

NEW DRUGS

Levetiracetam: ยารักษาโรคลมชักตัวใหม่

รศ. ดร. ชัยชาญ แสงดี

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Abstract

Levetiracetam is the newest antiepileptic drug with novel mechanism of antiepileptic action. Clinical trial has confirmed the extraordinary efficacy of levetiracetam as an add-on therapy in all types of partial seizures and there is a tendency that levetiracetam is effective as monotherapy in partial seizures. In addition, there is preliminary evidence to indicate that levetiracetam is effective in generalized seizures. Levetiracetam has a straightforward pharmacokinetic with rapid and almost completely absorbed from gastrointestinal tract, negligible binding to plasma proteins, and is mainly excreted by renal route and minimally metabolized by cytochrome P450 system. With these properties in mind, this drug therefore has minimal interactions with other drugs including the current antiepileptic drugs in clinical use. Levetiracetam has a plasma half-life of 6 hours but its therapeutic half-life is longer which allows for twice daily dosing. Steady state plasma levels are achieved within approximately 2-3 days after dosing. Levetiracetam has a well tolerability profile, its adverse events are usually mild in nature. Adverse events that usually encountered are somnolence, asthenia, and dizziness and these adverse events usually subside after continuous use. The availability of novel antiepileptic drug such as levetiracetam offers an attractive alternative for the treatment of epilepsy

บทคัดย่อ

Levetiracetam เป็นยารักษาโรคลมชักตัวล่าสุดที่มีกลไกการออกฤทธิ์แปลกใหม่กว่ายารักษาโรคลมชักที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน การศึกษาทางคลินิกยืนยันว่า levetiracetam มีประสิทธิผลแบบ add-on ที่ดีมากในการรักษา partial seizures ทุกชนิด และมีแนวโน้มว่าจะสามารถใช้รักษา partial seizures แบบยาเดี่ยวได้ นอกจากนี้ ยังมีหลักฐานเบื้องต้นที่ชี้ว่า levetiracetam มีประสิทธิผลในการรักษาโรคลมชักชนิด generalized seizures ได้อีกด้วย Levetiracetam มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ไม่ซับซ้อน โดยถูกดูดซึมได้ดีและเร็วจากทางเดินอาหาร ไม่จับกับพลาสมาโปรตีน ถูกกำจัดออกทางปัสสาวะเป็นหลักและถูกแปรสภาพโดย cytochrome P450 น้อยมาก ดังนั้น จึงเกิดปฏิกิริยากับยาอื่นค่อนข้างน้อย Levetiracetam มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาประมาณ 6 ชั่วโมง แต่ครึ่งชีวิตของฤทธิ์รักษาจะนานกว่านั้น ทำให้สามารถให้ยาวันละ 2 ครั้งได้ ระดับยาในพลาสมาเกิดภายใน 2-3 วันหลังได้รับยา ผลข้างเคียงของยาค่อนข้างน้อยและมีการไม่รุนแรง อาการข้างเคียงที่เกิดบ่อยได้แก่ ง่วงนอน ไม่มีแรง และเวียนศีรษะ ซึ่งจะค่อยๆลดความรุนแรงลงเมื่อใช้ยานานขึ้น การมี levetiracetam เป็นการเปิดโอกาสให้มีทางเลือกใช้ยารักษาโรคลมชักมากขึ้นอีกตัวหนึ่ง

