg/kg	15.9 \pm 3.3	14.7 \pm 2.3	18 \pm 2.7
- Maintenance dose, mg/kg/day	5.4 \pm 1.9	17.3 \pm 7.5	18 \pm 1.9
ระยะเวลาที่ได้ยา, ค่ามัธยฐาน (IQR)	7 (9)	7 (0)	7.5 (6)
ระยะเวลาได้รับยา, ต่ำสุด-สูงสุด	1-90	2-17	7-15

LEV: levetiracetam, PHT: phenytoin, VPA: valproate

ข้อมูลเปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักและไม่ได้รับยาเพื่อป้องกัน early PTS ตามแนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บ พ.ศ. 2556

ผลพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานแตกต่างกันไปในบางประเด็น กลุ่มที่ได้รับยาป้องกันพบแนวโน้มของความรุนแรงการบาดเจ็บทางสมองมากกว่ากลุ่มไม่ได้รับยา โดยในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันเกือบทั้งหมด (ร้อยละ 98.8) มีพยาธิสภาพทางสมอง ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้รับยามีพยาธิสภาพทางสมองร้อยละ 88.4 กลุ่มได้รับยาป้องกันมี head AIS 4-5 คะแนน ร้อยละ 58.8 และกลุ่มไม่ได้รับยาป้องกันมีคะแนนในช่วงนี้ ร้อยละ 36.6 ส่วนข้อมูลพื้นฐานอื่นๆ มีแนวโน้มพบในกลุ่มได้รับยาป้องกันมากกว่าไม่ได้รับยา คือ โรคประจำตัว โดยกลุ่มได้รับยามีโรคประจำตัวร้อยละ 30 และกลุ่มไม่ได้รับยามีโรคประจำตัวร้อยละ 9.3 กลุ่มได้รับยาพบมีผู้ที่มีโรคประจำตัวตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไป ร้อยละ 14.4 และกลุ่มไม่ได้รับยาพบร้อยละ 7 กลุ่มได้รับยาพบมีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำทุกวัน ร้อยละ 13.8 ส่วนกลุ่มไม่ได้รับยาพบร้อยละ 7.5 (ตารางที่ 4.4)

ตารางที่ 4.4 ข้อมูลพื้นฐานของของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ควรได้รับยาป้องกันตามแนวทางเวชปฏิบัติกรณี
สมองบาดเจ็บ พ.ศ.2556

ข้อมูลผู้ป่วย	ได้รับยาป้องกัน		ไม่ได้รับยา	
	n=243		n=43	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
เพศ	243		43	
ชาย	178	73.3	38	88.4
หญิง	65	26.7	5	11.6
อายุ (ปี), ค่าเฉลี่ย \pm SD	44 \pm 8.8		39.8 \pm 18.6	
จำนวนโรคประจำตัว	243		43	
ไม่มีโรคประจำตัว	170	70.0	39	90.7
มี 1 โรค	38	15.6	1	2.3
มี 2 โรคขึ้นไป	35	14.4	3	7.0
ชนิดของโรคประจำตัว	243		43	
ไม่มี	170	70.0	39	90.7
มี (ผู้ป่วย 1 ราย อาจมีมากกว่า 1 โรค)	73	30.0	4	9.3
โรคหัวใจและหลอดเลือด	47	19.3	4	9.3
โรคเบาหวาน	20	8.2	3	7.0
โรคไขมันในเลือดสูง	14	5.8	2	4.7
โรคทางระบบประสาท	4	1.7	0	0
โรคตับ	5	2.1	0	0
โรคอื่นๆ	33	13.6	0	0
ประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์	224		40	
ปฏิเสธการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์	122	54.5	14	35.0
เคยดื่มแต่ปัจจุบันเลิกแล้ว	8	3.6	5	12.5
ดื่มเป็นครั้งคราวเมื่อเข้าสังคม	63	28.1	18	45.0
ดื่มเป็นประจำทุกวัน	31	13.8	3	7.5

ตารางที่ 4.4 ข้อมูลพื้นฐานของของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ควรได้รับยาป้องกันตามแนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บ พ.ศ.2556 (ต่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย	ได้รับยาป้องกัน n=243		ไม่ได้รับยา n=43	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
สาเหตุของการการบาดเจ็บ	243		43	
อุบัติเหตุจากรถจักรยานยนต์	154	63.4	29	67.4
หกล้ม	21	8.7	1	2.3
ตกจากที่สูง	25	10.3	1	2.3
ถูกทำร้ายร่างกาย	12	4.9	1	2.3
อุบัติเหตุจากรถยนต์	6	2.5	3	7.0
อุบัติเหตุโดยผู้บาดเจ็บเป็นคนเดินเท้า	14	5.8	3	7.0
วัตถุตกใส่ศีรษะ	3	1.2	1	2.3
ถูกยิง	4	1.6	2	4.7
อื่นๆ	4	1.6	2	4.7
ลักษณะของการการบาดเจ็บที่สมอง	243		43	
Blunt injury	235	96.7	39	90.7
penetrating	6	2.5	3	7.0
blunt & penetrating	2	0.8	1	2.3
ใส่ท่อช่วยหายใจขณะแรกรับ	243		43	
ไม่ใส่	129	53.1	30	69.8
ใส่	114	46.9	13	30.2
Glasgow Coma Scale (GCS) Score แรกรับ	243		43	
13 – 15 (mild TBI)	137	56.4	26	60.5
9 – 12 (moderate TBI)	38	15.6	6	14.0
3 – 8 (severe TBI)	68	28.0	11	25.5
ค่าเฉลี่ย GCS \pm SD	11.7 \pm 3.9		12 \pm 3.8	
GCS score ที่ 24 ชั่วโมง	243		43	
13 – 15	135	55.6	30	69.8
9 – 12	42	17.3	6	14.0
3 – 8	66	27.1	7	16.2
ค่าเฉลี่ย GCS \pm SD	11.3 \pm 4.1		12.7 \pm 3.7	

ตารางที่ 4.4 ข้อมูลพื้นฐานของของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ควรได้รับยาป้องกันตามแนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บ พ.ศ.2556 (ต่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย	ได้รับยาป้องกัน		ไม่ได้รับยา	
	n=243		n=43	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
Injury Severity Score (ISS)	226		41	
<16 (minor)	74	32.7	21	51.2
16-24 (severe)	89	39.4	15	36.6
≥25-75 (critical)	63	27.9	5	12.2
ค่ามัธยฐาน ISS (IQR)	16 (15)		14 (11)	
Head Abbreviated Injury Scale (AIS) score	226		41	
AIS 1-2	23	10.2	12	29.3
AIS 3	70	31.0	14	34.1
AIS 4-5	133	58.8	15	36.6
CT scan สมองขณะแรกจับ	243		43	
ไม่พบพยาธิสภาพ	3	1.2	5	11.6
พบความผิดปกติของ CT scan สมอง (ผู้ป่วย 1 ราย อาจพบความผิดปกติได้มากกว่า 1 ประเภท)	240	98.8	38	88.4
Subdural hematoma (SDH)	129	53.1	13	30.2
Epidural hematoma (EDH)	62	25.5	4	9.3
Intracerebral hematoma (ICH)	34	14.0	2	4.7
Subarachnoid hemorrhage (SAH)	111	45.7	17	39.5
Diffuse axonal injury (DAI)	16	6.6	6	14.0
Absent status of basal cistern	19	7.8	0	0
Depressed skull fracture	20	8.2	3	7.0
Midline shift > 5 มิลลิเมตร	26	10.7	0	0
Marshall CT classification	242		42	
Diffuse injury I	2	0.8	3	7.1
Diffuse injury II	109	45.0	23	54.8
Diffuse injury III	74	30.6	13	31.0
Diffuse injury IV	5	2.1	0	0
Diffuse injury V	50	20.7	3	7.1
Diffuse injury VI	2	0.8	0	0

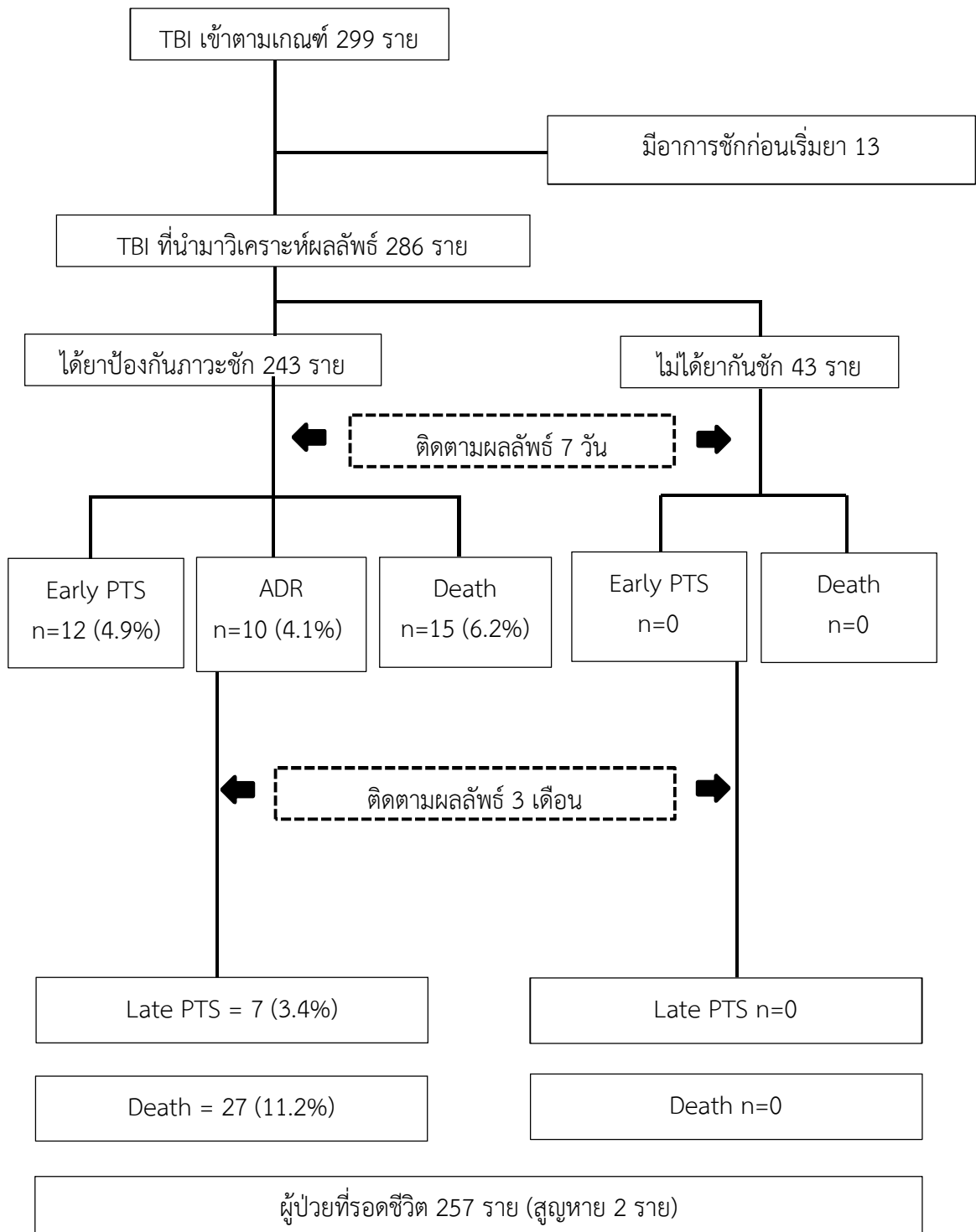
ตารางที่ 4.4 ข้อมูลพื้นฐานของของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ควรได้รับยาป้องกันตามแนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บ พ.ศ.2556 (ต่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย	ได้รับยาป้องกัน		ไม่ได้รับยา	
	n=243		n=43	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
เข้ารับการผ่าตัดในสมองชนิด craniotomy	243		43	
ไม่มี	209	86.0	39	90.7
มี	34	14.0	4	9.3
เข้ารับการผ่าตัดในสมองชนิด craniectomy	243		43	
ไม่มี	213	87.6	43	0
มี	30	12.4	0	0

ผลลัพธ์ (outcome) ของกลุ่มที่ได้รับยากันชักป้องกัน early PTS และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา (เกณฑ์การได้ยาป้องกันตามแนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บของประเทศไทย พ.ศ. 2556) ประกอบด้วย

- 1) Early PTS พบในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันทั้งหมด จำนวน 12 ราย (ร้อยละ 4.9)
- 2) Cutaneous adverse drug reactions พบในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันทั้งหมด จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 4.1)
- 3) Death พบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันทั้งหมด โดยแบ่งเป็นผู้ที่เสียชีวิตภายใน 7 วัน หลังการบาดเจ็บ จำนวน 15 ราย (ร้อยละ 6.2) และเมื่อติดตามไปจนครบ 3 เดือนภายหลังการบาดเจ็บ พบผู้ป่วยเสียชีวิตเพิ่มขึ้นอีก 12 ราย รวมเป็นผู้เสียชีวิตทั้งหมด 27 ราย (ร้อยละ 11.2) ดังแสดงในรูปที่ 4.2 และตารางที่ 4.5

รูปที่ 4.2 แผนภูมิแสดงผลการศึกษาของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การให้ยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ
กรณีสมองบาดเจ็บของประเทศไทย พ.ศ. 2556



ตารางที่ 4.5 ผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันและไม่ได้รับยาป้องกันที่ผ่านเกณฑ์ตามแนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บของประเทศไทย พ.ศ. 2556

ผลลัพธ์	ได้รับยาป้องกัน (n=243)		ไม่ได้รับยา (n=43)	
	n	%	n	%
Early PTS	12	4.9	0	0
Cutaneous adverse drug reaction	10	4.1	-	-
Mortality				
7 วัน	15	6.2	0	0
1 เดือน	25	10.3	0	0
3 เดือน	27	11.2	0	0

*ไม่สามารถ adjusted ด้วยสถิติ logistic regression ได้เนื่องจากมีผลลัพธ์เป็นศูนย์

4.2.2.2 การให้ยาป้องกัน early PTS ตามแนวทาง Brain Trauma Foundation

ค.ศ. 2016

เกณฑ์แนะนำให้พิจารณาให้ยาป้องกันภาวะชักในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองที่มีความเสี่ยงสูง ซึ่งคือผู้ที่มีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1) GCS score ≤ 10 (มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ในข้อนี้จำนวน 103 ราย)
 2) Immediate seizure (มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ในข้อนี้จำนวน 15 ราย)
 3) Post traumatic amnesia เกิดขึ้นนานมากกว่า 30 นาที * (ไม่สามารถประเมินได้เนื่องจากข้อมูลไม่เพียงพอ)

4) Linear หรือ depressed skull fracture (มีผู้ป่วย linear skull fracture และ depressed skull fracture 46 ราย และ 24 ราย ตามลำดับ)

5) Penetrating head injury (มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ในข้อนี้จำนวน 13 ราย)

6) Subdural hematoma (มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ในข้อนี้จำนวน 149 ราย)

7) Epidural hematoma (มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ในข้อนี้จำนวน 73 ราย)

8) Intracerebral hematoma (มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ในข้อนี้จำนวน 37 ราย)

9) Cortical contusion (มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ในข้อนี้จำนวน 83 ราย)

10) อายุ ≤ 65 ปี (มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ในข้อนี้จำนวน 241 ราย)

11) Chronic alcoholism (มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ในข้อนี้จำนวน 50 ราย)

เมื่อพิจารณาพบว่า มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ของการได้รับยาป้องกัน early PTS ตามเงื่อนไขของเกณฑ์ BTF อย่างน้อย 1 ข้อ จำนวน 330 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่ชักก่อนเริ่มยาจำนวน 13 ราย ซึ่งแบ่งเป็นมีภาวะชักแบบ immediate seizure 12 ราย ส่วนอีก 1 ราย ชักในวันที่ 2 หลังการบาดเจ็บ โดยผู้วิจัยวิเคราะห์ผลลัพธ์เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่มีภาวะชักก่อนเริ่มให้ยากันชัก

และหลังจากนั้นติดตามผลลัพธ์การชักใน 7 วัน ดังนั้น มีกลุ่มตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมดจำนวน 317 ราย โดยเป็นผู้ที่ได้รับยาป้องกัน early PTS จำนวน 228 ราย (ร้อยละ 71.9) และไม่ได้รับยา 89 ราย

ในจำนวนนี้มีผู้ที่ได้รับยาป้องกันภาวะชักจำนวน 228 ราย พบชนิดยากันชักที่ใช้มากที่สุด คือ phenytoin จำนวน 211 ราย คิดเป็นร้อยละ 90.5 รองลงมา คือ valproate 13 ราย และ levetiracetam 4 ราย ดังแสดงในตารางที่ 4.6

ตารางที่ 4.6 การใช้ยากันชักของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ควรได้รับยาป้องกันตามแนวทาง Brain Trauma Foundation ค.ศ. 2016

การได้รับยากันชัก	PHT (n=211)	VPA (n=13)	LEV (n=4)
จำนวนผู้ที่ได้รับ loading dose (ร้อยละ)	106 (50.2)	6 (46.2)	2 (50)
ขนาดยาที่ได้รับ, ค่าเฉลี่ย \pm SD			
- Loading dose, mg/kg	15.9 \pm 3.2	15.2 \pm 2.0	19.3 \pm 2.1
- Maintenance dose, mg/kg/day	5.4 \pm 1.8	18.2 \pm 7.3	18.4 \pm 1.8
ระยะเวลาที่ได้ยา, ค่ามัธยฐาน (IQR)	7 (7)	7 (0)	10 (7)
ระยะเวลาได้รับยา, ต่ำสุด-สูงสุด	1-90	2-17	7-15

LEV: levetiracetam, PHT: phenytoin, VPA: valproate

ข้อมูลเปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักและไม่ได้รับยาเพื่อป้องกัน early PTS ตามแนวทาง Brain Trauma Foundation ค.ศ. 2016

ผลพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานแตกต่างกันไปในประเด็น โดยกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันมีความรุนแรงของการบาดเจ็บสมองมากกว่ากลุ่มไม่ได้รับยา เมื่อพิจารณาจากค่า GCS score ค่า head AIS 4-5 คะแนน และลักษณะพยาธิสภาพที่พบเมื่อ CT scan สมองขณะแรกเริ่ม ได้แก่ SDH, EDH, SAH, ICH, absent status of basal cistern และ midline shift > 5 มิลลิเมตร นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับยาป้องกันยังพบมีการผ่าตัดสมองชนิด craniotomy มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา (ตารางที่ 4.7)

ตารางที่ 4.7 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันและไม่ได้รับยาป้องกัน early PTSD ตามแนวทาง Brain Trauma Foundation ค.ศ.2016

ข้อมูลผู้ป่วย	ได้รับยาป้องกัน n=228		ไม่ได้รับยา n=89	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
เพศ	228		89	
ชาย	169	74.1	68	76.4
หญิง	59	25.9	21	23.6
อายุ (ปี), ค่าเฉลี่ย \pm SD	43.9 \pm 19.2		54.2 \pm 22.3	
อายุ	228		89	
≤ 65 ปี	189	82.9	52	58.4
> 65 ปี	39	17.1	37	41.6
จำนวนโรคประจำตัว	228		89	
ไม่มีโรคประจำตัว	163	71.5	58	65.2
มี 1 โรค	33	14.5	9	10.1
มี 2 โรคขึ้นไป	32	14.0	22	24.7
ชนิดของโรคประจำตัว	228		89	
ไม่มี	163	71.5	58	65.2
มี (ผู้ป่วย 1 ราย อาจมีมากกว่า 1 โรค)	65	28.5	31	34.8
โรคหัวใจและหลอดเลือด	42	18.4	28	31.5
โรคเบาหวาน	19	8.3	11	12.4
โรคไขมันในเลือดสูง	13	5.7	10	11.2
โรคทางระบบประสาท	4	1.8	2	2.3
โรคตับ	4	1.8	1	1.1
โรคอื่นๆ	30	13.2	8	9.0
ประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์	210		82	
ปฏิเสธการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์	115	54.7	34	41.5
เคยดื่มแต่ปัจจุบันเลิกแล้ว	8	3.8	11	13.4
ดื่มเป็นครั้งคราวเมื่อเข้าสังคม	56	26.7	22	26.8
ดื่มเป็นประจำทุกวัน	31	14.8	15	18.3

ตารางที่ 4.7 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันและไม่ได้รับยาป้องกัน early PTSD ตามแนวทาง Brain Trauma Foundation ค.ศ.2016 (ต่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย	ได้รับยาป้องกัน		ไม่รับได้ยา	
	n=228		n=89	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
สาเหตุของการบาดเจ็บ	228		89	
อุบัติเหตุจากรถจักรยานยนต์	145	63.6	38	42.7
หกล้ม	24	10.5	21	23.6
ตกจากที่สูง	19	8.4	4	4.5
ถูกทำร้ายร่างกาย	12	5.2	9	10.0
อุบัติเหตุจากรถยนต์	5	2.2	6	6.7
อุบัติเหตุโดยผู้บาดเจ็บเป็นคนเดินเท้า	12	5.2	4	4.5
วัตถุตกใส่ศีรษะ	3	1.3	3	3.4
ถูกยิง	4	1.8	2	2.3
อื่นๆ	4	1.8	2	2.3
จำเหตุการณ์หลังเกิดเหตุไม่ได้	131		71	
ไม่มี	39	29.8	38	53.5
มี	92	70.2	33	46.5
ใส่ท่อช่วยหายใจขณะแรกรับ	228		89	
ไม่ใส่	117	51.3	72	80.9
ใส่	111	48.7	17	19.1
ลักษณะการบาดเจ็บที่สมองแบบ penetrating	228		89	
ไม่มี	220	96.5	84	94.4
มี	8	3.5	5	5.6
Glasgow Coma Scale (GCS) Score แรกรับ	228		89	
13 – 15 (mild TBI)	128	56.1	69	77.5
9 – 12 (moderate TBI)	32	14.1	8	9.0
3 – 8 (severe TBI)	68	29.8	12	13.5
ค่าเฉลี่ย GCS \pm SD	11.6 \pm 4.0		13.3 \pm 3.1	
Glasgow Coma Scale (GCS) Score ที่ 24 ชั่วโมง	228		89	
13 – 15	125	54.8	71	79.8
9 – 12	39	17.1	11	12.3
3 – 8	64	28.1	7	7.9

ตารางที่ 4.7 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันและไม่ได้รับยาป้องกัน early PTS ตามแนวทาง Brain Trauma Foundation ค.ศ.2016 (ต่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย	ได้รับยาป้องกัน n=228		ไม่ได้รับยา n=89	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
Glasgow Coma Scale (GCS) Score 24 ชั่วโมง (ต่อ)				
ค่าเฉลี่ย GCS \pm SD		11.2 \pm 4.1		13.6 \pm 2.8
Injury Severity Score (ISS)	211		83	
<16 (minor)	64	30.3	60	72.3
16-24 (severe)	88	41.7	16	19.3
\geq 25-75 (critical)	59	28.0	7	8.4
ค่ามัธยฐาน ISS (IQR)		16 (12)		9 (12)
Head Abbreviated Injury Scale (AIS) score	211		83	
AIS 1-2	17	8.1	53	63.9
AIS 3	64	30.3	14	16.9
AIS 4-5	130	61.6	16	19.2
CT scan สมองขณะแรกจับ	228		89	
ไม่พบพยาธิสภาพ	3	1.3	49	55.1
พบความผิดปกติของ CT scan สมอง (ผู้ป่วย 1 ราย อาจพบความผิดปกติได้มากกว่า 1 ประเภท)	225	98.7	40	44.9
Subdural hematoma (SDH)	129	56.6	13	14.6
Epidural hematoma (EDH)	62	27.2	4	4.5
Intracerebral hematoma (ICH)	34	14.9	2	2.3
Subarachnoid hemorrhage (SAH)	95	41.7	11	12.4
Diffuse axonal injury (DAI)	15	6.6	5	5.6
Absent status of basal cistern	18	7.9	0	0
Depressed skull fracture	20	8.8	3	3.4
Linear skull fracture	35	15.4	10	11.2
Midline shift > 5 มิลลิเมตร	25	11.0	0	0

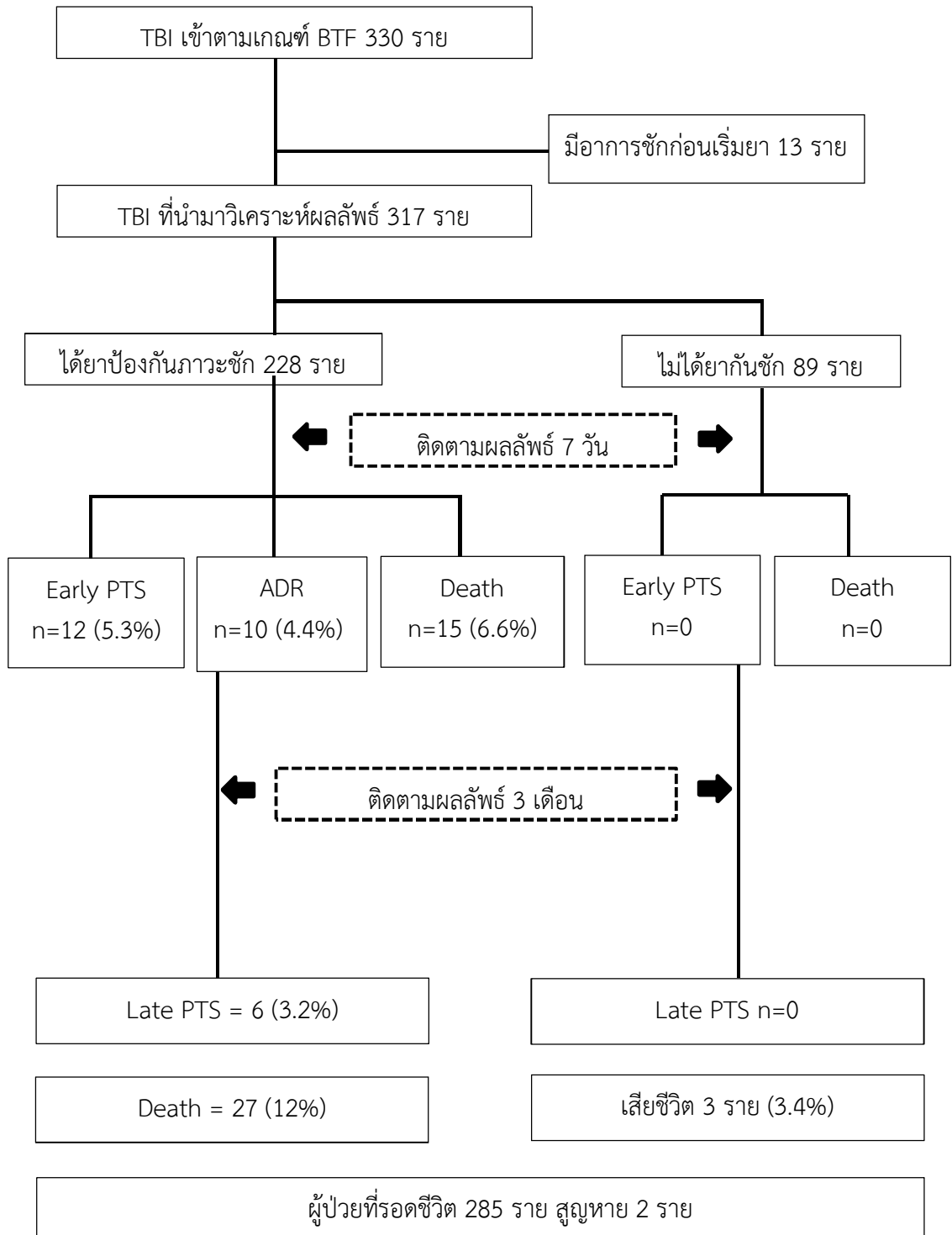
ตารางที่ 4.7 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันและไม่ได้รับยาป้องกัน early PTS ตามแนวทาง Brain Trauma Foundation (2016) (ต่อ)

ข้อมูลผู้ป่วย	ได้รับยาป้องกัน		ไม่ได้รับยา	
	n=228		n=89	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
Marshall CT classification	227		88	
Diffuse injury I	2	0.9	51	58.0
Diffuse injury II	101	44.5	25	28.4
Diffuse injury III	68	29.9	9	10.2
Diffuse injury IV	5	2.2	0	0
Diffuse injury V	49	21.6	3	3.4
Diffuse injury VI	2	0.9	0	0
ผ่าตัดในสมองชนิด craniotomy	228		89	
ไม่มี	195	85.5	85	95.5
มี	33	14.5	4	4.5
ผ่าตัดในสมองชนิด craniectomy	228		89	
ไม่มี	199	87.3	89	100
มี	29	12.7	0	0

ผลลัพธ์ (outcome) ระหว่างกลุ่มที่ได้ยากันชักป้องกัน early PTS และกลุ่มที่ไม่ได้ยา (เกณฑ์การได้ยาป้องกันตามแนวทางเวชปฏิบัติของ Brain Trauma Foundation ค.ศ.2016) ประกอบด้วย

- 1) Early PTS พบในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันทั้งหมด จำนวน 12 ราย (ร้อยละ 5.3)
- 2) Cutaneous adverse drug reactions พบในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันทั้งหมด จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 4.4)
- 3) Death กลุ่มที่ได้รับยาป้องกันมีผู้เสียชีวิตภายใน 7 วัน หลังการบาดเจ็บจำนวน 15 ราย (ร้อยละ 6.6) และเมื่อติดตามไปจนครบ 3 เดือนภายหลังการบาดเจ็บ พบผู้ป่วยเสียชีวิตเพิ่มขึ้นอีก 12 ราย รวมมีผู้เสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันทั้งหมด 27 ราย (ร้อยละ 12) ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้รับยาไม่พบผู้เสียชีวิตภายใน 7 วันหลังการบาดเจ็บ แต่พบผู้ที่เสียชีวิตภายใน 3 เดือน จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 3.4) ดังแสดงในรูปที่ 4.3 และตารางที่ 4.8

รูปที่ 4.3 แผนภูมิแสดงผลการศึกษาของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การให้ยาตามแนวทาง Brain Trauma Foundation ค.ศ.2016



ตารางที่ 4.8 ผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันและไม่ได้รับยาป้องกันที่ผ่านเกณฑ์ตาม
แนวทางทาง Brain Trauma Foundation ค.ศ.2016

