

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมหลังการเริ่มใช้ยา levetiracetam ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่เคยมีประวัติโรจิตเวซ: การศึกษาแบบ nested case-control

วรรณญา อูสาหะ^{1,2}, ทินนกร ยาตี², ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล^{1*}

¹ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

² สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

*ติดต่อผู้พิมพ์: ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล E-mail: thitima.w@pharm.chula.ac.th

บทคัดย่อ

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมหลังการเริ่มใช้ยา levetiracetam ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่เคยมีประวัติโรจิตเวซ: การศึกษาแบบ nested case-control

วรรณญา อูสาหะ^{1,2}, ทินนกร ยาตี², ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล^{1*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2569;22(2):54-64

รับบทความ: 18 พฤษภาคม 2569

แก้ไขบทความ: 24 มิถุนายน 2569

ตอบรับ: 26 มิถุนายน 2569

levetiracetam เป็นยากันชักที่นิยมใช้เป็นอันดับแรก อย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมหลังการเริ่มใช้ยา ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติโรจิตเวซยังมีจำกัด **วัตถุประสงค์:** เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมหลังเริ่มใช้ยา levetiracetam ในผู้ป่วยนอกโรคลมชักที่ไม่เคยมีประวัติโรจิตเวซ **วิธีดำเนินการวิจัย:** การศึกษาแบบ nested case-control ภายในกลุ่มผู้ป่วยนอกโรคลมชักอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่ใช้ยา levetiracetam เป็นครั้งแรกและไม่เคยมีประวัติโรจิตเวซ จับคู่กลุ่มที่เกิดเหตุการณ์กับกลุ่มควบคุมในอัตราส่วน 1:3 ตามเพศและอายุ กลุ่มที่เกิดเหตุการณ์ คือ ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมภายใน 12 เดือนหลังเริ่มยา ส่วนกลุ่มควบคุมคัดเลือกจากผู้ป่วยที่ยังไม่เกิดเหตุการณ์ในช่วงเวลาเดียวกัน เก็บข้อมูลพื้นฐาน ณ วันที่เริ่มใช้ยา และข้อมูลขนาดยา รวมถึงการปรับขนาดยาก่อนการเกิดเหตุการณ์สำหรับกลุ่มที่เกิดเหตุการณ์และในช่วงเวลาเดียวกันสำหรับกลุ่มควบคุม วิเคราะห์ข้อมูลด้วย conditional logistic regression **ผลการวิจัย:** จากผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 356 ราย พบผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมจำนวน 34 ราย และได้รับการจับคู่กับกลุ่มควบคุมจำนวน 102 ราย ทำให้มีจำนวนผู้ป่วยรวมในการศึกษาทั้งสิ้น 136 ราย อาการที่พบบ่อยที่สุดคืออารมณ์หงุดหงิด โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่เริ่มใช้ยาไปจนเกิดเหตุการณ์อยู่ที่ 2.9 เดือน (IQR 0.8-6.0) พบการปรับเพิ่มขนาดยาอย่างน้อย 500 มิลลิกรัมต่อวันมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR 4.50; 95% CI 1.46-13.92; p = 0.009) **สรุปผลการวิจัย:** การปรับเพิ่มขนาดยา levetiracetam มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมในผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่เคยมีประวัติโรจิตเวซ การปรับขนาดยาอย่างระมัดระวังและการติดตามอาการทางจิตเวซอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะ 3 เดือนแรกของการเริ่มใช้ยาอาจช่วยเพิ่มความปลอดภัยและความต่อเนื่องในการรักษา

คำสำคัญ: ยากันชัก, โรคลมชัก, Levetiracetam, อาการไม่พึงประสงค์ทางจิต, อาการไม่พึงประสงค์ทางพฤติกรรม

Factors associated with Psychiatric and Behavioral Adverse Events After Levetiracetam initiation in Psychiatric-Naïve Adults with Epilepsy: A Nested Case–Control Study

Waranya Usaha^{1,2}, Tinonkorn Yadee², and Thitima Wattanavijitkul^{1*}

¹ Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

² Neurological Institute of Thailand, Bangkok, Thailand

*Corresponding author: Thitima Wattanavijitkul E-mail: thitima.w@pharm.chula.ac.th

Abstract

Factors associated with Psychiatric and Behavioral Adverse Events After Levetiracetam initiation in Psychiatric-Naïve Adults with Epilepsy: A Nested Case–Control Study

Waranya Usaha^{1,2}, Tinonkorn Yadee², and Thitima Wattanavijitkul^{1*}

IJPS, 2026;22(2):54-64

Received: 28 May 2026

Revised: 24 June 2026

Accepted: 26 June 2026

Levetiracetam is a widely used first-line antiseizure medication. However, psychiatric and behavioral adverse events (PBAEs) have been reported, whereas evidence regarding risk factors in patients without prior psychiatric disorders remains limited. **Objective:** To evaluate factors associated with PBAEs following levetiracetam initiation in outpatient adults with epilepsy without a history of psychiatric disorders. **Methods:** A nested case–control study was conducted among outpatient adults (aged ≥ 18 years) with epilepsy who initiated levetiracetam for the first time and had no prior psychiatric history. Cases and controls were matched by sex and age at a ratio of 1:3. Cases were patients who developed PBAEs within 12 months of levetiracetam initiation, whereas controls were selected from those who did not. Baseline characteristics were collected at the time of levetiracetam initiation. Dose-related data, including daily dose and dose escalation, were collected before the event date for cases and before the corresponding index date for matched controls. Conditional logistic regression was used for data analysis. **Results:** Among 356 eligible patients, 34 patients developed PBAEs and were matched with 102 controls, comprising a total of 136 patients included in the analysis. Irritability was the most common PBAE. The median time to onset was 2.9 months (IQR 0.8-6.0). Levetiracetam dose escalation of at least 500 mg/day was significantly associated with an increased risk of PBAEs (adjusted OR 4.50; 95% CI 1.46–13.92; $p = 0.009$). **Conclusion:** Levetiracetam dose escalation was associated with PBAEs in patients with epilepsy without prior psychiatric disorders. Careful dose titration and close monitoring for psychiatric symptoms during the first 3 months after treatment initiation may improve treatment safety and continuity.