โรคลมชักเป็นโรคเรื้อรังของสมองที่มีพยาธิสรีรวิทยาที่ซับซ้อนและยังไม่เข้าใจกันมากนัก โรคนี้รักษายากและอาจต้องรักษาตลอดชีวิต ถ้าควบคุมอาการของผู้ป่วยไม่ได้หรือควบคุมได้ไม่เพียงพอ และผู้ป่วยเกิดอาการชักหรือ seizures ขึ้น สมองจะถูกทำลายมากขึ้น ดังนั้น ยาที่ใช้รักษาโรคนีจึงต้องมีประสิทธิผลสูง มีความปลอดภัย และรบกวนต่อการดำรงชีวิตประจำวันของผู้ป่วยน้อย ในอดีต ยารักษาโรคลมชักมีให้เลือกใช้จำกัดมากและขาดการพัฒนาใหม่เป็นเวลานาน จนกระทั่งในระยะ 10 ปีที่ผ่านมา จึงปรากฏยารักษาโรคลมชักใหม่สู่ท้องตลาดให้เลือกใช้มากขึ้น อย่างไรก็ตาม การรักษาโรคลมชักยังประสบปัญหาต่างๆเหมือนเดิม ประสิทธิภาพของการรักษายังไม่ดีขึ้นกว่าเดิมมากนัก มีผู้ป่วยประมาณ 50% ที่สามารถรักษาให้ปลอดจากการชักหรือควบคุมอาการได้น่าพอใจถ้ายังรับประทานยาอย่างถูกต้องเหมาะสม ผู้ป่วยอีก 25% ที่อาการของโรคลมชักควบคุมได้ไม่เป็นที่น่าพอใจ ในขณะที่อีก 25% ไม่สามารถควบคุมอาการได้ซึ่งอาจเป็นเพราะอาการของผู้ป่วยรุนแรงมากเกินไป ผู้ป่วยได้รับการรักษาซ้ำเกินไป ผู้ป่วยทนต่อผลข้างเคียงของยาไม่ได้ ผู้ป่วยไม่รับประทานยาตามที่แพทย์สั่ง หรือจากเหตุผลอื่นๆ นอกจากนี้ คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ไม่เหมาะสมของยายังอาจมีผลกระทบที่สำคัญต่อการรักษาอีกด้วย

Levetiracetam (Keppra®) เป็นยารักษาโรคลมชักตัวใหม่ที่มีจำหน่ายในหลายประเทศ และได้รับอนุมัติให้จำหน่ายในประเทศไทยแล้ว เช่นเดียวกับยารักษาโรคลมชักตัวใหม่อื่นๆ Levetiracetam ยังไม่ได้

รับอนุมัติให้ใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาโรคลมชักในขณะนี้ แต่ได้รับอนุมัติให้ใช้รักษาโรคลมชักชนิด partial seizures โดยเสริมไปกับยารักษาโรคลมชักที่ผู้ป่วยใช้อยู่ก่อนแล้ว (add-on therapy) แต่ในการศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้ มีหลักฐานว่า levetiracetam อาจสามารถใช้กับโรคลมชักชนิด generalized seizures ได้และอาจสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวได้อีกด้วย นอกจากนี้ ยังมีหลักฐานเบื้องต้นว่า levetiracetam อาจสามารถต้านการดำเนินของโรคหรือป้องกันการเกิดโรคลมชักได้ ยานี้มีคุณสมบัติเภสัชจลนศาสตร์ที่ตรงไปตรงมาและไม่ถูกกำจัดโดย cytochrome P450 จึงทำให้ยานี้ใช้ได้ง่าย สะดวก และมีปฏิกิริยากับยาอื่นน้อย

Levetiracetam เป็น S-enantiomer ของอนุพันธ์ของ pyrrolidone มีชื่อทางเคมีว่า α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Levetiracetam ได้รับการศึกษาและพัฒนาครั้งแรกในฐานะเป็นยาระงับอาการวิตกกังวลและเพิ่มการทำงานด้านสติปัญญา แต่ผลการศึกษาไม่สามารถยืนยันประสิทธิภาพดังกล่าวได้ชัดเจน ในทางตรงข้าม กลับพบว่า levetiracetam มีประสิทธิผลในการควบคุมอาการของโรคลมชัก จึงมีการศึกษาฤทธิ์ระงับอาการของโรคลมชักอย่างกว้างขวางในสัตว์ทดลองและในผู้ป่วยโรคลมชัก ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า levetiracetam มีฤทธิ์ที่เด่นชัดและแตกต่างจากยารักษาโรคลมชักอื่นๆ โดยสามารถยับยั้ง seizures ในหนูถีบจักรที่ได้รับยา

pentylenetetrazol ในขนาดที่ไม่ทำให้เกิดการชักหรือได้รับการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าในปริมาณที่ไม่ทำให้เกิดการชักผ่านทางกระจกตา (kindled with pentylenetetrazol or corneal electroshocks)¹ หรือผ่านไฟฟ้าเข้าไปที่ amygdala ซ้ำๆ กัน (amygdala kindling) ได้² รูปแบบจำลองในสัตว์ทดลองเหล่านี้เป็นตัวแทนของโรคลมชักชนิด partial seizures ในคน Levetiracetam ยังมีฤทธิ์ในการป้องกัน audiogenic seizures ในหนูขาวและหนูถีบจักรสายพันธุ์ที่ไวต่อการกระตุ้นด้วยเสียง ซึ่งรูปแบบจำลองนี้เป็นตัวแทนของโรคลมชักชนิด generalized epilepsy³ นอกจากนี้ levetiracetam อาจมีฤทธิ์ในการป้องกันการเกิดโรคหรือการดำเนินของโรคลมชัก (antiepileptogenic activity) ด้วย โดยพบว่า levetiracetam สามารถป้องกันการเกิด pentylenetetrazol kindling ในหนูถีบจักรและ amygdala kindling ในหนูขาวได้^{2,4}