ผลลัพธ์	ได้รับยาป้องกัน (n=228)		ไม่ได้รับยา (n=89)	
	n	%	n	%
Early PTS	12	5.3	0	0
Cutaneous adverse drug reaction	10	4.4	0	0
Mortality				
7 วัน	15	6.6	0	0
1 เดือน	25	11.0	1	1.1
3 เดือน	27	12.0	3	3.4

*ไม่สามารถ adjusted ผลลัพธ์ early PTS ด้วยสถิติ logistic regression ได้เนื่องจากมีผลลัพธ์
เป็น ศูนย์

การศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อ
การเกิด early PTS ตามแนวทางของ Brain Trauma Foundation ค.ศ. 2016

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ของการได้รับยาป้องกัน early PTS ตาม เงื่อนไขของเกณฑ์ BTF
อย่างน้อย 1 ข้อ จำนวน 330 ราย เมื่อติดตามสิ้นสุดที่ 3 เดือน พบมีผู้ป่วยเสียชีวิตรวม 30 ราย
แบ่งเป็นผู้ที่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกัน 27 ราย และไม่ได้รับยา 3 ราย ทั้งสองกลุ่มอาจมีปัจจัยกวน
ที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตแตกต่างกัน จากการวิเคราะห์พบว่า อายุ เกิด SDH, absent basal cistern,
ค่า GCS score ขณะแรกรับ ISS, head AIS และการใช้ยาป้องกัน early PTS มีความสัมพันธ์กับการ
เสียชีวิต (ตารางที่ 4.9) จากนั้นใช้สถิติ logistic regression ในการวิเคราะห์ผลเพิ่มและปรับอิทธิพล
ของตัวแปรร่วมดังแสดงในตารางที่ 4.10 และตารางที่ 4.11

ตารางที่ 4.9 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเสียชีวิต

ตัวแปร	ไม่ตาย (n=285)		ตาย (n=30)		p value*
	n	%	n	%	
เพศ	285		30		
หญิง	69	24.2	11	36.7	0.184
ชาย	216	75.8	19	63.3	
อายุ (ปี), ค่าเฉลี่ย \pm SD	46.0 \pm 1.2		54.9 \pm 3.8		0.024 ^d
จำนวนโรคประจำตัว	285		30		
ไม่มีโรคประจำตัว	202	70.9	17	56.7	0.137
มี 1 โรค	38	13.3	4	13.3	
มี 2 โรคขึ้นไป	45	15.8	9	30.0	
สาเหตุการบาดเจ็บจากอุบัติเหตุบนท้องถนน	285		30		
ไม่ใช่	93	32.6	13	43.3	0.309
ใช่	192	67.4	17	56.7	
การบาดเจ็บที่สมองแบบ penetrating	285		30		
ไม่เกิด	272	95.4	30	100	0.621
เกิด	13	4.6	0	0	
Subdural hematoma (SDH)	285		30		
ไม่เกิด	163	57.2	10	33.3	0.019
เกิด	122	42.8	20	66.7	
Absent basal cistern	285		30		
ไม่มี	271	95.1	26	86.6	0.079
มี	14	4.9	4	13.3	
Midline shift > 5 มิลลิเมตร	285		30		
ไม่มี	265	93.0	25	83.3	0.075
มี	20	7.0	5	16.7	
Glasgow Coma Scale (GCS) Score แรกๆ	285		30		
13-15 (mild TBI)	185	64.9	10	33.3	0.002
9-12 (moderate TBI)	32	11.2	8	26.7	
3-8 (severe TBI)	68	23.9	12	40.0	

ตารางที่ 4.9 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเสียชีวิต (ต่อ)

ตัวแปร	ไม่ตาย (n=285)		ตาย (n=30)		p value*
	n	%	n	%	
ระดับความดันโลหิต SBP<90 mmHg	285		30		
ไม่เกิด	283	99.3	29	96.7	0.260
เกิด	2	0.7	1	3.3	
Injury Severity Score (ISS)	266		27		
<16	121	45.5	3	11.1	<0.001
16-24	94	35.3	9	33.3	
≥25-75	51	19.2	15	55.6	
การได้รับยาป้องกัน early PTS	285		30		
ไม่ได้รับยา	86	30.2	3	10.0	0.019
ได้รับยา	199	69.8	27	90.0	
Head AIS score	266		27		
AIS 1-2	67	25.2	3	11.1	<0.001
AIS 3	77	29.0	1	3.7	
AIS 4-5	122	45.8	23	85.2	

AIS: Abbreviated Injury Scale, PTS: Posttraumatic seizure

* Fisher's exact test

^aIndependent t-test

ตารางที่ 4.10 แสดงการวิเคราะห์แบบ Univariate analysis

ตัวแปร	OR (95% CI)	p value
เพศ		
ชาย	Reference	
หญิง	1.81 (0.82-4.00)	0.140
อายุ	1.02 (1.00-1.04)	0.026
จำนวนโรคประจำตัว		
ไม่มีโรคประจำตัว	Reference	
มี 1 โรค	1.23 (0.40-3.92)	0.701
มี 2 โรคขึ้นไป	2.38 (1.00-5.67)	0.051
สาเหตุการบาดเจ็บจากอุบัติเหตุบนท้องถนน		
ไม่ใช่	Reference	
ใช่	0.63 (0.30-1.36)	0.241
ระดับความดันโลหิต SBP<90 mmHg		
ไม่เกิด	Reference	
เกิด	4.87 (0.43-55.46)	0.201
การบาดเจ็บที่สมองแบบ penetrating		
ไม่เกิด	Reference	
เกิด	n/a*	n/a*
Subdural hematoma (SDH)		
ไม่เกิด	Reference	
เกิด	2.67 (1.21-5.91)	0.015
Absent basal cistern		
ไม่มี	Reference	
มี	2.98 (0.91-9.71)	0.070
Midline shift > 5 มิลลิเมตร		
ไม่มี	Reference	
มี	2.65 (0.92-7.67)	0.072
Glasgow Coma Scale (GCS) Score แรกเริ่ม		
13-15 (mild TBI)	Reference	
9-12 (moderate TBI)	4.63 (1.70-12.60)	0.003
3-8 (severe TBI)	3.26 (1.35-7.90)	0.009

ตารางที่ 4.10 แสดงการวิเคราะห์แบบ Univariate analysis (ต่อ)

ตัวแปร	OR (95% CI)	p-value
Injury Severity Score (ISS)		
<16	Reference	
16-24	3.86 (1.01-14.66)	0.047
≥25-75	11.86 (3.29-42.75)	<0.001
Head Abbreviated Injury Scale (head AIS)		
AIS 1-2	Reference	
AIS 3	0.29 (0.03-2.85)	0.289
AIS 4-5	4.21 (1.22-14.54)	0.023
การได้รับยาป้องกัน early PTS		
ไม่ได้รับยา	Reference	
ได้รับยา	3.89 (1.14-13.17)	0.029

* Exact confidence levels not possible with zero count cells.

จากตารางที่ 4.10 แสดงการวิเคราะห์แบบ univariate โดยนำปัจจัยที่มีค่า $p < 0.2$ มาวิเคราะห์ในโมเดล multivariable logistic regression ก่อนการวิเคราะห์ได้ทำการตรวจสอบปัญหาพหุสัมพันธ์ในตัวแปร (multicollinearity diagnostics) โดยตัวแปรที่มีสหสัมพันธ์ต่อกัน (collinearity) คือ ตัวแปรที่มีค่า variance inflation factor (VIF) > 10 เมื่อนำตัวแปรทั้งหมดมาทดสอบ พบว่าไม่มีตัวแปรใดเกิด collinearity ต่อกัน แสดงในตารางที่ 4.11 ดังนั้น ตัวแปรที่นำมาพิจารณาเข้าสู่โมเดลของ multivariable logistic regression คือ อายุ, เพศ, จำนวนโรคประจำตัว, SDH, absent basal cistern, midline shift > 5 มิลลิเมตร, GCS score ขณะแรกรับ, ISS, Head AIS และ การได้รับยาป้องกัน early PTS

ตารางที่ 4.11 ผลการทดสอบ Multicollinearity ระหว่างตัวแปรอิสระ

ตัวแปรอิสระ	VIF	SQRT VIF	Tolerance	R-squared
อายุ	1.68	1.30	0.5956	0.4044
เพศ	1.07	1.04	0.9330	0.0670
จำนวนโรคประจำตัว	1.56	1.25	0.6414	0.3586
SDH	1.25	1.12	0.8022	0.1978
Absent basal cistern	1.20	1.09	0.8351	0.1649
Midline shift > 5 มิลลิเมตร	1.25	1.12	0.8003	0.1997
GCS Score แรกรับ	1.25	1.12	0.8028	0.1972
Injury Severity Score (ISS)	2.45	1.57	0.4082	0.5918
Head AIS	2.87	1.69	0.3484	0.6516
การได้รับยาป้องกัน early PTS	1.53	1.24	0.6549	0.3451

AIS: Abbreviated Injury Scale, GCS: Glasgow coma scale

เมื่อทำการวิเคราะห์ใน multivariable logistic regression model สุดท้ายด้วยวิธี backward stepwise พบว่า ตัวแปรอิสระ (independent risk factor) ที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิต คือ เพศหญิง, อายุ, GCS score ขณะแรกรับ และ ISS ส่วนปัจจัยของการได้ยาป้องกันพบ OR 1.67; 95% CI 0.41-6.79 ซึ่งไม่มีนัยสำคัญต่อการเสียชีวิต ดังแสดงในตารางที่ 4.12

ตารางที่ 4.12 แสดงผลการวิเคราะห์ multivariable logistic regression analysis

ตัวแปร	Adjusted OR (95% CI)	p-value
การได้รับยาป้องกัน early PTS		
ไม่ได้รับยา	Reference	0.469
ได้รับยา	1.67 (0.41-6.79)	
อายุ	1.05 (1.02-1.08)	<0.001
เพศ		
ชาย	Reference	
หญิง	3.19 (1.18-8.66)	0.022
Glasgow Coma Scale (GCS) Score แรกรับ		
13-15 (mild TBI)	Reference	
9-12 (moderate TBI)	10.51 (2.73-40.41)	0.001
3-8 (severe TBI)	5.96 (1.63-21.76)	0.007
Injury Severity Score (ISS)		
<16	Reference	
16-24	3.62 (0.82-16.01)	0.090
≥25-75	9.19 (2.03-41.68)	0.004

Adjust for sex, age, number of comorbid, SDH, absent basal cistern, size of midline shift > 5 mm, GCS score, ISS, head AIS, antiepileptic drug prophylaxis

การประเมินความเหมาะสมของโมเดล ด้วย Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit-test สมมติฐานการทดสอบคือ

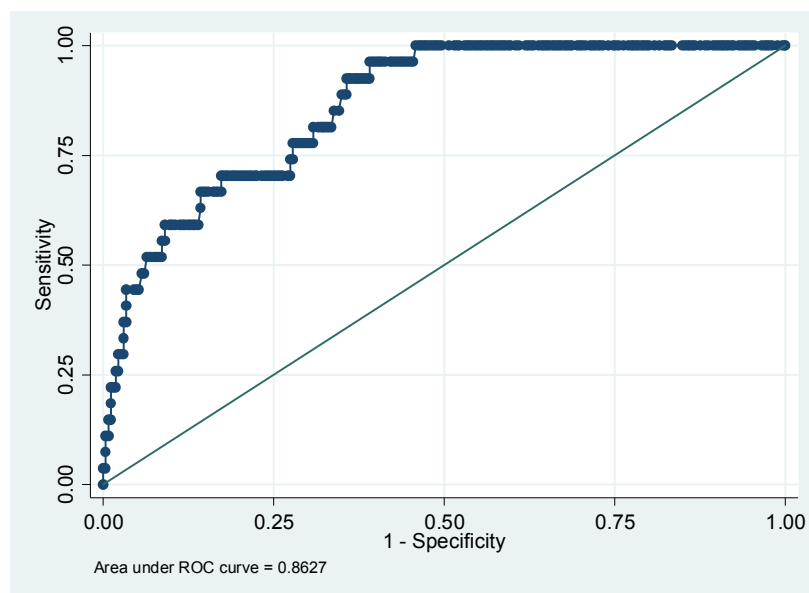
H_0 : โมเดล เหมาะสม

H_1 : โมเดล ไม่เหมาะสม

จากค่าสถิติทดสอบ Chi-Square เป็น 7.69 และ ค่า significance = 0.401 ซึ่ง $p > 0.05$ (สมการมีความเหมาะสม) ดังนั้นจึงยอมรับ H_0 จึงสรุปได้ว่าโมเดลมีความเหมาะสม

เมื่อวิเคราะห์เพิ่มในเรื่องการตรวจสอบการพยากรณ์ของตัวแปรด้วยเส้นโค้ง (Receiver Operating Characteristic; ROC curve) พบว่า โมเดลมีประสิทธิภาพในการพยากรณ์ (ROC curve > 0.7) ผลการศึกษานี้มีค่า ROC curve 0.86 ซึ่งแสดงการสนับสนุนความเหมาะสมของโมเดลค่อนข้างดี หมายความว่า การวิเคราะห์และการพยากรณ์ด้วยโมเดลนี้มีความถูกต้องในภาพรวมร้อยละ 86 (ดังแสดงในรูปที่ 4.4)

รูปที่ 4.4 ROC curve ของการพยากรณ์จากโมเดล multivariable logistic regression



4.3 การศึกษาเปรียบเทียบผลใช้ยา phenytoin และ valproate

4.3.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin และ valproate

จากผู้ป่วยที่ได้มีความเสี่ยงต่อการภาวะชักหลังการบาดเจ็บตามแนวทางเวชปฏิบัติ กรณีสมองบาดเจ็บ พ.ศ. 2556 ที่ได้รับยาเพื่อป้องกัน early PTS จำนวน 243 ราย ในจำนวนนี้เป็น ผู้ที่ได้รับยา phenytoin และ valproate จำนวน 220 รายและ 17 รายตามลำดับ การเปรียบเทียบ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ที่ได้รับยาทั้งสองชนิดส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกัน ยกเว้น ภาวะ subdural hematoma (SDH) โดยในกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin พบ SDH มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา valproate ดังแสดงในตารางที่ 4.13

ตารางที่ 4.13 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin และ valproate

ลักษณะที่ศึกษา	Phenytoin n=220		Valproate n=17	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
เพศ	220		17	
ชาย	160	72.3	12	70.6
หญิง	60	27.7	5	29.4
อายุ (ปี), ค่าเฉลี่ย \pm SD	44.2 \pm 19.2		43 \pm 14.0	
จำนวนโรคประจำตัว	220		17	
ไม่มีโรคประจำตัว	153	69.5	14	82.4
มี 1 โรค	35	15.9	2	11.7
มี 2 โรคขึ้นไป	32	14.6	1	5.9
ชนิดของโรคประจำตัว	220		17	
ไม่มี	153	69.5	14	82.4
มี (ผู้ป่วย 1 ราย อาจมีมากกว่า 1 โรค)	67	30.5	3	17.6
โรคหัวใจและหลอดเลือด	42	19.1	2	11.8
โรคเบาหวาน	19	8.6	0	0
โรคไขมันในเลือดสูง	13	5.9	1	5.9
โรคทางระบบประสาท	4	1.8	0	0
โรคตับ	5	2.3	0	0
โรคอื่นๆ	31	14.1	1	5.9
ประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์	203		16	
ปฏิเสธการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์	114	56.2	7	43.7
เคยดื่มแต่ปัจจุบันเลิกแล้ว	7	3.4	1	6.3
ดื่มเป็นครั้งคราวเมื่อเข้าสังคม	54	26.6	7	43.7
ดื่มเป็นประจำทุกวัน	28	13.8	1	6.3
สาเหตุของการการบาดเจ็บ	220		17	
อุบัติเหตุจากรถจักรยานยนต์	141	64.1	9	52.9
หกล้ม	22	10.0	2	11.8
ตกจากที่สูง	18	8.2	3	17.6
ถูกทำร้ายร่างกาย	10	4.6	1	5.9
อุบัติเหตุจากรถยนต์	6	2.7	0	0
อุบัติเหตุโดยผู้บาดเจ็บเป็นคนเดินเท้า	13	5.9	1	5.9
วัตถุตกใส่ศีรษะ	3	1.4	0	0

ตารางที่ 4.13 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin และ valproate (ต่อ)

ลักษณะที่ศึกษา	Phenytoin n=220		Valproate n=17	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
สาเหตุของการการบาดเจ็บ (ต่อ)	220		17	
ถูกยิง	3	1.4	1	5.9
อื่นๆ	4	1.7	0	0
ใส่ท่อช่วยหายใจขณะแรกรับ	220		17	
ไม่ใส่	120	54.5	7	41.2
ใส่	100	45.5	10	58.8
ลักษณะของการการบาดเจ็บที่สมอง	220		17	
Blunt injury	213	96.8	16	94.1
Penetrating	5	2.3	1	5.9
Blunt & penetrating	2	0.9	0	0
Glasgow Coma Scale (GCS) Score แรกรับ	220		17	
13 – 15 (mild TBI)	131	59.6	6	35.3
9 – 12 (moderate TBI)	30	13.6	4	23.5
3 – 8 (severe TBI)	59	26.8	7	41.2
ค่าเฉลี่ย GCS \pm SD	11.8 \pm 3.9		10.4 \pm 4.0	
Glasgow Coma Scale (GCS) Score 24 ชั่วโมง	220		17	
13 – 15	125	56.8	9	52.9
9 – 12	36	16.4	3	17.7
3 – 8	59	28.8	5	29.4
ค่าเฉลี่ย GCS \pm SD	11.4 \pm 4.0		10.9 \pm 4.6	
Injury Severity Score (ISS) score	204		16	
<16	68	33.3	5	31.2
16-24	84	41.2	3	18.8
\geq 25-75	52	25.5	8	50.0
ค่ามัธยฐาน ISS (IQR)	16 (15)		23.5 (24)	
Head Abbreviated Injury Scale (AIS) score	204		16	
AIS 1-2	17	8.3	4	25
AIS 3	64	31.4	4	25
AIS 4-5	123	60.3	8	50

ตารางที่ 4.13 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin และ valproate (ต่อ)

ลักษณะที่ศึกษา	Phenytoin n=220		Valproate n=17	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
CT scan สมองขณะแรกรับ	220		17	
ไม่พบพยาธิสภาพ	3	1.4	0	0
พบความผิดปกติของ CT scan สมอง (ผู้ป่วย 1 ราย อาจพบความผิดปกติได้มากกว่า 1 ประเภท)	217	98.6	17	100
Subdural hematoma (SDH)	121	55	4	23.5
Epidural hematoma (EDH)	59	26.8	3	17.6
Intracerebral hematoma (ICH)	31	14.1	1	5.9
Subarachnoid hemorrhage (SAH)	100	45.5	7	41.2
Diffuse axonal injury (DAI)	13	5.9	1	5.8
Absent status of basal cistern	18	8.2	1	5.9
Depressed skull fracture	18	8.2	1	5.9
Midline shift > 5 มิลลิเมตร	22	10	2	11.8
Marshall CT classification	219		17	
Diffuse injury I	2	0.9	0	0
Diffuse injury II	99	45.2	7	41.2
Diffuse injury III	67	30.6	6	35.3
Diffuse injury IV	5	2.3	0	0
Diffuse injury V	44	20.1	4	23.5
Diffuse injury VI	2	0.9	0	0
เข้ารับการผ่าตัดสมองชนิด craniotomy	220		17	
ไม่มี	189	85.9	15	88.2
มี	31	14.1	2	11.8
เข้ารับการผ่าตัดสมองชนิด craniectomy	220		17	
ไม่มี	194	88.2	15	88.2
มี	26	11.8	2	11.8

4.3.2 การศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยา phenytoin และ valproate

ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา valproate จำนวน 17 ราย ไม่เกิดภาวะ early PTS ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin จำนวน 220 ราย เกิดภาวะชักภายใน 7 วัน (early PTS) จำนวน 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 5 ของผู้ที่ได้รับยา phenytoin ทั้งหมด โดยในจำนวนนี้เป็นผู้ที่เกิดภาวะชักภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากบาดเจ็บ (immediate seizure) จำนวน 3 ราย และมีภาวะชักซ้ำ (recurrent seizure) จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 2.7) ดังแสดงในตารางที่ 4.14

ตารางที่ 4.14 ผลลัพธ์ด้านประสิทธิผลระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin และ valproate

ผลลัพธ์	Phenytoin (n=220)		Valproate (n=17)	
	n	%	n	%
Early PTS	11	5	0	0
- Recurrent seizure	6	2.7	0	0
- Immediate seizure	3	1.3	0	0

ผู้ป่วยที่ชักในระหว่างที่ได้รับยา phenytoin จำนวน 11 ราย เป็นผู้ที่ได้รับยา phenytoin loading dose ในวันแรกที่เข้ารับการรักษาดังกล่าวจำนวน 9 ราย การวิเคราะห์เพิ่มเติมไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับ phenytoin loading dose กับภาวะชัก ($p = 0.059$) ดังแสดงในตารางที่ 4.15

ตารางที่ 4.15 Loading dose และ ภาวะชัก 11 ราย ในกลุ่มที่ดื้อยา phenytoin (n=220)

ผลลัพธ์	ไม่ชัก		ชัก		p value*
	n=209		n=11		
	n	%	n	%	
ได้รับ phenytoin loading dose ขณะแรก					
ไม่ได้	107	51.2	2	18.2	0.059
ได้	102	48.8	9	81.8	

* Fisher's exact test

4.3.3 การศึกษาความปลอดภัยของการใช้ยา phenytoin และ valproate

ผลลัพธ์ในด้านความปลอดภัยจากการใช้ยา phenytoin และ valproate ที่ศึกษา คือ การเสียชีวิต และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง (cutaneous adverse drug reaction) โดยติดตามการเสียชีวิตของผู้ป่วยในระยะเวลา 7 วัน 1 เดือน และ 3 เดือนภายหลังการบาดเจ็บ สำหรับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง ติดตามตั้งแต่เริ่มได้รับยาจนกระทั่งหยุดใช้ยา หรือสูงสุดไม่เกิน 3 เดือนหลังการบาดเจ็บ

จากจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา phenytoin จำนวน 220 ราย และ valproate จำนวน 17 ราย ได้รับการติดตามผลการเสียชีวิต พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา valproate ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิตเมื่อติดตามที่ระยะเวลา 7 วัน 1 เดือน และ 3 เดือน ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin พบมีผู้เสียชีวิตที่ระยะเวลา 7 วันหลังการบาดเจ็บ จำนวน 15 ราย (ร้อยละ 6.8) และเมื่อติดตามที่ระยะเวลา 1 เดือน และ 3 เดือนหลังการบาดเจ็บ พบมีผู้เสียชีวิตเพิ่มเติมอีก 9 ราย และ 2 ราย ตามลำดับ ทำให้มีจำนวนผู้ป่วยเสียชีวิตสะสมทั้งหมด 26 ราย (ร้อยละ 11.9) เมื่อสิ้นสุดการติดตามในระยะเวลา 3 เดือนหลังจากบาดเจ็บ สำหรับผลลัพธ์ด้านอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังพบมีจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 4.5) ซึ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin ทั้งหมด ดังแสดงในตารางที่ 4.16

ตารางที่ 4.16 ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยของกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin และ valproate

ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย	Phenytoin (n=220)		Valproate (n=17)	
	n	%	n	%
เสียชีวิตภายใน 7 วัน	15	6.8	0	0
เสียชีวิตสะสมภายใน 1 เดือน	24	11.0	0	0
เสียชีวิตสะสมภายใน 3 เดือน	26	11.9	0	0
เกิด cutaneous adverse drug reaction	10	4.5	0	0

4.4 ลักษณะของผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองที่เกิดภาวะ early PTS และ cutaneous ADR

4.4.1 ลักษณะของผู้ป่วยที่เกิด early PTS

การศึกษานี้พบมีผู้ที่เกิด early PTS จำนวน 27 ราย (ร้อยละ 5.6) ผู้ที่เกิดภาวะส่วนใหญ่เป็นเพศชาย สาเหตุการบาดเจ็บที่พบบ่อยที่สุด คือ อุบัติเหตุจากรถจักรยานยนต์ (16 ราย) ผลการตรวจ CT scan สมองพบว่าทุกรายมีพยาธิสภาพทางสมอง และเป็นผู้ที่มีการบาดเจ็บทางสมองรุนแรง คือ มีค่า head AIS 4-5 คะแนน (19 ราย)

เมื่อศึกษาระยะเวลาที่เริ่มชัก (onset of seizure) พบว่า มีผู้ป่วย 15 รายเกิดภาวะชักภายใน 24 ชั่วโมงหลังการบาดเจ็บ (immediate seizure) ผู้ป่วย 6 รายเริ่มมีภาวะชักในวันที่ 2 ของการบาดเจ็บ ผู้ป่วย 4 รายเริ่มมีภาวะชักในวันที่ 3 ของการบาดเจ็บ และผู้ป่วย 2 รายเริ่มมีภาวะชักในวันที่ 4 ของการบาดเจ็บ จากจำนวนผู้ที่เกิดภาวะชัก 27 ราย มีผู้เกิดภาวะชักซ้ำ (recurrent seizures) จำนวน 11 ราย (ตารางที่ 4.17)

ตารางที่ 4.17 ลักษณะของผู้ป่วยที่เกิด early PTS (n=27)

ตัวแปร/ ID	2009	2298	2289	2262	2156	2242	2072	2037	2069	1101	2033
เพศ	ชาย	ชาย	ชาย	ชาย	ชาย	ชาย	ชาย	หญิง	ชาย	ชาย	ชาย
อายุ (ปี)	50	56	41	76	47	79	30	38	64	84	39
ประวัติตีมีแอลกอฮอล์	ทุกวัน	บางครั้ง	ทุกวัน	ปฏิเสธ	ทุกวัน	n/a	บางครั้ง	ปฏิเสธ	ปฏิเสธ	ปฏิเสธ	ทุกวัน
Initial GCS	9	6	15	15	14	7	8	4	15	8	3
Intubation	no	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes	no	yes	yes
Mechanism of injury	MCA	fall	MCA	MCA	pedestrian struck	pedestrian struck	MCA	MCA	fall	fall	MCA
Head AIS	4	5	5	4	4	4	n/a	4	4	5	4
ISS	16	25	25	16	29	29	n/a	16	16	25	16
CT brain	SAH	SDH, MLS	EDH, MLS	ICH	EDH, depressed skull fracture	SDH,SAH, contusion, absent basal cistern	SDH,EDH, MLS	SDH,EDH	ICH,SDH, SAH, MLS contusion	SDH, MLS	SDH
Craniotomy	no	no	yes	no	yes	no	yes	no	no	no	yes
Craniectomy	no	yes	no	no	no	no	no	yes	no	yes	no
Onset of seizure	day 1	day 2	day 3	day 2	day 1	day 2	day 3	day 2	day 4	day 3	day 1
Recurrence seizure	no	no	yes	no	no	yes	yes	no	yes	yes	yes
Day of recurrence	-	-	1	-	-	1	0	-	0	1	1

ตารางที่ 4.17 ลักษณะของผู้ป่วยที่เกิด early PTS (n=27)

ตัวแปร/ ID	1037	2247	2260	2059	2014	1014	2182	2073
เพศ	ชาย	หญิง	ชาย	ชาย	ชาย	ชาย	ชาย	หญิง
อายุ (ปี)	24	29	42	48	62	65	42	17
ประวัติดื่มแอลกอฮอล์	n/a	ปฏิเสธ	บางครั้ง	ทุกวัน	ปฏิเสธ	ปฏิเสธ	ทุกวัน	ปฏิเสธ
Initial GCS	8	7	15	10	5	15	3	15
Intubation	1	1	0	0	1	0	1	0
Mechanism of injury	MCA	MCA	MCA	MCA	fall	fall	assault	MCA
Head AIS	5	3	4	4	4	3	5	2
ISS	26	9	16	16	16	3	5	2
CT brain	SDH,EDH, SAH, contusion,	contusion, absent basal cistern	SDH,EDH, SAH,MLS,	EDH, contusion	SDH,EDH SAH	SDH, contusion	SDH,EDH contusion	CT negative
Craniotomy	yes	no	no	no	no	no	no	no
Craniectomy	yes	no	no	no	no	no	no	no
Onset of seizure	day1	day1	day2	day1	day1	day1	day1	day3
Recurrence seizure	yes	yes	no	no	yes	no	no	yes
Day of recurrence	2	1	-	-	0	-	-	0

ตารางที่ 4.17 ลักษณะของผู้ป่วยที่เกิด early PTS (n=27)

ตัวแปร/ ID	2038	2178	2191	2030	2189	1038	2141	1071
เพศ	ชาย	ชาย	ชาย	ชาย	หญิง	ชาย	ชาย	ชาย
อายุ (ปี)	18	33	44	41	53	28	23	69
ประวัติดื่มแอลกอฮอล์	ทุกวัน	ปฏิเสธ	ทุกวัน	ปฏิเสธ	ปฏิเสธ	ปฏิเสธ	บางครั้ง	ทุกวัน
Initial GCS	10	7	15	11	15	13	15	11
Intubation	1	1	0	1	0	1	1	1
Mechanism of injury	MCA	MCA	fall	MCA	MCA	MCA	fall	fall
Head AIS	2	5	2	4	2	2	5	5
ISS	4	25	4	20	4	9	25	25
CT brain	contusion	EDH, depressed skull fracture, MLS	CT negative	ICH,SDH, EDH,SAH,	CT negative	SDH,SAH, DAI	SDH,EDH	ICH,SDH,SAH, basal skull fracture, MLS
Craniotomy	no	yes	no	no	no	no	yes	no
Craniectomy	no	no	no	no	no	no	no	yes
Onset of seizure	day1	day1	day1	day1	day2	day1	day1	day4
Recurrence seizure	no	no	no	no	no	no	no	yes
Day of recurrence	-	-	-	-	-	-	-	0

CT: Computed Tomography, EDH: epidural hematoma, ICH: intracranial hemorrhage, MCA: motorcycle accident, MLS: midline shift
n/a: not available SAH: subarachnoid hemorrhage, SDH: subdural hematoma

4.4.2 ลักษณะของผู้ป่วยที่เกิด ADR จากยา phenytoin

จากการศึกษาของผู้วิจัยในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 484 รายนี้ มีผู้ป่วยได้ยาป้องกัน early PTS จำนวน 260 ราย เป็นการใช้ยา phenytoin จำนวน 236 ราย ยา valproate จำนวน 18 ราย และยา levetiracetam จำนวน 6 ราย ผลการติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาพบว่าผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจำนวน 10 ราย ซึ่งอยู่ในกลุ่มที่ใช้ยา phenytoin ทั้งหมด (คิดเป็น ร้อยละ 4.2)

