

การใช้ยากกลุ่ม SV2A antagonist สำหรับรักษาโรคลมชัก

ทิภาดา สามสีทอง^{1*}

¹ ภ.บ. (การบริบาลทางเภสัชกรรม), อาจารย์คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

* ติดต่อผู้พิมพ์ ทิภาดา สามสีทอง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อุบลราชธานี

โทรศัพท์ +6683-46111299 อีเมล: Tipada.s@ubu.ac.th

บทคัดย่อ

การใช้ยากกลุ่ม SV2A antagonist สำหรับรักษาโรคลมชัก

ทิภาดา สามสีทอง^{1*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2561; 14(3) : 16-29

รับบทความ : 14 มกราคม 2561

ตอบรับ : 25 มิถุนายน 2561

โรคลมชักเป็นโรคที่พบมากเป็นอันดับ 3 ของความผิดปกติทางระบบประสาทในทุกวัย วิธีการรักษาระดับแรกคือรักษาด้วยยา สำหรับควบคุมอาการชัก ทำให้ในปัจจุบันยากันชักเหล่านี้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ในปี 2016 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา และทางยุโรปได้รับรองยา brivaracetam สำหรับใช้เป็นยาเสริมร่วมกับยากันชักชนิดอื่นๆ ในโรคลมชักที่มีการชักประเภท partial onset ยา brivaracetam เป็นยาออกฤทธิ์ยับยั้งที่ synaptic vesicle (SV) 2A เช่นเดียวกับ levetiracetam โดยพบว่า brivaracetam มีความจำเพาะในการออกฤทธิ์ต่อ SV2A มากกว่า levetiracetam ประมาณ 10-30 เท่า ยาทั้งสองชนิดนี้ยังมีเภสัชจลนศาสตร์ที่ดี คือ สามารถดูดซึมทางระบบอาหารได้เร็วและสมบูรณ์ มีขนาดโมเลกุลต่ำ และยาจับกับโปรตีนได้ต่ำ (protein binding) อย่างไรก็ตามพบว่า brivaracetam มีความชอบไขมันสูงกว่ายา levetiracetam จากข้อมูลในสัตว์สนับสนุนว่าปัจจัยในเรื่องความชอบไขมัน (lipophilicity) เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ยาผ่านเข้าสู่สมองได้เร็ว ซึ่งยา brivaracetam สามารถผ่านเข้าสู่สมองได้เร็วกว่า levetiracetam ทำให้ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ brivaracetam ใช้เวลาประมาณ 1 ชั่วโมง ในขณะที่ยา levetiracetam ใช้เวลา 2 ชั่วโมงหลังจากดูดซึมอย่างสมบูรณ์ นอกจากนี้ยังทั้งสองชนิดยังมีความแตกต่างทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ สำหรับ brivaracetam จะทำลายผ่านทางตับด้วย CYP 2C8 เป็นหลัก รองลงมา CYP 3A4 และ CYP 2C19 ในขณะที่ levetiracetam จะไม่มีกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาด้วยตับและกำจัดผ่านทางไตเป็นหลัก ในปัจจุบันยังไม่มี การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพโดยตรงระหว่างยาทั้งสองชนิด แต่จากการเปรียบเทียบระหว่างยากันชักและยาหลอก พบว่าที่ขนาด ยา brivaracetam 50 มิลลิกรัมต่อวัน และ levetiracetam 1000 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป มีประสิทธิภาพลดความถี่การชักได้ดีกว่ายาหลอก ส่วนขนาดยาที่ผู้ป่วยมักทนอาการข้างเคียงไม่ได้ จะพบที่ขนาดยา brivaracetam 100 มิลลิกรัมต่อวัน และ levetiracetam 2000 มิลลิกรัม ต่อวันขึ้นไป ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงความผิดปกติทางจิตจากยา levetiracetam พบว่าเมื่อเปลี่ยนมาใช้ยา brivaracetam สามารถลดอาการข้างเคียงได้ร้อยละ 93.1

คำสำคัญ: กลุ่มยา SV2A antagonist, การรักษาโรคลมชัก, ยากันชัก

Use of SV2A antagonist for the epilepsy treatment

Tipada Samseethong^{1*}

¹ Pharm.D., Lecturer, Faculty of Pharmacy, Ubonratchatani University

* Corresponding author: Tipada Samseethong, Faculty of Pharmacy, Ubonratchatani University 34190

Tel: +668-346-11299 email: Tipada.s@ubu.ac.th

Abstract

Use of SV2A antagonist for the epilepsy treatment

Tipada Samseethong^{1*}

IJPS, 2018; 14(1) : 16-29

Received : 14 January 2018

Accepted : 25 June 2018

Epilepsy is the third of the common neurological condition affecting individuals of all ages. Pharmacotherapy is the first line and is the primary treatment for providing to control epilepsy and seizure that antiepileptic drugs were developed ongoing. The US Food Drug Administration (FDA) and European approved brivaracetam as adjunctive therapy for treatment partial-onset seizure in patients with epilepsy. Brivaracetam, a selective synaptic vesicle protein 2A inhibitor as same as levetiracetam, has a high specificity target SV2A about 10-30 times than levetiracetam. The pharmacokinetic profiles of these drugs present a rapid and complete absorption, low molecular with low binding plasma protein. However, brivaracetam has a more lipophilicity than levetiracetam. In animal study, lipophilicity is a key for drug penetration in to the brain thus brivaracetam has a faster entry to the brain than levetiracetam. The onset of brivaracetam is approximately 1 hr while levetiracetam is 2 hr from complete absorption. Moreover, brivaracetam is metabolized primarily via liver (major CYP 2C8 and CYP 2C19) while levetiracetam does not undergo extensive metabolism but it is excreted unchanged by renal. The direct efficacy assessment between these two drugs has not been studies yet. Other studies showed that 50 milligram brivaracetam and 1000 milligram levetiracetam can reduced seizure frequency more than placebo. Untorelate side effects has found in brivaracetam 100 milligram/day and levetiracetam 2000 milligram/day. The serious adverse of psychological conditions has 93.4% reduction when switching leveteracetam to brivaracetam.

Keywords: SV2A antagonist, treatment of epilepsy, antiepileptic drugs

บทนำ

ประชากรทั่วโลกมีผู้ป่วยโรคลมชักประมาณ 50 ล้านคน (World Health Organization, 2017) สำหรับประเทศไทยในปี 2543 มีผู้ป่วยโรคลมชักประมาณ 3.8-4.7 แสนคน โดยแผนการรักษาโรคลมชักจะเริ่มการรักษาด้วยยากันชักก่อน ผลจากการรักษาด้วยยาพบว่า มีประชากรร้อยละ 70 ที่สามารถควบคุมอาการชักได้ดี และอีกประมาณร้อยละ 30 ที่ยังไม่

สามารถควบคุมอาการชักได้ (Abraham S and Shaju M, 2013) ทำให้มีการพัฒนายากันชักอย่างต่อเนื่อง ในปัจจุบันมียากันชักทั้งหมด 26 ชนิด โดยแบ่งเป็นยากันชักกลุ่มเก่า และกลุ่มใหม่จากการเปรียบเทียบประสิทธิภาพพบว่ายาทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่ในยากันชักกลุ่มใหม่ จะมีข้อดีเหนือกว่ายากันชักเก่า คือ มีอาการข้างเคียงน้อย และมีเภสัชจลนศาสตร์ที่ง่ายต่อ