กลไกการออกฤทธิ์

Levetiracetam มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากยารักษาโรคลมชักอื่นๆ โดยไม่มีผลต่อการปล่อยไฟฟ้าออกจากเซลล์ประสาทปกติ แต่จะยับยั้งการกระจายของไฟฟ้าในปริมาณมากที่ปล่อยออกจากเซลล์ประสาทที่ผิดปกติ Levetiracetam ไม่มีปฏิกิริยากับสารสื่อประสาทในสมอง ไม่ว่าจะเป็นในด้านการเพิ่มหรือลดปริมาณของสารสื่อประสาท⁵ การจับกับตัวรับ (receptor) ที่เป็นตำแหน่งการออกฤทธิ์ของสารสื่อประสาท กระบวนการนำสารสื่อประสาทกลับเข้าเซลล์ประสาทที่เกี่ยวข้อง รวมทั้ง

ion channels ต่างๆ⁵ ดังนั้น กลไกการออกฤทธิ์ที่แท้จริงของ levetiracetam ยังไม่ทราบแน่ชัด เพียงแต่ทราบว่า levetiracetam จับกับ membrane ของเซลล์ที่พบเฉพาะในสมองเท่านั้น⁶ ซึ่งสัมพันธ์กับการที่ยานี้มีฤทธิ์เด่นชัดเฉพาะกับระบบประสาทส่วนกลาง และมีผลต่อระบบต่างๆ ภายนอกสมองน้อยมาก

เภสัชจลนศาสตร์

Levetiracetam ดูดซึมได้ดีและเกือบหมดจากทางเดินอาหารโดยมี bioavailability เกือบ 100% ระดับยาสูงสุดในพลาสมาส่วนใหญ่เกิดภายใน 0.6-1.3 ชั่วโมง⁷ อาหารไม่รบกวนปริมาณยาที่ถูกดูดซึม แม้ว่าอัตราเร็วของการดูดซึมอาจจะช้าลงถ้ารับประทาน levetiracetam พร้อมอาหาร⁷ ยานี้ไม่จับกับพลาสมาโปรตีนอย่างมีนัยสำคัญ⁷ ปริมาตรการกระจายตัวของ levetiracetam อยู่ระหว่าง 0.5-0.7 ลิตร/กก⁷ ซึ่งอยู่ในช่วงเดียวกับยารักษาโรคลมชักอื่นๆ Levetiracetam ผ่านเข้าน้ำไขสันหลังและน้ำนอกเซลล์ (extracellular fluid) ของสมองได้ง่าย⁷ Levetiracetam ถูกแปรสภาพในคนน้อยมาก ตรวจพบยานี้ในรูปเดิมในปัสสาวะได้ 66% ของปริมาณยาที่ได้รับ อีก 24% พบในรูปเมแทบอลิท์หลักซึ่งไม่มีฤทธิ์ของ levetiracetam⁷ เมแทบอลิท์นี้เกิดจากการ hydrolysis ของกลุ่ม acetamide ของ levetiracetam^{5,8} ปฏิกิริยา hydrolysis นี้ไม่ได้เกิดจาก cytochrome P450 (CYP) ใดๆของตับ⁹ แต่เกิดในเนื้อเยื่อต่างๆรวมทั้งในเม็ดเลือดแดง⁶ อวัยวะหลักที่กำจัด levetiracetam คือไต⁷ โดย 93% ถูกขับ

ออกมาใน 48 ชั่วโมงแรก อีก 0.3% ถูกกำจัดออกทางอุจจาระ ค่าเหล่านี้ไม่เปลี่ยนไปตามขนาดยาในช่วง 500-5000 มก ครึ่งชีวิตของ levetiracetam จะนานขึ้นเช่นกันในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง⁷ ในกรณีนี้ การขับ levetiracetam ทางปัสสาวะจะสัมพันธ์โดยตรงกับอัตราเร็วในการกำจัด creatinine (creatinine clearance)⁷