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ผิวหนังที่พบมากที่สุด คือ maculopapular rash มีจำนวน 6 ราย onset of reaction มีค่ามัธยฐานคือ 17 วัน (IQR 10) อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังอื่นๆที่พบ ได้แก่ erythematous rash, urticaria และ Stevens-Johnson (SJS)/TEN พบชนิดละ 1 ราย ผลการประเมินระดับความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นและการใช้ยา phenytoin และระดับความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ มาจากการวิเคราะห์ของผู้เชี่ยวชาญจำนวน 3 ท่าน (ใช้ผลการตัดสินจากความเห็นตรงกันจำนวน 2 ใน 3) โดยใช้เครื่องมือประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์และยาด้วย Naranjo's algorithm และ WHO's algorithm และประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์จาก NCC MERP โดยพบว่ามีผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับการประเมินความรุนแรงในระดับ F (การบาดเจ็บหรืออันตรายชั่วคราว ซึ่งต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาล หรือทำให้ผู้ป่วยต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น) ส่วนที่เหลือนั้นมีความรุนแรงในระดับ E (การบาดเจ็บหรืออันตรายชั่วคราว ซึ่งต้องให้การดูแลรักษา) ดังแสดงในตาราง 4.18 และ 4.19

เมื่อวิเคราะห์เหตุการณ์แต่ละชนิดร่วมกับระยะเวลาการได้รับยาพบว่า แต่ละเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นนั้นมาจากการได้ยานานมากกว่า 7 วัน ผู้ป่วยที่เกิด ADR จำนวน 10 คนนี้ มีคนที่จำเป็นต้องได้ยาต่อเนื่องจากการเกิด early PTS จำนวน 2 ราย

ตารางที่ 4.18 ลักษณะของผู้ป่วยที่เกิด ADR จากยา Phenytoin (n=10)

ตัวแปร/ ID	2001	1147	2045	2289	2203	2048	1026	2036	2262	2284
- ยากันชักที่เป็นสาเหตุ	PHT	PHT	PHT	PHT	PHT	PHT	PHT	PHT	PHT	PHT
- ประวัติแพ้ยา/อาหาร	no	clindamycin	no	no	กุ้ง	no	no	no	no	no
- ชนิดของเหตุการณ์	Urticaria	erythematous rash	SJS/TEN	MP rash	MP rash	unclassified rash	MP rash	MP rash	MP rash	MP rash
- Onset of reaction (วัน)	6	1	14	19	16	10	2	9	18	19
- Naranjo's algorithm	probable	probable	probable	probable	probable	possible	probable	probable	probable	possible
- WHO's algorithm	probable	probable	probable	probable	probable	probable	probable	probable	probable	possible
- NCC MERP	E	E	F	E	E	E	E	E	E	E

MP: maculopapular rash

Naranjo's algorithm: 1) probable = อาจจะใช้ (5-8 คะแนน) 2) possible = น่าจะใช้ (1-4 คะแนน)

NCC MERP: The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention

PHT: phenytoin

WHO's algorithm: 1) probable = น่าจะใช้

SJS/TEN: Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis overlap

ตารางที่ 4.19 ชนิดของ ADR และ onset of reaction ของการเกิดเหตุการณ์

ชนิดของเหตุการณ์	n=10	onset of reaction ค่ามัธยฐาน (วัน)	onset of reaction ต่ำสุด - สูงสุด (วัน)
Maculopapular rash	6	17 (IQR 10)	2 - 19
Urticaria	1	6	6
SJS/TEN	1	14	14
Erythematous rash	1	1	1
Unclassified rash	1	10	10

SJS/TEN: Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis overlap

บทที่ 5

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

5.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผลของการศึกษานี้พบข้อมูลเบื้องต้นของกลุ่มตัวอย่างซึ่งอธิบายได้ดังต่อไปนี้

1) เพศ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้เป็นเพศชาย ร้อยละ 71.3 ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลทางระบาดวิทยาจากศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคของสหรัฐอเมริกา (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) ค.ศ. 2015 พบว่า กลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 59)⁽²⁾

2) สาเหตุการบาดเจ็บ ในการศึกษานี้พบว่า ร้อยละ 71.7 ของการบาดเจ็บที่สมองมีสาเหตุจากอุบัติเหตุบนท้องถนน (road traffic accidents) ซึ่งร้อยละ 86.7 เป็นอุบัติเหตุจากรถจักรยานยนต์ สอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาในประเทศไทย โดย Phuenpathom และคณะ (2000) ที่พบสาเหตุของการบาดเจ็บมาจาก road traffic accidents ร้อยละ 80 ซึ่งร้อยละ 70 มีสาเหตุมาจากรถจักรยานยนต์⁽⁹⁷⁾ และข้อมูลจากสำนักนโยบายแผนและการขนส่งจราจรพบที่ว่าอุบัติเหตุบนท้องถนนนั้นเกิดจากรถจักรยานยนต์มากที่สุด⁽⁹⁸⁾ ทั้งนี้อาจมาจากในประเทศไทยมีการเดินทางส่วนใหญ่ด้วยรถจักรยานยนต์ นอกจากนี้ปัญหาที่พบในขณะที่เกิดอุบัติเหตุ คือ การดื่มสุราร่วมด้วย ข้อมูลในการศึกษานี้พบมีผู้ที่ได้รับการตรวจวัดระดับแอลกอฮอล์ในเลือดจำนวน 158 ราย และมีผู้ที่มีระดับแอลกอฮอล์เกิน 50 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ จำนวน 52 ราย โดยในจำนวนนี้เป็นผู้ที่เกิดอุบัติเหตุจากรถจักรยานยนต์ 41 ราย สาเหตุของการบาดเจ็บที่พบในประเทศไทยสอดคล้องกับการศึกษาในทวีปเอเชีย (ประเทศอินเดีย) ซึ่งมีรายงานว่า road traffic accidents เป็นสาเหตุหลักของการบาดเจ็บที่สมอง (ร้อยละ 65)⁽⁹⁹⁾ ทั้งนี้สาเหตุของการบาดเจ็บแตกต่างจากที่มีรายงานในทวีปอเมริกาและยุโรป ซึ่งพบว่าสาเหตุของการบาดเจ็บที่สมองเกิดจากภาวะพลัดตกหกล้ม (fall) มากที่สุดในสหรัฐอเมริกาพบมีรายงานร้อยละ 35.2⁽¹⁰⁰⁾ และนอร์เวย์พบมีรายงานร้อยละ 51⁽¹⁰¹⁾ ประเทศนิวซีแลนด์พบรายงานร้อยละ 38⁽¹⁰²⁾ สำหรับการศึกษาของผู้วิจัยพบภาวะ fall พบมากเป็นอันดับสอง ร้อยละ 18.6 โดยพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองอายุ 75 ปี ขึ้นไป มีสาเหตุจากภาวะ fall (28 ราย ใน 42 ราย) ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลจาก CDC ค.ศ. 2015 ที่รายงานว่า fall พบมากในวัยเด็ก (0-4 ปี) และวัยสูงอายุ (อายุ 75 ปีขึ้นไป)⁽²⁾

3) โรคประจำตัวและประวัติการรับประทานยาประจำก่อนมาโรงพยาบาล โรคที่พบมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง คือ โรคหัวใจและหลอดเลือด ร้อยละ 18 โดยกลุ่มตัวอย่างมีประวัติได้ยาเป็นประจำร้อยละ 21.3 ในจำนวนนี้มีร้อยละ 3.7 (18 ราย) ที่ได้รับยาต้านปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (warfarin) หรือยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (aspirin) การได้รับยาต้านปัจจัยการแข็งตัวของเลือดหรือยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองเกิดภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะหลังได้รับบาดเจ็บ^(103, 104) ซึ่งในการศึกษานี้พบว่ามี 18 ราย ที่ได้รับยาดังกล่าวมีผู้ที่เกิดภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะถึง 16 ราย

4) ความรุนแรงของการบาดเจ็บ เมื่อประเมินจากประวัติสัญญาณชีพในขณะแรกรับที่ห้องฉุกเฉินพบว่า โดยส่วนใหญ่มาด้วยอาการไม่รุนแรง พิจารณาจากการตอบสนองของรูม่านตา คือ มีปฏิกิริยาต่อแสงปกติ (pupil reaction) ร้อยละ 85.8 ภาวะความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด (oxygen saturation) มีค่าเฉลี่ยร้อยละ 97.2±3.9 และพบภาวะความดันโลหิตต่ำ (SBP < 90 mmHg) เพียงร้อยละ 1

5) ความรุนแรงของการบาดเจ็บ โดยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงในระดับเล็กน้อยเมื่อประเมินจากค่า GCS, head AIS, ISS เกณฑ์ประเมินจาก GCS score พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในระดับรุนแรงน้อย (GCS score 13-15) พบร้อยละ 71.3 ข้อมูลที่ได้สอดคล้องกับข้อมูลในประเทศสหรัฐอเมริกาที่มีรายงานว่า ในแต่ละปีมีผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองในระดับ mild TBI ร้อยละ 80⁽¹⁰⁵⁾ ส่วนเกณฑ์พิจารณาอื่นๆ จาก head AIS พบว่าส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรงน้อย (head AIS < 3) พบร้อยละ 44 และเกณฑ์จาก ISS พบว่ามีกลุ่มผู้ป่วยระดับรุนแรงน้อย (ISS ≤ 15) ร้อยละ 56.6

6) Loss of consciousness (LOC) และ posttraumatic amnesia (PTA) จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า หากผู้ป่วยมีประวัติ LOC นานมากกว่า 24 ชั่วโมง หรือมีประวัติ PTA มากกว่า 24 ชั่วโมง ถือว่ามีความรุนแรงระดับ severe⁽⁵⁸⁾ โดยประวัติ LOC หรือ PTA นี้เป็นเกณฑ์หนึ่งที่ใช้พิจารณาความรุนแรงของผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองจากแนวทางเวชปฏิบัติของ American Academy of Neurology ในค.ศ. 2003⁽³⁵⁾ แต่ในทางปฏิบัติยังมีหน่วยงานจาก Brain Trauma Foundation ที่กำหนดความรุนแรงของผู้ป่วยจาก GCS score โดยผู้ป่วยระดับ severe TBI คือ GCS score 3-8⁽⁹⁾ ซึ่งในประเทศไทยใช้เกณฑ์นี้กำหนดความรุนแรงของผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง ใน การศึกษานี้ผู้วิจัยมีข้อจำกัดเรื่องการสอบถามประวัติจากผู้ป่วยและญาติสำหรับข้อมูลระยะเวลาการเกิดเหตุการณ์ LOC และ PTA ไม่สามารถเก็บระยะเวลาการเกิดเหตุการณ์ทั้งสองชนิดได้ครบถ้วน ทำให้เกิดการสูญหายของข้อมูล ดังนั้น ผลที่ได้จากการศึกษานี้ให้ข้อมูลได้เพียงความถี่ของการเกิดหรือไม่เกิด LOC และ PTA ข้อมูลนี้จึงไม่สามารถนำไปประเมินความรุนแรงของผู้ป่วยได้

7) ผลเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT scan) ผลการทำ CT scan ในกลุ่มตัวอย่างมีพยาธิสภาพทางสมอง ร้อยละ 63.4 โดยความผิดปกติ CT scan สมองที่พบมากที่สุดเป็น SDH มีร้อยละ 30.8 ความผิดปกติจาก CT scan ในผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง จากการศึกษาส่วนใหญ่มักพบเป็น SDH โดยไม่ขึ้นกับช่วงอายุ ดังเช่นการศึกษาจาก Tunthanathip และ Phuenpathom (2017) ซึ่งทำการศึกษาในเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี พบการเกิด SDH มากที่สุด ร้อยละ 15.8⁽⁷⁰⁾ การศึกษาจาก Prathep และคณะ (2017) ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปในกลุ่ม severe TBI พบ SDH ร้อยละ 52.5⁽¹⁰⁶⁾ การศึกษาในประเทศอินเดียศึกษาในกลุ่มช่วงอายุ 1-90 ปี (อายุเฉลี่ย 32.15±16.7 ปี) พบ SDH มากเป็นอันดับสอง ร้อยละ 44⁽⁹⁸⁾ ซึ่งพยาธิสภาพชนิด SDH นี้เป็นพยาธิสภาพที่มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ที่ไม่ดี ผู้ป่วยมีโอกาสตายหรือมีความพิการที่ต้องได้รับการดูแล⁽¹⁰⁷⁾

8) การผ่าตัดสมอง ในการศึกษานี้พบผู้ป่วยที่ต้องได้รับการผ่าตัดสมอง 71 ราย โดยเป็นการผ่าตัดชนิดเปิดกะโหลกศีรษะแล้วปิดกะโหลก (craniotomy) จำนวน 41 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.5 ของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด รองลงมา คือ การผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะแล้วไม่ปิดกะโหลกกลับ (craniectomy) จำนวน 31 ราย (ร้อยละ 6.4) ผลที่ได้สอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ที่พบการผ่าตัด

ชนิดนี้มากที่สุด โดย Tunthanathip และ Phuenpathom (2017) ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างทุกระดับความรุนแรง พบการผ่าตัดชนิด craniotomy ร้อยละ 3⁽⁷⁰⁾

5.2 สัตว์ส่วนและข้อมูลยาการใช้กันชักเพื่อป้องกัน early PTS

5.2.1 สัตว์ส่วนการใช้ยา

ในการศึกษานี้พบว่า มีการใช้ยาเพื่อป้องกัน early PTS ร้อยละ 53.7 จากการศึกษาทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมาพบการใช้ยาป้องกัน early PTS มีรายงานหลากหลายกันไปในแต่ละประเทศอยู่ในช่วงร้อยละ 13-65⁽¹⁸⁻²⁰⁾ โดย Sundararajan และคณะ (2015) ประเทศออสเตรเลีย พบการใช้ยาร้อยละ 13.6 การศึกษาจาก Inglet และคณะ (2016) ประเทศอเมริกา⁽¹⁹⁾ พบการใช้ยาร้อยละ 26.4 การศึกษาจาก Debenham และคณะ (2011) ประเทศแคนาดาพบการใช้ยาร้อยละ 64.8⁽²⁰⁾ ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาของผู้วิจัยใกล้เคียงกับการศึกษาจากประเทศแคนาดา ต่างจากการศึกษาจากประเทศออสเตรเลียและอเมริกาซึ่งพบการใช้ยาน้อย ความแตกต่างในอัตราการใช้ยาในผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองที่พบการใช้ยาป้องกัน early PTS จำนวนน้อย อาจเกิดจาก 1) ความไม่ชัดเจนในหลักฐานเชิงประจักษ์ที่เกี่ยวกับผลของการใช้ยาป้องกันซึ่งแพทย์ผู้รักษาไม่มั่นใจในข้อบ่งชี้และประสิทธิผลการใช้ยาป้องกัน early PTS^(108, 109) การศึกษาล่าสุด ค.ศ. 2018 มีผลสำรวจความคิดเห็นของแพทย์ในสหราชอาณาจักรและไอร์แลนด์พบว่า ร้อยละ 60 ยังไม่มั่นใจในข้อบ่งชี้การใช้ยาเพื่อป้องกันภาวะชัก และคาดหวังว่าในอนาคตต้องการให้มีงานวิจัยในรูปแบบ RCT มาสนับสนุน⁽¹⁰⁸⁾ 2) อาจจะมีปัญหาในการใช้ยา phenytoin เนื่องจาก ยา phenytoin เป็นยาที่มีเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เป็นเส้นตรง (non-linear pharmacokinetic) โดยขนาดยาที่มีผลต่อการรักษามีค่าใกล้เคียงกับขนาดยาที่ทำให้เกิดพิษ (narrow therapeutic index)⁽¹⁴⁾ การใช้ยาจำเป็นต้องมีการตรวจติดตามระดับยาในเลือด แต่พบว่าการตรวจติดตามระดับยาในเลือดอาจไม่สามารถคาดการณ์ระดับยาที่แท้จริง เนื่องจากเป็นการตรวจระดับยาที่อยู่ในรูปแบบการจับกับโปรตีนและยาอิสระ (free drug) ซึ่งผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองมีการเปลี่ยนแปลงทางสรีระของร่างกายส่งผลให้ระดับอัลบูมินต่ำ จึงทำให้ระดับยาที่อยู่ในระดับการรักษาอาจเป็นระดับที่ทำให้เกิดพิษในผู้ป่วยได้^(110, 111)

ชนิดยาที่ได้รับ

ในการศึกษาของผู้วิจัยพบว่า phenytoin เป็นยาที่ถูกเลือกใช้ในการป้องกัน early PTS มากที่สุดถึงร้อยละ 90.7 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา ลำดับต่อมาคือ valproate (ร้อยละ 6.9) และ levetiracetam (ร้อยละ 2.3) โดย phenytoin หรือ valproate พบการใช้มากในทวีปเอเชีย^(24, 57, 84) และประเทศกำลังพัฒนา (lower income) ของทวีปยุโรป ประกอบด้วย บอสเนียและเฮอร์เซโกวีนา ฮังการี ลัตเวีย ลิทัวเนีย โรมาเนีย และเซอร์เบีย⁽¹¹²⁾ ในขณะที่ในทวีปยุโรปและสหรัฐอเมริกา มีแนวโน้มใช้ยา levetiracetam มากขึ้น^(40, 79-81, 83, 108, 112, 113) ถึงแม้ว่าหลักฐานสนับสนุนทางวิชาการของยา levetiracetam ยังไม่ได้รับการยืนยันแน่ชัด เนื่องจากการศึกษาก่อนหน้านี้ขาดการศึกษาที่มีความน่าเชื่อถือสำหรับการเปรียบเทียบประสิทธิผลในการป้องกัน early PTS ของการใช้ยา phenytoin และ levetiracetam ดังนั้น แนวทางเวชปฏิบัติ Brain Trauma Foundation

(2016) จึงยังคงแนะนำยา phenytoin เป็นทางเลือกแรกและระบุว่า levetiracetam ยังมีหลักฐานสนับสนุนไม่เพียงพอในแง่ประสิทธิผลและภาวะความปลอดภัย⁽⁹⁾

แนวโน้มการเลือกใช้ยา levetiracetam มีมากขึ้น ปัจจัยหลักเนื่องมาจากพบปัญหาจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยา phenytoin มากกว่า levetiracetam^(40, 81, 83, 88) ตัวอย่างรายงานเหตุการณ์ที่พบในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง เช่น ความดันโลหิตต่ำจากการบริหารยาฉีด, ผื่นแพ้ยาผิวหนังระดับรุนแรง, ผื่นนูนราบ (maculopapular rash) และ neuropsychological effect เป็นต้น^(80, 89, 90, 114) นอกจากนี้ ผลการสำรวจความเห็นของแพทย์พบว่า ยังมีความกังวลเรื่องผลกระทบจาก negative effects และ long-term cognitive performance จากยา phenytoin โดยหากเลือกใช้ยา levetiracetam ในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองร่วมกับภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะจะมีผลกระทบด้าน cognitive outcome น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา phenytoin⁽¹⁰⁹⁾ แต่อย่างไรก็ตาม การใช้ยา levetiracetam ก็ยังมีข้อจำกัดเรื่องราคา โดยในการศึกษาของผู้วิจัยพบว่า phenytoin ยังเป็นยาทางเลือกแรกที่ใช้ ส่วน valproate พบการใช้จำนวนน้อย 18 ราย

การเริ่มยากันชัก

การเริ่มใช้ยากันชักภายหลังการบาดเจ็บที่สมองพบว่า โดยส่วนใหญ่เริ่มยาภายใน 24 ชั่วโมงหลังการบาดเจ็บ (กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา phenytoin พบร้อยละ 97.8 กลุ่ม valproate พบร้อยละ 88.2) สอดคล้องกับการศึกษาของ Debenham และคณะ (2011) พบว่า ทั้งหมดได้รับยาภายใน 24 ชั่วโมง (มีค่าเฉลี่ย 5 ชั่วโมงนับจากเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล)⁽²⁰⁾ การเริ่มยาควรให้ภายใน 48 ชั่วโมงภายหลังการบาดเจ็บที่สมอง เนื่องจากภาวะชักจะมีโอกาสเกิดได้มากในช่วง 24-48 ชั่วโมงภายหลังบาดเจ็บ^(41, 115) นอกจากนี้ยังพบว่า เป็นช่วงระยะเวลาการเกิด epileptogenic process ซึ่งส่งผลให้เกิด posttraumatic seizure ต่อไปได้ ดังนั้นจึงควรให้ยาป้องกันเร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้ (อย่างช้าไม่ควรเกิน 48 ชั่วโมง)^(116, 117) ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวน 5 รายเท่านั้นที่ได้รับยามากกว่า 48 ชั่วโมง โดยไม่ทราบสาเหตุ แต่ทั้งหมดจำนวน 5 รายนี้ไม่มีผู้ป่วยชักและไม่เสียชีวิต

การบริหารยาแบบ loading dose

ในการศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา phenytoin loading dose ในขนาดเฉลี่ย 16 ± 3.2 mg/kg โดยทั้งหมดได้รับยาในรูปแบบฉีด เมื่อพิจารณาขนาดยา loading dose ที่ได้รับมีความเหมาะสมอยู่ในช่วงของขนาดที่แนะนำ (ขนาดยา loading dose ที่แนะนำสำหรับผู้ใหญ่ คือ 15-20 mg/kg IV infusion นาน 30-60 นาที และอัตราการบริหารยาไม่ควรเกิน 50 mg/min เนื่องจากการบริหารยาเร็วเกินไปอาจทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำ และหัวใจเต้นผิดจังหวะได้^(15, 118, 119) ในการศึกษานี้มีเพียง 1 ราย เท่านั้นที่ได้รับการบริหารยาฉีดเร็วกว่า 50 mg/min คือ ได้ขนาดยา 1000 mg ในเวลา 15 นาที โดยที่ไม่เกิดอาการข้างเคียง ส่วนการศึกษาที่ผ่านมาก็พบว่ามีความถี่ในการให้ยา loading dose สำหรับป้องกัน early PTS ในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองที่แตกต่างกัน เช่น การศึกษาของ Debenham และคณะ (2011) พบมีการให้ phenytoin loading dose ในขนาดเฉลี่ย 17 mg/kg การศึกษาของ Sundararajan และคณะ (2015) พบมีการใช้ phenytoin loading dose ในช่วง 10.4-18.4 mg/kg แต่ทั้งสองการศึกษาไม่มีข้อมูลอัตราเร็วในการบริหารยา^(18, 20)

ระยะเวลาการได้รับยา

ตามแนวทางเวชปฏิบัติแนะนำการใช้ยาเพื่อป้องกันภาวะชักในระยะ 7 วันแรก ภายหลังจากบาดเจ็บ^(4, 9) เนื่องจากมีประสิทธิผลในการป้องกันภาวะชักหลังการบาดเจ็บที่สมอง เฉพาะในช่วง 7 วันแรกเท่านั้น⁽¹⁰⁾

ในการศึกษานี้พบว่า ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาป้องกันภาวะชักหลังการบาดเจ็บที่ สมองมีความหลากหลาย พบผู้ป่วยได้ยาน้อยกว่า 7 วัน ได้ยาครบ 7 วัน หรือได้ยามากกว่า 7 วัน ใน ร้อยละ 23.1, 36.1 และ 40.8 ตามลำดับ โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการได้ยา 7 วัน (IQR 7) เมื่อเทียบกับการในผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองอื่นซึ่งมีรายงานการใช้ยา levetiracetam เพื่อป้องกัน PTS โดยมีค่ามัธยฐาน 9 วัน (IQR 8) และระยะเวลาการใช้ยา phenytoin ค่ามัธยฐาน 14 วัน(IQR 13)⁽⁸¹⁾ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของผู้วิจัย

ระยะเวลาการใช้ยาเพื่อป้องกัน early PTS ที่หลากหลายขึ้นอยู่กับสถานะของผู้ป่วย การได้รับยาน้อยกว่า 7 วัน ซึ่งพบในผู้ป่วย 60 ราย (ร้อยละ 23.1) สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากผู้ป่วย เสียชีวิตก่อนช่วง 7 วันหลังการบาดเจ็บ (14 ราย) เข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลน้อยกว่า 7 วัน เนื่องจากถูกจำหน่ายเพราะอาการทุเลาลง (35 ราย) และเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (2 ราย) สำหรับกลุ่มที่ได้ยานานมากกว่า 7 วัน ในการศึกษานี้พบจำนวน 106 ราย (ร้อยละ 40.8) ซึ่งใน จำนวนนี้มีบางราย มีข้อบ่งชี้ที่ต้องได้ยากันชักนานมากกว่า 7 วัน ได้แก่ early PTS จำนวน 16 ราย เกิด late PTS 6 ราย ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้หนึ่งที่ต้องได้ยากันชักต่อเนื่อง⁽¹²⁰⁾ อีกส่วนหนึ่งเป็นผู้ป่วย ที่ต้องได้รับการผ่าตัดที่สมอง จำนวน 40 ราย ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีอุบัติการณ์ชักซ้ำมีข้อมูลจากการศึกษาว่า จำเป็นต้องได้ยากันชักนาน⁽¹²¹⁾

5.2.2 สัดส่วนการใช้ยาเมื่อพิจารณาจากเกณฑ์ให้ยาป้องกัน early PTS

ในการศึกษานี้ใช้เกณฑ์พิจารณาการให้ยาตามแนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บ ของไทย พ.ศ. 2556⁽⁸⁾ พบผู้ป่วยได้ยาร้อยละ 85 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ดีเป็นไปตามคำแนะนำ เมื่อ วิเคราะห์กลุ่มย่อยในระดับ severe TBI (GCS score 3-8) จำนวน 79 ราย ได้รับยาป้องกัน 68 ราย คิดเป็นร้อยละ 86.1

ในต่างประเทศพบการใช้ยาป้องกันในกลุ่ม severe TBI ที่หลากหลาย^(18, 19) และ แต่ละการศึกษาให้คำนิยามของ severe TBI ที่ต่างกันไป จากการศึกษาของ Sundararajan และ คณะ (2015) ประเทศออสเตรเลีย พบการใช้ยาป้องกัน early PTS ของผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองใน ระดับ severe TBI (มี Marshall CT scoring system grade V-VI) ร้อยละ 15⁽¹⁸⁾ Inglet และคณะ (2016) ประเทศอเมริกาพบการใช้ยาป้องกันในกลุ่ม severe TBI (GCS score 3-8) ร้อยละ 29.2⁽¹⁹⁾ ในขณะที่ Bhullar และคณะ (2014) ประเทศสหรัฐอเมริกาพบการใช้ยาในกลุ่ม severe TBI (GCS score 3-8) ร้อยละ 54⁽¹²⁾

ชนิดยากันชัก

ชนิดของยากันชักที่พบมากที่สุดสำหรับป้องกัน early PTS ในผู้ป่วยที่มีเกณฑ์ได้รับ ยา คือ phenytoin ซึ่งเป็นไปตามคำแนะนำจากแนวทางเวชปฏิบัติ (Brain Trauma Foundation

และ American Academy of Neurology)^(9, 35) ที่แนะนำให้ยา phenytoin เป็นทางเลือกแรก และพบการใช้ยา valproate เป็นลำดับรองลงมา (17 ราย) โดยที่ผู้ป่วยเหล่านี้ไม่มีข้อจำกัดในการใช้ยา phenytoin จะเห็นได้ว่ายังคงมีการเลือกใช้ valproate อยู่ถึงแม้จะยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนการใช้ที่ชัดเจน^(4, 114)

นอกจากนี้ เหตุที่มีการเลือกใช้ยา phenytoin มากกว่า valproate ในการศึกษานี้ ส่วนหนึ่งอาจเป็นผลมาจากการปรับเปลี่ยนคำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางเวชปฏิบัติของ Brain Trauma Foundation ค.ศ.2016 ซึ่งแนะนำยา phenytoin เพียงชนิดเดียวสำหรับป้องกัน early PTS พร้อมระบุว่ายากันชักชนิดอื่นยังมีหลักฐานสนับสนุนจากการศึกษาไม่เพียงพอ⁽⁹⁾

5.3 ผลการศึกษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันและไม่ได้ยาป้องกัน early PTS

5.3.1 ผลลัพธ์กลุ่มที่ได้ยาตามแนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บ พ.ศ. 2556

ลักษณะของข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันและไม่ได้ยา

ในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันภาวะชักมีลักษณะความรุนแรงของการบาดเจ็บที่สมองมากกว่ากลุ่มไม่ได้ยาป้องกันภาวะชัก พบว่ากลุ่มที่ได้ยาเกือบทั้งหมด (ร้อยละ 98.8) มีพยาธิสภาพทางสมอง ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้ยามีพยาธิสภาพทางสมองร้อยละ 88.4 ($p=0.002$) ในขณะที่ค่า GCS แรก พบว่าไม่ต่างกัน กลุ่มที่ได้ยามี GCS score เฉลี่ย 11.7 ± 3.9 คะแนน กลุ่มที่ไม่ได้ยามี GCS เฉลี่ย 12.0 ± 3.8 คะแนน ($p=0.553$) จะเห็นว่าแนวโน้มในการให้ยาป้องกันภาวะชักเป็นการพิจารณาจากพยาธิสภาพทางสมองมากกว่าการพิจารณาความรุนแรงจากระดับ GCS score ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลจากการศึกษาของ Debenham และคณะ (2011) พบว่า positive CT finding เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการตัดสินใจให้ยา phenytoin ในการป้องกันภาวะชักของกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง⁽²⁰⁾

ผลลัพธ์ของประสิทธิผลในการป้องกัน early PTS

กลุ่มที่ได้ยาป้องกันพบภาวะชักร้อยละ 4.9 (12 ราย) ในขณะที่กลุ่มไม่ได้ยาไม่พบภาวะชัก อาจเนื่องมาจากกลุ่มตัวอย่างที่ได้ยามีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะชักมากกว่ากลุ่มไม่ได้ยา โดยมีข้อมูลที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมพบปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะชัก ได้แก่ SDH, EDH, cerebral contusion, depressed skull fracture, ICH, GCS score < 10, immediate seizure, penetrating injury, chronic alcoholism และประวัติการใส่ท่อช่วยหายใจขณะแรกรับ^(1, 4, 43, 55, 57) ในการศึกษาครั้งนี้ กลุ่มได้รับยาพบ SDH ร้อยละ 53.1 กลุ่มไม่ได้รับยาพบร้อยละ 30.2 ($p=0.008$) กลุ่มได้รับยาพบ EDH ร้อยละ 25.5 กลุ่มไม่ได้รับยาพบร้อยละ 9.3 ($p=0.019$) นอกจากนี้พบว่ากลุ่มได้รับยามีผู้ป่วยที่ตีมีแอลกอฮอล์เป็นประจำทุกวันร้อยละ 13.8 กลุ่มไม่ได้รับยาพบร้อยละ 7.5 ($p=0.008$) และกลุ่มได้รับยามีผู้ป่วยใส่ท่อช่วยหายใจขณะแรกรับร้อยละ 46.9 กลุ่มไม่ได้รับยาพบร้อยละ 30.2 ($p=0.047$)