การบริหารยา (Abraham S and Shaju M, 2013) โดยคุณลักษณะยากันชักในอุดมคติ คือ เป็นยากันชักที่มีประสิทธิภาพควบคุมการชัก มีอาการข้างเคียงน้อย รวมทั้งมีเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช่ง่าย ได้แก่ ยาสามารถดูดซึมทางระบบอาหารได้ดี สามารถกระจายตัวเข้าสู่สมองได้อย่างรวดเร็ว ไม่เกิดปฏิกิริยากับยาอื่น โดยยาที่มีคุณลักษณะตามดังกล่าวที่มีในปัจจุบัน คือ ยา levetiracetam ซึ่งเป็นยากันชักที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง synaptic vesicle 2A (SV2A) ทำให้ไม่สามารถปลดปล่อยสารสื่อประสาท glutamate ออกมาจากเซลล์ประสาทได้ ทำให้เกิดฤทธิ์ต้านการชัก จากกลไกดังกล่าวจึงมีการพัฒนายาที่ออกฤทธิ์ต่อ SV2A มากขึ้น (Lynch BA *et al.*, 2004) ยาที่พัฒนามาลำดับต่อมา คือ brivaracetam และ selecetam แต่มีเฉพาะยา brivaracetam และ levetiracetam เท่านั้นที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาให้ใช้รักษาโรคลมชักในมนุษย์ได้ ในขณะที่ selecetam ยังอยู่ระหว่างการศึกษาทดลองในสัตว์ (Klitgaard H

et al., 2016) ดังนั้น ปัจจุบันยากันชักกลุ่ม SV2A antagonist จะมีเพียง levetiracetam และ brivaracetam ที่มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาภาวะชักในมนุษย์เท่านั้น ซึ่งบทความนี้ได้ทบทวนข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยากกลุ่ม SV2A

ข้อบ่งใช้

จากข้อมูลองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา และยุโรป (European medicines agency Science medicines health, 2013,2015; Drug@FDA, 2017) กำหนดข้อบ่งใช้ยาทั้งสองชนิด ดังตารางที่ 1 ซึ่งจะเห็นว่าในปัจจุบันข้อมูลของยา brivaracetam ได้รับข้อบ่งใช้เพียงชนิดเดียว คือ เป็นยาเสริมร่วมกับยากันชักชนิดอื่นๆ สำหรับการรักษาอาการชักแบบ partial onset

ตารางที่ 1 ข้อบ่งใช้ของยา levetiracetam และ brivaracetam (European medicines agency Science medicines health, 2013, 2015; Drug@FDA, 2017)

ข้อบ่งใช้	LVT	BRV
ใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาอาการชักชนิด partial onset ที่มีหรือไม่มี secondary generalization ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชักรายใหม่	✓	✗
ใช้เป็นยาร่วมในการรักษาอาการชักชนิด partial onset ในผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 4 ปีขึ้นไป	✓	✓ (เฉพาะอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป)
ใช้เป็นยาร่วมในการรักษาอาการชักชนิด myoclonic ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุตั้งแต่ปีขึ้นไป ที่เป็นโรคลมชักชนิด myoclonic seizure	✓	✗
ใช้เป็นยาร่วมในการรักษาอาการชักชนิด primary generalized tonic-clonic ในผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไป	✓	✗

BRV, brivaracetam; LEV, levetiracetam

ข้อมูลผลิตภัณฑ์ของยา (Drug@FDA, 2009,2017)

ข้อมูลยา brivaracetam มีในรูปแบบดังต่อไปนี้

รูปแบบรับประทาน เป็นยาเคลือบฟิล์มเม็ดขนาด 10, 25, 50, 75, 100 มิลลิกรัม

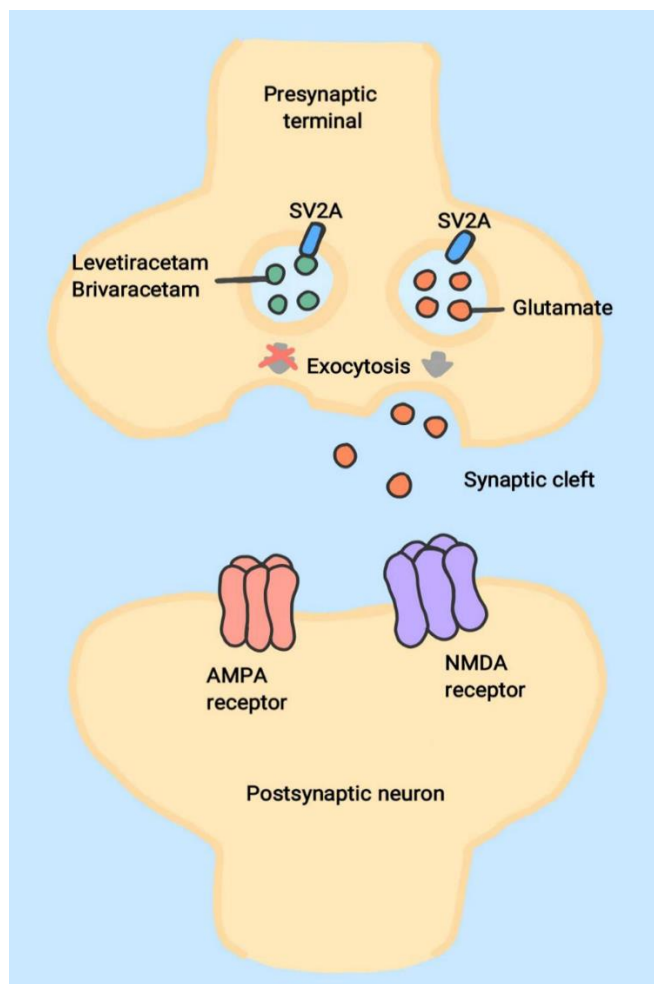
รูปแบบยาฉีดความเข้มข้น 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ปริมาตร 5 มิลลิลิตร การบริหารยาสามารถให้ยาโดยเป็นการให้

แบบ bolus โดยไม่ต้องเจือจางสารละลาย สำหรับการให้ยาแบบ infusion ให้่นายาไปเจือจางกับสารน้ำ NSS 0.9%, D5W, lactated Ringer's solution และบริหารยาที่เวลา 15 นาที

ข้อมูลยา levetiracetam มีในรูปแบบดังต่อไปนี้

รูปแบบรับประทาน ในแบบเม็ดรูปแบบยาที่ปลดปล่อยทันที จะมีขนาด 250, 500, 750, 1000 มิลลิกรัม

รูปแบบยาฉีด ความเข้มข้น 100 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร
รูปแบบยาน้ำ ความเข้มข้น 500 มิลลิกรัมต่อ 5 มิลลิลิตร สำหรับการให้ยาแบบ infusion แนะนำผสมสารน้ำ ได้แก่ NSS 0.9%, D5W, lactated Ringer's solution 100 มิลลิลิตร และบริหารยาเป็นเวลา 15 นาที



รูปที่ 1 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ levetiracetam และ brivaracetam