Keywords: Antiseizure medication, Epilepsy, Levetiracetam, Psychiatric adverse events, Behavioral adverse events.

บทนำ

ยา levetiracetam เป็นยากันชักกลุ่มใหม่ที่มีการสั่งใช้เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยมีอัตราการใช้ทั่วโลกเพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 21.72 ต่อปี ระหว่างปี พ.ศ. 2555–2565 (Chan *et al.*, 2025) สอดคล้องกับข้อมูลจากประเทศสวีเดนที่พบว่า ยา levetiracetam ถูกใช้เป็นยาเริ่มต้นเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 10 ในปี พ.ศ. 2553 เป็นร้อยละ 55 ในปี พ.ศ. 2565 (Bolin *et al.*, 2024) แนวโน้มดังกล่าวอธิบายได้จากประสิทธิภาพทางคลินิกที่ดีเนื่องจากเป็นยากันชักที่ออกฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum efficacy) ควบคู่กับคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เป็น linear pharmacokinetics ทำนายระดับยาได้ง่าย มีอันตรกิริยาระหว่างยาน้อยเนื่องจากไม่ได้ผ่านระบบ cytochrome P450 (Wright *et al.*, 2013) อีกทั้งมีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดทาร์กฟิการแต่กำเนิด (Veroniki *et al.*, 2017) และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตเวชรุนแรง เช่น Stevens-Johnson syndrome เมื่อเทียบกับยากันชักกลุ่มเดิม (Frey *et al.*, 2017) อย่างไรก็ตาม พบว่ามีประมาณร้อยละ 10-25 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา levetiracetam เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรม เช่น วิตกกังวล ซึมเศร้า อารมณ์หงุดหงิด ก้าวร้าว มีความคิดฆ่าตัวตายหรือพยายามฆ่าตัวตาย (Mula *et al.*, 2003; Kang *et al.*, 2013) ในประเทศไทย มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทจากการใช้ยา levetiracetam สูงถึงร้อยละ 35.5 โดยพบอาการก้าวร้าวมากที่สุด (ร้อยละ 22.2) รองลงมาคือ ง่วงซึม (ร้อยละ 9.5) ซึมเศร้า (ร้อยละ 3.2) และหงุดหงิด (ร้อยละ 0.5) (Sribonphai *et al.*, 2024) แม้ปัจจุบันประเทศไทยยังไม่มีกรรวบรวมสถิติอัตราการหยุดยาจากสาเหตุดังกล่าวชัดเจน แต่ในต่างประเทศมีรายงานผู้ป่วยที่หยุดยา levetiracetam จากอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมสูงถึงร้อยละ 8.8 (Weintraub *et al.*, 2007) แม้กลไกยังไม่แน่ชัด แต่มีสมมติฐานว่าเกี่ยวข้องกับการยับยั้ง AMPA receptors เนื่องจาก brivaracetam ซึ่งจับกับ SV2A ได้มากกว่า levetiracetam ถึง 15–30 เท่า และไม่มีผลต่อ AMPA receptor กลับพบอัตราการเกิดอาการทางจิตน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ สอดคล้องกับ piracetam ในกลุ่ม pyrrolidines เดียวกันที่ช่วยส่งเสริม cognitive function ผ่านการกระตุ้น AMPA receptors หลักฐานเหล่านี้จึงสนับสนุนว่าผลการยับยั้ง AMPA receptors ของ levetiracetam อาจเป็นกลไกสำคัญที่เหนี่ยวนำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมดังกล่าว (Hansen *et al.*, 2018)

จากการศึกษาก่อนหน้าพบว่าการมีประวัติโรคจิตเวชเป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมจากการได้รับยา levetiracetam (Mula *et al.*, 2003; Mula *et al.*, 2004; White *et al.*, 2003; Pinckaers *et al.*, 2019; Josephson *et al.*, 2019) นอกจากนี้ ยังพบปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ เพศหญิง (Josephson *et al.*, 2019; Pinckaers *et al.*, 2019) ประวัติภาวะชักต่อเนื่อง (Mula *et al.*, 2003; Mula *et al.*, 2004; Pinckaers *et al.*, 2019) ประวัติชักจากไข้ (Mula *et al.*, 2003) การปรับขนาดยาจนถึงขนาดสูงสุดเร็วเกินไป (White *et al.*, 2003) ภาวะบกพร่องทางสติปัญญา (Ben-Menachem and Gilland, 2003; Pinckaers *et al.*, 2019) ประวัติมีปัญหาด้านพฤติกรรม (Ben-Menachem and Gilland, 2003; Cortes and Manterola, 2020) การมีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคทางจิตเวช (Cortes and Manterola, 2020) ประวัติการใช้ยาหรือสารเสพติดเพื่อความสนุกสนานและความบันเทิง (recreational drugs use) และความขาดแคลนเชิงสังคม (social deprivation) (Josephson *et al.*, 2019)

แม้ว่าประวัติโรคจิตเวชจะเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมจากการใช้ยา levetiracetam การศึกษาก่อนหน้า พบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติโรคจิตเวชก็ยังสามารถเกิดอาการดังกล่าวได้ โดยมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 9.7–13.1 (Josephson *et al.*, 2019; Weintraub *et al.*, 2007) นอกจากนี้ การศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมจากการใช้ levetiracetam ในอดีตมักรวมผู้ป่วยที่มีประวัติโรคจิตเวชอยู่ด้วย ทำให้ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงสำหรับกลุ่มที่ไม่เคยมีประวัติโรคทางจิตเวชมีจำกัด อีกทั้งการมีโรคจิตเวชเดิมอาจเป็นปัจจัยกวนในการประเมินผลลัพธ์ เนื่องจากอาการที่พบอาจเกิดจากการกำเริบของโรคเดิมมากกว่าผลไม่พึงประสงค์จากยา การศึกษาที่มุ่งเน้นเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติโรคจิตเวช จึงช่วยให้สามารถประเมินปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมหลังเริ่มใช้ยาได้ชัดเจนยิ่งขึ้น การศึกษานี้ จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมภายใน 1 ปีหลังเริ่มใช้ยา levetiracetam ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่เคยมีประวัติโรคจิตเวช

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective nested case-control study ภายในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยา levetiracetam ครั้งแรก โดยได้รับการรับรองจากคณะกรรมการ