การศึกษานี้ไม่สามารถเปรียบเทียบประสิทธิผลในการป้องกันภาวะ early PTS จากยาได้ เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยามีน้อยมากและไม่พบภาวะชักในกลุ่มดังกล่าว ทั้งนี้ การศึกษาใน ค.ศ. 1983 ของ Young และคณะ มีความขัดแย้งกับการศึกษาของ Temkin และคณะ

ใน ค.ศ. 1990 โดยการศึกษารูปแบบ RCT ของ Young และคณะ (1983) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ RCT พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา phenytoin ป้องกันภาวะชักใน early PTS มีอุบัติการณ์ชักไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา จึงสรุปผลไว้ว่าไม่แนะนำให้ยาป้องกันภาวะชัก และควรใช้ยาเมื่อเกิดภาวะชักแล้ว⁽¹¹⁾ แต่การศึกษาแบบ RCT ของ Temkin และคณะ (1990) พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา phenytoin มีอุบัติการณ์ของภาวะชัคน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (3.6% vs.14.2%; $p < 0.001$)⁽¹⁰⁾

ในเร็วๆ นี้มีการศึกษาใน ค.ศ. 2016 และ ค.ศ. 2018^(13, 122, 123) ที่ศึกษาผลลัพธ์ของการเกิด early PTS ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันและกลุ่มที่ไม่ได้รับยา โดยผลการศึกษาชี้แนะว่า การใช้ยาอาจจะไม่ได้ลดการเกิดภาวะชักในผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวทำในรูปแบบ observational study ซึ่งเป็นข้อจำกัดของรูปแบบการศึกษา ดังนั้นข้อมูลทางด้านประสิทธิผลของยากันชักที่ใช้เพื่อป้องกันการเกิด early PTS อาจเป็นประเด็นที่ต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม

ผลลัพธ์ของความปลอดภัย

ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยในการศึกษานี้เป็นการติดตามการเสียชีวิตภายใน 7 วัน 1 เดือน และที่ 3 เดือนภายหลังบาดเจ็บ ในช่วง 7 วันหลังการบาดเจ็บที่สมองพบว่า กลุ่มที่ได้ยาป้องกันภาวะชักมีผู้เสียชีวิตจำนวน 15 ราย (ร้อยละ 6.2) และเวลา 3 เดือน พบจำนวนการเสียชีวิตทั้งหมด 27 ราย (ร้อยละ 11.2) ในขณะที่ไม่พบผู้เสียชีวิตในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาไม่ว่าที่เวลาใดๆ

ข้อมูลที่ได้มีความสอดคล้องกับการศึกษาของ Inglet และคณะ (2016) ที่พบการเสียชีวิตในกลุ่มได้ยาป้องกันมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา (14.2% vs. 6.2%; $p < 0.001$)⁽¹⁹⁾ แต่การศึกษาจาก Young และ Temkin พบว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันมีแนวโน้มการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ได้ยา ($p > 0.05$)^(10, 11)

ในการศึกษาของผู้วิจัยพบผู้ป่วยเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้ยาป้องกันทั้งหมด คาดว่าอาจเป็นเพราะกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยามีสัดส่วนของผู้ป่วยซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงของการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มไม่ได้ยา ได้แก่ จำนวนโรคประจำตัว โดยมีรายงานว่าผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองที่มีจำนวนโรคประจำตัวตั้งแต่ 1 โรคขึ้นไปพบโอกาสการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีโรคประจำตัว⁽⁶⁵⁾ ผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองที่มี ISS ตั้งแต่ 25 คะแนนขึ้นไปสัมพันธ์กับการเสียชีวิตมากกว่าในกลุ่มที่มีคะแนนน้อยกว่า 25 คะแนน⁽⁶¹⁾ กลุ่มที่มีคะแนน head AIS สูง (5 คะแนน) มีโอกาสเสียชีวิตได้มากกว่า⁽⁶⁸⁾ ในการศึกษาของผู้วิจัยนี้กลุ่มที่ได้ยาป้องกันมีโรคประจำตัวตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไปร้อยละ 14.4 กลุ่มไม่ได้ยาพบร้อยละ 7 ($p = 0.010$) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มได้ยาป้องกันที่มี ISS ตั้งแต่ 25 คะแนน พบร้อยละ 27.9 กลุ่มไม่ได้ยา พบร้อยละ 12.2 ($p = 0.033$) ในกลุ่มที่ได้ยาป้องกันมี head AIS 4-5 คะแนน พบร้อยละ 58.8 กลุ่มไม่ได้ยาพบร้อยละ 36.6 ($p = 0.003$)

5.3.2 ผลลัพธ์กลุ่มที่ได้ยาตามแนวทาง Brain Trauma Foundation (2016)

ผลลัพธ์ของความปลอดภัย

การศึกษาของผู้วิจัยพบว่า ในกลุ่มที่ได้ยาป้องกันการชักมีผู้ป่วยเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มไม่ได้ยา ร้อยละ 12.1 และ 3.4 ตามลำดับ หลังจากปรับอิทธิพลของตัวแปรกวนแล้วพบว่า สำหรับปัจจัยเรื่องการได้ยาป้องกันและไม่ได้ยานั้น ไม่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิต (OR 1.67; 95% CI

(0.41-6.79) ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตในการศึกษานี้ คือ อายุ เพศหญิง GCS score ขณะแรกรับ และ ISS จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมามีปัจจัยบางอย่างที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตที่คล้ายกับการศึกษาของผู้วิจัย คือ อายุที่เพิ่มขึ้น GCS score และ ISS^(61, 64, 124) แต่เพศหญิง เป็นปัจจัยที่พบได้ต่างจากการศึกษาอื่น^(63, 125) ทั้งนี้ผู้วิจัยคาดว่าอาจมีปัจจัยบางอย่างที่ยังไม่ได้นำมาปรับอิทธิพลร่วม และปัจจัยนั้นอาจจะมีผลต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง เช่น การเกิดภาวะแทรกซ้อนในโรงพยาบาล ซึ่งที่ผ่านมามีรายงานการศึกษาว่า หากผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง ภาวะแทรกซ้อน คือ septicemia, pneumonia และ acute respiratory failure มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิต⁽¹²⁵⁾ แต่ทั้งนี้ข้อมูลจากการศึกษาที่ทบทวนมาไม่ได้วิเคราะห์แยกเพศว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อน อาจจะเป็นข้อจำกัดที่ไม่สามารถนำมาสรุปได้ทั้งหมดว่าเพศหญิงที่มีภาวะแทรกซ้อนนั้นจะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากกว่าเพศชาย

การศึกษาที่พิจารณาผลลัพธ์ของการเสียชีวิตระหว่างกลุ่มได้รับยาป้องกัน early PTS และไม่ได้รับยา พบมี 1 การศึกษาที่ให้ผลไปในทางเดียวกันกับผู้วิจัย คือ การศึกษาของ Inglet และคณะ (2016) ในผู้ป่วย 2,111 ราย พบกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกัน (14.2% vs. 6.2%; $p < 0.001$) โดยที่ในการศึกษาระบุว่าในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันมีความรุนแรงการบาดเจ็บมากกว่า⁽¹⁹⁾

5.4 ผลการศึกษาการใช้ยา phenytoin และ valproate

ลักษณะของข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin และ valproate
ลักษณะข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ phenytoin และ valproate ส่วนใหญ่มีความคล้ายคลึงกัน ยกเว้น SDH ในกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin พบร้อยละ 55 กลุ่มที่ได้รับยา valproate พบร้อยละ 23.5 ($p = 0.021$) การพบภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะชนิด SDH มีการศึกษารายงานว่ามีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ที่ไม่ดี คือ ผู้ป่วยมีโอกาสดายหรือมีความพิการที่ต้องได้รับการดูแล⁽¹⁰⁷⁾

ผลลัพธ์ของประสิทธิผลในการป้องกัน early PTS

ในการศึกษานี้ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin มีผู้ป่วยเกิด early PTS ร้อยละ 5 ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา valproate ไม่มีผู้ป่วยชก ทั้งนี้ไม่สามารถเปรียบเทียบประสิทธิผลในการป้องกันของ ยา 2 ชนิดนี้ได้ การศึกษาที่ผ่านมาของ Temkin และคณะ (1999) ในรูปแบบ RCT เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลป้องกัน early PTS ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin และยา valproate พบว่าไม่แตกต่างกัน โดยกลุ่มที่ได้ยา phenytoin พบอุบัติการณ์ชกร้อยละ 1.5 และกลุ่มที่ได้ยา valproate พบอุบัติการณ์ชกร้อยละ 4.5 (relative risk (RR) = 2.9, 95% CI 0.7- 13.3, $P = 0.14$) ในการศึกษาพบผู้ป่วยชกในกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin อาจเป็นเพราะกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin มีผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการชก คือ มีพยาธิสภาพทางสมองชนิด SDH มากกว่ากลุ่มที่ได้ยา valproate

อุบัติการณ์ชกที่พบในกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin ในการศึกษานี้ (ร้อยละ 5) ใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา ซึ่งพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา phenytoin เพื่อป้องกัน early PTS เกิดอุบัติการณ์ชกในช่วงร้อยละ 1.1-4.0^(10-12, 80, 84, 113) และจากการทบทวนวรรณกรรมในกลุ่มผู้ป่วย

บาดเจ็บที่สมองที่ไม่ได้รับยาป้องกันพบอุบัติการณ์ในช่วงร้อยละ 1.9-10^(44, 55, 126-129) ซึ่งเมื่อลองพิจารณาเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin แล้วพบว่าอุบัติการณ์ที่พบมีค่าใกล้เคียงกัน ที่ผ่านมามีเพียงการศึกษาเดียวจาก Temkin และคณะ (1990) ที่ยืนยันประสิทธิผลของการใช้ยา phenytoin ป้องกัน early PTS⁽¹⁰⁾ ในอนาคตยังคงต้องการข้อมูลเพื่อยืนยันประสิทธิผลจากการใช้ยา phenytoin อย่างแท้จริง

ผลลัพธ์ของความปลอดภัย

1) การเสียชีวิต

จากการศึกษานี้ประเมินการเสียชีวิตในระยะ 7 วัน 1 เดือน และ 3 เดือนภายหลังการบาดเจ็บ พบว่า ผู้ป่วยเสียชีวิตมากที่สุดในช่วง 7 วันแรกภายหลังบาดเจ็บ จำนวน 15 ราย (ร้อยละ 6.8) จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมามีการศึกษาของ Temkin และคณะ (1999) ซึ่งติดตามผลลัพธ์การเสียชีวิตจากการใช้ยา phenytoin เปรียบเทียบกับ valproate พบว่าเมื่อติดตามนาน 2 ปี ในกลุ่มที่ได้ยา valproate มีแนวโน้มการเสียชีวิตที่สูงกว่า (RR 2.0, 95% CI 0.9-4.1, p=0.07)⁽¹⁰⁾

ในการศึกษานี้พบการเสียชีวิตมากที่สุดในช่วง 7 วันหลังการบาดเจ็บ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาต่างๆ ที่ผ่านมา พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองพบการเสียชีวิตมากที่สุดในช่วง 7-14 วันหลังการบาดเจ็บ^(10, 61) ทั้งนี้ในกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ผู้เสียชีวิตมักจะมีการบาดเจ็บจากอวัยวะอื่นร่วมด้วย โดยมีการเก็บข้อมูลจากการตายในทุกสาเหตุ (all-cause mortality) ดังนั้นไม่สามารถสรุปได้ว่าเป็นการเสียชีวิตที่มีสาเหตุมาจากยา สำหรับกลุ่ม valproate ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิต แต่ไม่สามารถบอกความแตกต่างของทั้งสองกลุ่มได้ เนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา valproate มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อยเกินไป

2) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ผลจากการศึกษานี้พบ ADR จำนวน 10 ราย อยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin 220 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.5 ผลที่ได้ใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา โดยในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองที่ได้ยาป้องกัน early PTS พบรายงานการเกิด ADR จากยา phenytoin ในช่วงร้อยละ 2-12^(10, 80, 89)

5.5 รายงานลักษณะของผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองที่เกิดภาวะ early PTS และ ADR

5.5.1 ลักษณะของผู้ป่วยที่เกิด early PTS

เมื่อพิจารณาลักษณะข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างที่มีภาวะชักจำนวน 27 ราย พบว่า ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ความรุนแรงประเมินจาก GCS score พบในทุกระดับความรุนแรง (GCS score 3-15) โดยมีผู้ป่วยระดับ mild TBI จำนวน 11 ราย เท่ากับกลุ่ม severe TBI ผู้ป่วยที่ชักเกือบทุกรายมีพยาธิสภาพที่สมอง แสดงให้เห็นว่าพยาธิสภาพที่สมองอาจจะเป็นปัจจัยสำคัญต่อการเกิด early PTS มากกว่า GCS score โดยเห็นได้จากผลการศึกษาของ Wiedemayer และคณะ (2002) ซึ่งพบว่า SDH เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด early PTS (odds ratio (OR) = 3.34, 95% CI 2.11-5.29, p<0.001) แต่ความรุนแรงที่ประเมินจาก GCS score (GCS 3-8 vs. GCS > 8) ไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด early PTS (OR = 1.75, 95% CI 0.87-3.51, p=0.117)⁽⁵⁵⁾

Onset of seizure พบว่า ในจำนวนผู้ป่วยที่ชักทั้งหมด 27 ราย มีผู้ป่วยชักภายในวันที่ 1 หลังบาดเจ็บที่สมอง (ภายใน 24 ชั่วโมงหลังบาดเจ็บ; immediate seizures) มากที่สุดจำนวน 15 ราย (ร้อยละ 55.6) สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า มีการชักในระยะ immediate seizure มากที่สุด พบร้อยละ 50-80^(53, 55, 130, 131) ผู้ป่วยที่ชักในวันที่ 2 หลังได้รับบาดเจ็บ มีจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 22.2) ในการศึกษาพบการชักในช่วง 1-2 วันแรก (ใน 48 ชั่วโมง) มากที่สุด คาดว่าสาเหตุหนึ่งอาจจะมีปัจจัยเรื่องภาวะชักจากการถอนสุรา (alcohol withdrawal seizure) ภาวะนี้สัมพันธ์กับการชักจากกลไกทางระบบประสาท โดยปกติเมื่อดื่มแอลกอฮอล์มีผลทำให้ threshold ต่อการชักสูงขึ้น โดยกลไกเกิดขึ้นเนื่องจากแอลกอฮอล์มาจับกับ GABA receptor ส่งผลให้ chloride ion (Cl⁻) ไหลเข้าสู่เซลล์มากขึ้น ในขณะที่เดียวกันแอลกอฮอล์สามารถจับกับ glutamate receptor และปิดกั้นไม่ให้ calcium ion (Ca²⁺) ไหลเข้าสู่เซลล์ (อยู่ในสภาวะยับยั้งประสาทมากกว่ากระตุ้นประสาท) และเมื่อหยุดดื่มอย่างกะทันหันจะทำให้ threshold การชักลดลง (อยู่ในสภาวะกระตุ้นประสาทมากกว่ายับยั้งประสาท) ส่งผลให้เกิดการชักได้ อาการชักจากภาวะถอนสุรามักเกิดขึ้นได้ภายใน 6-48 ชั่วโมงหลังจากหยุดดื่มแอลกอฮอล์⁽¹³²⁾ แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาของผู้วิจัยไม่ได้วางแผนเก็บข้อมูลระดับแอลกอฮอล์ในเลือด ซึ่งหากได้ข้อมูลนี้จะมายืนยันได้ว่า ผู้ป่วยที่ชักภายใน 48 ชั่วโมงนั้นมีความสัมพันธ์กับการดื่มแอลกอฮอล์หรือไม่ โดยจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์ที่มากกว่า 200 กรัมต่อวันมีความเสี่ยงต่อภาวะชักมากกว่าผู้ที่ไม่ดื่ม (OR =19.5, 95% CI 6.1- 62.0)⁽¹³²⁾

5.5.2 ลักษณะของผู้ป่วยที่เกิด cutaneous ADR จากยา phenytoin

ผลการศึกษานี้พบ cutaneous ADR จำนวน 10 ราย หากคิดจากผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin ทั้งหมด 236 ราย พบการเกิด ADR จากยา phenytoin ร้อยละ 4.2 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด คือ maculopapular rash พบจำนวน 6 ราย ซึ่ง onset of reaction มีค่าเฉลี่ย 14.2±6.9 วัน ค่ามัธยฐานคือ 17 วัน (IQR 7) ซึ่ง phenytoin มีรายงานว่าเป็นสาเหตุของการเกิด maculopapular rash ได้⁽¹³³⁾ สำหรับข้อมูลการศึกษา ADR จากการใช้ยา phenytoin ในข้อบ่งชี้ป้องกัน early PTS สำหรับกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองในประเทศไทยยังไม่มีรายงาน ส่วนในการศึกษาจากต่างประเทศ Halteir และคณะ (1999) พบว่า การใช้ยา phenytoin ป้องกันภาวะป้องกัน early PTS ส่งผลให้เกิด maculopapular rash ร้อยละ 2.4 โดยมี onset of reaction อยู่ในช่วง 7-14 วัน⁽⁸⁹⁾

ข้อมูล onset of reaction ของการเกิดผื่นชนิด maculopapular rash มีรายงานที่หลากหลายสามารถพบได้ในช่วงระยะเวลา ตั้งแต่ 7-14 วัน⁽¹³⁴⁾ และระยะเวลา 14 วัน ถึง 2 เดือนหลังจากได้รับยา⁽¹³⁵⁾ และสามารถเกิดขึ้นได้เร็วเพียง 1-2 วันหลังจากได้ยา ในกรณีนี้จะพบในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาชนิดนั้นมาก่อน⁽¹³⁴⁾ จากผลการศึกษานี้ในจำนวนผู้ป่วยที่เกิด maculopapular rash 6 ราย ส่วนใหญ่ onset of reaction ของการเกิดผื่นมีความสอดคล้องตามทฤษฎี แต่มีผู้ป่วย 1 รายที่มี onset of reaction 2 วัน ในผู้ป่วยรายนี้ไม่มีประวัติได้รับยา phenytoin มาก่อน ปฏิเสธแพ้ยาหรืออาหารใดๆ มีการกระจายของผื่นเริ่มที่บริเวณลำตัวและหน้าอกก่อน หลังจากนั้นกระจายไปที่ต้นแขน

ทั้ง 2 ข้าง ถึงแม้ onset เกิดขึ้นเร็ว แต่ลักษณะการเกิดผื่นของผู้ป่วยในรายนี้เข้าได้กับ maculopapular rash โดยผื่นจะเริ่มบริเวณลำตัวก่อนและกระจายไปบริเวณแขน ขา และลำคอ⁽¹³⁴⁾ และผื่นของผู้ป่วยหายไปเมื่อหยุดยา phenytoin หากวิเคราะห์จากกลไกการเกิด maculopapular rash ก็มีความเป็นไปได้ โดยผื่นชนิดนี้เป็นลักษณะการแพ้ยาที่ยังไม่สามารถอธิบายกลไกได้ชัดเจน แต่มีรายงานระบุข้อมูลว่า กลไกน่าจะเกี่ยวข้องกับ ADR ชนิด immunologic Type IV (delay type, cell-mediated)^(134, 136) ซึ่งเกิดจากยาไปกระตุ้น T-lymphocyte ให้กลายเป็น sensitized T-lymphocyte ในปริมาณหนึ่งและเมื่อได้รับยาในครั้งต่อไป ยาจะจับกับ major histocompatibility complex (MHC) แล้วถูกส่งต่อให้ sensitized T-lymphocyte ทำให้มีการหลั่ง cytokines และสารที่ทำให้เกิดการอักเสบ^(136, 137) และสามารถพบระยะเวลาเกิดเหตุการณ์ใน type นี้ ได้ในช่วง 2-7 วันหลังได้รับยา⁽¹³⁶⁾

ส่วนเหตุการณ์อื่นๆที่พบในการศึกษานี้ คือ urticaria, SJS/TEN, erythematous rash และ unclassified rash จำนวนเหตุการณ์ละ 1 ราย โดยเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นทั้งหมดพบรายงานในประเทศไทยว่ายา phenytoin เป็นสาเหตุของการเกิดได้⁽¹³³⁾

ความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาการได้ยากันชักและ ADR ที่เกิดขึ้น พบว่า ในจำนวนผู้ป่วยที่เกิด cutaneous reaction จำนวน 10 รายนั้น มีผู้ป่วย 7 ราย ที่ได้ยากันชักในระยะเวลา นานมากกว่า 7 วัน โดยในจำนวน 7 รายนี้ มีข้อบ่งชี้ที่ต้องได้ยานานเนื่องจากเกิดภาวะชักเพียง 2 ราย ส่วนผู้ป่วยจำนวน 5 รายนั้น (ร้อยละ 71.4) ไม่ทราบสาเหตุที่ได้ยานานมากกว่า 7 วัน

5.6 สรุปผลการวิจัย (Conclusions)

ในการศึกษานี้พบการใช้ยาป้องกัน early PTS ในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองร้อยละ 53.7 เมื่อพิจารณาจากเกณฑ์การให้ยาตามแนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บของประเทศไทย พ.ศ. 2556 พบการใช้ยาร้อยละ 85 และพิจารณาจากเกณฑ์การให้ยาตามแนวทาง Brain Trauma Foundation ค.ศ.2016 พบการใช้ยาร้อยละ 71.9

ชนิดของยากันชักที่นิยมใช้เป็นทางเลือกแรกสำหรับป้องกัน early PTS คือ phenytoin ใช้มากถึงร้อยละ 90.7 รองลงมาคือ valproate ส่วนยา levetiracetam พบการใช้ น้อยมาก ระยะเวลาเริ่มยากันชักอยู่เกณฑ์ที่เหมาะสม มีการให้ภายใน 24 ชั่วโมงหลังการบาดเจ็บ ร้อยละ 97.7

ผลลัพธ์ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา phenytoin และ valproate ในด้านประสิทธิผล ป้องกัน early PTS พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา phenytoin เกิด early PTS ร้อยละ 5 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา valproate ไม่พบผู้ป่วยชัก ด้านความปลอดภัย หากพิจารณาผลลัพธ์การเสียชีวิตในระยะ 7 วันหลังการบาดเจ็บ กลุ่มที่ได้รับยา phenytoin พบมีผู้เสียชีวิตร้อยละ 6.8 และเมื่อสิ้นสุดการติดตาม ระยะ 3 เดือน พบผู้ป่วยเสียชีวิตร้อยละ 11.9 ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา valproate ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิต เมื่อพิจารณาผลลัพธ์ของอาการไม่พึงประสงค์ พบผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยา phenytoin จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 4.5) โดยของอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ไม่รุนแรง ได้แก่ maculopapular rash, urticaria, erythematous rash และ unclassified rash (ไม่สามารถ

ประเมินแยกชนิดของผื่นได้ เนื่องจากเป็นการรายงานของผู้ป่วยเมื่อติดตามผ่านทางโทรศัพท์) แต่มีผู้ป่วย 1 รายเกิด SJS/TEN ซึ่งเป็นการแพ้ยาชนิดรุนแรง ในขณะที่ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับยา valproate

ผลลัพธ์ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกัน early PTS และไม่ได้รับยาป้องกัน (พิจารณาตามแนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บของประเทศไทย พ.ศ. 2556 พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาป้องกันเกิด early PTS ร้อยละ 4.9 ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันไม่เกิดภาวะชัก ผลลัพธ์การเสียชีวิตเมื่อติดตามสิ้นสุดในระยะเวลา 3 เดือน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันเสียชีวิตร้อยละ 11.2 กลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกันไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิต

5.7 การนำไปใช้ (Implication)

การให้ยาป้องกัน early PTS ในระยะเวลานานมากกว่า 7 วัน โดยไม่มีข้อบ่งชี้ มีโอกาสพบอาการไม่พึงประสงค์จากยามากกว่าประโยชน์ที่จะได้รับ ดังนั้น แต่ละโรงพยาบาลควรให้ความสำคัญต่อการกำหนดนโยบายการให้ยาอย่างสมเหตุสมผลในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยอาจจะพิจารณาในขั้นตอนดังต่อไปนี้

- 1) กำหนดหน้าที่รับผิดชอบแก่เภสัชกรดูแลการให้ยากันชักในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง
- 2) เภสัชกรผู้รับผิดชอบประสานงานกับแพทย์ผู้ดูแลกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง เพื่อประสานงานในการจัดทำแนวทาง (protocol) สำหรับดูแลผู้ป่วย โดยเนื้อหาควรครอบคลุมระยะเวลาในการให้ยาป้องกัน early PTS (ให้ยาเพียง 7 วัน) หากผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้การให้ยาป้องกัน early PTS ที่นานมากกว่า 7 วัน ให้เภสัชกรเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยาอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะการเกิดผื่นผิดปกติชนิดรุนแรง เช่น SJS, TEN และ anticonvulsant hypersensitivity syndrome
- 3) เภสัชกรติดตามการให้ยากันชักในผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองแบบเชิงรุก ทำ checklist ควบคุมผิดปกติจากผลทางห้องปฏิบัติการ อาการทางคลินิก ที่มีความสอดคล้องกันเหตุการณ์ cutaneous reaction ที่รุนแรง หากพบความผิดปกติให้ประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์และยาอย่างเร่งด่วนและปรึกษากับแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยเพื่อหาแนวทางร่วมกันในการดูแลผู้ป่วยต่อไป
- 4) ในกรณีที่ผู้ป่วยต้องได้รับยากันชักกลับบ้านไป ควรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยหรือญาติที่ดูแลผู้ป่วยในเรื่องการสังเกตอาการผิดปกติจากการให้ยาอย่างเคร่งครัด หากเป็นไปได้อาจพิจารณาทำระบบติดตามผู้ป่วยทางโทรศัพท์
- 5) ทำข้อมูลสรุปรายงานปัญหาจากการให้ยาของผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง เพื่อนำไปพัฒนาแนวทางการดูแลผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองในปีต่อไป

5.8 จุดเด่นและข้อจำกัดของการศึกษา (Strengths and limitations)

จุดเด่นของการศึกษามีดังนี้

1. การศึกษานี้เป็นรูปแบบ prospective cohort study ซึ่งทำให้การเก็บข้อมูลได้ข้อมูลที่ถูกต้อง เช่น การให้ยา การติดตามผลลัพธ์ในเรื่องการเกิด early PTS และ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ครบถ้วนดีกว่าการเก็บข้อมูลแบบ retrospective study

2. ข้อมูลที่ได้สะท้อนถึงข้อมูลทางระบาดวิทยาในภาพรวมของลักษณะกลุ่มตัวอย่างของผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองในกลุ่มประชากรในภาคใต้ โดยข้อมูลผู้ป่วยได้มาจากโรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลที่เป็นโรงเรียนแพทย์ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลศูนย์อุบัติเหตุระดับ 1 (Level 1 trauma center)

ข้อจำกัดของการศึกษามีดังนี้

1. ข้อมูลจากการศึกษาไม่สามารถตอบโจทย์เรื่องประสิทธิภาพในการป้องกัน early PTS ระหว่างการใช้ยา phenytoin และ valproate ได้ เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างน้อย หากต้องการเปรียบเทียบประสิทธิภาพ อาจพิจารณาทำการศึกษาในรูปแบบ retrospective study หรือศึกษาในระยะเวลาที่นานขึ้นเพื่อจะได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่มากพอ

2. การเปรียบเทียบอุบัติการณ์ชักระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาป้องกันและไม่ได้รับยา โดยผลลัพธ์ที่ได้ในการศึกษานี้ไม่สามารถบอกความแตกต่างได้อย่างชัดเจนว่ากลุ่มที่ได้รับยาป้องกันภาวะชักเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ให้ผลลัพธ์ของการเกิด early PTS ต่างกันหรือไม่ เนื่องจาก 1) กลุ่มตัวอย่างไม่เพียงพอต่อการตอบคำถามวิจัยเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพ หากคำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อต้องการเปรียบเทียบประสิทธิภาพโดยพิจารณาจากจำนวน (ร้อยละ) ของการเกิด early PTS จากสูตรการคำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อเปรียบเทียบสัดส่วนระหว่างประชากร 2 กลุ่ม โดยใช้ข้อมูลการเกิด early PTS จากการศึกษา Inglet และคณะ (2016) พบว่า ต้องการกลุ่ม ตัวอย่างทั้งหมด 2,800 ราย (เป็นกลุ่มที่ได้ยา 1,400 ราย และกลุ่มที่ไม่ได้ยา 1,400 ราย) ในการศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัยมีข้อจำกัดในระยะเวลาเก็บข้อมูลจึงทำได้เพียงแค่ศึกษาการเกิด early PTS โดยไม่ได้เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างสองกลุ่ม 2) ผลจากการศึกษาของผู้วิจัยมีตัวแปรที่เป็นปัจจัยกวนสำหรับการเกิด early PTS ในขั้นวางแผนก่อนดำเนินการวิจัย ผู้วิจัยเลือกวิธีกำจัดปัจจัยกวนด้วย logistic regression แต่เมื่อสิ้นสุดการศึกษาและดูผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นแล้ว ในกลุ่มไม่ได้ยามีผลลัพธ์การเสียชีวิตเป็นศูนย์ทำให้ไม่สามารถกำจัดปัจจัยกวนจากการใช้ logistic regression model ได้

3. การประเมินผลลัพธ์หลัก (early PTS) เป็นการประเมินอาการแสดง (clinical seizures) ทั้งหมด ทำให้ผู้วิจัยสูญเสียกลุ่มตัวอย่าง (underestimate) ที่อาจจะมีอาการชักแบบไม่แสดงอาการให้เห็น (subclinical seizures) โดยเฉพาะกลุ่ม severe TBI ที่หมดสติ ซึ่งเป็นข้อจำกัดในการศึกษาของรูปแบบ observational study เพราะเป็นการดูผลลัพธ์จากสิ่งที่เกิดขึ้นในทางปฏิบัติโดยไม่มีการแทรกแซงใดๆ ดังนั้น จึงไม่สามารถตรวจวัดภาวะชักจากคลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG) ในผู้ป่วยทุกรายได้ ซึ่งตลอดระยะเวลาในการดำเนินการศึกษาพบว่า มีการตรวจวัดภาวะชักด้วย EEG จำนวน 4 ราย เพื่อยืนยันภาวะชักภายหลังจากที่เกิด clinical seizures แล้ว (adjunct in diagnosis) แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่ผ่านมาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันยังมีการวัดผลจาก clinical

seizure เป็นหลัก ถึงแม้ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วย EEG และพบคลื่นชัก (epilepticform activity) ก็ไม่ได้เป็นปัจจัยที่ทำนายผลลัพธ์ทางการรักษาของภาวะทุพพลภาพ หรือโอกาสเกิดภาวะชักในครั้งต่อไป⁽⁵¹⁾

4. การเก็บข้อมูล ADR ในบางอาการที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท เช่น dizziness, sedation, slurred speech, diplopia ไม่สามารถประเมินได้ว่าเป็น ADR จากยาหรือเป็นอาการของผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง จึงอาจทำให้ ADR ที่พบต่ำกว่าความเป็นจริง

5.9 ข้อเสนอแนะ

การศึกษาของผู้วิจัยพบผลลัพธ์ว่า ในกลุ่มที่ได้ยาป้องกันมีอุบัติการณ์ชักและการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มไม่ได้ยาป้องกัน ผู้วิจัยคิดว่า ในอนาคตยังคงต้องการข้อมูลมาสนับสนุนสมมติฐานในประเด็นกลุ่มไม่ได้ยาป้องกันมีผลลัพธ์ไม่แตกต่างไปจากกลุ่มที่ได้ยาป้องกัน โดยผู้วิจัยพบปัญหาในกรณีถ้าเป็นงานวิจัยนี้ คือ 1) จำนวนขนาดตัวอย่างไม่เพียงพอเพื่อตอบคำถามงานวิจัย 2) มีข้อจำกัดไม่สามารถทดสอบสมมติฐานในรูปแบบ RCT ได้ จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมา ผู้วิจัยพบว่า โดยส่วนใหญ่มีการศึกษาในรูปแบบ observational study ทั้งหมด ซึ่งผลลัพธ์ที่ได้ยังขาดความน่าเชื่อถือ เนื่องจากยังไม่ได้มีการควบคุมอิทธิพลของปัจจัยกวนโดยเฉพาะเรื่อง confounding by indication ดังนั้น หากต้องการตอบคำถามจากงานวิจัยนี้ อาจพิจารณาทำการวิจัยในรูปแบบ retrospective study และกำจัดปัจจัยกวนด้วย วิธีการ propensity score matching ร่วมกับใช้ logistic regression

เอกสารอ้างอิง

1. Frey LC. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 10:11-7.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Report to congress traumatic brain Injury in the United States: Epidemiology and rehabilitation. United State: National Center for Injury Prevention and Control; 2015.
3. สำนักโรคไม่ติดต่อกรมควบคุมโรคกระทรวงสาธารณสุข. รายงานการศึกษาของผู้ป่วยบาดเจ็บที่ศีรษะในผู้บาดเจ็บและเสียชีวิตจากอุบัติเหตุจราจรยานยนต์และผู้ป่วยในปีพ.ศ. 2552-2554 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: สำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ (สทส.) สำนักงานประกันสังคม (สปส.) และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.); [เข้าถึง เมื่อ 9 ธันวาคม 2558]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.thaincd.com/good-stories-view.php?id=8255>.
4. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007;24 (suppl 1):S1-S95.
5. Benardo LS. Prevention of epilepsy after head trauma: Do we need new drugs or a new approach? *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 10:27-33.
6. Liu KC, Bhardwaj A. Use of prophylactic anticonvulsants in neurologic critical care: a critical appraisal. *Neurocrit Care*. 2007;7(2):175-84.
7. Zimmermann LL, Diaz-Arrastia R, Vespa PM. Seizures and the role of anticonvulsants after traumatic brain injury. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;27(4): 499-508.
8. สถาบันประสาทวิทยา. แนวทางเวชปฏิบัติกรณีสมองบาดเจ็บ (Clinical Practice Guidelines for Traumatic Brain Injury). กรุงเทพฯ: กรมการแพทย์กระทรวงสาธารณสุข; 2556.
9. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2016.
10. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med*. 1990;323(8):497-502.