เภสัชจลนศาสตร์

สำหรับ SV2A เป็นโปรตีนที่มีการกระจายทั่วสมอง โดยโปรตีน SV2A จะล้อมรอบ vesicle ซึ่งมีสารสื่อประสาท glutamate อยู่ด้านใน (ดังรูปที่ 1) การทำงานของโปรตีน SV2A มีความสำคัญต่อกระบวนการนำสารสื่อประสาทออกนอกเซลล์ (exocytosis) ซึ่งมีผลทำให้เกิดการหลั่งสารสื่อประสาท glutamate ในที่สุด สำหรับยากันชักที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ SV2A (SV2A antagonist) ยาจะออกฤทธิ์จับกับ binding site ที่ SV2A บริเวณ presynaptic ของเซลล์ประสาท (Rogawski MA, 2016) เมื่อยาเกิดการยับยั้งการทำงานของโปรตีน SV2A จะมีผลทำให้ไม่เกิดกระบวนการนำ glutamate ออกนอกเซลล์ ทำให้เกิดฤทธิ์ยับยั้งการชัก (Xu T and Bajjalieh SM, 2001) ดังรูปที่ 1 โดยมีการศึกษาสัตว์ทดลองในหนูและมนุษย์เปรียบเทียบระหว่างยา levetiracetam กับ brivaracetam ในการออกฤทธิ์จับกับ SV2A ที่บริเวณสมอง cerebral cortex พบว่า ยา brivaracetam เป็นยาที่มีความจำเพาะสูงมากกว่า levetiracetam ค่าความเข้มข้นของยาที่จับกับ SV2A ได้ ร้อยละ 50 (Efficacy concentration, EC₅₀) ของยา brivaracetam มีค่า 1.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม สำหรับยา levetiracetam มีค่า 7.3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ดังนั้นยา brivaracetam จึงมีความจำเพาะมากกว่ายา levetiracetam 10-30 เท่า (Gillard M *et al.*, 2011) สำหรับการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันของยาทั้งสองชนิด พบว่ายา levetiracetam สามารถยับยั้ง Ca²⁺ channel ได้ดีที่ความเข้มข้น 0.05 µM ในขณะที่ยา brivaracetam ไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง Ca²⁺ channel เมื่อทดสอบโดยใช้ความเข้มข้นที่ 1000 µM สำหรับการออกฤทธิ์ต่อตัวรับอื่นๆ ได้แก่ AMPA พบว่ายาทั้งสองชนิดต้องใช้ขนาดสูงในการยับยั้ง (ดังตารางที่ 2) ดังนั้น การออกฤทธิ์หลักของยาทั้งสองชนิดจะออกฤทธิ์ที่เดียวกัน แต่ยังมีความแตกต่างของการออกฤทธิ์กันชักต่อตัวรับอื่นๆ (Klitgaard H *et al.*, 2016)

ตารางที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ต่อยา BRV และ LEV ต่อตัวรับ (receptor) อื่นๆ

คุณลักษณะ	BRV	LEV
SV2A affinity	0.05 µM	1.6 µM
HVA Ca ²⁺ channel current IC ₅₀ value	Inactive up to 1000 µM	13.9 µM
AMPA gated current IC ₅₀ value	Inactive up to 100 µM	268 µM

BRV, brivaracetam; LEV, levetiracetam; µM, micrometer

เภสัชพลศาสตร์

สำหรับ levetiracetam และ brivaracetam เป็นยาที่ดูดซึมผ่านทางระบบอาหารได้อย่างรวดเร็ว โดยยา brivaracetam มีระยะเวลาการดูดซึมสมบูรณ์ที่ประมาณ 1 ชั่วโมง และมีฤทธิ์ยับยั้งการชักทันทีที่ดูดซึมเสร็จ ในขณะที่ levetiracetam มีการดูดซึมใช้เวลาประมาณ 1 ชั่วโมง เช่นกัน แต่การออกฤทธิ์ยับยั้งการชักต้องใช้เวลาหลังจากทานยาประมาณ 2 ชั่วโมง (Sargentini-Maier ML *et al.*, 2007) เมื่อทานยาร่วมกับอาหารพบว่าเพิ่มระยะเวลาการดูดซึมเป็น 3 ชั่วโมงจึงจะดูดซึมสมบูรณ์จากการศึกษาในหนูที่ให้ยาผ่านทางหน้าท้อง (intraperitoneal) พบว่า brivaracetam ใช้เวลาการออกฤทธิ์ 5-15 นาที ในขณะที่ levetiracetam ใช้เวลาออกฤทธิ์ 30-60 นาที (Sargentini-Maier ML *et al.*, 2007) จากการศึกษาทดสอบการนำยาเข้าสู่สมองจะพบว่า brivaracetam เข้าสู่สมองเร็วกว่ายา levetiracetam โดยใช้เวลา 3 และ 27 นาที ตามลำดับ (Nicolas JM *et al.*, 2016) สาเหตุที่ยาสามารถเข้าสู่สมองได้เร็ว เนื่องจาก brivaracetam มีค่าความชอบไขมันสูงกว่า levetiracetam คือ 1.04 และ 0.64 ตามลำดับ (Nau R *et al.*, 2010) ทำให้ยาเข้าสู่สมองได้เร็วกว่ายา levetiracetam นอกจากนี้ยาทั้งสองชนิดยังมีคุณลักษณะของยาที่ผ่านเข้าสู่สมองได้ดี คือ ขนาดยาโมเลกุลเล็ก และจับกับ protein binding ต่ำทั้งคู่ โดย levetiracetam จะจับกับ protein binding น้อยกว่าร้อยละ 10 และ brivaracetam จับกับโปรตีนร้อยละ 20 สำหรับกระบวนการเมแทบอลิซึมพบว่ายาทั้งสองชนิดมีการทำลายยาเป็นเส้นตรง (linear pharmacokinetics) แต่ brivaracetam จะถูกเมแทบอลิซึมผ่านทางตับด้วยกระบวนการ hydrolysis โดยใช้ CYP 2C8 เป็นหลัก CYP 3A4 และ CYP 2C19 รองลงมา (Sargentini-Maier ML *et al.*, 2007)

สำหรับการปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับของยา brivaracetam ข้อมูลทางคลินิกยังมีอยู่จำกัด โดยผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคตับ จะแนะนำให้เริ่มขนาดยาที่ 25 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง และค่อยๆเพิ่มขนาดยาสูงสุดเป็น 75 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง ในผู้ป่วยโรคตับทุกความรุนแรง (Stockis A *et al.*, 2013) สำหรับในกรณีผู้ป่วยโรคไตจากข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ทดสอบโดยให้ยาแบบครั้งเดียว จากการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างของระดับยา brivaracetam ในคนปกติและผู้ป่วยโรคไต (Sargentini-Maier ML *et al.*, 2012) ดังนั้นยา

brivaracetam จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดในผู้ป่วยโรคไต ในขณะที่ levetiracetam จะถูกขับออกผ่านไตร้อยละ 70 ในรูปแบบยาที่ไม่เปลี่ยนแปลง ในผู้ป่วยโรคไตได้แนะนำขนาดยาตามระดับการทำงานของไต CrCl 50-80 มิลลิตรต่อนาที แนะนำขนาดยา 500-1000 มิลลิกรัม ให้ทุก 12 ชั่วโมง ในขณะที่ CrCl 30-50 มิลลิตรต่อนาที แนะนำขนาดยา 250-750 มิลลิกรัม ให้ทุก 12 ชั่วโมง และ CrCL น้อยกว่า 30 มิลลิตรต่อนาที แนะนำขนาดยา 250-500 มิลลิกรัม ให้ทุก 12 ชั่วโมง และในกรณีผู้ป่วยทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) แนะนำขนาดยา 500-1000 มิลลิกรัม วันละครั้ง และในวันที่มีการทำ hemodialysis แนะนำให้เสริมด้วยยา levetiracetam ที่ขนาดยา 250-500 มิลลิกรัม ทุกครั้งที่ทำการฟอกไต (French Jacqueline, 2001) เมื่อทดสอบการให้ยา levetiracetam ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติทุกความรุนแรง Child-Pugh A-C พบว่าระดับยา levetiracetam ไม่แตกต่างจากคนปกติ จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับ (Brockmoller J *et al.*, 2005)

การศึกษาทางประสิทธิภาพในมนุษย์

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการลดความถี่ของการชักระหว่างยา brivaracetam กับ levetiracetam แบบโดยตรง มีเพียงการศึกษาของ Zhang Lin และคณะ (Zhang L *et al.*, 2016) ที่นำข้อมูลของยาทั้งสองชนิดมาเปรียบเทียบกันแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคลมชักประเภท refractory focal seizures จากผลการศึกษาพบว่ายาทั้งสองชนิดมีประสิทธิภาพความถี่การชักลดลงไม่แตกต่างกัน และช่วยให้ผู้ป่วยหายจากภาวะชัก (seizure free) ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขนาดยาที่มีประสิทธิภาพของ levetiracetam อยู่ที่ 1000-3000 มิลลิกรัมต่อวัน และยา brivaracetam ที่ขนาดยาตั้งแต่มากกว่า 50 มิลลิกรัมต่อวัน