จริยธรรมการวิจัยของสถาบันประสาทวิทยา (เลขที่โครงการ 67049) ข้อมูลที่ใช้ในการวิจัยได้รับการปกปิดข้อมูลระบุตัวตน (de-identified) และมีการจัดการข้อมูลส่วนบุคคลตามข้อกำหนดของสถาบันและการอนุมัติด้านจริยธรรมการวิจัย

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชักที่ได้รับยา levetiracetam ครั้งแรก และไม่เคยมีประวัติโรคจิตเวช

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยโรคลมชักที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยา levetiracetam ครั้งแรกและไม่เคยมีประวัติโรคจิตเวช ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2560 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2566 ณ แผนกผู้ป่วยนอก สถาบันประสาทวิทยา และผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษา กำหนดให้

กลุ่มที่เกิดเหตุการณ์ (case) คือ ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมภายใน 1 ปีหลังเริ่มยา levetiracetam

กลุ่มควบคุม (control) คือ ผู้ป่วยใน cohort เดียวกันที่ยังไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรม ณ เวลาที่เกิดเหตุการณ์ของกลุ่ม case โดยทำการจับคู่ (matching) ตามเพศและอายุ ในอัตราส่วน 1:3 (case: control)

เกณฑ์คัดเข้า

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชักที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยที่ได้รับยา levetiracetam ครั้งแรกเป็นยาเดี่ยว (monotherapy) หรือยาเสริม (adjunctive therapy)
3. ไม่เคยมีประวัติโรคจิตเวช หรือโรคที่สัมพันธ์กับอาการทางจิตเวช โดยพิจารณาจากการมีประวัติได้รับการวินิจฉัยตามการบันทึกโรคของแพทย์ในแฟ้มเวชระเบียนหรือใน electronic medical records หรือระบุ ICD-10 F10-F48 และ F60-F99 หรือมีประวัติได้รับยาสำหรับรักษาโรคจิตเวชก่อนได้รับยา levetiracetam

เกณฑ์คัดออก

1. ผู้ป่วยที่มี creatinine clearance น้อยกว่า 30 mL/min
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต
3. ผู้ป่วยที่ถูกส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่นและกลับไปรับการรักษาต่อ ณ โรงพยาบาลเดิม ทำให้ไม่สามารถติดตามข้อมูลผู้ป่วยนอกได้ครบถ้วนภายใน 1 ปี
4. ผู้ป่วยที่ขาดการติดตามภายในระยะเวลา 1 ปี (loss to follow-up)
5. ผู้ป่วยที่หยุดยา levetiracetam ภายใน 1 ปี ด้วยสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่อาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรม

6. ผู้ป่วยที่มีบันทึกปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยา (non-compliance หรือ non-adherence)

7. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่ครบถ้วน เช่น ขาดข้อมูลพื้นฐานหรือไม่สามารถระบุการปรับขนาดยาได้อย่างชัดเจนจากการได้รับการรักษาหลายโรงพยาบาล

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยเก็บข้อมูลจาก electronic medical records และแฟ้มเวชระเบียนของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ณ แผนกผู้ป่วยนอก สถาบันประสาทวิทยา ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2560 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2566

ผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรม โดยพิจารณาจากอย่างน้อยหนึ่งข้อดังต่อไปนี้

1. มีการบันทึกอาการทางจิตหรือพฤติกรรมในเวชระเบียนจากการทบทวนเวชระเบียนอย่างเป็นระบบด้วยคำค้นที่กำหนดไว้ล่วงหน้า ได้แก่ หงุดหงิด (irritability/tantrum), อารมณ์แปรปรวน (emotional lability/mood changes), วิตกกังวล (anxiety), ซึมเศร้า (depression), ก้าวร้าว (aggression), พฤติกรรมผิดปกติ/พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง (abnormal behavior/behavior changes), กระวนกระวาย (agitation), อาการตื่นตระหนก (panic attacks), จิตเภท (psychosis), เพ้อ (delirium), ประสาทหลอน (hallucinations), คิดอยากฆ่าตัวตาย (suicidal ideation) และพยายามฆ่าตัวตาย (suicide attempt) (Chen *et al.*, 2017; Lyndon *et al.*, 2025; Steinhoff *et al.*, 2021; Tao *et al.*, 2024; Weintraub *et al.*, 2007)

2. มีการเริ่มใช้ยารักษาโรคจิตเวช

3. ได้รับการวินิจฉัยโรคจิตเวชตาม ICD-10 ได้แก่ F20-F48, F60-F69 และ F99

ผู้ป่วยจะถูกติดตามตั้งแต่วันที่เริ่มใช้ยา levetiracetam (Index date) ไปจนถึงวันที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรม หรือสิ้นสุดการติดตามเมื่อครบระยะเวลา 1 ปี โดยถือเอาเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นก่อนเป็นสำคัญ ทั้งนี้ การกำหนดระยะเวลาติดตามที่ 1 ปี เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมจากยานี้มักเกิดขึ้นในช่วงต้นหลังเริ่มต้นการรักษา (Tao *et al.*, 2024)

งานวิจัยนี้ศึกษาทั้งหมด 6 ตัวแปร โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

1. ตัวแปรเชิงกลุ่ม (categorical variables) ประกอบด้วย 5 ตัวแปร ได้แก่ ชนิดของโรคลมชัก ประวัติภาวะชักต่อเนื่อง ประวัติชักจากไข้ ขนาดยา levetiracetam ต่อวัน ณ วันที่เกิดเหตุการณ์ ($\leq 1,000$, $1,001-2,000$, $>2,000$ มิลลิกรัม/วัน) ซึ่งกำหนดจากการ

กระจายของข้อมูลร่วมกับการพิจารณาความเหมาะสมทางคลินิก การปรับขนาดยา levetiracetam (ไม่ปรับ, ปรับเพิ่ม ≥ 500 มิลลิกรัม/วัน) โดยพิจารณาจากการปรับขนาดยา ก่อนเกิดเหตุการณ์ เช่น พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมใน visit ที่ 5 ซึ่งใน visit ที่ 4 แพทย์ปรับเพิ่มขนาดยา levetiracetam เป็น 1,500 มิลลิกรัม/วัน จากเดิมใน visit ที่ 3 ผู้ป่วยได้รับยา levetiracetam 1,000 มิลลิกรัม/วัน ผู้วิจัยจัดผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์รายนี้มีการปรับขนาดยาเท่ากับ 500 มิลลิกรัม/วัน สำหรับกลุ่มควบคุมจะพิจารณาจากช่วงเวลาเดียวกัน

2. ตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) 1 ตัวแปร ได้แก่ ค่าดัชนีความรุนแรงของโรคร่วมตามเกณฑ์ Charlson Comorbidity Index (CCI) (Charlson *et al.*, 1987) ซึ่งคะแนนคำนวณตามเกณฑ์มาตรฐานที่บ่งบอกถึงระดับโรคประจำตัวร่วม คือ 0 คะแนนเท่ากับไม่มีโรคร่วม, 1-2 คะแนนเท่ากับมีโรคร่วมน้อย, 3-4 คะแนนเท่ากับมีโรคร่วมปานกลาง, และมากกว่า 4 คะแนนขึ้นไปเท่ากับมีโรคร่วมมาก

ข้อมูลทั้งหมดได้รับการทบทวนโดยเภสัชกรผู้วิจัย และในกรณีที่พบความไม่ชัดเจน ได้มีการปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคลมชักเพื่อหาข้อสรุปร่วมกัน

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติดำเนินการโดยใช้โปรแกรม Stata Statistical Software 15.1 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA)

- ตัวแปรเชิงกลุ่ม แสดงผลในรูปจำนวนและร้อยละ และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ Chi-square test หรือ Fisher's exact test ในกรณีที่ค่าความถี่คาดหวัง (expected frequency) ในเซลล์ใดเซลล์หนึ่งน้อยกว่า 5

- ตัวแปรต่อเนื่อง ทดสอบการแจกแจงของข้อมูลโดยใช้ Q-Q plots ร่วมกับ Shapiro-Wilk test หากข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ จะแสดงผลเป็น ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย independent t-test แต่หากข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ จะแสดงผลเป็น ค่ามัธยฐานและพิสัยระหว่างควอไทล์ และวิเคราะห์ด้วย Mann-Whitney *U* test

- วิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมด้วย conditional logistic regression โดยตัวแปรที่มีความสำคัญทางคลินิกหรือมีค่า $p < 0.2$ จากการวิเคราะห์ตัวแปรเดี่ยวจะถูกพิจารณาเข้าสู่การวิเคราะห์พหุคูณ กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

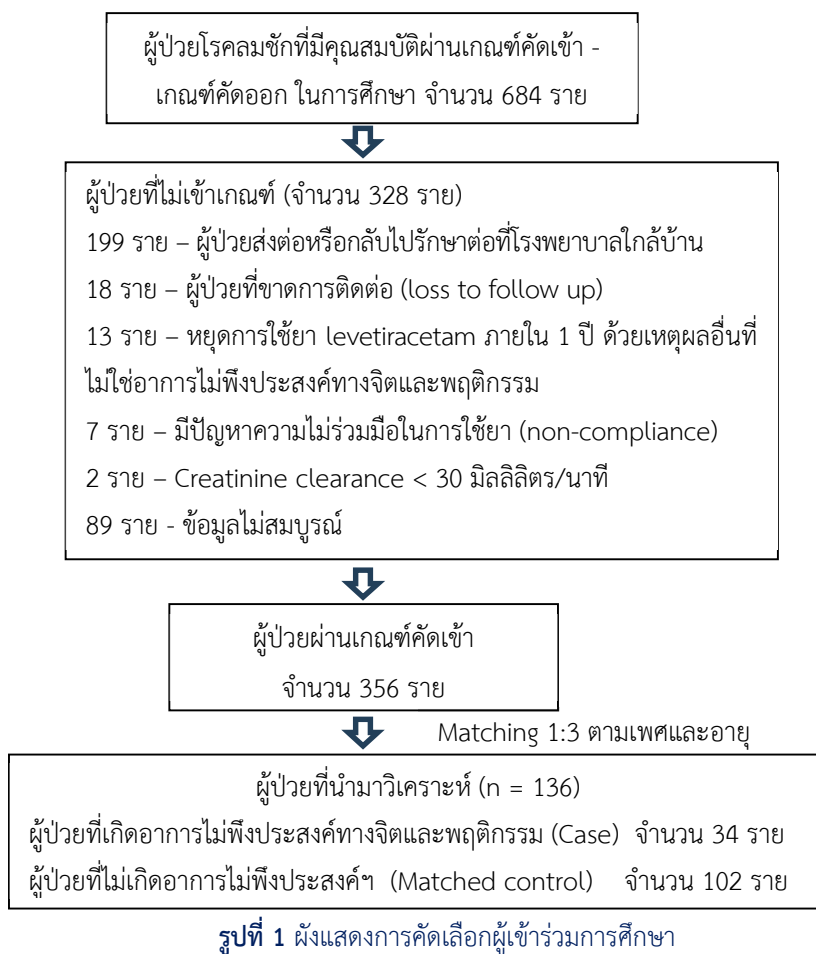
ทั้งนี้ จำนวนตัวแปรในการวิเคราะห์พหุคูณถูกจำกัดโดยพิจารณาตามจำนวน outcome events ที่พบในการศึกษาเพื่อหลีกเลี่ยงภาวะ overfitting ของแบบจำลอง