11. Young B, Rapp RP, Norton JA, Haack D, Tibbs PA, JR B. Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent early posttraumatic seizures. *J Neurosurg.* 1983(58):231-5.
12. Bhullar IS, Johnson D, Paul JP, Kerwin AJ, Tepas JJ, 3rd, Frykberg ER. More harm than good: antiseizure prophylaxis after traumatic brain injury does not decrease seizure rates but may inhibit functional recovery. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(1):54-60.
13. Khor D, Wu J, Hong Q, Benjamin E, Xiao S, Inaba K, et al. Early seizure prophylaxis in traumatic brain injuries revisited: a prospective observational study. *World J Surg.* 2018;42(6):1727-32.
14. Porter RJ, Rogawski MA. Antiseizure drugs. In: Katzung BG, editor. *Basic & Clinical Pharmacology*, 14th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
15. Olson KR, Anderson IB, Benowitz NL, Blanc PD, Clark RF, Kearney TE, et al. *Specific poisons and drugs: diagnosis and treatment. Poisoning & Drug Overdose*, 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
16. Turnbull D, Singatullina N, Reilly C. A systematic appraisal of neurosurgical seizure prophylaxis: guidance for critical care management. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2015.
17. Tassaneeyakul W, Prabmeechai N, Sukasem C, Kongpan T, Konyoung P, Chumworathayi P, et al. Associations between HLA class I and cytochrome P450 2C9 genetic polymorphisms and phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics.* 2016;26(5):225-34
18. Sundararajan K, Milne D, Edwards S, Chapman MJ, Shakib S. Anti-seizure prophylaxis in critically ill patients with traumatic brain injury in an intensive care unit. *Anaesth Intensive Care.* 2015;43(5):646-51.
19. Inglet S, Baldwin M, Quinones AH, Majercik S, Collingridge DS, MacDonald J. Seizure prophylaxis in patients with traumatic brain injury: a single-center study. *Cureus.* 2016;8(8):e753.
20. Debenham S, Sabit B, Saluja RS, Lamoureux J, Bajsarowicz P, Maleki M, et al. A critical look at phenytoin use for early post-traumatic seizure prophylaxis. *Can J Neurol Sci.* 2011;38(6):896-901.
21. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาประจำปี 2557. กรุงเทพฯ: กองแผนงานและวิชาการสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2558.

22. MIMs Thailand. Sodium valproate Bangkok 2015 [cited 2016 Feb 1]. Available from:<http://www.mims.com/Thailand/drug/search?q=sodium%20valproate>.
23. Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD, Wilensky AJ, Holmes MD, Cohen W, et al. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. *J Neurosurg*. 1999;91(4):593-600.
24. Ma CY, Xue YJ, Li M, Zhang Y, GZ L. Sodium valproate for prevention of early posttraumatic seizures. *Chin J Traumatol*. 2010;13(5):293-6.
25. สิริระ บุญยะรัตนเวช. หลักการรักษาดูแลผู้ป่วยที่ศีรษะ. กรุงเทพฯ: ศูนย์ตีพิมพ์พิเศษ; 2526.
26. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*. 2008;7(8):728-41.
27. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth* 2007;99(1):4-9.
28. Ropper A. Concussion and other traumatic brain injuries. 2015. In: Harrison's Principles of Internal Medicine [Internet]. New York: McGraw-Hill. Available from:<http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79756215>.
29. Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007;369(9558):306-18.
30. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Subarachnoid hemorrhage. *Harrison's manual of medicine*, 19th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016.
31. Manno EM. Update on intracerebral hemorrhage. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2012;18(3):598-610.
32. Watanabe TK, Marino MH. Traumatic Brain Injury. In: Maitin IB, Cruz E, editors. *Current diagnosis & treatment: physical medicine & rehabilitation*. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
33. Atzema C, Mower WR, Hoffman JR, Holmes JF, Killian AJ, Wolfson AB. Prevalence and prognosis of traumatic intraventricular hemorrhage in patients with blunt head trauma. *J Trauma*. 2006;60(5):1010-7
34. Teasdale G, B J. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2:81-4.
35. Chang BS, Lowenstein DH. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003;60(1):10-6.

36. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, Ronne-Engstrom E, Hovda DA, Bergsneider M, et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg.* 1999;91(5):750-60.
37. Lucke-Wold BP, Nguyen L, Turner RC, Logsdon AF, Chen YW, Smith KE, et al. Traumatic brain injury and epilepsy: underlying mechanisms leading to seizure. *Seizure.* 2015;33:13-23.
38. Annegers JF, Grabow JD, Groover RV, Laws ER, Jr., Elveback LR, Kurland LT. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology.* 1980;30:683-9.
39. Agrawal A, Timothy J, Pandit L, Manju M. Posttraumatic epilepsy: an overview. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108(5):433-9.
40. Szaflarski JP, Sangha KS, Lindsell CJ, Shutter LA. Prospective, randomized, single-blinded comparative trial of intravenous levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis. *Neurocrit care.* 2010;12(2):165-72.
41. Khan AA, Banerjee A. The role of prophylactic anticonvulsants in moderate to severe head injury. *INTJEM.* 2010;3(3):187-91.
42. Practice parameter: antiepileptic drug treatment of posttraumatic seizures. Brain Injury Special Interest Group of the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79(5):594-7.
43. Temkin NR. Risk factors for posttraumatic seizures in adults. *Epilepsia (Series 4).* 2003;44:18.
44. Wang H, Xin T, Sun X, Wang S, Guo H, Holton-Burke C, et al. Post-traumatic seizures--a prospective, multicenter, large case study after head injury in China. *Epilepsy Res.* 2013;107(3):272-8.
45. Pagni CA, Zenga F. Posttraumatic epilepsy with special emphasis on prophylaxis and prevention. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;93:27-34.
46. Englander J, Cifu DX, Diaz-Arrastia R. Information/education page. Seizures and traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(6):1223-4.
47. Vespa PM, Miller C, McArthur D, Eliseo M, Etchepare M, Hirt D, et al. Nonconvulsive electrographic seizures after traumatic brain injury result in a delayed, prolonged increase in intracranial pressure and metabolic crisis. *Crit Care Med.* 2007;35(12):2830-6.
48. Steinbaugh LA, Lindsell CJ, Shutter LA, Szaflarski JP. Initial EEG predicts outcomes in a trial of levetiracetam vs. fosphenytoin for seizure prevention. *Epilepsy Behav.* 2012;23(3):280-4.

49. สถาบันประสาทวิทยา. แนวทางเวชปฏิบัติโรคลมชักสำหรับแพทย์ (Clinical practice guidelines for epilepsy). กรุงเทพฯ: สถาบันประสาทวิทยา; 2559. หน้า 90
50. Ronne-Engstrom E, Winkler T. Continuous EEG monitoring in patients with traumatic brain injury reveals a high incidence of epileptiform activity. *Acta Neurol Scand.* 2006;114(1):47-53.
51. Rao VR, Parko KL. Clinical approach to posttraumatic epilepsy. *Semin Neurol.* 2015;35(1):57-63.
52. Gupta PK, Sayed N, Ding K, Agostini MA, Van Ness PC, Yablon S, et al. Subtypes of post-traumatic epilepsy: clinical, electrophysiological, and imaging features. *J Neurotrauma.* 2014;31(16):1439-43.
53. Lee ST, Lui TN. Early seizures after mild closed head injury. *J Neurosurg.* 1992;76(3):435-9.
54. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Chapter 16. Epilepsy and other seizure disorders. *Adams and Victor's principles of neurology, 10th ed.* New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2014.
55. Wiedemayer H, Triesch K, Schafer H, Stolke D. Early seizures following non-penetrating traumatic brain injury in adults: risk factors and clinical significance. *Brain Injury.* 2002;16(4):323-30.
56. Asikainen I, Kaste M, Sarna S. Early and late posttraumatic seizures in traumatic brain injury rehabilitation patients: brain injury factors causing late seizures and influence of seizures on long-term outcome. *Epilepsia.* 1999;40(5):584-9.
57. Chan KH, Tharakan J, Pal HK, Khan N, Tan YC. Risk factors and phenytoin prophylaxis for early posttraumatic seizures among patients with traumatic brain injury. *MJMS.* 2010;17(4):36-43.
58. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med.* 1998;338(1):20-4.
59. Englander J, Bushnik T, Duong TT, Cifu DX, Zafonte R, Wright J, et al. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: A prospective, multicenter investigation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84(3):365-73.
60. Shavelle RM, Strauss D, Whyte J, Day SM, Yu YL. Long-term causes of death after traumatic brain injury. *Am J Phys Med Rehabil.* 2001;80(7):510-6.
61. Tohme S, Delhumeau C, Zuercher M, Haller G, Walder B. Prehospital risk factors of mortality and impaired consciousness after severe traumatic brain injury: an epidemiological study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2014;22:1.

62. Schirmer-Mikalsen K, Vik A, Gisvold SE, Skandsen T, Hynne H, Klepstad P. Severe head injury: control of physiological variables, organ failure and complications in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(9):1194-201.
63. Haring RS, Narang K, Canner JK, Asemota AO, George BP, Selvarajah S, et al. Traumatic brain injury in the elderly: morbidity and mortality trends and risk factors. *J Surg Res*. 2015;195(1):1-9.
64. Tokutomi T, Miyagi T, Ogawa T, Ono J, Kawamata T, Sakamoto T, et al. Age-associated increases in poor outcomes after traumatic brain injury: a report from the Japan Neurotrauma Data Bank. *J Neurotrauma*. 2008;25(12):1407-14.
65. Colantonio A, Escobar MD, Chipman M, McLellan B, Austin PC, Mirabella G, et al. Predictors of postacute mortality following traumatic brain injury in a seriously injured population. *J Trauma*. 2008;64(4):876-82.
66. Ratanalert S, Chompikul J, Hirunpat S, Pheunpathom N. Prognosis of severe head injury: an experience in Thailand. *Br J Neurosurg*. 2002;16(5):487-93.
67. Hukkelhoven CW, Steyerberg EW, Rampen AJ, Farace E, Habbema JD, Marshall LF, et al. Patient age and outcome following severe traumatic brain injury: an analysis of 5600 patients. *J Neurosurg*. 2003;99(4):666-73.
68. Utomo WK, Gabbe BJ, Simpson PM, Cameron PA. Predictors of in-hospital mortality and 6-month functional outcomes in older adults after moderate to severe traumatic brain injury. *Injury*. 2009;40(9):973-7.
69. Mosenthal AC, Lavery RF, Addis M, Kaul S, Ross S, Marburger R, et al. Isolated traumatic brain injury: age is an independent predictor of mortality and early outcome. *J Trauma*. 2002;52(5):907-11.
70. Tunthanathip T, Phuenpathom N. Impact of road traffic injury to pediatric traumatic brain injury in Southern Thailand. *J Neurosci Rural Pract*. 2017;8(4):601-8.
71. Denninghoff KR, Griffin MJ, Bartolucci AA, Lobello SG, Fine PR. Emergent endotracheal intubation and mortality in traumatic brain injury. *West J Emerg Med*. 2008;9(4):184-9.
72. Ratcliff G, Colantonio A, Escobar M, Chase S, Vernich L. Long-term survival following traumatic brain injury. *Disabil Rehabil*. 2005;27(6):305-14.
73. Rujimethapass S. Factors affecting surgical outcome of traumatic brain injury patients. *Journal of preventive medicine association of Thailand*. 2015;5(3).

74. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD, Choi SC, Young HF, Eisenberg HM, et al. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* 1991;75(15):S59-S66.
75. Ross AM, Pitts LH, Kobayashi S. Prognosticators of outcome after major head injury in the elderly. *J Neurosci Nurs*.1992;24(2):88-93.
76. R Bullock RC, G Clifton, J Ghajr, DW Marion, RK Narayan. Guidelines for the management of severe head injury. *J Neurotrauma*. 1996;13(11).
77. Kelley Rojas M, Kara Birrer. Seizure prophylaxis in patients with traumatic brain injury (TBI) Orlando Surgical Critical Care Evidence-Based Medicine Guidelines Committee; 2017 [updated 2017 July 26; cited 2017 Aug 18]. Available from: <http://www.surgicalcriticalcare.net/guidelines.php>.
78. Young KD, Okada PJ, Sokolove PE, Palchak MJ, Panacek EA, Baren JM, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of phenytoin for the prevention of early posttraumatic seizures in children with moderate to severe blunt head injury. *Ann Emerg Med*. 2004;43(4):435-46.
79. Jones KE, Puccio AM, Harshman KJ, Falcione B, Benedict N, Jankowitz BT, et al. Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis in severe traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*. 2008;25(4):E3.
80. Inaba K, Menaker J, Branco BC, Gooch J, Okoye OT, Herrold J, et al. A prospective multicenter comparison of levetiracetam versus phenytoin for early posttraumatic seizure prophylaxis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(3):766-71.
81. Caballero GC, Hughes DW, Maxwell PR, Green K, Gamboa CD, Barthol CA. Retrospective analysis of levetiracetam compared to phenytoin for seizure prophylaxis in adults with traumatic brain injury. *Hosp Pharm*. 2013;48(9):757-61.
82. Kruer RM, Harris LH, Goodwin H, Kornbluth J, Thomas KP, Slater LA, et al. Changing trends in the use of seizure prophylaxis after traumatic brain injury: a shift from phenytoin to levetiracetam. *J Crit Care*. 2013;28(5):883 e9-13.
83. Gabriel WM, Rowe AS. Long-term comparison of GOS-E scores in patients treated with phenytoin or levetiracetam for posttraumatic seizure prophylaxis after traumatic brain injury. *Ann Pharmacother*. 2014;48(11):1440-4
84. Javed G, Waqas M, Qadeer M, Bari E, Murtaza G. Use of levetiracetam in prophylaxis of early post-traumatic seizures. *Turk Neurosurg*. 2016;26(5):732-5.

85. Zafar SN, Khan AA, Ghauri AA, Shamim MS. Phenytoin versus levetiracetam for seizure prophylaxis after brain injury - a meta analysis. *BMC Neurol.*2012; 12:30.
86. Meshkini A, Ghojzadeh M, Golbahar-Haghighi A, Zarea-Gavvani V, Lotfi-Sadigh S. Comparison of levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis in patients with traumatic brain injury: a meta-analysis. *JARCM.* 2015;3(2):118-25.
87. Thompson K. Pharmacological treatments for preventing epilepsy following traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015.
88. Khan NR, VanLandingham MA, Fierst TM, Hymel C, Hoes K, Evans LT, et al. Should levetiracetam or phenytoin be used for posttraumatic seizure prophylaxis? a systematic review of the literature and meta-analysis. *Neurosurg.* 2016;79(6):775-82.
89. Haltiner AM, Newell DW, Temkin NR, Dikmen SS, Winn HR. Side effects and mortality associated with use of phenytoin for early posttraumatic seizure prophylaxis. *J Neurosurg.* 1999;91(4):588-92.
90. Dikmen SS, Temkin NR, Miller B, Machamer J, Winn HR. Neurobehavioral effects of phenytoin prophylaxis of posttraumatic seizures. *JAMA.* 1991;265(10):1271-7.
91. Dikmen SS, Machamer JE, Winn HR, Anderson GD, Temkin NR. Neuropsychological effects of valproate in traumatic brain injury : A randomized trial. *Neurology.* 2000;54(4):895-902.
92. กระทรวงสาธารณสุข. กรมควบคุมโรค. สำนักระบาดวิทยา. คู่มือการใช้แบบบันทึกข้อมูลเฝ้าระวังการบาดเจ็บระดับจังหวัด. พิมพ์ครั้งที่ 3. นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; 2550.
93. Traub B Ga. The cellular basis of EEG activity. In: Ebersole JS PT, editor. *Current practice of clinical electroencephalography.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
94. World Health Organization. Department of Essential Drugs and Medicines Policy (EDM). *Safety of medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions.* Geneva: World Health Organization; 2002
95. Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, Steyerberg EW. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurg.* 2005;57(6): 1173-82.
96. Mata-Mbemba D, Mugikura S, Nakagawa A, Murata T, Ishii K, Li L, et al. Early CT findings to predict early death in patients with traumatic brain injury: Marshall

- and Rotterdam CT scoring systems compared in the major academic tertiary care hospital in northeastern Japan. *Acad Radiol.* 2014;21(5):605-11.
97. Phuenpathom N, Tiensuwan M, Ratanaalert S, Saeheng S, Sripairojkul B. The changing pattern of head injury in Thailand. *J Clin Neurosci.* 2000;7(3):223-5.
 98. สำนักงานนโยบายและแผนการขนส่งและจราจร. รายงานการวิเคราะห์สถานการณ์อุบัติเหตุทางถนน กรุงเทพฯ: สำนักงานนโยบายและแผนการขนส่งและจราจร; 2558 [เข้าถึงเมื่อ 25 กันยายน 2561].เข้าถึงได้จาก: <http://www.otp.go.th>
 99. Kamal VK, Agrawal D, Pandey RM. Epidemiology, clinical characteristics and outcomes of traumatic brain injury: Evidences from integrated level 1 trauma center in India. *J Neurosci Rural Pract.* 2016;7(4):515-25.
 100. Centers for Disease Control and Prevention. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations and deaths 2002–2006. United State: National Center for Injury Prevention and Control; 2010.
 101. Andelic N, Sigurdardottir S, Brunborg C, Roe C. Incidence of hospital-treated traumatic brain injury in the Oslo population. *Neuroepidemiology.* 2008;30(2):120-8.
 102. Feigin VL, Theadom A, Barker-Collo S, Starkey NJ, McPherson K, Kahan M, et al. Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study. *Lancet Neurol.* 2013;12(1):53-64.
 103. Moustafa F, Roubin J, Pereira B, Barres A, Saint-Denis J, Perrier C, et al. Predictive factors of intracranial bleeding in head trauma patients receiving antiplatelet therapy admitted to an emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2018;26(1):50.
 104. Collins CE, Witkowski ER, Flahive JM, Anderson FA, Jr., Santry HP. Effect of preinjury warfarin use on outcomes after head trauma in Medicare beneficiaries. *Am J Surg.* 2014;208(4):544-9.e1.
 105. Ruff RM, Iverson GL, Barth JT, Bush SS, Broshek DK. Recommendations for diagnosing a mild traumatic brain injury: a National Academy of Neuropsychology education paper. *Arch Clin Neuropsychol.* 2009;24(1):3-10.
 106. Prathep S, Sriplung H, Phuenpathom N, Zunt J, Hirunpat S, Vavilala MS. Characteristics and outcomes of thai patients hospitalized with severe traumatic brain injury between 2009 and 2011. *J Med Assoc Thai.* 2017;100(8):843-9.

107. Lee JJ, Segar DJ, Morrison JF, Mangham WM, Lee S, Asaad WF. Subdural hematoma as a major determinant of short-term outcomes in traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2018;128(1):236-49.
108. Mee H, Koliaş AG, Chari A, Ercole A, Lecky F, Turner C, et al. Pharmacological management of post-traumatic seizures in adults: current practice patterns in the UK and the Republic of Ireland. *Acta neurochirurgica*. 2018.
109. Szaflarski JP. Is there equipoise between phenytoin and levetiracetam for seizure prevention in traumatic brain injury? *Epilepsy Curr*. 2015;15(2):94-7.
110. Frend V, Chetty M. Dosing and therapeutic monitoring of phenytoin in young adults after neurotrauma: are current practices relevant? *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(6):362-9.
111. Loh GW, Mabasa VH, Ensom MH. Therapeutic drug monitoring in the neurocritical care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(2):128-35.
112. Huijben JA, Volovici V, Cnossen MC, Haitsma IK, Stocchetti N, Maas AIR, et al. Variation in general supportive and preventive intensive care management of traumatic brain injury: a survey in 66 neurotrauma centers participating in the Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI) study. *Crit Care*. 2018;22(1):90.
113. Kruer RM, Harris LH, Goodwin H, Kornbluth J, Thomas KP, Slater LA, et al. Changing trends in the use of seizure prophylaxis after traumatic brain injury: A shift from phenytoin to levetiracetam. *J Crit Care*. 2013;28:883.e9-.e13.
114. Torbic H, Forni AA, Anger KE, Degrado JR, Greenwood BC. Use of antiepileptics for seizure prophylaxis after traumatic brain injury. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(9):759-66.
115. Grisar T, Bottin P, de Borchgrave d'Altena V, Brichart C, Delcourt C, Dubru JM, et al. Prophylaxis of the epilepsies: should anti-epileptic drugs be used for preventing seizures after acute brain injury? *Acta Neurol Belg*. 2005;105(1):5-13.
116. Iudice A, Murri L. Pharmacological prophylaxis of post-traumatic epilepsy. *Drugs*. 2000;59(5):1091-9 9p.
117. Teasell R, Bayona N, Lippert C, Villamere J, Hellings C. Posttraumatic seizure disorder following acquired brain injury. *Brain Injury*. 2007;21(2):201-14.
118. Phenytoin [Internet]. Wolters Kluwer Health. 2016 [cited 2016 June 4]. Available from: <http://www.uptodate.com>
119. Hochadel M. *Mosby's Drug Reference for Health Professionals*. 4th ed. Missouri: Elsevier; 2014.

120. Temkin NR. Preventing and treating posttraumatic seizures: the human experience. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 2:10-3.
121. North JB, Penhall RK, Hanieh A, Frewin DB, Taylor WB. Phenytoin and postoperative epilepsy. A double-blind study. *J Neurosurg*. 1983;58(5):672-7.
122. Hazama A, Ziechmann R, Arul M, Krishnamurthy S, Galgano M, Chin LS. The effect of keppra prophylaxis on the incidence of early onset, posttraumatic brain injury seizures. *Cureus*. 2018;10(5):e2674.
123. Zangbar B, Khalil M, Gruessner A, Joseph B, Friese R, Kulvatunyou N, et al. Levetiracetam prophylaxis for posttraumatic brain injury seizures is ineffective: a propensity score analysis. *World J Surg*. 2016.
124. Mitra B, Cameron PA, Gabbe BJ, Rosenfeld JV, Kavar B. Management and hospital outcome of the severely head injured elderly patient. *ANZ J Surg*. 2008;78(7):588-92.
125. Ho CH, Liang FW, Wang JJ, Chio CC, Kuo JR. Impact of grouping complications on mortality in traumatic brain injury: a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190683.
126. Ritter AC, Wagner AK, Fabio A, Pugh MJ, Walker WC, Szaflarski JP, et al. Incidence and risk factors of posttraumatic seizures following traumatic brain injury: A Traumatic Brain Injury Model Systems Study. *Epilepsia*. 2016;57(12):1968-77.
127. Majidi S, Makke Y, Ewida A, Sianati B, Qureshi AI, Koubeissi MZ. Prevalence and risk factors for early seizure in patients with traumatic brain injury: analysis from national trauma data bank. *Neurocrit Care*. 2017;27(1):90-5.
128. Thapa A, Chandra SP, Sinha S, Sreenivas V, Sharma BS, Tripathi M. Post-traumatic seizures-a prospective study from a tertiary level trauma center in a developing country. *Seizure*. 2010;19(4):211-6.
129. Najafi MR, Tabesh H, Hosseini H, Akbari M, Najafi MA. Early and late posttraumatic seizures following traumatic brain injury: a five-year follow-up survival study. *Adv Biomed Res*. 2015;4:82.
130. Pagni CA. Posttraumatic epilepsy: incidence and prophylaxis. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1990;50:38-47.
131. Yablon SA. Posttraumatic seizures. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993;74(9):983-1001.
132. Hillbom M, Pieninkeroinen I, Leone M. Seizures in alcohol-dependent patients: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2003;17(14):1013-30.

133. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาประจำปี 2559. กรุงเทพฯ: กองแผนงานและวิชาการสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา 2559.
134. Baldo B.A. PNH. Classification and descriptions of allergic reactions to drugs. New York: Springer; 2013.
135. Ghannam M, Mansour S, Nabulsi A, Abdoh Q. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome after phenytoin administration in an adolescent patient: a case report and review of literature. Clin Mol Allergy. 2017;15:14.
136. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. Am Fam Physician. 2003;68(9):1781-90.
137. โปยม วงศ์ภูวรักษ์. ความหมาย ประเภท และกลไกการเกิด ADR. ใน : ธิดา นิงสานนท์ และ จันทิมา โยธาพิทักษ์, บรรณาธิการ. ตรงประเด็นเรื่อง Adverse drug reaction. กรุงเทพฯ: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); 2549. หน้า 2-19.