ครึ่งชีวิตของ levetiracetam ในพลาสมาคือ 6-8 ชั่วโมง ค่านี้ไม่เปลี่ยนไปตามขนาดยา ทางที่ให้ยา หรือการให้ยาหลายครั้ง ครึ่งชีวิตเพิ่มขึ้นไปเป็น 10-11 ชั่วโมงในผู้สูงอายุ และลดลงเป็น 6 ชั่วโมงในเด็กอายุ 6-12 ปี⁷ ระดับยาในพลาสมาจะคงที่หลังให้ยาวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 2 วัน⁷ ระดับยาสูงสุดในซีรัมและพื้นที่ใต้กราฟ (area under the curve) จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดที่ได้รับ นั่นคือ levetiracetam มีเภสัชจลนศาสตร์เป็นเส้นตรง (linear kinetics)⁷

ปฏิกิริยากับยาอื่น

ระบบเอนไซม์ CYP มีความสำคัญอย่างยิ่งวด โดยทำหน้าที่แปรสภาพยาหลากหลายชนิด รวมทั้งยารักษาโรคลมชักต่างๆ ตัวอย่างเช่น CYP2C9 และ CYP2C19 จำเป็นสำหรับการ hydrolysis ของ phenytoin และ CYP3A4 จำเป็นสำหรับการแปรสภาพ carbamazepine (โดยผ่านทาง epoxidation)⁵, clonazepam, trimethadione, tiagabine, ethosuximide และ zonisamide นอกจากนี้ felbamate, stiripentol, oxcarbazepine, etorbarb และ tiagabine ถูกแปรสภาพโดยเอนไซม์ของ

ระบบ CYP ด้วย มีเอนไซม์ 3 ชุดของตระกูล CYP2 ที่รับผิดชอบในการทำให้เกิด desaturation ขั้นสุดท้ายในโมเลกุลของ valproic acid ให้กลายเป็น 4-ene-valproic acid ซึ่งเป็นเมแทบอลิท์ที่คาดว่าอาจเกี่ยวข้องกับความเป็นพิษต่อดับของ valproic acid ยาที่ถูกแปรสภาพโดย CYP เอนไซม์ชนิดใดชนิดหนึ่งอาจเกิดปฏิกิริยากับยาอื่นที่ถูกแปรสภาพโดยเอนไซม์ชนิดเดียวกัน¹⁰

ส่วนใหญ่ปฏิกิริยาระหว่างยารักษาโรคลมชักและยารักษาโรคลมชักกับยาอื่นที่มีความสำคัญทางคลินิกเกิดในระดับของการแปรสภาพยา กลไกที่สำคัญที่สุดคือการเร่งหรือการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 รวมทั้งเอนไซม์ glucuronyl transferase หรือ epoxide hydrolase รวมทั้ง CYP ต่างๆ เนื่องจาก levetiracetam ถูกแปรสภาพด้วย CYP น้อยมาก ดังนั้น โอกาสที่จะเกิดปฏิกิริยากับยารักษาโรคลมชักอื่นหรือยาอื่นจึงน้อยมาก และจากการศึกษาทางคลินิกด้านปฏิกิริยาของ levetiracetam กับยารักษาโรคลมชักอื่นและยาอื่นยืนยันว่ายาไม่เกิดปฏิกิริยากับยาอื่น คุณลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์สรุปอยู่ในตารางที่ 1

ผลข้างเคียง

จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า ปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events) ที่เกิดจาก levetiracetam คือ เวียนศีรษะ ไม่มีแรง และง่วงนอน¹³ ปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์เหล่านี้สัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้โดยมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยา ปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์อื่นที่

พบมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ เช่น มีอาการหลงลืม อารมณ์แปรปรวน ประสาทไว (nervousness) เป็นต้น มีผู้ป่วยถอนตัวจากการศึกษาทางคลินิกจากสาเหตุของปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์น้อยมาก ปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์นี้สามารถป้องกันได้โดยการเพิ่มขนาดยาขึ้นอย่างช้า ๆ และมีการทนต่อปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์เมื่อ

ใช้ยาติดต่อกันนานขึ้น ตารางที่ 2 เปรียบเทียบปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจาก levetiracetam และยาหลอกในการศึกษาทางคลินิก ส่วนตารางที่ 3 แสดงอัตราที่ผู้ป่วยบ่นเกี่ยวกับปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจาก levetiracetam เปรียบเทียบกับยารักษาโรคลมชักตัวใหม่อื่น ๆ