ผลการวิจัย

ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

จากผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชักที่ได้รับยา levetiracetam เป็นครั้งแรกและไม่เคยมีประวัติโรคทางจิตเวช ทั้งหมด 684 ราย พบว่ามีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออก 356 ราย พบผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมจำนวน 34 ราย จับคู่กับกลุ่มควบคุมในอัตราส่วน 1:3 ตามเพศและอายุ จำนวน 102 ราย ทำให้มีผู้ป่วยรวมในการวิเคราะห์จำนวน 136 ราย (รูปที่ 1) โดยมีผู้ป่วยเพศหญิง ร้อยละ 52.9 มีอายุเฉลี่ย 38.3 ± 12.5 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชักชนิด focal epilepsy ทั้งในกลุ่มที่เกิดเหตุการณ์ (100%) และกลุ่มควบคุม (97.1%) ($p = 0.573$) มีระยะเวลาในการเป็นโรคลมชักคิดเป็นค่ามัธยฐานเท่ากับ 5 ปี (IQR 0–14) ระยะเวลาในการเป็นโรคลมชักไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม โดยค่ามัธยฐานในกลุ่มที่เกิดเหตุการณ์เท่ากับ 4 ปี (IQR 0–16.5) และในกลุ่มควบคุมเท่ากับ 5.5 ปี (IQR 0–19) ($p = 0.901$) นอกจากนี้ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของโรคลมชักที่ต่อเนื่องกัน ชัก ประวัติภาวะชักต่อเนื่อง ประวัติชักจากไข้ ค่าดัชนีความรุนแรงของโรคร่วมตามเกณฑ์ Charlson Comorbidity Index และค่า creatinine clearance ระหว่างสองกลุ่ม ($p > 0.05$ ทุกตัวแปร)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 73.5) มีค่าดัชนีความรุนแรงของโรคร่วมตามเกณฑ์ Charlson Comorbidity Index เท่ากับ 0 ค่ามัธยฐานในทั้งสองกลุ่มเท่ากับ 0 (IQR 0–1) สะท้อนให้เห็นว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีโรคร่วม เมื่อพิจารณาการกระจายของระดับค่าดัชนีความรุนแรงของโรคร่วมตามเกณฑ์ Charlson Comorbidity Index พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยในแต่ละระดับคะแนนใกล้เคียงกันระหว่างสองกลุ่ม โดยผลการทดสอบ Mann-Whitney *U* test ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.224$) นอกจากนี้ ค่ามัธยฐานของ creatinine clearance ในกลุ่มที่เกิดเหตุการณ์เท่ากับ 109.9 mL/min (IQR 94.0–140.5) และในกลุ่มควบคุมเท่ากับ 111.4 mL/min (IQR 89.4–127.9) โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ($p = 0.553$) ซึ่งสะท้อนว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการทำงานของไตอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ตารางที่ 1)



ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

	อาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรม		p-value
	กลุ่มที่เกิดเหตุการณ์ (จำนวน 34 ราย)	กลุ่มควบคุม (จำนวน 102 ราย)	
เพศหญิง, จำนวน (ร้อยละ)	18 (52.9)	54 (52.9)	
อายุ (ปี), mean $\pm$ SD	38.1 $\pm$ 12.7	38.3 $\pm$ 12.6	
(min, max)	(18, 67)	(18, 67)	
ชนิดของโรคลมชัก, จำนวน (ร้อยละ)			
- Focal epilepsy	34 (100)	99 (97.1)	0.573 ^b
- Generalized epilepsy	0	3 (2.9)	
ระยะเวลาในการเป็นโรคลมชัก (ปี) ^a	4 (0-16.5)	5.5 (0-19)	0.901 ^c
โรคลมชักชนิดต่อเนื่องกันชัก, จำนวน (ร้อยละ)	5 (14.7)	9 (8.8)	0.338 ^b
ประวัติภาวะชักต่อเนื่อง, จำนวน (ร้อยละ)	1 (2.9)	1 (1.0)	0.439 ^b
ประวัติชักจากไข้, จำนวน (ร้อยละ)	4 (11.8)	14 (13.7)	1.000 ^b
ประวัติการใช้สารเสพติด, จำนวน (ร้อยละ)	0	2 (2.0)	1.000 ^b
Charlson Comorbidity Index ^a	0 (0-1)	0 (0-1)	0.224 ^c
Creatinine clearance (mL/min) ^a	109.9 (94.0-140.5)	111.4 (89.4-127.9)	0.553 ^c

เพศและอายุเป็น matching variables, ^aMedian (IQR), ^bFisher's exact test, ^cMann-Whitney U test

อาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมจากการได้รับยา *levetiracetam*

จากผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชักที่ได้รับยา *levetiracetam* เป็นครั้งแรก จำนวนทั้งหมด 356 ราย พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรม ทั้งหมด 34 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.6 โดยค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่เริ่มได้รับยา *levetiracetam* จนถึงเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรม (onset) เท่ากับ 87.5 วัน (IQR 35–182) ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมที่พบมากที่สุด คือ อารมณ์หงุดหงิด (irritability) พบในผู้ป่วย 22 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.2 จากผู้ป่วยทั้งหมด 356 ราย อาการซึมเศร้า (depression) พบในผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 0.8) ในขณะที่ adjustment disorders และภาวะจิตเภท (psychosis) พบในผู้ป่วยอาการละ 2 ราย (ร้อยละ 0.6) อาการที่พบได้น้อย ได้แก่ ก้าวร้าว (aggression) และภาวะตื่นตระหนก

ตารางที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมจากการได้รับยา *levetiracetam*

อาการ/อาการแสดง	จำนวน (ร้อยละ)*
อารมณ์หงุดหงิด (Irritability)	22 (6.2)
ซึมเศร้า (Depression)	3 (0.8)
Adjustment disorders	2 (0.6)
ภาวะจิตเภท (Psychosis)	2 (0.6)
ก้าวร้าว (Aggression)	1 (0.3)
ภาวะตื่นตระหนก (Panic)	1 (0.3)
เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมมากกว่า 1 ชนิด	3 (0.8)

*ร้อยละคำนวณจากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 356 ราย

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมหลังการเริ่มใช้ยา *levetiracetam*

จากการวิเคราะห์แบบ univariable conditional logistic regression สำหรับ matched case-control study พบว่า การเพิ่มขนาดยา *levetiracetam* อย่างน้อย 500 มิลลิกรัมต่อวัน และค่าดัชนีความรุนแรงของโรคร่วมตามเกณฑ์ Charlson Comorbidity Index มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.2$ จึงถูกนำไปวิเคราะห์พหุคูณ (multivariable analysis) อย่างไรก็ตามตัวแปรที่มีข้อมูลจำนวนน้อย ได้แก่ ชนิดของโรคลมชัก ประวัติภาวะชักต่อเนื่อง ประวัติชักจากไข้ ขนาดยา *levetiracetam* ที่ได้รับต่อวัน ถูกตัดออกจากการวิเคราะห์เพิ่มเติมเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในบางกลุ่มมีน้อยมาก ซึ่งอาจส่งผลให้ค่าประมาณจากแบบจำลองถดถอยไม่มีเสถียรภาพ โดยพบว่า มีผู้ป่วย