การศึกษาการใช้ยากันชักเป็นยาเสริม (adjunctive therapy) ในข้อบ่งใช้ refractory partial seizure

สำหรับ brivaracetam เป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น partial onset seizure ทั้งหมด 3 การศึกษา โดยใช้ยา

brivaracetam เปรียบเทียบกับยาหลอก (Biton V *et al.*, 2014; Klein P *et al.*, 2005; Ryvlin P *et al.*, 2014) เพื่อประเมินประสิทธิภาพและอาการข้างเคียงของยา brivaracetam โดยมีผู้ป่วยทั้งหมดรวม 1160 คน และศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ เมื่อใช้ยากันชัก 1-2 ชนิด สำหรับ brivaracetam ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ คือ 50, 100, 200 มิลลิกรัมต่อวัน โดยจะไม่มีมีการปรับขนาดยา เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จากการศึกษพบว่าทุกขนาดยามีประสิทธิภาพสำหรับควบคุมการชัก และความถี่ของการชักจะลดลงโดยสัมพันธ์กับขนาดยาที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยขนาดยา brivaracetam 100 และ 200 มิลลิกรัมต่อวัน มีประสิทธิภาพในการลดความถี่ของการชักมากกว่าขนาดยา 50 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับผลลัพธ์การไม่เกิดภาวะชัก (seizure free) ที่ขนาดยา 100 และ 200 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ในขณะที่ขนาดยา 50 มิลลิกรัม พบว่าการเกิด seizure free ไม่แตกต่างกับการได้รับยาหลอก ดังตารางที่ 3 สำหรับยา levetiracetam เป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักประเภท partial onset

ที่มีการใช้ยากันชักชนิดอื่นร่วมเช่นกัน พบว่ามี 3 การศึกษา (Ben-Menachem E and Falter U, 2000; Cereghino JJ *et al.*, 2000; Shorvon SD *et al.*, 2000) โดยเปรียบเทียบการได้รับยา levetiracetam กับยาหลอก พบว่ายา levetiracetam มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชักมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่ขนาดยา 1000 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป แต่สำหรับการเกิด seizure free จะแตกต่างกับยาหลอกที่ขนาดยา 3000 มิลลิกรัมต่อวัน ดังตารางที่ 4

การศึกษา levetiracetam ในผู้ป่วยเด็ก ของ Mbizvo และคณะ (Mbizvo GK *et al.*, 2012) ได้รวบรวมทั้งหมด 11 การศึกษา มีจำนวนผู้ป่วยเด็กทั้งหมด 1565 คน ใช้ขนาดยา levetiracetam 60 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน พบว่าผลลัพธ์ร้อยละผู้ป่วยที่มีความถี่ของการชักลดลงมากกว่าร้อยละ 50 พบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ levetiracetam มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก สำหรับการศึกษาในเด็กพบว่าการตอบสนองต่อการใช้ยา levetiracetam ถึงร้อยละ 52 และในกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาหลอกมีร้อยละ 16 ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบการใช้ยา brivaracetam กับยาหลอก (Biton V *et al.*, 2014; Klein P *et al.*, 2005; Ryvlin P *et al.*, 2014)

ผลการศึกษา	ยาหลอก	ขนาดยา BRV มิลลิกรัมต่อวัน			P-value
		50	100	200	
ร้อยละการลดความถี่ของการชัก เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ใน 28 วัน*		19.5	24.4	24.0	P <0.01
ร้อยละผู้ป่วยที่ตอบสนองลดความถี่การชักตั้งแต่ร้อยละ 50 ขึ้นไป	20.3	34.2	39.5	37.8	P <0.01
ร้อยละการลดความถี่การชักแบบ POS เมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐาน**	17.2	34.7	37.5	35.6	P <0.01
ร้อยละจำนวนผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะชัก	0.5	2.5***	5.1	4.0	P <0.01

* คำนวณจากค่าเฉลี่ย (mean)

** คำนวณจากค่ากลาง (median)

*** ที่ขนาดยา 50 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าภาวะชักไม่แตกต่างจากยาหลอก (p=0.053)

BRV, brivaracetam; POS, partial onset seizure

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบการใช้ยา levetiracetam กับยาหลอก (Ben-Menachem E and Falter U, 2000; Cereghino JJ *et al.*, 2000; Shorvon SD *et al.*, 2000)

ผลการศึกษา	ยาหลอก	ขนาดยา LEV มิลลิกรัมต่อวัน			P-value
		1000	2000	3000	
ร้อยละผู้ป่วยที่ตอบสนองลดความถี่	10.8	33.0	-	39.8	P <0.01
การชักตั้งแต่ร้อยละ 50 ขึ้นไป*	10.4	22.8	31.6	-	P <0.01
	16.7	-	-	42.1	P <0.01
ร้อยละการลดความถี่การชักแบบ	6.8	32.5	-	37.1	P <0.01
POS เมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐาน**	6.1	17.7	26.5	-	P=0.006
	7.2	-	-	39.9	P <0.01
ร้อยละจำนวนผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะชัก	0	3.0***	-	8.0	P <0.01
	1.0	5.0	2.0	-	N/A
	1.0	-	-	8.2	P=0.012

* คำนวณจากค่าเฉลี่ย (mean)

** คำนวณจากค่ากลาง (median)

*** ที่ขนาดยา 1000 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าภาวะชักไม่แตกต่างจากยาหลอก (p=NS)

LEV, levetiracetam

การศึกษาการใช้ยากันชักเป็นยาเสริม (adjunctive therapy) ในข้อบ่งใช้ idiopathic generalized epilepsy และ generalized tonic-clonic seizure

การศึกษาของ Elberry (Elberry AA *et al.*, 2012) เป็นการเปรียบเทียบการใช้ยา levetiracetam กับยาหลอก ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการใช้ยากันชักชนิดอื่นร่วมด้วย ผู้เข้าร่วมการศึกษามีตั้งแต่อายุ 4-65 ปี จำนวน 164 คน แต่โดยส่วนใหญ่ร้อยละ 90 ของการศึกษาจะเป็นผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 16 ปีขึ้นไป โดยได้รับยา levetiracetam ขนาด 3000 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ 60 มิลลิกรัมตอกิโลกรัมต่อวัน กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่าแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ levetiracetam 80 คน และยาหลอก 84 คน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ levetiracetam ความถี่ในการชักลดลงร้อยละ 56.5 ในขณะที่ยาหลอกลดลงร้อยละ 28.2 สำหรับผลลัพธ์ร้อยละผู้ป่วยที่มีภาวะชักลดลงร้อยละ 50 พบในกลุ่ม levetiracetam ร้อยละ 72.2 และยาหลอกพบร้อยละ 45.2 ซึ่งผู้ป่วยมีการตอบสนองความถี่การชักลดลงตั้งแต่ขนาดยา 1000 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับการศึกษาขนาดเล็กในเด็กอายุ 4-19 ปี มีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา 22 คน เป็นการ

ให้ยา levetiracetam ร่วมกับยากันชักชนิดอื่นๆ ในประเภทการชักแบบ generalized epilepsies พบว่าส่วนมากในการศึกษานี้จะเป็นผู้ป่วยที่มีการชักแบบ generalized tonic-clonic seizure ร้อยละ 59 และร้อยละ 27 เป็นแบบ tonic seizure ติดตามการรักษา 1 ปี พบว่าผู้ป่วยไม่เกิดการชัก (seizure free) ร้อยละ 45 (10/22) และพบการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (encephalography, EEG) เป็นปกติ ร้อยละ 80 (8/10)

การศึกษาการใช้ยากันชักเป็นยาเสริม (adjunctive therapy) ในข้อบ่งใช้ refractory myoclonic seizure