ภาคผนวก ก

การจำแนกประเภทอาการชัก

การจำแนกประเภทอาการชัก

ปัจจุบันมีการแบ่งประเภทอาการชักตามเกณฑ์ของ The International League Against Epilepsy (ILAE) ปี 2017 การแบ่งประเภทเริ่มจากการพิจารณาว่าผู้ป่วยมีอาการชักอยู่ในระยะ focal onset หรือ generalized onset seizures⁽¹⁾

Focal onset เป็นอาการชักที่พบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองที่เริ่มจากจุดใดจุดหนึ่งของสมองด้านใดด้านหนึ่งเท่านั้น ลักษณะอาการชักจะขึ้นอยู่กับบริเวณของสมองที่มีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าสมอง หาก focal seizures มีการเปลี่ยนแปลงรูปแบบไปที่สมองทั้งสองด้านให้กำหนดเป็น focal to bilateral tonic-clonic อาการชักในระยะนี้ต้องประเมินผู้ป่วยด้วยว่าขณะชักรู้สึกตัวดีอยู่ (awareness) หรือสามารถจำเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นได้หรือไม่ หากขณะชักผู้ป่วยไม่รู้สึกรู้ตัวให้ประเมินเป็น impaired awareness^(1, 2)

Generalized onset เป็นอาการชักที่เกิดจากความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองอาจเกิดขึ้นจากจุดใดจุดหนึ่งในสมองและแพร่กระจายอย่างรวดเร็วไปยังสมองทั้ง 2 ด้าน ผู้ป่วยที่มีภาวะชักแบบนี้มักไม่รู้สึกรู้ตัว⁽²⁾

หากไม่สามารถจำแนกประเภทอาการชักได้ว่าเป็น focal หรือ generalized ให้ระบุว่าเป็น unknown onset⁽¹⁾

ตารางแสดงการจำแนกประเภทของอาการชัก

	Focal	Generalized	Unknown onset
consciousness	aware/impaired	-	-
motor	automatism	tonic-clonic	tonic-clonic
	atonic	clonic	epileptic spasms
	clonic	tonic	
	epileptic spasms	myoclonic	
	hyperkinetic	myoclonic-tonic	
	myoclonic	myoclonic-atonic	
	tonic	atonic	
			epileptic spasms
non-motor	autonomic	absence	
	behavior arrest	typical	
	cognitive	atypical	
	emotional	myoclonic	
	sensory	eyelid myoclonia	

ภาคผนวก ข

ข้อมูลยากันชัก

ข้อมูลยากันชัก

การทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมา พบว่ายากันชักที่มีการศึกษาในข้อบ่งชี้ป้องกัน Early PTS คือ phenytoin, valproate, levetiracetam, carbamazepine และ phenobarbital โดยมีรายละเอียดของข้อมูลยาต่างๆ ดังนี้

1. Phenytoin (PHT)

ข้อมูลทางเภสัชวิทยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยามีดังต่อไปนี้

กลไกการออกฤทธิ์

ยับยั้ง voltage-dependent sodium channels โดยยาจะจับกับช่องของโซเดียมที่อยู่ในสถานะไม่ถูกกระตุ้นจึงช่วยชะลอการเกิด depolarization ลดการเกิดภาวะชักได้⁽³⁾ ทั้งนี้กลไกการออกฤทธิ์ของ phenytoin มีความเกี่ยวข้องกับการยับยั้ง Ca^{2+} เข้าเซลล์ และลดการหลั่งสารสื่อประสาท glutamate เพิ่มการหลั่ง GABA ได้อีกด้วย แต่ในขนาดการรักษาจะมีส่วนสำคัญต่อการยับยั้งช่องโซเดียมไอออน⁽⁴⁾

ขนาดยา

สำหรับผู้ใหญ่ loading dose 15-20 mg/kg IV infusion นาน 30-60 นาที ตามด้วย maintenance dose 100 mg IV/PO ทุก 8 ชั่วโมง (หรือ 4-6 mg/kg/day)^(5, 6)

ข้อควรระวังในการบริหารยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ:⁽⁵⁻⁷⁾

1) ห้ามผสม phenytoin ในสารน้ำที่มี dextrose เป็นส่วนประกอบ เพราะจะทำให้ยาตกตะกอน

2) อัตราการบริหารยาไม่ควรเกิน 50 mg/min เนื่องจากในตำรับยาฉีดมีส่วนผสมของ propylene glycol ซึ่งทำให้เกิดผลข้างเคียง เช่น ความดันโลหิตต่ำ (hypotension) และหัวใจเต้นผิดจังหวะ (เช่น heart block, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation) ทั้งนี้ควรติดตามความดันโลหิตและการทำงานของหัวใจในขณะผู้ป่วยได้รับการบริหารยาฉีด หากพบความผิดปกติให้ลดอัตราเร็วในการบริหารยาหรือหยุดการให้ยา

3) ระวังการเกิดยารั่วออกนอกหลอดเลือด (extravasation) เพราะจะทำให้เนื้อเยื่อบริเวณที่มีการรั่วของยาถูกทำลาย (tissue necrosis) เพราะยาฉีดมีคุณสมบัติเป็นด่าง (pH > 10.0)

ข้อควรระวังในการบริหารยาผ่านทางเดินอาหาร:

1) ขนาดยาสำหรับให้ผ่านทางเดินอาหารสูงสุดต่อครั้งไม่เกิน 400 mg เช่น หากต้องการให้ phenytoin loading dose 1000 mg ควรแบ่งให้ครั้งแรก 400 mg ตามด้วย 300 mg และ 300 mg ห่าง กันทุก 6 ชั่วโมง เนื่องจากข้อจำกัดในการดูดซึมยาจากทางเดินอาหาร

2) หากต้องบริหารยาผ่านทางสายยางให้อาหาร ให้งดอาหารทางสายยางก่อนและหลังให้ยา 2 ชั่วโมง

คุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์

เป็น narrow therapeutic index (ระดับยาต่ำสุดที่ทำให้เกิดพิษมีค่าใกล้เคียงกับ

ระดับยาต่ำสุดที่มีผลต่อการรักษา) ยารับประทานในรูปแบบที่ออกฤทธิ์ได้ทันที (immediate release) ระดับยาสูงสุดในเลือดจะอยู่ในช่วง 1.5-3 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา และรูปแบบที่ออกฤทธิ์เนิ่น (extended release) มีระดับยาสูงสุดในเลือดอยู่ในช่วง 4-12 ชั่วโมง คุณสมบัติด้านการกระจายตัวของยา โดยส่วนใหญ่จับกับโปรตีนในเลือดได้สูง โดยประมาณร้อยละ 90 ในกรณีผู้ป่วยมีระดับของ albumin ในเลือดต่ำมีโอกาสเกิดอาการเป็นพิษจากยาได้ง่าย^(4, 8)

ในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บบริเวณศีรษะ (neurotrauma) จะมีการเปลี่ยนแปลงทางสรีระวิทยาซึ่งส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยา phenytoin ทั้งนี้มีหลายการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองมักจะมีระดับยาในเลือดที่ต่ำกว่าช่วงการรักษา สาเหตุมาจากกระบวนการเมแทบอลิซึมในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเพิ่มขึ้น จึงเป็นไปได้ว่าในช่วงต้นของการรักษา (4 วันแรกของการได้รับยา) จะพบระดับยาในเลือดต่ำกว่าช่วงการรักษา นอกจากนี้ผลจากการเปลี่ยนแปลง blood brain barrier ของผู้ป่วยอาจทำให้ระดับยาในน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid) สูงมากกว่าในเลือด และการได้รับยาทางสายยางให้อาหาร (nasogastric feeding) มีข้อมูลว่าสามารถลดปริมาณการดูดซึม (bioavailability) ของยา PHT ได้ ดังนั้นในกรณีที่สงสัยว่าผู้ป่วยจะมีระดับยาในเลือดต่ำกว่าช่วงการรักษา เช่น เกิดภาวะช็อก ควรทำการติดตามระดับยา PHT ในเลือดร่วมกับระดับ albumin

หลังจากได้รับยาแล้วระดับยาจะเข้าสู่สภาวะคงที่ (steady state) ได้ในระยะเวลาโดยประมาณ 5-7 วัน การกำจัดของยาขึ้นอยู่กับการทำงานของเอนไซม์ที่มีภาวะอิ่มตัวซึ่งมีเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เป็นเส้นตรง (nonlinear kinetics) เมื่อเพิ่มขนาดยาไปเพียงเล็กน้อยก็ส่งผลให้ความเข้มข้นของระดับยาในเลือดสูงเกินค่าปกติได้ และต้องใช้เวลาานหลายวันกว่าระดับยาจะกลับมาอยู่ในช่วงของการรักษาขึ้นกับค่าครึ่งชีวิตของแต่ละบุคคล

การติดตามระดับยาในเลือด

PHT เป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (10 – 20 mcg/mL) และผู้ป่วยอาจเกิดอาการพิษจากยา PHT ได้หากมีระดับยาในเลือดเกินกว่า 25 mcg/mL เนื่องจากกลุ่มผู้ป่วย severe TBI โดยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยวิกฤตที่มีพยาธิสรีระวิทยาเปลี่ยนแปลงส่งผลต่อระดับยา PHT ที่ไม่คงที่ จึงมีโอกาที่จะทำให้ระดับยา PHT ในเลือดเปลี่ยนแปลงได้ง่าย เช่น ภาวะ hypoalbuminemia ส่งผลให้ระดับยาในเลือดสูง แต่บางครั้งเกิดภาวะ hypermetabolism ก็ทำให้ระดับยาในเลือดลดลงได้⁽⁹⁾ ถึงแม้จะมีคำแนะนำของการรักษาระดับยาให้อยู่ในช่วงเป้าหมาย (10-20 mcg/mL) แต่ยังไม่มีความชัดเจนจากการศึกษาชัดเจนว่าเป็นช่วงที่เหมาะสมสำหรับป้องกันการเกิด PTS ได้หรือไม่⁽¹⁰⁾

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา⁽⁵⁻⁷⁾

- Drug-induced hypersensitivity syndrome (ไข้ ผื่น ต่อม้ำเหลืองโต)
- ผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง เช่น drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), Steven-Jonson syndrome, และ Toxic epidermal necrolysis (TEN) หากพบผื่นผิดปกติให้รีบหยุดยาทันที

- อาการแสดงกรณีมีระดับยา phenytoin ในเลือดในขนาดสูง เช่น ataxia, nystagmus, confusion เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตามอาการแสดงเหล่านี้จะสังเกตและแยกได้ยาก

แนวทางการวินิจฉัยสามารถพิจารณาจากอาการแสดงของผู้ป่วยที่เปลี่ยนแปลงไป

หรือการเปลี่ยนแปลงทางด้าน mental status (สภาวะทางจิตใจ) ทั้งนี้ควรตรวจวัดระดับยาในเลือดร่วมด้วย

- ระดับยาในเลือดมากกว่า 20 mcg/mL อาการที่พบได้บ่อยคือ nystagmus
- ระดับยาในเลือดมากกว่า 30 mcg/mL อาการที่พบได้บ่อย คือ ataxia, slurred speech และ tremor
- ระดับยาในเลือดมากกว่า 40 mcg/mL อาการที่พบได้บ่อย คือ lethargy, confusion และ stupor

อันตรกิริยาระหว่าง phenytoin กับยาอื่น

- phenytoin สามารถเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2C9 จึงอาจส่งผลกระทบต่อ การแปรสภาพของยาอื่นได้ ดังนั้นควรมีการตรวจสอบและติดตามเพื่อปรับแผนการรักษาให้เหมาะสม^(6, 11)
- ตัวอย่างยาที่อาจมีผลเพิ่มระดับ phenytoin ในเลือด เช่น amiodarone, isoniazid, valproate, fluconazole, ketoconazole เป็นต้น
- ตัวอย่างยาที่อาจมีผลลดระดับ phenytoin ในเลือด เช่น carbamazepine, rifampicin เป็นต้น

2. Valproate (VPA)

ข้อมูลทางเภสัชวิทยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยามีดังต่อไปนี้

กลไกการออกฤทธิ์

กลไกการออกฤทธิ์ค่อนข้างหลากหลาย ยับยั้งการเปิด voltage-gated sodium และ t-type calcium channels นอกจากนี้ยังเพิ่มการส่งผ่านสารสื่อประสาท GABA รวมไปถึงยับยั้งเอนไซม์ GABA transaminase ในขนาดความเข้มข้นสูงมีผลเพิ่มระดับของ GABA ในสมองสามารถยับยั้งการชักได้⁽⁴⁾

ขนาดยา

สำหรับผู้ใหญ่ loading dose 20 mg/kg IV infusion นาน 60 นาที ตามด้วย maintenance dose 15 mg/kg/วัน IV แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง อาจปรับเพิ่มตามการตอบสนองของผู้ป่วย ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 60 mg/kg/วัน⁽⁶⁾

ข้อควรระวังในการบริหารยา

1) เจือจางยาด้วย normal saline หรือ 5% dextrose in water 100 mL ก่อนบริหารยาทางหลอดเลือดดำ

2) ไม่ควรนำยาเม็ดมาบดเพื่อให้ทางสายยางให้อาหาร เนื่องจากยาเป็นรูปแบบ enteric-coated ซึ่งฟิล์มเคลือบยาเม็ดจะทำหน้าที่ป้องกันไม่ให้ยาละลายและแตกตัวในกระเพาะอาหาร หากบดและผสมน้ำฟิล์มเคลือบยาจะทำให้ยาหนืดและติดโกร่ง ทำให้ผู้ป่วยอาจได้รับยาไม่ครบตามขนาดที่สั่งใช้ ดังนั้นในกรณีที่บริหารยาผ่านทางสายยางให้อาหารควรเลือกใช้ยาในรูปแบบยาน้ำรับประทานแทน⁽⁶⁾

คุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์

ยาดูดซึมได้ดี มีค่า bioavailability มากกว่าร้อยละ 80 เมื่อยาเข้าสู่กระแสเลือดจะจับกับโปรตีนได้สูงร้อยละ 90 ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 9-18 ชั่วโมง ยามีคุณสมบัติเป็น enzyme inhibitor ยับยั้งการทำงานของ CYP2C9 หากให้ยาร่วมกับ PHT จะทำให้ระดับยา PHT สูงขึ้นได้ ต้องติดตามการใช้ยาอย่างใกล้ชิด^(4, 12)

การติดตามระดับยาในเลือด

ระดับยาควรอยู่ในช่วงของการรักษาในช่วง 50-100 mcg/mL⁽⁴⁾

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

อาการข้างเคียงแบบเฉียบพลันที่ขึ้นกับความเข้มข้นของยาในเลือด: ไม่สบายท้อง, sedation, unsteadiness, tremor, thrombocytopenia⁽¹³⁾

Idiosyncratic: acute hepatic failure, acute pancreatitis, alopecia

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย: dizziness (5.2%-7.1%), headache (2.7% - 4.3%) somnolence (1.7%-10.7%)

อันตรกิริยาระหว่าง valproate กับยาอื่น

- valproate สามารถเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP2C9 จึงอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของยาอื่นได้ ดังนั้นควรมีการตรวจสอบและติดตามเพื่อปรับแผนการรักษาให้เหมาะสม⁽⁶⁾

- ตัวอย่างยาที่มีผลเพิ่มระดับ valproate ในเลือด ได้แก่ cimetidine, erythromycin

- ตัวอย่างยาที่มีผลลดระดับ valproate ในเลือด ได้แก่ carbamazepine, carbapenems (imipenem, meropenem, ertapenem), PHT เป็นต้น

3. Levetiracetam (LEV)

ข้อมูลทางเภสัชวิทยาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยามีดังต่อไปนี้

ขนาดยาที่แนะนำ: สำหรับผู้ใหญ่ loading dose 20 mg/kg IV infusion นาน 60 นาที ตามด้วย maintenance dose 1,000 mg IV ทุก 12 ชั่วโมง อาจปรับเพิ่มตามการตอบสนองของผู้ป่วย ขนาดยา สูงสุดไม่เกิน 3,000 mg/วัน⁽⁶⁾

ข้อควรระวังในการบริหารยา

1) เจือจางยาด้วย normal saline หรือ 5% dextrose in water 100 mL ก่อนบริหารยาทางหลอดเลือดดำ

2) ยามีรสขม แนะนำให้กลืนยาทั้งเม็ด ไม่ควรหักแบ่ง/บดเม็ดยาเพื่อรับประทาน หรือถ้าจำเป็นให้เลี้ยวไปใช้ยาในรูปแบบยาน้ำรับประทาน

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

- อาการที่พบบ่อย ได้แก่ ง่วงซึม อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ

- อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงแต่พบน้อย คือ psychotic reactions, hepatic failure, bone marrow depression

อันตรกิริยาระหว่าง levetiracetam กับยาอื่น

- Levetiracetam ไม่ได้ใช้เอนไซม์ระบบ cytochrome P450 ในการแปรสภาพยา จึงเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นน้อย⁽⁶⁾

4. Carbamazepine

ยานิพนธ์นี้พบข้อมูลจากการศึกษาได้ค่อนข้างน้อย ข้อมูลที่สืบค้นพบเพียงการศึกษาเดียวซึ่งทำโดย Glotzner และคณะ ในปีค.ศ.1983 จากประเทศเยอรมัน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพจากการใช้ยา carbamazepine กับยาหลอกเพื่อป้องกัน early และ late PTS ผลการศึกษาพบว่า carbamazepine ช่วยลดภาวะชักได้ในระยะ early PTS ได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) แต่ยาไม่สามารถลดการเกิด late PTS ได้ มีระยะเวลาในการให้ยาต่อเนื่องนาน 18-24 เดือน อย่างไรก็ตาม ข้อมูลนี้ได้มาจากการศึกษาเพียงการศึกษาเดียวและรูปแบบการศึกษาไม่ชัดเจนในเรื่องวิธีการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา⁽¹⁴⁾

เนื่องจากอาการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง เช่น toxic epidermal necrolysis (TEN) สัมพันธ์กับยีนส์ HLA-B*1502 ซึ่งพบได้บ่อยในคนเอเชีย และปัจจุบันในประเทศไทยกำหนดแนวปฏิบัติให้ส่งตรวจ HLA-B*1502 ก่อนเริ่มใช้ยาในผู้ป่วยใหม่ทุกราย ดังนั้น carbamazepine จึงไม่ใช่ทางเลือกที่เหมาะสมในการนำมาใช้เพื่อป้องกัน PTS ในผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง

5. Phenobarbital

พบการศึกษาในรูปแบบ randomized controlled trial เพื่อศึกษาผลจากการใช้ยาในการป้องกันภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บที่สมอง โดยเป็นการให้ยาที่ปรับให้เหมาะสมตามช่วงของการรักษา 10-25 mg/mL เป็นเวลานาน 1 เดือน จนกระทั่งถึง 3 ปี และติดตามผู้ป่วยไปนานระยะเวลา 5 ปี พบว่าการให้ยาเป็นระยะเวลานานไม่ได้มีผลช่วยลดการเกิดภาวะชัก⁽¹⁵⁾

เนื่องจากข้อมูลการศึกษาในระยะยาวพบว่าไม่มีประสิทธิภาพในการลดอุบัติการณ์การชักและมีแนวโน้มการเกิดอาการข้างเคียงได้ พบว่าการใช้ยานิพนธ์นี้แนวโน้มลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับยากันชักรุ่นแรกๆที่ยังมีใช้กันอยู่ คือ carbamazepine, phenytoin และ valproate ในปัจจุบันการใช้ยา phenobarbital นี้จะพิจารณาใช้เป็นทางเลือกรองจากยากันชักชนิดอื่น⁽¹⁶⁾

เอกสารอ้างอิง (รายการภาคผนวก ก ข)

1. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.
2. สถาบันประสาทวิทยา. แนวทางเวชปฏิบัติโรคลมชักสำหรับแพทย์ (Clinical practice guidelines for epilepsy). กรุงเทพฯ: สถาบันประสาทวิทยา; 2559.
3. จุฑามณี สุทธิสังข์. เกสซ์วิทยาเล่ม1. พิมพ์ครั้งที่2, editor. กรุงเทพฯ: นิวไทม์มิตรการพิมพ์; 2540.
4. Porter RJ, Rogawski MA. Antiseizure Drugs. In: Katzung BG, editor. *Basic & clinical pharmacology*, 14th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
5. Phenytoin [Internet]. Wolters KluwerHealth. 2016 [cited 2016 June 4]. Available from: <http://www.uptodate.com>
6. Hochadel M. *Mosby's Drug reference for health professionals*. 4th ed. Missouri: Elsevier; 2014.
7. Olson KR, Anderson IB, Benowitz NL, Blanc PD, Clark RF, Kearney TE, et al. *Specific poisons and drugs: diagnosis and treatment. Poisoning & drug overdose*, 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
8. Frennd V, M C. Dosing and therapeutic monitoring of phenytoin in young adults after neurotrauma: are current practices relevant? *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(6):362.
9. Von Winckelmann SL, Spriet I, Willems L. Therapeutic drug monitoring of phenytoin in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2008;28(11):1391-400.
10. Torbic H, Forni AA, Anger KE, Degrado JR, Greenwood BC. Use of antiepileptics for seizure prophylaxis after traumatic brain injury. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(9):759-66.
11. Trevor AJ, Katzung BG, Kruidering-Hall M. *Antiseizure Drugs. Katzung & Trevor's pharmacology: Examination Board Review*, 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
12. McNamara JO. Pharmacotherapy of the Epilepsies. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics*, 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
13. Cavazos Ra. Epilepsy. In: DiPiro J TR, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey LM, editor. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 9 th ed. United State McGraw-Hill; 2014. p. 855-65.

14. Glotzner FL, Haubitz I, Miltner F, Kapp G, Pflughaupt KW. Seizure prevention using carbamazepine following severe brain injuries. *Neurochirurgia*. 1983;26(3):66-79.
15. Manaka S. Cooperative prospective study on posttraumatic epilepsy: risk factors and the effect of prophylactic anticonvulsant. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1992;46(2):311-5.
16. Lucke-Wold BP, Nguyen L, Turner RC, Logsdon AF, Chen YW, Smith KE, et al. Traumatic brain injury and epilepsy: Underlying mechanisms leading to seizure. *Seizure*. 2015;33:13-23.

ภาคผนวก ค

จริยธรรมการวิจัย

เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย (อาสาสมัครอายุต่ำกว่า 18 ปี)

(Participant Information Sheet)

ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) การใช้ยาเพื่อป้องกันภาวะชักในระยะแรกของกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง : การศึกษาเชิงสังเกตที่ติดตามไปข้างหน้า

ชื่อผู้วิจัย น.ส.พรทิพย์ พามนตรี

สถานที่วิจัย โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และโรงพยาบาลหาดใหญ่

ผู้ให้ทุน 1) มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ (ทุนอุดหนุนการวิจัยเพื่อวิทยานิพนธ์ ปีงบประมาณ 2560)
2) คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ (ทุนอุดหนุนการศึกษาโครงการสู่ความเป็นเลิศ สาขาเภสัชศาสตร์ ประเภททุนสนับสนุนการทำวิทยานิพนธ์)

ก่อนที่ท่านจะลงนามในหนังสือแสดงเจตนายินยอมร่วมวิจัย ท่านควรได้รับทราบว่

- โครงการนี้เป็นโครงการวิจัย ไม่ใช่ การรักษาตามปกติ
- ท่าน ไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ และสามารถถอนตัวออกจากโครงการได้ทุกเมื่อ โดยจะไม่มีผลกระทบต่อคุณภาพการบริการหรือการรักษาพยาบาลที่ท่านพึงได้รับตามสิทธิ
- ในเอกสารนี้อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามหัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้แทนให้ช่วยอธิบายจนกว่าจะเข้าใจดี
- นักวิจัยผู้ขอความยินยอมต้องให้ ข้อมูลและเวลาที่เพียงพอ ในการตัดสินใจอย่างอิสระ ก่อนที่ท่านจะเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านอาจจะขอเอกสารนี้กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษาหารือกับญาติพี่น้อง เพื่อนสนิท แพทย์ประจำตัวของท่าน หรือแพทย์ท่านอื่น เพื่อช่วยในการตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัย

การวิจัยนี้ เป็นอย่างไร

เป็นการวิจัยศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสได้รับยากันชักเพื่อป้องกันภาวะชักซึ่งอาจจะเกิดขึ้นได้หากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยง ทั้งนี้ผู้วิจัยต้องการทราบว่าในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองนี้ จะมีกลุ่มที่ได้รับยาและไม่ได้รับยากันชัก เป็นจำนวนเท่าใดบ้างและกลุ่มที่ได้ยากันชัคนั้นได้ยาชนิดใด และหลังจากใช้ยามีอาการเป็นอย่างไรบ้าง ทั้งนี้มีความจำเป็นต้องติดตามอาการของกลุ่มตัวอย่างนานอย่างน้อยเป็นระยะเวลา 7 วัน และมีบางกลุ่มต้องได้รับการติดตามนานเป็นเวลา 3 เดือน

เหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้

- เด็กในปกครองของท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ เพราะ เป็นกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง โดยท่านสามารถอ่านรายละเอียดข้อมูลตามด้านล่าง (หรือผู้วิจัยได้อ่านให้ท่านรับทราบ) หากท่านมีข้อข้องใจใดๆ เกี่ยวกับการวิจัยนี้และสิทธิของเด็กในปกครองท่าน กรุณาซักถามจากผู้ทำการวิจัย หากท่านตัดสินใจให้เด็กในปกครองท่านเข้าร่วมการศึกษาวิจัย ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยและสำเนาใบยินยอมที่ท่านเซ็นชื่อกำกับเก็บไว้ 1 ฉบับ

จะมีผู้เข้าร่วมการวิจัยนี้ทั้งสิ้นประมาณ 400 คน ระยะเวลาที่จะทำการวิจัยทั้งสิ้น 18 เดือน

ข้อมูลจากการทำวิจัยจะนำไปใช้ประโยชน์อย่างไร

- โครงการนี้ทำเพื่อศึกษาจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยากันชักและไม่ได้รับยากันชัก นอกจากนั้น ยังดูชนิดยากันชักที่ได้ เพื่อดูประสิทธิผล และความปลอดภัยจากการใช้ยา

- ข้อมูลที่เก็บจะนำไปใช้พัฒนาเป็นแนวทางในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง และเพื่อให้แพทย์ประสาทศัลยศาสตร์ใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นประกอบการตัดสินใจในการใช้ยา

ยา (วิธี หรือเครื่องมือ) ที่ใช้ในโครงการนี้

- การวิจัยนี้ผู้วิจัยจะไม่เข้าแทรกแซงการใช้ยาของเด็กในปกครองของท่าน โดยกลุ่มตัวอย่างจะได้รับการรักษาตามความเหมาะสม และขึ้นอยู่กับความตัดสินใจของแพทย์ผู้รักษา

- ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลของผู้ป่วยโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลที่ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไป ข้อมูลการบาดเจ็บของผู้ป่วย ข้อมูลการใช้ยา และสัมภาษณ์ประวัติการรับประทานยาก่อนมาโรงพยาบาลเพิ่มเติม

ขั้นตอนการปฏิบัติตัวหากเด็กในปกครองของท่านเข้าร่วมโครงการวิจัย (หรือการศึกษานี้เกี่ยวข้องกับตัวเด็กในปกครองของท่านอย่างไรบ้าง)

- หากท่านตัดสินใจให้เด็กในปกครองเข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้ ท่านและเด็กในปกครองของท่านจะถูกขอร้องให้เซ็นชื่อลงในใบยินยอม และผู้วิจัยจะขอบันทึกข้อมูลการรักษาและข้อมูลการใช้ยาของเด็กในปกครองท่าน รวมไปถึงการสัมภาษณ์ประวัติบางอย่างเพิ่ม เช่น ประวัติส่วนตัว (เบอร์โทรศัพท์) ประวัติการใช้ยาก่อนเข้ารับการรักษา เป็นต้น ทั้งนี้เด็กในปกครองท่านจะได้รับการดูแลรักษาจากทีมแพทย์และพยาบาลในแบบปกติทั่วไป หากท่านหรือเด็กในปกครองของท่านรู้สึกเสียเวลา อึดอัด เบื่อหน่าย สามารถยุติการตอบคำถามได้ตลอดเวลา

- เมื่อเด็กในปกครองของท่านสมัครใจเข้าร่วมโครงการและลงนามในเอกสารยินยอมแล้ว ผู้วิจัยจะสอบถามข้อมูลผ่านทางโทรศัพท์ ในกรณีดังต่อไปนี้

1) เมื่อเด็กในปกครองของท่านถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลก่อน 7 วันภายหลังการบาดเจ็บ

2) เมื่อเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาเพื่อป้องกันภาวะชักและผู้วิจัยไม่สามารถตามประวัติเสียชีวิตได้จากทะเบียนราษฎรในช่วง 1 เดือนและ 3 เดือนหลังจากบาดเจ็บที่สมอง

3) เมื่อเป็นผู้ป่วยที่มีอาการชักภายในช่วง 7 วันแรกหลังจากบาดเจ็บที่สมอง

ประโยชน์ที่เด็กในปกครองของท่านอาจจะได้รับจากการเข้าร่วม

- เด็กในปกครองของท่านอาจจะได้รับ หรือไม่ได้รับประโยชน์โดยตรงจากการเข้าร่วมวิจัยนี้ แต่ผลสรุปการศึกษาที่ได้จะถูกนำไปพัฒนาเพื่อใช้เป็นแนวทางการรักษาผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องได้รับยากันชัก

ความเสี่ยงและความไม่สะดวกสบายที่อาจเกิดจากการเข้าร่วมโครงการ และวิธีการป้องกัน/แก้ไขที่ผู้วิจัยเตรียมไว้หากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น

- ทั้งนี้ผู้วิจัยไม่ได้แทรกแซงการรักษาของผู้ป่วยแต่อย่างใด แต่ในกรณีที่เด็กในปกครองของท่านได้รับยาตามแนวทางการรักษานั้น อาจพบ ผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง เช่น ผื่นหนังลอก เป็นตุ่มน้ำ ปากไหม้ ตาแดง เป็นต้น ซึ่งการแพ้ชนิดนี้แม้พบได้ไม่บ่อยแต่มีความเสี่ยงทำให้เสียชีวิตได้ หากรักษาไม่ทัน ในกรณีที่มีอาการเกิดขึ้นท่านจะได้รับการรักษาที่เป็นไปตามมาตรฐานจากแพทย์

- ผู้วิจัยจะเป็นผู้ติดตามการใช้ยาของผู้ป่วยในช่วงที่ผู้ป่วยพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ดังนั้นหากพบอาการผิดปกติที่มีความเสี่ยงต่อการแพ้ยา ผู้วิจัยจะแจ้งข้อมูลให้กับทีมแพทย์ผู้รักษาทราบในทันที

- หากมีข้อสงสัยกับผลข้างเคียงจากการใช้ยา และไม่สะดวกใจที่จะเข้าร่วมโครงการ สามารถติดต่อผู้วิจัยได้ตลอด 24 ชั่วโมง ที่เบอร์โทรศัพท์ 084-5175371

ท่านต้องปฏิบัติตัวอย่างไรบ้าง

- ในกรณีที่เด็กในปกครองของท่านถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลไปแล้ว ท่านต้องให้ข้อมูลที่สามารถติดต่อได้ หรือข้อมูลของญาติ บุคคลในครอบครัวที่ท่านหรือเด็กในปกครองของท่านมีความใกล้ชิดมากที่สุด เนื่องจากผู้วิจัยต้องการโทรศัพท์ติดต่อสอบถามอาการชัก

ข้อมูลส่วนตัวของเด็กในปกครองท่านจะถูกเก็บและนำไปใช้อย่างไร

- ผู้วิจัยจะบันทึกข้อมูลการรักษาของเด็กในปกครองท่านลงในแบบบันทึกข้อมูล และเก็บในตู้ที่ล็อกอย่างปลอดภัย (สำหรับไฟล์อิเล็กทรอนิกส์จะถูกเก็บในคอมพิวเตอร์ของโครงการวิจัยซึ่งต้องใช้รหัสผ่านในการเข้าถึงข้อมูล)