(panic) ซึ่งพบในผู้ป่วยอาการละ 1 ราย (ร้อยละ 0.3) นอกจากนี้ยังพบว่ามีผู้ป่วย 3 ราย ที่มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมมากกว่า 1 เหตุการณ์ โดยลักษณะของอาการร่วมกันที่มีรายงาน ได้แก่ รายแรกพบอาการซึมเศร้ารุนแรง (severe depression) ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงทางพฤติกรรม (behavioral change) รายที่ 2 พบว่ามีอารมณ์หงุดหงิดร่วมกับซึมเศร้าและความคิดอยากฆ่าตัวตาย (suicidal ideation) รายที่ 3 ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น adjustment disorders และ mixed or other personality disorders (ตารางที่ 2) จากผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวทั้งหมด 34 ราย พบว่านำไปสู่การหยุดยา 9 ราย ลดขนาดยา 1 ราย เพิ่มการรักษาอาการทางจิต 7 ราย เพิ่มยา Lamictal 3 ราย ลดขนาดยาและเพิ่มการรักษาอาการทางจิต 2 ราย ใช้ยาต่อเพราะสามารถควบคุมอาการชักได้แต่ยังคงมีอาการอยู่ 7 ราย หายเอง 5 ราย

เพียง 3 รายที่เป็น generalized epilepsy และทั้งหมดอยู่ในกลุ่มควบคุม นอกจากนี้ มีผู้ป่วยเพียง 2 รายที่มีประวัติภาวะชักต่อเนื่อง โดยพบในกลุ่มที่เกิดเหตุการณ์ 1 ราย และกลุ่มควบคุม 1 ราย ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา *levetiracetam* ขนาดมากกว่า 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน พบเฉพาะในกลุ่มควบคุมเท่านั้น ส่งผลให้ไม่สามารถประมาณค่า odds ratio ได้อย่างเหมาะสม

ในการศึกษานี้ มีค่าดัชนีความรุนแรงของโรคร่วมตามเกณฑ์ Charlson Comorbidity Index ตั้งแต่ 0–3 โดยทั้งสองกลุ่มมีความรุนแรงเท่ากับ 0 (IQR 0–1) พบความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมในการวิเคราะห์แบบ univariable (OR 0.78, 95% CI 0.53–1.14, $p = 0.192$) ขณะที่การวิเคราะห์แบบ multivariable หลังปรับด้วยปัจจัยร่วม (adjusted OR 1.04, 95% CI 0.61–1.77, $p = 0.874$) ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึง

ประสงคดังกล่าว สำหรับการปรับขนาดยา levetiracetam พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่า ผู้ป่วยที่มีการปรับเพิ่มขนาดยา levetiracetam อย่างน้อย 500 มิลลิกรัมต่อวัน มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีการปรับเพิ่มขนาด

ยาประมาณ 4.5 เท่า (OR 4.50, 95% CI 1.45–13.78, $p = 0.009$) และความสัมพันธ์ดังกล่าวยังคงมีนัยสำคัญทางสถิติหลังปรับด้วยค่าดัชนีความรุนแรงของโรคร่วมตามเกณฑ์ Charlson Comorbidity Index ในการวิเคราะห์แบบ multivariable (adjusted OR 4.50, 95% CI 1.46–13.92, $p = 0.009$) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมจากการได้รับยา levetiracetam

ปัจจัย	อาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรม		Univariable analysis		Multivariable analysis**	
	กลุ่มที่เกิดเหตุการณ์ (n=34)	กลุ่มควบคุม (n=102)	OR (95%CI)	p-value	Adjusted OR (95%CI)	p-value
ชนิดของโรคลมชัก						
- Focal epilepsy	34 (100)	99 (97.1)	NA			
- Generalized epilepsy	0 (0)	3 (2.9)				
ประวัติภาวะชักต่อเนื่อง, จำนวน (ร้อยละ)	1 (2.9)	1 (1.0)	NA			
ประวัติชักจากไข้, จำนวน (ร้อยละ)	4 (11.8)	14 (13.7)	0.84 (0.26-2.72)	0.773		
การปรับขนาดยา levetiracetam (มิลลิกรัม/วัน), จำนวน (ร้อยละ)						
ไม่มีการปรับ	26 (76.5)	96 (94.1)				
ปรับ ≥ 500	8 (23.5)	6 (5.9)	4.50 (1.45-13.78)	0.009*	4.50 (1.46-13.92)	0.009**
ขนาดยา levetiracetam ที่ได้รับต่อวัน (มิลลิกรัม/วัน), จำนวน (ร้อยละ)						
$\leq 1,000$	24 (70.6)	50 (49.0)	NA			
1,001-2,000	10 (29.4)	39 (38.2)				
$> 2,000$	0 (0)	13 (17.8)				
Charlson Comorbidity Index	0 (0–1)	0 (0–1)	0.78 (0.53-1.14)	0.192*	1.04 (0.61–1.77)	0.874**

ตัวหนาแสดงถึงปัจจัยที่มีระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.05$ ใน multivariable analysis

NA ไม่สามารถคำนวณค่า OR ได้ เนื่องจากข้อมูลน้อย หรือบางกลุ่มไม่มีเหตุการณ์เกิดขึ้น

*ปัจจัยที่มีระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.2$ นำไปวิเคราะห์ต่อด้วย multivariable analysis

**aOR ได้จากแบบจำลองที่ประกอบด้วย การปรับขนาดยาและ Charlson Comorbidity Index

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

ยา levetiracetam เป็นยากันชักที่ออกฤทธิ์กว้างและเป็นหนึ่งในยากันชักที่มีการสั่งใช้มากที่สุดในสถาบันประสาทวิทยา แม้ว่ายา levetiracetam จะมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เอื้อต่อการใช้ในทางคลินิก แต่อาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมยังคงเป็นปัญหาสำคัญที่ต้องเฝ้าระวัง ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อความต่อเนื่องของการรักษาและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้ ประวัติ

โรคจิตเวชเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีหลักฐานสนับสนุนอย่างชัดเจนและอาจทำให้ยากต่อการแยกอาการไม่พึงประสงค์จากยาหรือจากการกำเริบของโรคเดิม งานวิจัยนี้ จึงมุ่งศึกษาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่เคยมีประวัติโรคทางจิตเวชเพื่อลดปัจจัยกวนและเพื่อศึกษาปัจจัยอื่นที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมภายใน 3 เดือนแรกหลังเริ่มใช้ยา

levetiracetam โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่เริ่มใช้ยาไปจนเกิดเหตุการณ์อยู่ที่ 2.9 เดือน (IQR 0.8-6.0) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าอาการทางจิตที่รุนแรงส่วนใหญ่มักเกิดภายใน 3 เดือนแรกหลังเริ่มใช้ยา levetiracetam (Tao *et al.*, 2024) สะท้อนถึงความสำคัญของการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวในช่วงเริ่มต้นการรักษา โดยอาการที่พบมากที่สุดในการศึกษานี้ คือ อารมณ์หงุดหงิด (ร้อยละ 6.2) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้หลายการศึกษาที่พบอารมณ์หงุดหงิดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 9 - 20 (Weintraub *et al.*, 2007; Chen *et al.*, 2017; Steinhoff *et al.*, 2021; Tao *et al.*, 2024; Lyndon *et al.*, 2025) ส่วนอาการที่พบได้น้อยแต่มีความสำคัญทางคลินิกที่ต้องได้รับการรักษาและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด ได้แก่ ซึมเศร้า ภาวะจิตเภท ก้าวร้าว และความคิดฆ่าตัวตาย

การศึกษานี้พบว่า การปรับเพิ่มขนาดยา levetiracetam 500 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไปเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรม สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่รายงานว่า การปรับเพิ่มขนาดยาอย่างรวดเร็วจนถึงขนาดสูงสุดมีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการผิดปกติทางพฤติกรรมที่นำไปสู่การหยุดยาได้ (White *et al.*, 2003) รวมถึงมีรายงานผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติโรคจิตเวชเกิดอาการผิดปกติทางจิตหลังเริ่มยาหรือหลังมีการปรับเพิ่มขนาดยาตั้งแต่วันละ 500 มิลลิกรัมขึ้นไป (Durairaj *et al.*, 2025; Kaufman *et al.*, 2013) ผลการศึกษานี้ อาจสะท้อนว่าการปรับเพิ่มขนาดยาอย่างรวดเร็วอาจเป็นปัจจัยกระตุ้นสำคัญ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติโรคจิตเวชมาก่อน ทั้งนี้ การปรับขนาดยาเป็นปัจจัยที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ จึงอาจมีประโยชน์ต่อการวางแผนการปรับขนาดยาเฉพาะรายเพื่อช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว โดยยังคงประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชักไว้ได้ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจึงยังไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์เชิงเหตุและผลได้อย่างชัดเจน

จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าเพศหญิงอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมจากการใช้ยา levetiracetam (Josephson *et al.*, 2019; Pinckaers *et al.*, 2019) ซึ่งอาจอธิบายได้จากความชุกของโรคทางจิตเวชในผู้ป่วยโรคลมชักพบในเพศหญิงสูงกว่าเพศชาย (Guo *et al.*, 2023) ทั้งนี้ การศึกษานี้ไม่สามารถประเมินผลของเพศต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้ เนื่องจากเพศถูกใช้เป็นตัวแปรในการจับคู่ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม ตั้งแต่ขั้นตอนการออกแบบการศึกษา ในทำนองเดียวกัน แม้ว่าการศึกษาก่อนหน้าจะรายงานว่า

ประวัติชักจากไข้มมีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมจากการใช้ยา levetiracetam (Mula *et al.*, 2003; Mula *et al.*, 2004; Pinckaers *et al.*, 2019) แต่การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว ซึ่งอาจเกิดจากจำนวนผู้ป่วยที่มีประวัติชักจากไข้มในกลุ่มตัวอย่างมีน้อย ส่งผลต่อความสามารถในการตรวจพบความแตกต่างทางสถิติ

การศึกษานี้รวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยา levetiracetam เป็นครั้งแรก และติดตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมเป็นระยะเวลา 1 ปี ถึงแม้ตัวแปรที่นำมาศึกษาเป็นปัจจัยที่เกิดขึ้นก่อนการเกิดผลลัพธ์ การศึกษาแบบย้อนหลังเชิงสังเกต (retrospective observational study) นี้สามารถแสดงได้เพียงความสัมพันธ์ (association) ระหว่างปัจจัยกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ แต่ไม่สามารถสรุปความเป็นเหตุเป็นผล (causal relationship) ได้ นอกจากนี้ แม้ว่าจะมีการปรับปัจจัยกวนในการวิเคราะห์แล้ว การเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังยังมีข้อจำกัดด้านความครบถ้วนของข้อมูลตลอดจนความแปรปรวนของการบันทึกข้อมูล ผู้ป่วยอาจมีปัจจัยอื่นที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการทางจิตและพฤติกรรมซึ่งไม่ได้รับการบันทึกไว้อย่างครบถ้วน ซึ่งอาจส่งผลต่อความสัมพันธ์ที่พบในการศึกษานี้ได้

โดยสรุป อาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมจากการใช้ยา levetiracetam ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่เคยมีประวัติโรคจิตเวชมักเกิดขึ้นภายใน 3 เดือนแรกหลังเริ่มยา และการปรับเพิ่มขนาดยาตั้งแต่วันละ 500 มิลลิกรัมขึ้นไปเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญ จึงควรปรับขนาดยาอย่างระมัดระวัง และการติดตามเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตและพฤติกรรมอย่างใกล้ชิดในช่วงเริ่มต้นของการรักษาด้วยยา levetiracetam ทั้งนี้ ควรมีการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) ที่มีการเก็บข้อมูลปัจจัยกวนที่เกี่ยวข้องอย่างเป็นระบบ และมีขนาดตัวอย่างที่มากขึ้น เพื่อยืนยันผลการศึกษาและเพิ่มความแม่นยำในการประเมินปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการทางจิตและพฤติกรรมจากการใช้ยา levetiracetam