การศึกษาของ Noachtar S (Noachtar S *et al.*, 2007) เปรียบเทียบระหว่างการให้ levetiracetam กับยาหลอก ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 12 ปี โดยผู้ป่วยจะได้รับยา levetiracetam ขนาด 3000 มิลลิกรัมต่อวัน หรือขนาดยาที่ผู้ป่วยสามารถทนการเกิดอาการข้างเคียงได้ ผลการศึกษาพบว่าร้อยละผู้ป่วยที่มีความถี่ในการชักลดลงร้อยละ 50 ของกลุ่มยา levetiracetam พบร้อยละ 58.3 ส่วนยาหลอก พบร้อยละ 23.3 และผลลัพธ์การเกิด myoclonic seizure free ของกลุ่ม levetiracetam พบร้อยละ 16.7 และกลุ่มยาหลอกพบเพียงร้อยละ 3.3 โดยทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาการใช้ยากันชักในภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus)

สำหรับการรักษาภาวะชักต่อเนื่อง แนวทางการรักษา ยังคงแนะนำการใช้ยากันชัก benzodiazepines เป็นอันดับแรก และยากันชักอันดับสองเป็น phenytoin สำหรับ levetiracetam จะนำมาใช้เป็นอันดับต่อไป ดังนั้น บทบาท levetiracetam ในภาวะชักต่อเนื่อง มักเลือกใช้เป็นยาทางเลือก แต่มีการศึกษาของ Mirsa *et al.* (Mirsa UK., 2012) เปรียบเทียบ levetiracetam กับ lorazepam ในการให้ยาเป็นอันดับแรกของการรักษาภาวะชักต่อเนื่อง โดยเป็นการศึกษาขนาดเล็กมีผู้ป่วยจำนวน 79 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ levetiracetam ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หรือ lorazepam ขนาดยา 0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในรูปแบบยาฉีด ประเมินผลลัพธ์การหยุดชัก พบว่าในกลุ่ม levetiracetam หยุดชักร้อยละ 76.3 และ lorazepam ร้อยละ 75.6 ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะชักหลังจากได้รับยาตามดังกล่าวข้างต้น จะมีการสลับกลุ่มการใช้ยา โดยผู้ป่วยที่ใช้ levetiracetam เป็นอันดับแรกแล้วยังไม่หยุดชัก จะใช้ lorazepam กลุ่มชักต่อ พบว่าผู้ป่วยหยุดชักได้ร้อยละ 88.9 ส่วนกลุ่มที่ได้รับ lorazepam เป็นอันดับแรก และ levetiracetam ต่อมา พบว่าผู้ป่วยหยุดชักร้อยละ 70 อาการข้างเคียงที่พบ คือ ภาวะกดการหายใจ และภาวะความดันโลหิตต่ำของกลุ่ม lorazepam มากกว่า levetiracetam แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษานี้ผู้ป่วยมีจำนวนน้อย จึงอาจเป็นข้อด้อยสนับสนุนการเลือกใช้ levetiracetam เป็นอันดับแรก เฉพาะกรณีถ้าผู้ป่วยมีภาวะกดการหายใจ หรือความดันโลหิตต่ำ

การศึกษาการใช้ยากันชักแบบเดี่ยว (monotherapy)

เป็นการศึกษาเปรียบเทียบการให้ levetiracetam แบบเดี่ยว ในรูปแบบรับประทาน ที่ขนาดยา 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับยา carbamazepine controlled release (CBZ-CR) 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยที่มีภาวะชักแบบ partial หรือ generalized tonic clonic โดยผู้ป่วยมีประวัติชักอย่างน้อย 2 ครั้งต่อปี เมื่อประเมินผลลัพธ์การเกิด seizure free พบว่าที่ 6 เดือนกลุ่มที่ได้รับ levetiracetam พบร้อยละ 73.0 และยา CBZ-CR พบร้อยละ 72.8 เมื่อประเมินที่ 1 ปี พบว่าเกิด seizure free ของยา levetiracetam พบร้อยละ 56.6 และ CBZ-CR พบร้อยละ 58.5 ซึ่งทั้งสองไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Brodie MJ *et al.*, 2007)

การใช้ยากันชักในโรคอื่น

สำหรับยาทั้งสองชนิดได้รับข้อบ่งชี้สำหรับรักษาโรคลมชัก แต่เนื่องจากในปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาอื่นๆของยา levetiracetam นำมาใช้รักษาสำหรับข้อบ่งชี้อื่นๆ ได้แก่ ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง รักษาการเคลื่อนไหวผิดปกติ บรรเทาอาการปวดศีรษะ เป็นต้น

การรักษาภาวะการเคลื่อนไหวผิดปกติ

การนำยา levetiracetam มาใช้รักษาการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ จะเป็นการใช้ยากันชักในกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสัน ที่เกิดอาการหยุกหยิกจากการใช้ยา levodopa (levodopa induced dyskinesia) ซึ่งเป็นภาวะที่พบได้บ่อยเมื่อใช้ levodopa เป็นเวลานาน ยาที่มีการรับรองให้ใช้รักษาภาวะดังกล่าว ได้แก่ amantadine ในปัจจุบันสาเหตุที่เกิดภาวะ levodopa induced dyskinesia ยังไม่แน่ชัด แต่พบว่าเกิดการเปลี่ยนแปลงการส่งสัญญาณ หรือการทำงานของเซลล์ประสาทที่บริเวณสมองส่วน internal globus pallidus และ substantia nigra pars reticulata สำหรับการใช้ levetiracetam เพื่อออกฤทธิ์ต้านการเคลื่อนไหวหยุกหยิกเป็นการศึกษาขนาดเล็กในผู้ป่วยพาร์กินสัน จำนวน 9 คน ซึ่งมีภาวะเคลื่อนไหวหยุกหยิก (dyskinesia) อย่างน้อยร้อยละ 25 ของเวลาที่ตื่นทั้งหมด โดยในการศึกษานี้ใช้ขนาดยา levetiracetam ที่ 250-3000 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 60 วัน โดยเฉลี่ยขนาดยาที่ใช้ 625 ± 277 มิลลิกรัมต่อวัน ผลลัพธ์ทางคลินิกคำนวณจากร้อยละระยะเวลาที่ผู้ป่วยไม่เกิดภาวะหยุกหยิก ผลการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ levetiracetam สามารถลดอาการหยุกหยิกในช่วงตื่นนอนได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยก่อนได้รับยา levetiracetam คือ ร้อยละ 61 ± 17 ในขณะที่หลังจากได้รับยา levetiracetam เกิดร้อยละ 43 ± 12 โดยระยะเวลาการเกิดหยุกหยิกที่รบกวนการดำเนินชีวิตลดลงจากร้อยละ 23 ± 10 เป็น 11 ± 6 ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่าผู้ป่วยพาร์กินสันที่ใช้ยา levetiracetam พบถึงร้อยละ 56 ขอดถอนตัวออกจากการศึกษาเนื่องจากเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา โดยอาการข้างเคียงที่พบ คือ อาการง่วงนอน เป็นต้น (Zesiewicz TA *et al.*, 2005) และการศึกษาอื่นๆ มีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 38 คน ได้รับขนาดยา levetiracetam 500 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าสามารถลดอาการหยุกหยิกได้ 37 นาที เมื่อใช้ levetiracetam ขนาดยา 1000 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดอาการได้ 75 นาที โดยผู้ป่วยสามารถทนอาการข้างเคียงได้ดี ที่ขนาดยา levetiracetam 1000 มิลลิกรัมต่อวัน