ตารางที่ 1 เกสัชจลนศาสตร์ของ levetiracetam โดยสรุป

ดูดซึมเร็วมากหลังรับประทานยา	- ~ 100% bioavailability ⁷ - ระดับยาสูงสุดในพลาสมาเกิดภายใน 1.6-1.3 ชั่วโมง ⁷ - อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึม ⁷
Bioavailability เกือบ 100%	- ระดับยาคงที่ในเลือดเกิดหลัง 48 ชั่วโมง ⁷
จลนศาสตร์เป็นแบบเส้นตรง	- ตลอดช่วงที่ได้ผลในการรักษา (500-5000 มก) ⁷
ปริมาตรการกระจายตัว	- 0.5-0.7 ลิตร/กก ⁷
ไม่จับกับโปรตีนในพลาสมา	- จับน้อยกว่า 10% ⁷
ครึ่งชีวิต 6-8 ชั่วโมง ให้ยาวันละ 2 ครั้ง	- แม้ว่าครึ่งชีวิตค่อนข้างสั้น แต่การทดสอบทางคลินิกแสดงประสิทธิผลที่ดีเมื่อให้ยาวันละ 2 ครั้ง ผลทางเภสัชวิทยาอยู่ได้นานถึง 30 ชั่วโมงหลังการให้ยาครั้งเดียว ¹¹
ยาถูกขับออกทางปัสสาวะ	- ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปเดิม 66%; ถูกขับออกในรูปเมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์ 24% ⁷
ไม่มีปฏิกิริยากับยาอื่น	- จากการศึกษาแบบ in vitro ไม่มีหลักฐานของการเหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์จากตับ ¹² - การทดสอบทางคลินิกไม่พบปฏิกิริยากับยาอื่น (phenytoin, carbamazepine, valproate, phenobarbital, lamotrigine, gabapentin, primidone) ⁷ - ไม่มีปฏิกิริยากับ valproate, phenytoin, ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน, digoxin หรือ warfarin ในการศึกษา specific interactions ⁷
ไม่ถูกแปรสภาพที่ตับ	- เมแทบอลิต์หลักเกิดจากการ hydrolysis ในเนื้อเยื่อต่างๆ และในเลือด ⁹

ตารางที่ 2 ปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์ของ levetiracetam ที่เกิดบ่อยที่สุด¹³

ปรากฏการณ์ ไม่พึงประสงค์	เปอร์เซ็นต์ผู้ป่วย	
	Levetiracetam (n=672)	ยาหลอก (n=351)
เวียนศีรษะ	9.2	4.3
ไม่มีแรง	14.1	9.7
ง่วงนอน	14.9	9.7

ตารางที่ 3 อัตราที่ผู้ป่วยบ่นเกี่ยวกับปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจาก levetiracetam เทียบกับยารักษาโรคลมชักตัวใหม่อื่น ๆ¹⁴

ปรากฏการณ์ ไม่พึงประสงค์	อัตราที่ผู้ป่วยบ่นเกี่ยวกับปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์ (%)					
	LEV*	GBP	TGB	VGB	LTG	TPM
เวียนศีรษะ	5	10	12	5	25	14
ง่วงนอน	6	10	3	11	7	20
ไม่มีแรง	6	6	6	10	7	0

*LEV=Levetiracetam, GBP=Gabapentin, TGB=tiagabine,
VGB=Vigabatrin, LTG=Lamotrigine, TPM=Topiramate

ข้อบ่งใช้ ขนาดที่ใช้ และขนาดของเม็ดยา

Levetiracetam มีข้อบ่งใช้ในการรักษา partial epilepsy ทั้งชนิด simple partial และ complex partial epilepsy แบบ add-on therapy แม้จะมีแนวโน้มว่า levetiracetam อาจจะได้ผลสำหรับ generalized epilepsy และใช้เป็นยาเดี่ยวได้ก็ตาม แต่ขณะนี้ยังไม่ได้รับอนุมัติให้ใช้ในสองกรณีหลังนี้ ขนาดของ levetiracetam ที่แนะนำคือ 500-5000 มก/วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง

Levetiracetam มีขนาดเม็ดยาให้เลือก คือ 250 มก (เม็ดสีน้ำเงิน), 500 มก (เม็ดสีเหลือง), 750 มก (เม็ดสีส้ม) และ 1000 มก (เม็ดสีขาว)