- เพื่อรักษาความลับของข้อมูล ในแบบบันทึกข้อมูลจะใช้รหัสแทนการใช้ชื่อนามสกุล เพื่อไม่ให้ระบุตัวตนได้โดยง่าย นอกจากนี้ จะไม่มีการเผยแพร่ผลการวิจัยที่มีข้อมูลที่ระบุถึงตัวตนของเด็กในปกครองท่าน แต่จะนำเสนอเป็นข้อมูลวิชาการในภาพรวมเท่านั้น

เด็กในปกครองของท่านมีสิทธิถอนตัวจากโครงการหรือไม่ และมีขั้นตอนอย่างไร

- เด็กในปกครองท่านมีสิทธิถอนตัวออกจากโครงการได้ทุกเมื่อ โดยท่านสามารถแจ้งความประสงค์ของท่านต่อนักวิจัยตามที่อยู่ที่ได้ให้ไว้ และลงนามยืนยันการถอนตัวจากโครงการ การถอนตัวของเด็กไม่มีผลกระทบต่อการศึกษาตามมาตรฐานปกติที่ท่านควรได้รับ

- หากท่านหรือเด็กในปกครองของท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของเด็กจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่นๆของเด็กในปกครองของท่านอาจถูกนำไปใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และเด็กจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมโครงการวิจัยได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของเด็กที่จำเป็นสำหรับเพื่อใช้ในการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

- หากเด็กในปกครองท่านรวมถึงท่านตกลงใจเข้าร่วมการศึกษา ท่านยินยอมที่จะไม่จำกัดการให้ข้อมูลที่เป็นส่วนตัว ยกเว้นในกรณีที่ขัดต่อสิทธิส่วนบุคคลภายใต้ (ก) ข้อบังคับแพทยสภาว่าด้วยการรักษาจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม พ.ศ. 2549 หมวด 9 การศึกษาวิจัยและการทดลองในมนุษย์ และ (ข) สิทธิผู้ป่วยของ แพทยสภา, สภากาชาด, หันตแพทยสภา บุคคลอื่นในนามของคณะผู้วิจัยอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลส่วนตัวของเด็ก ทั้งนี้จะต้องกระทำไปตามคำบอกกล่าวของคณะผู้วิจัย และเพื่อวัตถุประสงค์ทางการศึกษาวิจัยทางการแพทย์เท่านั้น โดยคณะผู้วิจัยจะทำทุกวิถีทางเพื่อให้เกิดความมั่นใจว่าข้อมูลส่วนตัวของเด็กในปกครองท่านจะถูกปกป้องไว้

อย่างไรก็ตาม ผู้ตรวจสอบมาตรฐานโครงการวิจัย และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ อาจขอตรวจสอบบันทึกข้อมูลอาสาสมัคร เพื่อให้มั่นใจว่าโครงการวิจัยมีการดำเนินการที่ถูกต้องเหมาะสม

กรณีที่นักวิจัยอาจขอให้เด็กในปกครองท่านออกจากโครงการวิจัย

ในกรณีที่ผู้วิจัยมีข้อมูลหรือสงสัยว่าหากดำเนินการศึกษาต่อไป อาจก่อให้เกิดปัญหาเรื่องความปลอดภัยของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัย จะรายงานต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ และจะยุติโครงการตามความเห็นจากคณะกรรมการ

ค่าใช้จ่ายในการเข้าร่วมโครงการวิจัยมีอะไรบ้าง

ท่านหรือเด็กในปกครองท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ สำหรับการเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้

จะเกิดอะไรขึ้น หากท่านได้รับอันตรายที่เกี่ยวข้องกับการร่วมในโครงการวิจัย

เนื่องจากการวิจัยนี้ไม่ได้มีผลแทรกแซงการใช้ยาใดๆ ต่อเด็กในปกครองของท่าน แต่หากเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาในขณะที่ผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้แจ้งแพทย์ผู้ทำการรักษา เพื่อขอคำแนะนำ หรือขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัย โดยเด็กในปกครองของท่านจะได้รับการรักษาที่เป็นไปตามมาตรฐานจากทีมแพทย์ ในส่วนของค่าใช้จ่ายในการรักษาเป็นไปตามสิทธิการรักษาเดิมที่ผู้ป่วยมี

หากเด็กในปกครองท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง

- เด็กในปกครองท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมการศึกษาวิจัยเพื่อให้ได้การรักษาที่ดีกว่ามาตรฐาน เนื่องจากทางโรงพยาบาลให้การรักษาอย่างเท่าเทียมกัน
- ท่านหรือเด็กในปกครองท่านสามารถสอบถามแพทย์ถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น รวมถึงประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับในแต่ละทางเลือก

การปฏิบัติหากผู้วิจัยพบข้อมูลใหม่จากการวิจัย

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ๆที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของเด็กในระหว่างที่เด็กในปกครองท่านเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านหรือเด็กตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัย

หากท่านมีข้อข้องใจเกี่ยวกับขั้นตอนของการวิจัยหรือเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการวิจัยกับตัวข้าพเจ้า ท่านสามารถติดต่อกับผู้วิจัยชื่อ นางสาวพรทิพย์ พามนตรี ได้โดยตรงตามที่อยู่ดังนี้

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ตู้ ปณ7 ปณฝ.คอหงส์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90112 หมายเลขโทรศัพท์ 074-428222 (ในเวลาราชการ) และโทรศัพท์เคลื่อนที่ 084-5175371 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

หากท่านหรือเด็กในปกครองท่านได้รับการปฏิบัติไม่ตรงตามที่ระบุไว้ในเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย สามารถขอรับคำปรึกษา/แจ้งเรื่อง/ร้องเรียน ได้ที่สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ โทรศัพท์ 0-7445-1157 หรือทางจดหมายอิเล็กทรอนิกส์ medpsu.ec@gmail.com

อาสาสมัครโปรดให้ความสำคัญ

- ท่านจะได้รับเอกสารชี้แจงและหนังสือแสดงเจตนายินยอมที่มีข้อความเดียวกันกับที่นักวิจัยเก็บไว้ 1 ชุด ท่านควรเก็บไว้กับตัวเพื่อเป็นหลักฐานและอ่านเมื่อมีข้อสงสัย
- ส่วนท้ายหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมโครงการ จะต้องมี 1) ลายมือชื่อเด็กในปกครองท่าน 2)ลายชื่อของท่าน 3) ลายมือชื่อนักวิจัยที่ให้คำอธิบายเกี่ยวกับโครงการ และ4) วันที่ที่ลงนาม ซึ่งท่านต้องเป็นผู้ลงวันที่ด้วยตนเอง

**หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย
(Informed Consent Form)**

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.

(ในกรณีผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็นเด็กโตอายุระหว่าง 13 - ก่อน 18 ปี บริบูรณ์)

ข้าพเจ้า (นาย /นาง /นางสาว).....นามสกุล.....
อายุ.....ปี อยู่บ้านเลขที่.....หมู่.....ตำบล.....อำเภอ.....
จังหวัด..... ขอแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย ในโครงการวิจัย เรื่อง การศึกษา
เพื่อป้องกันภาวะชักในระยะแรกของกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง: การศึกษาเชิงสังเกตที่ติดตามไป
ข้างหน้า

โดยข้าพเจ้าได้อ่านเอกสารคำอธิบายโครงการวิจัยและ /หรือได้รับฟังคำอธิบายจาก
ทีมผู้วิจัยและได้รับทราบถึงรายละเอียดของโครงการวิจัยเกี่ยวกับ วัตถุประสงค์และระยะเวลาที่ทำการ
วิจัย ขั้นตอนและวิธีการปฏิบัติตัวที่ข้าพเจ้าต้องปฏิบัติ ผลประโยชน์ที่ข้าพเจ้าจะได้รับ
ผลข้างเคียงหรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมโครงการ ตลอดจนค่าตอบแทนที่จะได้รับ และ
ค่าใช้จ่ายที่ข้าพเจ้าจะต้องรับผิดชอบจ่ายเอง

และข้าพเจ้า ยินยอมให้ผู้วิจัยใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้า ที่ได้รับจากการวิจัย โดย
ให้นำเสนอเป็นข้อมูลโดยรวมจากการวิจัยนั้นแต่จะไม่เผยแพร่ต่อสาธารณะเป็นรายบุคคล ทั้งนี้
ข้าพเจ้าสามารถถอนตัวหรือตเข้าร่วมการวิจัยได้ทุกเมื่อ โดยจะไม่มีผลกระทบและไม่เสียสิทธิใดๆ ใน
การรับบริการและการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าจะได้รับต่อไปในอนาคต

หากข้าพเจ้ามี ข้อข้องใจเกี่ยวกับขั้นตอนของการวิจัยหรือเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึง
ประสงค์จากการวิจัยกับตัวข้าพเจ้า ข้าพเจ้าสามารถติดต่อกับ น.ส.พรทิพย์ พามนตรี ได้ที่

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ตู้ ปณ 7 ปณฝ.คอหงส์ อ.หาดใหญ่
จ.สงขลา 90112 หมายเลขโทรศัพท์ 074-428222 (ในเวลาราชการ) และ โทรศัพท์เคลื่อนที่ 084-
5175371 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

หากได้รับการปฏิบัติไม่ตรงตามที่ระบุไว้ในเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย ข้าพเจ้า
สามารถขอรับคำปรึกษา/แจ้งเรื่อง/ร้องเรียน ได้ที่สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ โทรศัพท์ 0-7445-1157 หรือทางจดหมายอิเล็กทรอนิกส์
medpsu.ec@gmail.com

ข้าพเจ้า เข้าใจข้อความในเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย และหนังสือแสดงเจตนา
ยินยอมนี้โดยตลอดแล้ว จึงได้ลงนามยินยอมเข้าร่วมโครงการ

ลายมือชื่อผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

.....

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลายมือชื่อผู้ปกครอง

.....

(.....)

(เกี่ยวข้องกับ.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลายมือชื่อผู้อธิบาย/ ผู้ขอความยินยอม

.....

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

กรณีผู้ปกครองไม่สามารถอ่านหนังสือได้ (หากไม่เกี่ยวข้องกับโครงการให้ตัดหน้านี้ออก)

ผู้ที่อ่านข้อความทั้งหมดแทน คือจึงได้ลงลายมือชื่อไว้

ในฐานะพยานว่าอาสาสมัครเข้าใจเกี่ยวกับโครงการ

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

พยาน (ผู้อ่านข้อความให้อาสาสมัครและผู้ปกครองฟัง)

ข้าพเจ้าไม่สามารถอ่าน เขียนหนังสือได้ แต่มีผู้อ่านข้อความในแบบคำยินยอมนี้ให้แก่ข้าพเจ้าฟังจนเข้าใจดี ข้าพเจ้าจึงพิมพ์ลายนิ้วหัวแม่มือขวาของข้าพเจ้าในแบบคำยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

พิมพ์ลายนิ้วหัวแม่มือขวา ของ นาย/นาง/นางสาว.....(อาสาสมัครผู้ร่วมวิจัย)

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

พยานคนที่ 1

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

พยานคนที่ 2

เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย (อาสาสมัครอายุ 18 ปี ขึ้นไป)

(Participant Information Sheet)

ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) การใช้ยาเพื่อป้องกันภาวะชักในระยะแรกของกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง : การศึกษาเชิงสังเกตที่ติดตามไปข้างหน้า

ชื่อผู้วิจัย น.ส.พรทิพย์ พวมนตรี

สถานที่วิจัย โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และโรงพยาบาลหาดใหญ่

ผู้ให้ทุน 1) มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ (ทุนอุดหนุนการวิจัยเพื่อวิทยานิพนธ์ ปีงบประมาณ 2560)
2) คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ (ทุนอุดหนุนการศึกษาโครงการสู่ความเป็นเลิศ สาขาเภสัชศาสตร์ ประเภททุนสนับสนุนการทำวิทยานิพนธ์)

ก่อนที่ท่านจะลงนามในหนังสือแสดงเจตนายินยอมร่วมวิจัย ท่านควรได้รับทราบว่

- โครงการนี้เป็นโครงการวิจัย ไม่ใช่ การรักษาตามปกติ
- ท่าน ไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ และสามารถถอนตัวออกจากโครงการได้ทุกเมื่อ โดยจะไม่มีผลกระทบต่อคุณภาพการบริการหรือการรักษาพยาบาลที่ท่านพึงได้รับตามสิทธิ
- ในเอกสารนี้อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามหัวหน้าโครงการวิจัยหรือผู้แทนให้ช่วยอธิบายจนกว่าจะเข้าใจดี
- นักวิจัยผู้ขอความยินยอมต้องให้ ข้อมูลและเวลาที่เพียงพอ ในการตัดสินใจอย่างอิสระ ก่อนที่ท่านจะเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านอาจจะขอเอกสารนี้กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษาหารือกับญาติพี่น้อง เพื่อนสนิท แพทย์ประจำตัวของท่าน หรือแพทย์ท่านอื่น เพื่อช่วยในการตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัย

การวิจัยนี้ เป็นอย่างไร

เป็นการวิจัยศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสได้รับยากันชักเพื่อป้องกันภาวะชักซึ่งอาจเกิดขึ้นได้หากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยง ทั้งนี้ผู้วิจัยต้องการทราบว่าในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองนี้ จะมีกลุ่มที่ได้รับยาและไม่ได้รับยากันชัก เป็นจำนวนเท่าใดบ้างและกลุ่มที่ได้ยากันชัคนั้นได้ยาชนิดใด และหลังจากใช้ยามีอาการเป็นอย่างไรบ้าง ทั้งนี้มีความจำเป็นต้องติดตามอาการของกลุ่มตัวอย่างนานอย่างน้อยเป็นระยะเวลา 7 วัน และมีบางกลุ่มต้องได้รับการติดตามนานเป็นเวลา 3 เดือน

เหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ เพราะ เป็นกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง โดยท่านสามารถอ่านรายละเอียดข้อมูลตามด้านล่าง (หรือผู้วิจัยได้อ่านให้ท่านรับทราบ) หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับการวิจัยนี้และสิทธิของท่าน กรุณาซักถามจากผู้ทำการวิจัย หากท่านตัดสินใจเข้าร่วมการศึกษาวิจัย ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยและสำเนาใบยินยอมที่ท่านเซ็นชื่อกำกับเก็บไว้ 1 ฉบับ

จะมีผู้เข้าร่วมการวิจัยนี้ทั้งสิ้นประมาณ 400 คน ระยะเวลาที่จะทำการวิจัยทั้งสิ้น 18 เดือน

ข้อมูลจากการทำวิจัยจะนำไปใช้ประโยชน์อย่างไร

โครงการนี้ทำเพื่อศึกษาจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยากันชักและไม่ได้รับยากันชัคนอกจากนั้นยังดูชนิดยากันชักที่ได้ เพื่อดูประสิทธิผล และความปลอดภัย จากการใช้ยา

ข้อมูลที่เก็บจะนำไปใช้พัฒนาเป็นแนวทางในการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บทางสมอง และเพื่อให้แพทย์ประสาทศัลยศาสตร์ใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นประกอบการตัดสินใจในการใช้ยา

ยา (วิธี หรือเครื่องมือ) ที่ใช้ในโครงการนี้

- การวิจัยนี้ผู้วิจัยจะไม่เข้าแทรกแซงการใช้ยาของกลุ่มตัวอย่าง โดยท่านจะได้รับการรักษาตามความเหมาะสม และขึ้นอยู่กับความตั้งใจของแพทย์ผู้รักษา

- ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลของท่านโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลที่ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไป ข้อมูลการบาดเจ็บของผู้ป่วย ข้อมูลการใช้ยา และสัมภาษณ์ประวัติการรับประทานยาก่อนมาโรงพยาบาลเพิ่มเติม

ขั้นตอนการปฏิบัติตัวหากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัย (หรือ การศึกษานี้เกี่ยวข้องกับตัวท่านอย่างไรบ้าง)

หากท่านตัดสินใจเข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้ ท่านจะถูกขอร้องให้เซ็นชื่อลงในใบยินยอม และผู้วิจัยจะขอบันทึกข้อมูลการรักษาและข้อมูลการใช้ยาของท่าน รวมไปถึงการสัมภาษณ์ประวัติบางอย่างเพิ่ม เช่น ประวัติส่วนตัว (เบอร์โทรศัพท์) ประวัติการใช้ยาก่อนเข้ารับการรักษา ประวัติการดื่มสุรา เป็นต้น ทั้งนี้ท่านจะได้รับการดูแลรักษาจากทีมแพทย์และพยาบาลในแบบปกติทั่วไป หากท่านรู้สึกเสียเวลา อึดอัด เบื่อหน่าย ท่านสามารถยุติการตอบคำถามได้ตลอดเวลา

ถ้าท่านสมัครใจเข้าร่วมโครงการและลงนามในเอกสารยินยอมแล้ว ผู้วิจัยจะขอให้ท่านให้ ข้อมูลผ่านทางโทรศัพท์ ในกรณีดังต่อไปนี้

- 1) เมื่อถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลก่อน 7 วันภายหลังการบาดเจ็บ
- 2) เมื่อเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาเพื่อป้องกันภาวะชักและผู้วิจัยไม่สามารถตามประวัติการเสียชีวิตได้จากทะเบียนราษฎร์ในช่วง 1 เดือนและ 3 เดือนภายหลังจากบาดเจ็บที่สมอง
- 3) เมื่อเป็นผู้ป่วยที่มีอาการชักภายในช่วง 7 วันแรกหลังจากบาดเจ็บที่สมอง

ประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการเข้าร่วม

- ท่านอาจจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรงจากการเข้าร่วมวิจัยนี้ แต่ผลสรุปการศึกษาที่ได้จะถูกนำไปพัฒนาเพื่อใช้เป็นแนวทางการรักษาผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองในอนาคตต่อไป โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องได้รับยากันชัก

ความเสี่ยงและความไม่สะดวกสบายที่อาจเกิดจากการเข้าร่วมโครงการ และวิธีการป้องกัน/แก้ไขที่ผู้วิจัยเตรียมไว้หากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น

- ทั้งนี้ผู้วิจัยไม่ได้แทรกแซงการรักษาของท่านแต่อย่างใด แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รียาตามแนวทางการรักษานั้น อาจพบผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง เช่น ผื่นหนังลอกเป็นตุ่มน้ำ ปากไหม้ ตาแดง เป็นต้น ซึ่งการแพ้ชนิดนี้แม้พบได้ไม่บ่อยแต่มีความเสี่ยงทำให้เสียชีวิตได้หากรักษาไม่ทัน ในกรณีที่ที่มีอาการเกิดขึ้นท่านจะได้รับการรักษาที่เป็นไปตามมาตรฐานจากแพทย์

- ผู้วิจัยจะเป็นผู้ติดตามการใช้ยาของผู้ป่วยในช่วงที่ผู้ป่วยพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ดังนั้นหากพบอาการผิดปกติที่มีความเสี่ยงต่อการแพ้ยา ผู้วิจัยจะแจ้งข้อมูลให้กับทีมแพทย์ผู้รักษาทราบในทันที

- หากท่านมีข้อสงสัยกับผลข้างเคียงจากการใช้ยา และไม่สะดวกใจที่จะเข้าร่วมโครงการสามารถติดต่อผู้วิจัยได้ตลอด 24 ชั่วโมง ที่เบอร์โทรศัพท์ 084-5175371

ท่านต้องปฏิบัติตัวอย่างไรบ้าง

- ท่านต้องให้ข้อมูลที่สามารถติดต่อได้ หรือข้อมูลของญาติ บุคคลในครอบครัวที่ท่านมีความใกล้ชิดมากที่สุด ในกรณีที่ท่านถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลไปแล้ว เนื่องจากผู้วิจัยต้องสอบถามอาการชักของท่าน

ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะถูกเก็บและนำไปใช้อย่างไร

- ผู้วิจัยจะบันทึกข้อมูลการรักษาของท่านลงในแบบบันทึกข้อมูลและเก็บในตู้ที่ล็อกอย่างปลอดภัย (สำหรับไฟล์อิเล็กทรอนิกส์จะถูกเก็บในคอมพิวเตอร์ของโครงการวิจัยซึ่งต้องใช้รหัสผ่านในการเข้าถึงข้อมูล)

- เพื่อรักษาความลับของข้อมูล ในแบบบันทึกข้อมูลจะใช้รหัสแทนการใช้ชื่อนามสกุลของท่าน เพื่อไม่ให้ระบุตัวตนได้โดยง่าย นอกจากนี้ จะไม่มีการเผยแพร่ผลการวิจัยที่มีข้อมูลที่ระบุถึงตัวตนของท่าน แต่จะนำเสนอเป็นข้อมูลวิชาการในภาพรวมเท่านั้น

ท่านมีสิทธิถอนตัวจากโครงการหรือไม่ และมีขั้นตอนอย่างไร

- ท่านมีสิทธิถอนตัวออกจากโครงการได้ทุกเมื่อ โดยท่านสามารถแจ้งความประสงค์ของท่านต่อนักวิจัยตามที่อยู่ที่ได้ไว้ และลงนามยืนยันการถอนตัวจากโครงการ การถอนตัวของท่านจะไม่มีผลกระทบต่อการศึกษาตามมาตรฐานปกติที่ท่านควรได้รับ

- หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอื่นๆของท่านอาจถูกนำไปใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมโครงการวิจัยได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับเพื่อใช้ในการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

- หากท่านตกลงใจเข้าร่วมการศึกษา ท่านยินยอมที่จะไม่จำกัดการให้ข้อมูลที่เป็นส่วนตัว ยกเว้นในกรณีที่ขัดต่อสิทธิส่วนบุคคลภายใต้ (ก) ข้อบังคับแพทยสภาว่าด้วยการรักษาจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม พ.ศ. 2549 หมวด 9 การศึกษาวิจัยและการทดลองในมนุษย์ และ (ข) สิทธิผู้ป่วยของ แพทยสภา, สภากาชาด, ทันตแพทยสภา บุคคลอื่นในนามของคณะผู้วิจัยอาจจะได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลส่วนตัวของท่าน ทั้งนี้จะต้องกระทำไปตามคำบอกกล่าวของคณะผู้วิจัย และเพื่อวัตถุประสงค์ทางการศึกษาวิจัยทางการแพทย์เท่านั้น โดยคณะผู้วิจัยจะทำทุกวิถีทางเพื่อให้เกิดความมั่นใจว่าข้อมูลส่วนตัวของท่านจะถูกปกป้องไว้

- อย่างไรก็ตาม ผู้ตรวจสอบมาตรฐานโครงการวิจัย และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ อาจขอตรวจสอบบันทึกข้อมูลอาสาสมัคร เพื่อให้มั่นใจว่าโครงการวิจัยมีการดำเนินการที่ถูกต้องเหมาะสม

กรณีที่นักวิจัยอาจขอให้ท่านออกจากโครงการวิจัย

ในกรณีที่ผู้วิจัยมีข้อมูลหรือสงสัยว่าหากดำเนินการศึกษาต่อไป อาจก่อให้เกิดปัญหาเรื่องความปลอดภัยของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัย จะรายงานต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ และจะยุติโครงการตามความเห็นจากคณะกรรมการ

ค่าใช้จ่ายในการเข้าร่วมโครงการวิจัยมีอะไรบ้าง

ท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ สำหรับการเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้

จะเกิดอะไรขึ้น หากท่านได้รับอันตรายที่เกี่ยวข้องกับการร่วมในโครงการวิจัย

เนื่องจากการวิจัยนี้ไม่ได้มีผลแทรกแซงการใช้ยาใดๆ ต่อท่าน แต่หากท่านเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาในขณะที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้แจ้งแพทย์ผู้ทำการรักษา เพื่อขอคำแนะนำ หรือขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัย โดยท่านจะได้รับการรักษาที่เป็นไปตามมาตรฐานจากทีมแพทย์ ในส่วนของค่าใช้จ่ายในการรักษาเป็นไปตามสิทธิการรักษาเดิมที่ท่านมี

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง

- ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมการศึกษานี้เพื่อให้ได้การรักษาที่ดีกว่ามาตรฐาน เนื่องจากทางโรงพยาบาลให้การรักษาอย่างเท่าเทียมกัน

- ท่านสามารถสอบถามแพทย์ถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น รวมถึงประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับในแต่ละทางเลือก

การปฏิบัติหากผู้วิจัยพบข้อมูลใหม่จากการวิจัย

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ๆที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขออนุญาตออกจากโครงการวิจัย

หากท่านมีข้อข้องใจเกี่ยวกับขั้นตอนของการวิจัยหรือเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการวิจัยกับตัวท่าน ท่านสามารถติดต่อกับผู้วิจัยชื่อ นางสาวพรทิพย์ พามนตรี ได้โดยตรงตามที่อยู่ดังนี้

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ตู๊ ปณ7 ปณฝ.คอหงส์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90112 หมายเลขโทรศัพท์ 074-428222 (ในเวลาราชการ) และ โทรศัพท์เคลื่อนที่ 084-5175371 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

หากท่านได้รับการปฏิบัติไม่ตรงตามที่ระบุไว้ในเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย สามารถขอรับคำปรึกษา/แจ้งเรื่อง/ร้องเรียน ได้ที่สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ โทรศัพท์ 0-7445-1157 หรือทางจดหมายอิเล็กทรอนิกส์ medpsu.ec@gmail.com

อาสาสมัครโปรดให้ความสำคัญ

- ท่านจะได้รับเอกสารชี้แจงและหนังสือแสดงเจตนายินยอมที่มีข้อความเดียวกันกับที่นักวิจัยเก็บไว้ 1 ชุด ท่านควรเก็บไว้กับตัวเพื่อเป็นหลักฐานและอ่านเมื่อมีข้อสงสัย
- ส่วนทำหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมโครงการ จะต้อง มี 1) ลายมือชื่อของท่าน 2) ลายมือชื่อนักวิจัยที่ให้คำอธิบายเกี่ยวกับโครงการ และ 3) วันที่ที่ลงนาม ซึ่งท่านต้องเป็นผู้ลงวันที่ด้วยตนเอง

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย
(Informed Consent Form)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.

ข้าพเจ้า (นาย /นาง /นางสาว).....นามสกุล.....อายุ.....ปี
อยู่บ้านเลขที่.....หมู่.....ตำบล.....อำเภอ.....
จังหวัด..... ขอแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย ในโครงการวิจัย เรื่อง การศึกษา
เพื่อป้องกันภาวะช้ำในระยะแรกของกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง: การศึกษาเชิงสังเกตที่ติดตามไป
ข้างหน้า

โดยข้าพเจ้าได้อ่านเอกสารคำอธิบายโครงการวิจัยและ /หรือได้รับฟังคำอธิบายจาก
ทีมผู้วิจัยและได้รับทราบถึงรายละเอียดของโครงการวิจัยเกี่ยวกับ วัตถุประสงค์และระยะเวลาที่ทำการ
วิจัย ขั้นตอนและวิธีการปฏิบัติตัวที่ข้าพเจ้าต้องปฏิบัติ ผลประโยชน์ที่ข้าพเจ้าจะได้รับ
ผลข้างเคียงหรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมโครงการ ตลอดจนค่าตอบแทนที่จะได้รับ และ
ค่าใช้จ่ายที่ข้าพเจ้าจะต้องรับผิดชอบจ่ายเอง

และข้าพเจ้ายินยอมให้ผู้วิจัยใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าที่ได้รับจากการวิจัย โดยให้
นำเสนอเป็นข้อมูลโดยรวมจากการวิจัยนั้น แต่จะไม่เผยแพร่ต่อสาธารณะเป็นรายบุคคล ทั้งนี้ข้าพเจ้า
สามารถถอนตัวหรือตเข้าร่วมการวิจัยได้ทุกเมื่อ โดยจะไม่มีผลกระทบและไม่เสียสิทธิ์ใดๆ ในการรับ
การบริการและการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้า จะได้รับต่อไปในอนาคต

หากข้าพเจ้ามีข้อข้องใจเกี่ยวกับขั้นตอนของการวิจัยหรือเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึง
ประสงค์จากการวิจัยกับตัวข้าพเจ้า ข้าพเจ้าสามารถติดต่อกับ น.ส.พรทิพย์ พามนตรี ได้ที่

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ตู้ ปณ7 ปณฝ.คอหงส์ อ.หาดใหญ่
จ.สงขลา 90112 หมายเลขโทรศัพท์ 074-428222 (ในเวลาราชการ) และ โทรศัพท์เคลื่อนที่ 084-
5175371 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

หากได้รับการปฏิบัติไม่ตรงตามที่ระบุไว้ในเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย ข้าพเจ้า
สามารถขอรับคำปรึกษา/แจ้งเรื่อง/ร้องเรียน ได้ที่สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ โทรศัพท์ 0-7445-1157 หรือทางจดหมายอิเล็กทรอนิกส์
medpsu.ec@gmail.com

ข้าพเจ้า เข้าใจข้อความในเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย และหนังสือแสดงเจตนา
ยินยอมนี้โดยตลอดแล้ว จึงได้ลงนามยินยอมเข้าร่วมโครงการ

ลายมือชื่อผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลายมือชื่อผู้อธิบาย/ ผู้ขอความยินยอม

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ในกรณีที่ผู้ยินยอมตนให้ทำการวิจัยไม่สามารถตัดสินใจเองได้ เช่น กรณีผู้
ยินยอมให้ทำการวิจัยอยู่ในภาวะหมดสติ ให้ผู้แทนโดยชอบตามกฎหมาย หรือญาติที่ใกล้ชิดที่สุด
เป็น ผู้ลงนามยินยอม)

ลายมือผู้แทนโดยชอบตามกฎหมาย/ญาติ

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลายมือชื่อผู้อธิบาย/ ผู้ขอความยินยอม

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลายมือชื่อพยาน

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

กรณีผู้ปกครองไม่สามารถอ่านหนังสือได้ (หากไม่เกี่ยวข้องกับโครงการให้ตัดหน้านี้ออก)

ผู้ที่อ่านข้อความทั้งหมดแทน คือจึงได้ลงลายมือชื่อไว้

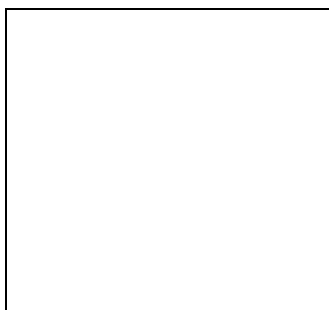
ในฐานะพยานว่า อาสาสมัครเข้าใจเกี่ยวกับโครงการ

ลงชื่อ วันที่.....