การใช้รักษาภาวะกลุ่มอาการการเคลื่อนไหวผิดปกติจากการใช้ยาจิตเวชเป็นระยะเวลานาน (tardive dyskinesia) พบว่าส่วนมากเกิดจากการใช้ยาต้านจิตเวชรุ่นเก่า ซึ่งจากการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยจำนวน 8 คน ผู้ป่วยได้รับยา levetiracetam ขนาด 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าภายหลังจากการได้รับยา 1 เดือน คะแนนในการประเมินพาร์กินสัน ได้แก่ Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Goetz Dyskinesia Scale ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาถึงร้อยละ 33 เนื่องจากไม่สามารถทนอาการง่วงนอนได้ (Konitsiotis S *et al.*, 2006) สำหรับการศึกษาอื่น ๆ ในการรักษาภาวะ tardive dyskinesia จากยาต้านจิตเวชของผู้ป่วย 17 คน พบว่า การใช้ยา levetiracetam ที่ขนาดยา 1000-4000 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยทุกคนมีภาวะ tardive dyskinesia ดีขึ้น โดยเฉลี่ยร้อยละ 80 (จากร้อยละ 37-100) สำหรับคะแนนเฉลี่ย AIMS ลดลงจาก 18.3 เป็น 4.0 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระยะเวลาเฉลี่ยการเคลื่อนไหวดีขึ้นที่ 22.8 วัน (จาก 3-105 วัน) สำหรับอาการข้างเคียงพบมีผู้ป่วยจำนวน 3 คนที่มีอาการง่วงซึมเพียงเล็กน้อย และมีผู้ป่วย 1 คน มีรายงานการเกิดภาวะซีมีตรา และมีผู้ป่วย 5 คนที่ไม่มาติดตามการรักษา (Bona JR., 2006)

การใช้รักษาภาวะหดเกร็งกล้ามเนื้อและอาการสั่น

การเกิดภาวะหดเกร็งกล้ามเนื้อ ในปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน แต่ส่วนมากจะสัมพันธ์กับความผิดปกติของการทำงานสารสื่อประสาท GABA ซึ่งมีการศึกษาของ levetiracetam ที่นำมาใช้ในการรักษาภาวะหดเกร็งกล้ามเนื้อที่เกิดจากโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis) จำนวน 12 คน ใช้ขนาดยาตั้งแต่ 250-3000 มิลลิกรัมต่อวัน ในการศึกษาพบว่าสามารถลดคะแนนจากการหดเกร็งระยะ phasic ส่วนคะแนนจากการหดเกร็งระยะ tonic ไม่แตกต่างไปจากเดิม แต่ถึงอย่างไรผลลัพธ์การศึกษาทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมทั้งเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยจำนวน 5 คน ได้แก่ ง่วงซึม คลื่นไส้ อาเจียน และมีผู้ป่วยจำนวน 3 คน ที่มีอาการปวดปลายประสาทดีขึ้น (Hawker K., 2013) สำหรับการศึกษาการใช้ levetiracetam เพื่อรักษาการสั่นในผู้ป่วยที่โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง ของผู้ป่วยจำนวน 14 คน ขนาดยาที่รักษาอยู่ประมาณ 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าประสิทธิภาพในการรักษาไม่แตกต่างกันของกลุ่มที่ได้รับยา และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา และพบอาการข้างเคียงในกลุ่ม levetiracetam ได้แก่ รู้สึกเหนื่อยล้า และปวดศีรษะ (Feys P *et al.*, 2009)

การใช้บรรเทาอาการปวดศีรษะ

การใช้ยา levetiracetam สำหรับรักษาภาวะปวดศีรษะเรื้อรัง เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะมากกว่า 15 วันต่อเดือน มีการปวดต่อครั้งนานมากกว่า 4 ชั่วโมงต่อวัน รวมระยะเวลานานมากกว่า 6 เดือนติดต่อกัน ซึ่งมีผู้ป่วยในการศึกษาจำนวน 96 คน โดยเป็นผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะแบบไมเกรน ร้อยละ 73 และได้รับยา levetiracetam ที่ขนาดยาตามที่มากกว่าร้อยละ 80 ประเมินผลลัพธ์เป็นจำนวนวันที่ไม่มีอาการปวดศีรษะ และระดับความปวดที่ลดลง พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Beran RG *et al.*, 2011) ในขณะที่การใช้ levetiracetam เพื่อป้องกันไมเกรนแบบมีออร่า ที่ขนาดยา 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยจำนวน 16 คน ผลการศึกษาพบว่าสามารถลดจำนวนวันการเกิดไมเกรนในเดือนแรกถึงเดือนที่สาม ซึ่งการลดลงจำนวนวันในแต่ละเดือนพบว่ามีผลแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 7 รายที่ไม่มีอาการไมเกรนกำเริบหลังจากผ่านไป 3 เดือน รวมทั้งลดความรุนแรงของการปวดศีรษะ ระยะเวลาการปวด และระยะเวลาออรัลลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเดือนที่สาม ผู้เข้าร่วมการศึกษาสามารถทนอาการข้างเคียงได้ดี มีเพียง 6 รายที่เกิดอาการข้างเคียง ได้แก่ มึนงง กังวล และง่วงซึม (Brighina F *et al.*, 2006)

การใช้รักษาภาวะปวดปลายประสาท

ในปัจจุบันมีการนำยากันชักมาใช้สำหรับรักษาปวดปลายประสาท ยาที่สามารถลดอาการปวดได้ดี เช่น gabapentin, pregabalin, carbamazepine, oxcarbazepine, topiramate, zonisamide โดยยาที่นำมารักษาภาวะปวดปลายประสาทที่พบบ่อย คือ gabapentin และ pregabalin ในขณะที่ยา levetiracetam มักถูกเลือกมาใช้ในบางกรณีศึกษา โดยกลไกการรักษาจากยา levetiracetam ยังไม่ชัดเจน แต่น่าจะเกิดจากการลดการกระตุ้นของระบบประสาท ซึ่งเป็นกลไกหลักของยาต้านการชักที่นำมาใช้รักษาภาวะปวดปลายประสาท จากกรณีศึกษาที่มีการใช้ยา levetiracetam จำนวน 3 คน ที่มีอาการปวดปลายประสาทจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันและทำให้เกิดการทำลายไมอีลินและแอกซอนของเซลล์ประสาท ผลจากการใช้ยา levetiracetam พบว่าอาการปวดลดลงร้อยละ 60 จำนวน 1 คน และมีการศึกษาอีก 2 คน ที่หายจากภาวะปวดปลายประสาทภายใน 1 สัปดาห์ที่เริ่มใช้ โดยขนาดยาที่ใช้มีตั้งแต่ 500, 2,000 และ 3,000 มิลลิกรัม ตามลำดับ (Price M, 2004)

อาการข้างเคียง

อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยของยากันชักทั้งสองชนิด คือ อาการง่วงซึม (somnolence), เหนื่อยอ่อนเพลีย (fatigue), มึนงง (dizziness) โดยอาการข้างเคียงเหล่านี้จะสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ โดย brivaracetam ที่ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป ในขณะที่ levetiracetam จะพบอาการข้างเคียงเหล่านี้

ตั้งแต่ขนาดยา 2000 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป และเป็นขนาดยาที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนอาการข้างเคียงได้ (Yates SL *et al.*, 2015) เมื่อเปรียบเทียบอาการข้างเคียงของยาทั้งสองชนิด พบว่าอาการปวดศีรษะ (headache) และมึนงง (dizziness) เกิดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา brivaracetam สูงกว่ายา levetiracetam อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.03$) (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 การศึกษาแบบ indirect ของยา brivaracetam กับ levetiracetam ด้านอาการข้างเคียง (Zhang L *et al.*, 2016)