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอแสดงความขอบคุณผู้มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่านที่มีบทบาทสำคัญในการสนับสนุนการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ตลอดจนบุคลากรทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้อง ณ สถาบันประสาทวิทยา โดยเฉพาะคุณพิมพ์ชนก พุฒขาว สำหรับความเชี่ยวชาญและการสนับสนุนอย่างต่อเนื่องในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ และคุณณพดลรัตน์ ทิพย์ยะ สำหรับความช่วยเหลือในการค้นหาแฟ้มเวชระเบียนของผู้ป่วย

References

- Ben-Menachem E, Gilland E. Efficacy and tolerability of levetiracetam during 1-year follow-up in patients with refractory epilepsy. *Seizure*. 2003; 12(3): 131-5. doi:10.1016/s1059-1311(02)00251-0.
- Bolin K, Patric B, Tomson T. Trends in antiseizure medication initiation, switch, or termination in patients with newly diagnosed epilepsy: a nationwide study. *Neurology*. 2024; 103(2): e209500. doi:10.1212/WNL.0000000000209500.
- Chan AYL, Yuen ASC, Hsia Y, Lau WCY, Cross JH, Walker MC, *et al.* Antiseizure medications consumption in 73 countries and regions from 2012 to 2022: a longitudinal trend study. *EClinicalMedicine*. 2025; 89: 103558. doi:10.1016/j.eclim.2025.103558.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40(5): 373-83. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- Chen B, Choi H, Hirsch LJ, Katz A, Legge A, Buchsbaum R, *et al.* Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017; 76: 24-31. doi:10.1016/j.yebeh.2017.08.039.
- Cortes C, Manterola C. Behavioral alterations associated with levetiracetam in pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2020; 112: 107472. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107472.
- Durairaj T, Porchezian M, Kumar M, Britto JRJ, K M, Saravanan A. Beyond seizure control: a case series on levetiracetam associated psychiatric manifestations. *Indian J Psychol Med*. 2025: 02537176251363453. doi:10.1177/02537176251363453.
- Frey N, Bodmer M, Bircher A, Ruegg S, Jick SS, Meier CR, *et al.* The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2017; 58(12): 2178-85. doi:10.1111/epi.13925.
- Guo W, Li YX, Zhang Y, Lv XR, Wang SX, Zhang SY, *et al.* Risk analysis of depression among adult patients with epilepsy of different sex: a retrospective single-center study from China. *Front Psychiatry*. 2023; 14: 1283983. doi:10.3389/fpsy.2023.1283983.
- Hansen CC, Ljung H, Brodtkorb E, Reimers A. Mechanisms underlying aggressive behavior induced by antiepileptic drugs: focus on topiramate, levetiracetam, and perampanel. *Behav Neurol*. 2018; 2018: 2064027. doi:10.1155/2018/2064027.
- Helmstaedter C, Fritz NE, Kockelmann E, Kosanetzky N, Elger CE. Positive and negative psychotropic effects of levetiracetam. *Epilepsy Behav*. 2008; 13(3): 535-41. doi:10.1016/j.yebeh.2008.05.012.
- Josephson CB, Engbers JDT, Jette N, Patten SB, Singh S, Sajobi TT, *et al.* Prediction tools for psychiatric adverse effects after levetiracetam prescription. *JAMA Neurol*. 2019; 76(4): 440-6. doi:10.1001/jamaneurol.2018.4561.
- Kang BS, Moon HJ, Kim YS, Lee ST, Jung KH, Chu K, *et al.* The long-term efficacy and safety of levetiracetam in a tertiary epilepsy centre. *Epileptic Disord*. 2013; 15(3): 302-10. doi:10.1684/epd.2013.0599.
- Kaufman KR, Bisen V, Zimmerman A, Tobia A, Mani R, Wong S. Apparent dose-dependent levetiracetam-induced de novo major depression with suicidal behavior. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2013; 1: 110-2. doi:10.1016/j.ebcr.2013.07.002.
- Lyndon S, Dworetzky BA, Baslet G. Psychiatric and behavioural side effects of antiseizure medications in epilepsy. *J Neurol*. 2025; 273(1): 45. doi:10.1007/s00415-025-13591-2.
- Mula M, Trimble MR, Yuen A, Liu RS, Sander JW. Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy. *Neurology*. 2003; 61(5): 704-6. doi:10.1212/01.wnl.0000078031.32904.0d.

- Mula M, Trimble MR, Sander JW. Psychiatric adverse events in patients with epilepsy and learning disabilities taking levetiracetam. *Seizure*. 2004; 13(1): 55-7. doi:10.1016/s1059-1311(03)00111-0.
- Pinckaers FME, Boon ME, Majoie M. Risk factors predisposing to psychotic symptoms during levetiracetam therapy: a retrospective study. *Epilepsy Behav*. 2019; 100(Pt A): 106344. doi:10.1016/j.yebeh.2019.05.039.
- Sribanphai M, Chusiri S. Incidence and risk factors of neurological adverse events in patients with focal epilepsy treated with levetiracetam. *Thai Bull Pharm Sci* [Internet]. 2024 [cited 2026 Apr 13]; 19(1): 1-14. Available from: <https://li01.tci-thaijo.org/index.php/TBPS/article/view/260925>
- Steinhoff BJ, Klein P, Klitgaard H, Laloyaux C, Moseley BD, Ricchetti-Masterson K, *et al*. Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: a systematic review. *Epilepsy Behav*. 2021; 118: 107939. doi:10.1016/j.yebeh.2021.107939.
- Tao K, Chen H, Chen Y, Gu Y, Wang X. Levetiracetam induces severe psychiatric symptoms in people with epilepsy. *Seizure*. 2024; 116: 147-50. doi:10.1016/j.seizure.2022.12.002.
- Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, *et al*. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med*. 2017; 15(1): 95. doi:10.1186/s12916-017-0845-1.
- Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR Jr, Hirsch LJ. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2007; 10(1): 105-10. doi:10.1016/j.yebeh.2006.08.008.
- White JR, Walczak TS, Leppik IE, Rarick J, Tran T, Beniak TE, *et al*. Discontinuation of levetiracetam because of behavioral side effects: a case-control study. *Neurology*. 2003; 61(9): 1218-21. doi:10.1212/01.wnl.0000091865.46063.67.
- Wright C, Downing J, Mungall D, Khan O, Williams A, Fonkem E, *et al*. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of levetiracetam. *Front Neurol*. 2013; 4: 192. doi:10.3389/fneur.2013.00192.