(.....) (...../...../.....)

พยาน (ผู้อ่านข้อความให้อาสาสมัครฟัง)

ข้าพเจ้าไม่สามารถอ่าน เขียนหนังสือได้ แต่มีผู้อ่านข้อความในแบบคำยินยอมนี้ให้แก่ข้าพเจ้าฟังจนเข้าใจดี ข้าพเจ้าจึงพิมพ์ลายนิ้วแม่มือขวาของข้าพเจ้าในแบบคำยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ



พิมพ์ลายนิ้วแม่มือขวา ของ นาย/นาง/นางสาว.....(อาสาสมัครผู้ร่วมวิจัย)

ลงชื่อ วันที่.....

(.....) (...../...../.....)

พยานคนที่ 1

ลงชื่อ วันที่.....

(.....) (...../...../.....)

พยานคนที่ 2

ภาคผนวก ง

แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยประจำโรงพยาบาล แบบเก็บข้อมูลเลขที่ วันที่เก็บข้อมูล

โรงพยาบาลสิงขรลานศรีวิทย์(1) ____/____/____

โรงพยาบาลหาดใหญ่ (2)

Admit date.....Time..... Discharge date.....F/U date.....

Refer from No (0) Yes (1) ระบุพ.(if>24 h exclude)

พ.ผู้ป่วยที่พักรักษาตัว 1.....ช่วงเวลา..... 2.....ช่วงเวลา.....

Diagnosis.....Date of accident.....Time.....

อาการสำคัญ (Chief complaint)

PART I : Demographic data	
Sex <input type="checkbox"/> Male [1] <input type="checkbox"/> Female [2]	Age (yr) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Wt (kg) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Tel (ระบุความถี่พื้นที่)	
Alcohol	<input type="checkbox"/> ปฏินิสัย [0] <input type="checkbox"/> เคยดื่ม แต่เลิกมา.....ปี [1] <input type="checkbox"/> ดื่มเป็นประจำ [2] <input type="checkbox"/> ดื่มทุกวัน นาน.....ปี [3]
PART II : Emergency department	
Vital sign	1.BP.....mmHg, 2. PR...../min 3.RR...../min 4. O ₂ saturation.....%(PA)
Initial hypotension (SBP<90 mmHg)	<input type="checkbox"/> No [0] <input type="checkbox"/> Yes [1]
GCS (post resuscitation) แรกจับประเมินจากพ.ที่ refer มา	E.....V.....M..... score = Rt pupil.....mm.....(0-fixed,1-react,2-sluggish) Lt pupil.....mm.....(0-fixed,1-react,2-sluggish)
GCS แรกจับประเมินที่แผนกฉุกเฉิน	E.....V.....M..... score = Rt pupil.....mm.....(0-fixed,1-react,2-sluggish) Lt pupil.....mm.....(0-fixed,1-react,2-sluggish)
GCS ที่ 24 ชั่วโมงภายหลังการบาดเจ็บ	E.....V.....M..... score = Rt pupil.....mm.....(0-fixed,1-react,2-sluggish) Lt pupil.....mm.....(0-fixed,1-react,2-sluggish)
Hx. Consciousness (ขณะเกิดอุบัติเหตุ)	<input type="checkbox"/> ไม่สับสน [0] <input type="checkbox"/> สับสนนาน [1].....ชม.....นาที แพทย์ข้อมูล..... <input type="checkbox"/> ไม่ทราบประวัติ (9)

PART III Injury data		
จำเหตุการณ์ไม่ได้หลังได้รับบาดเจ็บ (PTA) <input type="checkbox"/> ไม่เกิด(0) <input type="checkbox"/> เกิดนาน(1).....ชม.....นาที แหล่งข้อมูล..... <input type="checkbox"/> ไม่ทราบประวัติ (9)	On ET/TT tube (ขณะนอนโรงพยาบาล) <input type="checkbox"/> No (0) <input type="checkbox"/> Yes (1) Start date.....off date.....	
Mechanism of injury (กลไกการบาดเจ็บ ให้ระบุเหตุการณ์ที่เกิดขึ้น) <input type="checkbox"/> 1. อุบัติเหตุรถจักรยานยนต์..... <input type="checkbox"/> 2. อุบัติเหตุรถยนต์..... <input type="checkbox"/> 3. อุบัติเหตุที่เกิดขึ้นโดยผู้บาดเจ็บเป็นคนเดินเท้า (pedestrians) <input type="checkbox"/> 4. ตกจากที่สูง.....(หากทราบระดับความสูงที่ผู้บาดเจ็บเกิดเหตุให้ระบุ) <input type="checkbox"/> 5. ทกล้ม..... <input type="checkbox"/> 6. ถูกยิง..... <input type="checkbox"/> 7. โดนระเบิด..... <input type="checkbox"/> 8. วัตถุตกใส่ศีรษะ..... <input type="checkbox"/> 9. ถูกทำร้าย (Assault)..... <input type="checkbox"/> 10. อื่นๆ ระบุ.....		
ลักษณะการบาดเจ็บ <input type="checkbox"/> 1. Blunt (ศีรษะกระทบหรือกระแทกกับสิ่งของไม่มีคม อาจพบบาดแผลหรือไม่มีก็ได้) <input type="checkbox"/> 2. Penetrating (การบาดเจ็บที่มีลักษณะแผลทะลุ อาจเกิดจากปืน สะเก็ดระเบิด มีด เป็นต้น) <input type="checkbox"/> 3. Blunt & Penetrating <input type="checkbox"/> 9. Others.....		
Score AIS head score..... ISS score..... <input type="checkbox"/> 1.minor (<16) <input type="checkbox"/> 2.severe (16-24) <input type="checkbox"/> 3.critical (25-75)		
CT brain finding (Day of admission) <input type="checkbox"/> 1. Normal <input type="checkbox"/> 2. ICH <input type="checkbox"/> 3. SDH <input type="checkbox"/> 4. EDH <input type="checkbox"/> 5. SAH <input type="checkbox"/> 6. Contusions <input type="checkbox"/> 7. Depressed skull fracture <input type="checkbox"/> 8. Linear skull fracture <input type="checkbox"/> 9. Midline shift.....mm <input type="checkbox"/> 10. Diffuse axonal injury (DAI) <input type="checkbox"/> 11. Absent status of basal cistern <input type="checkbox"/> 12. อื่นๆ ระบุ.....		
Operation <input type="checkbox"/> 0 No <input type="checkbox"/> 1. Craniotomy <input type="checkbox"/> 2. Decompressive craniectomy <input type="checkbox"/> 3. Ventriculostomy <input type="checkbox"/> 4. Burr hole <input type="checkbox"/> 5. ICP monitoring <input type="checkbox"/> 6. อื่นๆ ระบุ.....	Date/...../...../...../...../...../...../...../...../...../...../...../.....	Day (after injury) -

F. การตรวจวัดระดับยาในเลือด

- No (0) Yes (1) ระบุระดับยาในเลือดที่วัดได้.....
 ครั้งที่ 1 Date..... Time.....
 ครั้งที่ 2 Date..... Time.....
 ครั้งที่ 3 Date..... Time.....

Management (ระบุรายละเอียดเช่น หยุดยา เปลี่ยนยา หรือปรับขนาดยา เป็นต้น)

.....

.....

.....

G. Home medication (ยาที่บ้าน)

- No (0) Yes (1)
1. ชื่อยา..... ขนาดยา.....mg วิธีรับประทาน.....
 จำนวนยาที่ได้รับ.....
2. ชื่อยา..... ขนาดยา.....mg วิธีรับประทาน.....
 จำนวนยาที่ได้รับ.....

H. การประเมินผลอัมพาต

ชักก่อนได้รับยา

- No (0) Yes (1) ระบุเวลา.....

Immediate seizure (ชักภายใน 24 ชั่วโมงหลังการนำเข็มน้ำไขโพรง)

- No (0) Yes (1) ระบุเวลา.....

EEG

- No (0) Yes (1) Date...../...../.....

Result.....

Follow up	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Mo1	Mo3
	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...
Efficacy :Seizures (0 = no, 1=yes)									
Safety: ADEs (0 = no, 1=yes)									
Safety: Dead (0 = no, 1=yes)									
หมายเหตุ : ระบุรายละเอียดของเหตุการณ์ที่เกิดขึ้น (ในกรณีที่เกิด adverse drug event ให้ระบุไว้ในแบบฟอร์ม ADR)									

PART VI : บันทึกข้อมูลการใช้ยาอื่นๆ

Medication use within 7 days		
Medications & Administration	วันที่เริ่มยา	วันที่หยุดยา
<input type="checkbox"/> Steriod (dexamethasone,methylprednisolone,prednisolone) Dose.....mg (IV, oral).....(ระบุความถี่การบริหารยา)		
<input type="checkbox"/> propofol		
<input type="checkbox"/> midazolam (dormicum [®])		
<input type="checkbox"/> diazepam (valium [®])		
<input type="checkbox"/> imipenem (Tienam [®])		
<input type="checkbox"/> penicillin		
<input type="checkbox"/> linezolid (zyvox [®])		
<input type="checkbox"/> cefepime		
<input type="checkbox"/> rifampin		
<input type="checkbox"/> cimetidine		
<input type="checkbox"/> omeprazole (losec [®])		
<input type="checkbox"/> warfarin		
<input type="checkbox"/> aspirin		
<input type="checkbox"/> bupropion		
<input type="checkbox"/> lithium		
<input type="checkbox"/> lidocaine		
<input type="checkbox"/> aminophylline		

ยาอื่นๆ (ข้อมูลยาเหล่านี้มีรายงานการเกิดอันตรกริยากับยาต้านกันชัก)

- Anti-TB (ยาด้านวัณโรค)
Isoniazid rifampin pyrazinamide ethambutol
- Anti-fungal (ยาด้านเชื้อรา)
Fluconazole, ketoconazole, itraconazole, voriconazole,
- CNS drug (ยารักษาโรคในระบบประสาท เช่น โรคจิตเภท โรคซึมเศร้า เป็นต้น)

PART VII : บันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Vital sign

v/s	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Temp (°C)							
BP (mmHg)							
PR (bpm)							
RR (/min)							
Enteral feeding/nutrition							

Laboratory data

Lab/date	Normal range						
Glucose							
WBC x 10 ³							
PMN/band							
L / Mono							
Eos/ Bas							
Hb							
Hct							
Plt							
Na							
K							
Cl							
CO ₂							
Serum Cr							
BUN							
CrCl							
Alk.phos							
GGT							
ALT(SGPT)							
AST (SGOT)							
D-bilirubin							
T-bilirubin							
Albumin							
INR							
Blood alc.							

ภาคผนวก จ

แบบประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และลำดับเหตุการณ์ที่สงสัย

แบบบันทึกการติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
(Adverse drug events; ADEs)

Phenytoin

Adverse drug reaction

Central Nervous System

- none (0) can't evaluate (1)
 nystagmus (2)
 others [slurred speech, mental confusion, decreased coordination, dizziness, vertigo, insomnia, transient, nervousness, somnolence] (9).....

Cardiovascular system

- none (0) can't evaluate (1)
 hypotension (SBP<90 mmHg or DBP<60 mmHg) (2)
 cardiac arrhythmias (3)
 others (9).....

Hematopoietic System

- none (0) can't evaluate (1)
 Yes(2=WBC less than normal, 3= neutrophil < 500/mm³, 4=Plt<150,000/mm³
 5=RBC, WBC and Plt less than normal, 6=Hgb<13.5 g/dL in male, 7= Hgb<12g/dL in female, 8=HCT< 41% in male, 9=HCT<36% in female)
 others (10).....

Gastrointestinal System

- none (0) can't evaluate (1)
 Yes.....(2=vomiting, 3=nausea, 4= AST or ALT > 2X upper limits, 5=GGTabnormal, 6= bilirubin abnormal, 7=ALP abnormal)
 others(9).....

Skin and appendages

- none (0) can't evaluate (1)
 Yes.....(2=Mp rash, 3=urticarial, 4=angioedema, 5= erythema multiforme
 6= exfoliative dermatitis, 7=SJS, 8=TEN, 9= DRESS
 others (10).....

Other organ system

- none (0)
- injection site reaction (1)
- others(9).....

Other events

- Medication error (1).....
- Drug interaction (2)

การจัดการ

หยุดใช้ยา

- อาการดีขึ้นอย่างชัดเจน
- อาการไม่ดีขึ้น
- ไม่ทราบ

ใช้ยาต่อ

- ใช้ต่อในขนาดเดิม
- ใช้ต่อแต่ลดขนาดลง
- เปลี่ยนวิธีการบริหารยา

ใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยซ้ำโดยเจตนา (Rechallenge) หรือไม่เจตนา (Accidental rechallenge)

- เกิดอาการเดิมซ้ำขึ้นอีก
- ไม่เกิดอาการขึ้นอีก
- ไม่ทราบ (Unknown) หมายถึง ไม่ทราบผลหรือไม่มีข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
หลังจากการใช้ ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยซ้ำ
- ไม่มีการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยซ้ำ (No rechallenge performed)

ผลลัพธ์

- หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม
- หายโดยมีร่องรอยเดิม ระบุ.....
- อาการดีขึ้นแต่ยังไม่หาย
- ยังมีอาการอยู่
- เสียชีวิต (Death)
 - เนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
 - เนื่องจากสาเหตุอื่นๆ.....

แบบบันทึกการติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
(Adverse drug events; ADEs)

Valproate

Adverse drug reaction

Central Nervous System

- none (0) can't evaluate (1)
 others [sedation, drowsiness, tremor, convulsion, memory impairment] (9).....

Cardiovascular system

- none (0) can't evaluate (1)
 Yes.....(2=tachycardia; HR>100/min, 3=hypertension; SBP≥140 mmHg or DBP≥90 mmHg)

Hematopoietic System

- none (0) can't evaluate (1)
 Yes(2= Plt<150,000/mm³, 3= neutrophil < 500/mm³, 4=Hgb<13.5 g/dL in male, 5=Hgb<12g/dL in female, 6=HCT< 41% in male, 7=HCT<36% in female)

Gastrointestinal System

- none (0) can't evaluate (1)
 Yes.....(2=vomiting, 3=nausea, 4= AST or ALT > 2X upper limits, 5=GGT abnormal, 6= bilirubin abnormal, 7=ALP abnormal)
 others [abdominal pain, diarrhea, increased appetite, anorexia, dyspepsia] (9)

Skin and appendages

- none (0) can't evaluate (1)
 Yes.....(2=MP rash, 3=urticarial, 4=angioedema, 5= erythema multiforme 6= exfoliative dermatitis, 7=SJS, 8=TEN, 9= DRESS
 others (10).....

Other organ system

- none (0)
 injection site reaction (1)
 others(9).....

Other events

- Medication error (1).....
 Drug interaction (2)

การจัดการ หยุดใช้ยา

- อาการดีขึ้นอย่างชัดเจน
- อาการไม่ดีขึ้น
- ไม่ทราบ

 ใช้ยาต่อ

- ใช้ต่อในขนาดเดิม
- ใช้ต่อแต่ลดขนาดลง
- เปลี่ยนวิธีการบริหารยา

 ใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยซ้ำโดยเจตนา (Rechallenge) หรือไม่เจตนา (Accidental rechallenge)

- เกิดอาการเดิมซ้ำขึ้นอีก
- ไม่เกิดอาการขึ้นอีก
- ไม่ทราบ (Unknown) หมายถึง ไม่ทราบผลหรือไม่มีข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังจากการใช้ ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยซ้ำ
- ไม่มีการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัยซ้ำ (No rechallenge performed)

ผลลัพธ์

- หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม
- หายโดยมีร่องรอยเดิม ระบุ.....
- อาการดีขึ้นแต่ยังไม่หาย
- ยังมีอาการอยู่
- เสียชีวิต (Death)
 - เนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
 - เนื่องจากสาเหตุอื่นๆ.....

ภาคผนวก ฉ
แบบประเมินความสัมพันธ์ของยากับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
(Naranjo's algorithm)

	Yes	No	Do not know	score
1. Are there previous conclusive reports of this reaction?	+1	0	0	
2. Did the adverse event appear after the drug was given?	+2	-1	0	
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was given?	+1	0	0	
4. Did the adverse reaction reappear upon readministering the drug?	+2	-1	0	
5. Were there other possible causes for the reaction?	-1	+2	0	
6. Did the adverse reaction reappear upon administration of placebo?	-1	+1	0	
7. Was the drug detected in the blood or other fluids in toxic concentrations?	+1	0	0	
8. Was the reaction worsened upon increasing the dose? Or, was the reaction lessened upon decreasing the dose?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the drug or a related agent in the past?	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any other objective evidence?	+1	0	0	
Total score				

<input type="checkbox"/> ≤ 0 Doubtful	<input type="checkbox"/> 1 to 4 Possible	<input type="checkbox"/> 5 to 8 Probable
<input type="checkbox"/> ≥ 9 Definite		

อ้างอิงมาจาก

Naranjo CA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239245

ภาคผนวก ช

แบบประเมินความสัมพันธ์ของยากับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
WHO algorithm

ผลการประเมิน	คำอธิบาย
Certain (ใช่แน่นอน)	คือ อาการทางคลินิก รวมทั้งผลที่ผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ ซึ่ง 1. เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาที่สอดคล้องกับการบริหารยา <u>และ</u> 2. ไม่เกี่ยวข้องกับโรคที่เป็นอยู่ หรือไม่ได้เกิดเนื่องจากยาหรือสารเคมี อื่นๆ <u>และ</u> 3. เมื่อหยุดยาจะมีอาการดีขึ้น หรือหายจากอาการนั้นอย่างเห็นได้ชัด <u>และ</u> 4. หากมีการใช้ยาซ้ำใหม่ จะสามารถอธิบายอาการไม่พึงประสงค์ที่ เกิดขึ้นได้
Probable/Likely (น่าจะใช่)	คือ อาการทางคลินิก รวมทั้งผลที่ผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ ซึ่ง 1. เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาที่สอดคล้องกับการบริหารยา <u>และ</u> 2. อาจไม่เกี่ยวข้องกับโรคที่เป็นอยู่ หรืออาจเกิดเนื่องจากยาหรือ สารเคมีนั้นๆ <u>และ</u> 3. เมื่อหยุดยาจะมีอาการดีขึ้น หรือหายจากอาการนั้น <u>และ</u> 4. ไม่มีข้อมูลของการใช้ยาซ้ำ หรือข้อมูลไม่สมบูรณ์
Possible (อาจจะใช่)	คือ อาการทางคลินิก รวมทั้งผลที่ผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ ซึ่ง 1. เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาที่สอดคล้องกับการบริหารยา <u>และ</u> 2. มีความเกี่ยวข้องกับโรคที่เป็นอยู่ หรือเกิดเนื่องจากยาหรือสารเคมี อื่นๆ <u>และ</u> 3. ไม่มีข้อมูลของการหยุดยา หรือข้อมูลไม่สมบูรณ์
Unlikely (สงสัย)	คือ อาการทางคลินิก รวมทั้งผลที่ผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ ซึ่ง 1. ระยะเวลาที่เกิดอาการไม่สอดคล้องกับระยะเวลาการบริหารยา <u>และ</u> 2. มีความเกี่ยวข้องกับโรคที่เป็นอยู่ หรือเกิดเนื่องจากยาหรือสารเคมี อื่นๆอย่างเห็นได้ชัด
สรุปผลการประเมินระดับความสัมพันธ์	
<input type="checkbox"/> Certain <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Unlikely	

อ้างอิงมาจาก

จันทิมา โยธาพิทักษ์. การประเมิน ADR อย่างเป็นระบบ. ใน: จันทิมา โยธาพิทักษ์,
ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ, บรรณาธิการ. ตรงประเด็น เรื่อง Adverse drug reaction เล่ม
2 การประเมินผื่นแพ้ยา. พิมพ์ครั้งที่ 5. กรุงเทพฯ: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล; 2551.
หน้า 99

ภาคผนวก ซ

แบบประเมินการอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สามารถป้องกันได้
(preventable ADR)

การประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ป้องกันได้ (ADE classification : Preventability) อ้างอิงจากเกณฑ์ประเมินของ Schumock & Thornton, 1992

No.	Criteria	Y/N
1	Was the drug involved in the ADR <i>not</i> considered appropriate for the patient's clinical condition?	
2	Was the dose, route, and frequency of administration <i>not</i> appropriate for the patient's age, weight and disease state?	
3	Was required therapeutic drug monitoring or other necessary laboratory test <i>not</i> performed?	
4	Was there a history of allergy or previous reactions to the drug?	
5	Was a drug interaction involved in the reaction?	
6	Was a toxic serum drug level documented?	
7	Was poor compliance involved in the reaction?	

หมายเหตุ : หากตอบว่า “ใช่” เพียง 1 ข้อ ถือว่าเป็น ADE ที่ป้องกันได้

สรุป preventable ADE
 non preventable ADE

อ้างอิงมาจาก

Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. Hospital pharmacy. 1992;27(6):538.

ภาคผนวก ฅ

แบบประเมินระดับความรุนแรงของ ADEs ตามเกณฑ์ The National
Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
(NCC MERP)

การแบ่งระดับของอันตราย (harm level) ตามเกณฑ์ของ NCC MERP

Categories	Harm
Category E	An error occurred that may have contributed to or resulted in temporary harm to the patient and required intervention (การบาดเจ็บหรืออันตรายชั่วคราว ซึ่งต้องให้การ ดูแลรักษา)
Category F	An error occurred that may have contributed to or resulted in temporary harm to the patient and required initial or prolonged hospitalization (การบาดเจ็บหรืออันตรายชั่วคราว ซึ่งต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาล หรือทำให้ผู้ป่วยต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น)
Category G	An error occurred that may have contributed to or resulted in permanent patient harm (การบาดเจ็บหรือสูญเสียถาวร)
Category H	An error occurred that required intervention necessary to sustain life (อันตรายหรือการบาดเจ็บรุนแรงถึงขั้นต้องให้การรักษาเพื่อช่วยชีวิตในทันที)
Category I	An error occurred that may have contributed to or resulted in the patient's death (ผู้ป่วยเสียชีวิต)

สรุป category

อ้างอิงมาจาก

Nccmerp.org [Internet].United State: National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention; 2001 [updated 2001 Febuary 20; cited 2016 October 23]. Available from: <http://www.nccmerp.org/types-medication-errors>.

ภาคผนวก ญ

แบบบันทึกการติดตามผู้ป่วยทางโทรศัพท์

No.

แบบสัมภาษณ์ทางโทรศัพท์ (phone interview)

วันที่สัมภาษณ์...../...../..... เวลา.....

คำถาม/ บทสนทนา	คำตอบ
1) ภายหลังจากที่ออกจากโรงพยาบาลมาท่านมีอาการชັกกระตุกผิดปกติบ้างหรือไม่	<input type="checkbox"/> ไม่ (ข้ามไปข้อ3) <input type="checkbox"/> ใช่
2) ภายหลังจากเกิดอาการท่านทำอะไร	<input type="checkbox"/> กลับมาพบแพทย์ที่โรงพยาบาล <input type="checkbox"/> ไม่ได้ทำอะไร เนื่องจาก..... <input type="checkbox"/> อื่นๆ ระบุ.....
3) ภายหลังกออกจากโรงพยาบาลท่านได้ยากันชັกกลับมารับประทานที่บ้านหรือไม่	<input type="checkbox"/> ไม่ (ข้ามไปข้อ 8) <input type="checkbox"/> ใช่
4) หลังจากรับประทานยากันชັกพบอาการอะไรผิดปกติที่เกิดขึ้นกับตัวท่านบ้างหรือไม่	<input type="checkbox"/> ไม่ (ข้ามไปข้อ 7) <input type="checkbox"/> ใช่
5) อาการผิดปกติที่ท่านพบมีลักษณะอย่างไร (ชັกถามประวัติเพื่อประเมินว่ามีอาการข้างเคียงจากยาหรือไม่ อ้างอิงตามเกณฑ์ WHO algorithm)	บรรยายเหตุการณ์ที่ผู้ป่วยแจ้ง
6) หลังจากเกิดอาการท่านทำอะไร
7) ท่านรับประทานยาอย่างไร และมีจำนวนยาเหลือหรือไม่ (สอบถามเพื่อประเมินความร่วมมือในการรับประทานยา)	จากบทสนทนาพบว่า <input type="checkbox"/> รับประทานยาครบตามจำนวน <input type="checkbox"/> รับประทานยาไม่ครบตามจำนวน
8) ท่านอยากทราบข้อมูลหรือคำแนะนำอื่นๆหรือไม่	
สุดท้ายนี้ขอบคุณท่านที่สละเวลาในการตอบคำถามและร่วมเป็นส่วนหนึ่งสำหรับการศึกษานี้	

ภาคผนวก ก

แบบบันทึกการติดตามข้อมูลเสียชีวิตของกลุ่มตัวอย่างจากทะเบียนราษฎร

คู่มือบันทึกข้อมูลการเสียชีวิตของผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมอง		
มาตรฐานสำหรับวิธีการปฏิบัติ (STANDARD OPERATING PROCEDURE)	เล่มที่ 1	
	ผู้จัดทำ	ภญ.พรทิพย์ พามนตรี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
โดยความร่วมมือจาก โรงพยาบาลสงขลานครินทร์และโรงพยาบาลหาดใหญ่		

คำชี้แจง เครื่องมือนี้เป็นแบบบันทึกการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่อยู่ในโครงการวิจัย โดยเป็นผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามการเสียชีวิตได้จากทางโทรศัพท์

ขอบเขต ใช้สำหรับบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าสู่งานวิจัย และ ต้องติดตามผลลัพธ์ของการเสียชีวิตในช่วงระยะเวลาภายใน 3 เดือนหลังจากการบาดเจ็บทางสมอง

คู่มือแบ่งออกเป็น 3 ส่วนดังนี้

- 1) วัตถุประสงค์งานวิจัย รายละเอียดเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา
- 2) การใช้แบบบันทึกสำหรับการเก็บข้อมูลของผู้ป่วย
- 3) รายชื่อผู้ป่วยและหมายเลขที่บัตรประจำตัวประชาชน

ส่วนที่ 1 วัตถุประสงค์งานวิจัย รายละเอียดเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่โครงการวิจัย

วัตถุประสงค์งานวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

1. ศึกษาสัดส่วนการใช้ยากันชักเพื่อป้องกันภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บที่สมองในระยะ 7 วัน (early posttraumatic seizures)
2. ศึกษาประสิทธิผลของยา phenytoin และ valproate ในการป้องกันภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บที่สมองในระยะ 7 วัน

วัตถุประสงค์รอง

1. เปรียบเทียบอุบัติการณ์ชักระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาในการป้องกันและกลุ่มที่ไม่ได้รับยาในการป้องกันภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บที่สมองในระยะ 7 วัน
2. ศึกษาความปลอดภัยจากการใช้ยา phenytoin และ valproate ในการป้องกันภาวะชักภายหลังการบาดเจ็บที่สมองในระยะ 7 วัน

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

ผู้ป่วยบาดเจ็บที่สมองซึ่งเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์และโรงพยาบาลหาดใหญ่ ทำการเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบ consecutive sampling โดยใช้เกณฑ์พิจารณา กลุ่มตัวอย่างดังต่อไปนี้

เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างเข้าสู่การศึกษา (inclusion criteria)

1. ได้รับการการวินิจฉัยที่แสดงถึงการบาดเจ็บที่สมอง ได้แก่ TBI และ head injury (โดยหมายรวมถึงคำวินิจฉัยที่ระบุไว้ตามรหัสของ S6.0-S6.9 : ICD10)
2. อายุ 15 ปีขึ้นไป

เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างออกจากการศึกษา (exclusion criteria) พิจารณาจากข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยและ/หรือญาติผู้ดูแลผู้ป่วยแสดงความจำนงปฏิเสธการรักษา
2. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีโรคลมชัก และ/หรือ มีประวัติรับประทานยากันชักมาก่อนเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล
3. ผู้ป่วยที่มีประวัติการบาดเจ็บที่สมองมาก่อน
4. ผู้ป่วยที่มีประวัติผ่าตัดสมองมาก่อน
5. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีพยาธิสภาพทางสมองที่อาจก่อให้เกิดอาการชัก เช่น มะเร็งสมอง เลือดออกในสมอง สมองขาดเลือด เป็นต้น
6. ผู้ป่วยที่ถูกส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่นและได้รับการรักษามากกว่า 24 ชั่วโมง

ส่วนที่ 2 การใช้แบบบันทึกสำหรับการเก็บข้อมูลการเสียชีวิต

แนวทางการบันทึกข้อมูล

- ใส่เครื่องหมาย ✓ ลงในช่อง เพื่อ ระบุว่าผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่หรือไม่
- หากเขียนคำตอบผิด และต้องการแก้ไขให้ขีดเส้นคาคกลางข้อความตามแนวนอนจำนวน 2 เส้น พร้อมเซ็นชื่อกำกับของผู้ทำการแก้ไข
- ในกรณีที่ไม่สามารถสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยรายนั้นๆได้ ให้ - (ขีด)

ตัวอย่าง

no	ชื่อ-สกุล	ID no.	ไม่ตาย	ตาย
1	นายดี ทองขาว	1234567891234	✓	
2	นางเด่น ทองคำ	9876543211234		✓
3	นางสาวกอไก่ ดุดี	3456789012345	✓ พริทีย์ พามนตรี	✓
4	นายดำ คนดี	543216789001	-	-

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ สกุล นางสาวพรทิพย์ พามนตรี

รหัสประจำตัวนักศึกษา 5710730009

วุฒิการศึกษา

วุฒิ

เภสัชศาสตรบัณฑิต

ชื่อสถาบัน

มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

ปีที่สำเร็จการศึกษา

2553

ทุนการศึกษา (ที่ได้รับในระหว่างการศึกษา)

1. ทุนอุดหนุนการวิจัยเพื่อวิทยานิพนธ์ ประจำปีงบประมาณ 2560
2. ทุนสนับสนุนการทำวิทยานิพนธ์โครงการสู่ความเป็นเลิศสาขาเภสัชศาสตร์

ตำแหน่งและสถานที่ทำงาน

ตำแหน่ง อาจารย์

สถานที่ทำงาน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ต.แสนสุข อ.เมือง จ.ชลบุรี

การตีพิมพ์เผยแพร่ผลงาน

Parmontree P, Tunthanathip T, Doungngern T, Rojpitbulstit M, Kulviwat W and Ratanalert S. Risk factor for early seizures in traumatic brain injury. (อยู่ในช่วงระหว่างรอการตีพิมพ์)