อาการข้างเคียง	LEV-PBO vs. BRV-PBO Risk Ratio RR	95 % CI	P
อาการข้างเคียงที่ต้องได้รับการรักษาแบบฉุกเฉิน (TEAs)			
ขนาดยาดำ	0.94	0.82-1.09	0.78
ผลรวมทุกขนาดยา	0.92	0.84-1.00	0.51
ปวดศีรษะ (headache)			
ขนาดยาสูง	0.41	0.12-1.37	0.02
ขนาดยาปานกลาง	1.06	0.30-3.71	0.89
ขนาดยาดำ	0.68	0.33-1.39	0.15
ผลรวมทุกขนาดยา	0.67	0.40-1.12	0.04
มึนงง (dizziness)			
ขนาดยาสูง	0.38	0.18-0.83	0.30
ขนาดยาปานกลาง	0.95	0.38-2.37	0.92
ขนาดยาดำ	1.35	0.70-2.59	0.41
ผลรวมทุกขนาดยา	0.85	0.56-1.31	0.50
ง่วงซึม (somnolence)			
ขนาดยาสูง	0.65	0.36-1.18	0.21
ขนาดยาปานกลาง	1.14	0.58-2.25	0.74
ขนาดยาดำ	1.07	0.62-1.87	0.82
ผลรวมทุกขนาดยา	0.90	0.64-1.26	0.59
อาการหมดแรง (asthenia)			
ขนาดยาสูง	0.87	0.21-3.70	0.76
ขนาดยาปานกลาง	0.71	0.25-2.01	0.56
ขนาดยาดำ	0.63	0.26-1.53	0.37
ผลรวมทุกขนาดยา	0.67	0.40-1.10	0.14

LEV, levetiracetam; PBO, placebo; BRV, brivaracetam; RR, risk ratio; CI, confidence interval;

ขนาดยาสูง LEV 3,000 มิลลิกรัม vs. BRV ขนาด 150-200 มิลลิกรัม, ขนาดยาปานกลาง LEV 2,000 มิลลิกรัม vs. BRV ขนาด 100 มิลลิกรัม, ขนาดยาดำ LEV 500-1,000 มิลลิกรัม vs BRV 5-50 มิลลิกรัม, TEAEs, treatment-emergent adverse events.

สำหรับอาการข้างเคียงที่รุนแรง คือ เกิดความผิดปกติทางจิตและพฤติกรรมผิดปกติไป พบได้ในผู้ป่วยที่ใช้ยา levetiracetam ร้อยละ 13 ซึ่งมีการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 29 คน ที่หยุดใช้ levetiracetam เนื่องจากเกิดอาการข้างเคียงระบบจิต และมีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง ได้แก่ อาการกระสับกระส่าย (irritability) ภาวะวิตกกังวล (anxiety) มีอารมณ์โกรธง่าย (anger) ความพลุ่งพล่านกระวนกระวายใจ (agitation) อารมณ์ซึมเศร้า (depression) อารมณ์เปลี่ยนแปลงง่าย (mood swings) พฤติกรรมก้าวร้าว (aggression) อาการล้า (fatigue) ภาวะนอนไม่หลับ (insomnia) มีผู้เข้าร่วมการศึกษาก่อนกระทั่งเสร็จสิ้นจำนวน 27 คน ที่ได้เปลี่ยนจากยา levetiracetam มาเป็น brivaracetam ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 93.1 (27/29) มีอาการข้างเคียงทางจิตลดลง เมื่อประเมินด้วยเครื่องมือ Investigator Global Evaluation of Behavioral Side Effects (I-GESE) โดยแบ่งผู้ป่วยตามระดับความรุนแรงการเกิดอาการข้างเคียงทางจิต พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 69.0 (20/29) มีอาการทางคลินิกลดลงในระดับปานกลาง ผู้ป่วย 4 รายที่มีอาการดีขึ้นเพียงเล็กน้อย ผู้ป่วย 1 รายที่มีอาการรุนแรงมากขึ้นเล็กน้อย ผู้ป่วย 1 รายที่มีอาการรุนแรงมากขึ้นอย่างชัดเจน และมีผู้ป่วย 1 ราย ที่ข้อมูลไม่ครบถ้วน โดยพบอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นส่วนมาก เป็นอาการปวดศีรษะ ร้อยละ 17.2 เกิดอาการอ่อนล้า ร้อยละ 10.3 และ อาการปวดหลัง ร้อยละ 10.3 (Yates SL *et al.*, 2015)

การเกิดปฏิกิริยาต่อกันของยา

จากรายงานการใช้ยา brivaracetam 200 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยากันชักอื่นๆ เช่น ยา carbamazepine (CBZ) ซึ่งเป็นยาที่มีการเมแทบอลิซึมผ่าน CYP 3A4 และยา brivaracetam ก็มีการเมแทบอลิซึมผ่าน CYP 3A4 และ 2C9 เช่นกัน รวมทั้งยังมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ epoxide hydrolase (enzyme inhibitor) และเพิ่มการทำงานของ CYP 3A4 (enzyme inducer) ผลจากการใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่ามีระดับ carbamazepine epoxide สูงขึ้น 2.3 เท่า และเมื่อเพิ่มขนาดยา brivaracetam 400 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าเพิ่มระดับ carbamazepine epoxide สูงขึ้นเป็น 2.6 โดยมีระดับยาพื้นที่ใต้กราฟ (Area Under Curve; AUC) ของ CBZ ลดลงร้อยละ 29 (Stockis A *et al.*, 2015) เมื่อใช้ brivaracetam ร่วมกับยากันชักที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ (carbamazepine, phenobarbital และ phenytoin) พบว่ายา brivaracetam ไม่ได้เพิ่มการทำงานของเอนไซม์หรือยับยั้งการทำงานของ CYP3A สำหรับผู้ที่มีการทำงานของ CYP 2C19 ในระดับต่ำ

พบว่าเมื่อใช้ยา brivaracetam มีผลทำให้ระดับยาเพิ่มขึ้นร้อยละ 40

เมื่อใช้ brivaracetam ร่วมกับยากลุ่มอื่นๆ เช่น ยาคุมกำเนิด พบว่าระดับยาไม่แตกต่างไปจากเดิม ในขณะที่เมื่อใช้ brivaracetam กับ rifampicin พบว่าระดับยาของ brivaracetam ลดลงร้อยละ 50 ซึ่งจำเป็นต้องมีการปรับขนาดยา (Moseley B *et al.*, 2017) ส่วนยา levetiracetam ไม่มีกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาที่ตับจึงไม่มีการใช้ CYP ใดๆในกระบวนการเมแทบอลิซึม จึงไม่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาในทางเภสัชพลศาสตร์

การนำไปใช้ทางคลินิก

สำหรับยา brivaracetam และ levetiracetam ได้รับข้อบ่งใช้เพื่อเป็นยาเสริมในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นโรคลมชัก แบบประเภท partial onset ซึ่งปัจจุบันยังไม่มี การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการควบคุมการชัก ดังนั้นการพิจารณาการเลือกใช้ยากลุ่มนี้เพื่อรักษาภาวะชักประเภท partial onset สามารถพิจารณาเลือกใช้ยาตามเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกันของยาทั้งสอง ได้แก่

1. พิจารณาจากโรคร่วมของผู้ป่วย ได้แก่ ยา brivaracetam พิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคไตร่วมด้วย หรือ ยา levetiracetam พิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคตับร่วมด้วย
2. พิจารณาว่าผู้ป่วยใช้ร่วมอยู่ว่ามีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ (enzyme inducer) หรือไม่ กรณีที่มีการใช้ร่วมด้วย อาจพิจารณาเลือกใช้ levetiracetam มากกว่า brivaracetam เนื่องจากไม่เกิดปฏิกิริยาต่อกันของยา
3. กรณีเกิดอาการข้างเคียงทางจิตจากยา levetiracetam อาจพิจารณาเปลี่ยนยาเป็น brivaracetam

สำหรับยา levetiracetam เป็นยาที่ได้รับข้อบ่งใช้หลายอย่าง เช่น การใช้เป็นยารักษาแบบเดี่ยวสำหรับภาวะชักประเภท partial onset หรือใช้เป็นยาเสริมร่วมกับยากันชักอื่นๆ เช่น ภาวะชักแบบ myoclonic seizure หรือ generalized tonic clinic seizure สำหรับการให้ยารักษาภาวะอื่นๆ ที่นอกเหนือโรคลมชัก มักถูกเลือกใช้เป็นยาทางเลือก ซึ่งงานวิจัยที่ทำการศึกษามากกว่าจะเป็นการศึกษาขนาดเล็ก หรือกรณีศึกษา ดังนั้น การเลือกให้ยาในภาวะเหล่านี้จะต้องมีการติดตามการใช้ยาอย่างใกล้ชิด และควรหยุดใช้เมื่อพบว่ายาไม่สามารถบรรเทาอาการของผู้ป่วยได้ หรือผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงที่ไม่สามารถทนได้

สรุป

สำหรับยาที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไก SV2A antagonist ในปัจจุบันที่องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาได้รับรองในการรักษาโรคลมชักมีอยู่ 2 ชนิด คือ levetiracetam และ brivaracetam โดยยา brivaracetam ได้รับการรับรองในข้อบ่งใช้ เป็นยาเสริมการรักษาโรคลมชักประเภท partial seizure ร่วมกับยากันชักชนิดอื่นๆ ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป ในขณะที่ levetiracetam ได้รับข้อบ่งใช้อื่นๆ ด้วย ได้แก่ การใช้เป็นยาเสริมร่วมกับยากันชักชนิดอื่นในประเภทการชัก partial seizure, myoclonic seizure, generalized tonic clinic seizure และยังสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยเด็กตั้งแต่อายุมากกว่า 4 ปีที่มีการชักแบบ partial seizure สำหรับกลไกทางเภสัชจลนศาสตร์ พบว่า ยา brivaracetam สามารถยับยั้ง SV2A ได้จำเพาะกว่า levetiracetam ถึง 10-30 เท่า แต่จากข้อมูลการศึกษาในมนุษย์ ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยาทั้งสองชนิด มีเพียงการศึกษาแบบบิโอมานวิเคราะห้ พบว่าประสิทธิภาพของยาทั้งสองชนิดไม่แตกต่างกัน สำหรับอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยในขนาดยาสูงทั้ง brivaracetam และ levetiracetam คือ ปวดศีรษะ และมึนงง แต่จะพบใน brivaracetam มากกว่า levetiracetam ในกรณีเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงทางระบบจิตและพฤติกรรม พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ levetiracetam เมื่อเปลี่ยนเป็น brivaracetam สามารถลดความผิดปกติทางจิตและพฤติกรรมได้นอกจากข้อบ่งใช้รักษาโรคลมชักแล้วยา levetiracetam ยังมีประโยชน์ในการรักษาภาวะ refractory headache การรักษาภาวะ tardive dyskinesia จากยาต้านจิตเวช การรักษาปวดปลายประสาท ในขณะที่ยา brivaracetam ยังไม่มีการศึกษาในภาวะเหล่านี้

References

Abraham S, Shaju M. Innovations in epilepsy management - an overview. *J Pharm Pharm Sci.* 2013; 16: 564-76.

Ben-Menachem E and Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia.* 2000; 41: 1276-83.

Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, *et al.* Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014; 55: 57–66.

Bona JR. Treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia with levetiracetam: a case series. *J clin psychopharmacol.* 2006; 26: 215-6.

Brighina F, Palermo A, Aloisio A, Francolini M, Giglia G, Fierro B. Levetiracetam in the prophylaxis of migraine with aura: a 6-month open-label study. *Clinical neuropharmacol.* 2006; 29: 338-42.

Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, *et al.* Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2007; 68: 402-8.

Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, *et al.* 2000. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology.* 2000; 55: 236–42.

Drug@FDA:FDA Approved Drug Products [online]. 2009 [cited by April 20, 2018]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021035s078s080,021505s021s024lbl.pdf.

Drug@FDA:FDA Approved Drug Products [online]. 2017 [cited by Sep 20, 2017]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021035s078s080,021505s021s024lbl.pdf.

Drug@FDA:FDA Approved Drug Products [online]. 2017 [cited by Sep 20, 2017]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.Cfm?event=overview.process&AppNo=205836>.

Elberry AA, Felemban RK, Hareeri RH, *et al.* Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric epilepsy. *Saudi Pharm J.* 2012; 1: 81-4.

European medicines agency Science medicines health [online]. 2013 [cited by sep 20, 2017]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000277/WC500041335.pdf.

- European medicines agency Science medicines health [online]. 2015 [cited by sep 20, 2017]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003898/WC500200208.pdf.
- Feys P, D'Hooghe M B, Nagels G, Helsen WF. The effect of levetiracetam on tremor severity and functionality in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009; 15: 371-8.
- Gillard M, Fuks B, Leclercq K, Matagne. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: relationship to anti-convulsant properties. *Eur J Pharmacol*. 2011; 664: 36–44.
- Hawker K, Frohman E, Racke M. Levetiracetam for phasic spasticity in multiple sclerosis. *Arch neurol*. 2003; 60: 1772-4.
- Klein P, Schiemann J, Sperling MR, *et al*. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2015; 56: 1890–1898.
- Klitgaard H, Matagne A, Nicolas JM, *et al*. Brivaracetam: Rationale for discovery and preclinical profile of a selective SV2A ligand for epilepsy treatment. *Epilepsia*. 2016; 57: 538-48.
- Konitsiotis S, Pappa S, Mantas C, Mavreas V. Levetiracetam in tardive dyskinesia: an open label study. *Mov Disord*. 2006; 21: 1219-21.
- Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, *et al*. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101: 9861-6.
- Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, *et al*. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 ;12: 1-78.
- Mirza UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labelled pilot study. *J Neurol*. 2012; 259: 645-8.
- Nau R, Sörgel F and Eiffert H. Penetration of Drugs through the Blood-Cerebrospinal Fluid/Blood-Brain Barrier for Treatment of Central Nervous System Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23: 858–83.
- Nicolas JM, Hannestad J, Holden D, *et al*. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia*. 2016; 57: 201–9.
- Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, *et al*. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology*. 2008; 70: 607–16.
- Price MJ. Levetiracetam in the treatment of neuropathic pain: three case studies. *Clin J Pain*. 2004; 20: 33-6.
- Rogawski MA. A New SV2A Ligand for Epilepsy. *Cell*. 2016; 167: 587.
- Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, Johnson ME, *et al*. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2014; 55: 47–56.
- Sargentini-Maier ML, Rolan P, Connell J, *et al*. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after single increasing oral doses in healthy males. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 63: 680-8.
- Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, *et al*. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam study Group. *Epilepsia*. 2000; 41: 1179-86.

- Stockis A, Sargentini-Maier ML, Horsmans Y. Brivaracetam disposition in mild to severe hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*. 2013; 53: 633-41.
- World Health Organization. Epilepsy Fact sheet [online]. 2017 [cited by Sep 20, 2017]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>.
- Xu T, Bajjalieh SM. SV2 modulates the size of the readily releasable pool of secretory vesicles. *Nature Cell Biol*. 2001; 3: 691–8.
- Yates SL, Fakhoury T, Liang W, *et al*. An open-label, prospective, exploratory study of patients with epilepsy switching from levetiracetam to brivaracetam. *Epilepsy Behav*. 2015; 52: 165-8.
- Zesiewicz TA, Sullivan KL, Maldonado JL, Tatum WO, Hauser RA. Open-label pilot study of levetiracetam (Keppra) for the treatment of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005; 20: 1205-9.
- Zhang L, Li S, Li H, ZOU X. Levetiracetam vs. brivaracetam for adults with refractory focal seizures: A meta-analysis and indirect comparison. *Seizure*. 2016; 39: 28-33.