การศึกษาทางคลินิก

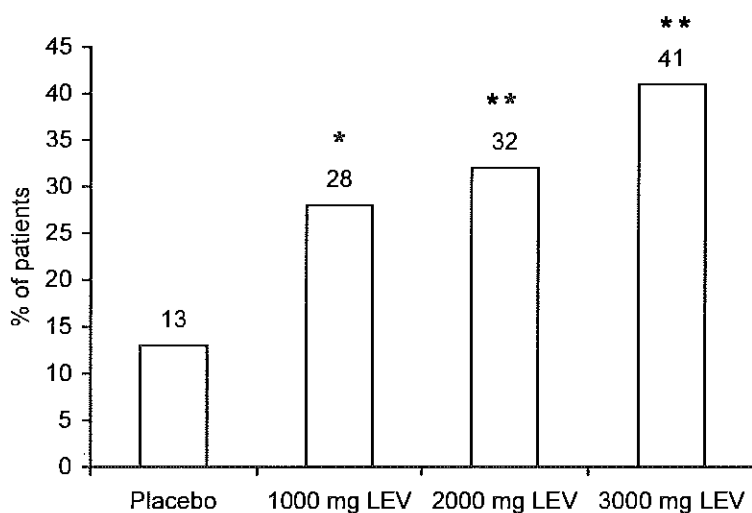
การประเมินประสิทธิผลของ levetiracetam

การประเมินประสิทธิผลทางคลินิก แบบ add-on therapy ของ levetiracetam เป็นเวลา 12-14 สัปดาห์ในผู้ป่วย partial epilepsy ที่ดื้อต่อการรักษา (refractory) 3 การศึกษาโดยการเพิ่ม levetiracetam ขนาดต่างๆเข้าไปในแผนการรักษาที่ใช้ยารักษาโรคลมชักชนิดอื่นอยู่ก่อนแล้ว การศึกษาแรก (N051) ทำในยุโรปโดยการเพิ่ม levetiracetam ขนาด 1000 มก/วัน และ 2000 มก/วัน เปรียบเทียบกับยาหลอก¹⁵ การศึกษาที่สอง (N132) ทำในสหรัฐ

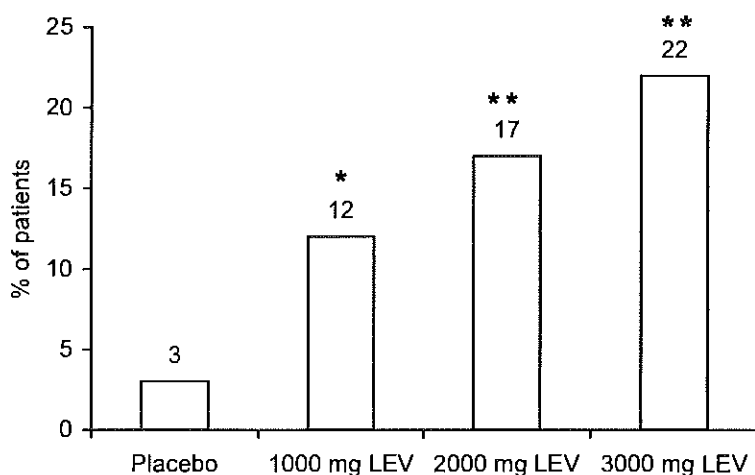
อเมริกาโดยการเพิ่ม levetiracetam ขนาด 1000 มก/วัน และ 3000 มก/วัน เปรียบเทียบกับยาหลอก¹⁶ และการศึกษาที่สาม (N138) ทำในยุโรปโดยการเพิ่ม levetiracetam ขนาด 3000 มก/วัน เปรียบเทียบกับยาหลอก¹⁷ ผลการศึกษาพบว่าเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีอาการ partial seizures ลดลง $\geq 50\%$ และ $\geq 75\%$ ในการศึกษาเหล่านี้แสดงอยู่ในรูปที่ 1 และ 2 ตามลำดับ^{15,16,17}.

ประสิทธิผลใน partial seizures ชนิดต่างๆ

การประเมินประสิทธิผลทางคลินิกแบบ add-on therapy ของ levetiracetam ในผู้ป่วย partial seizures ชนิด IA (simple partial seizures), IB (complex partial seizures) และ IC (partial seizures with secondary generalization) ผลการศึกษาพบว่า levetiracetam ให้ประสิทธิผลสูงสุด



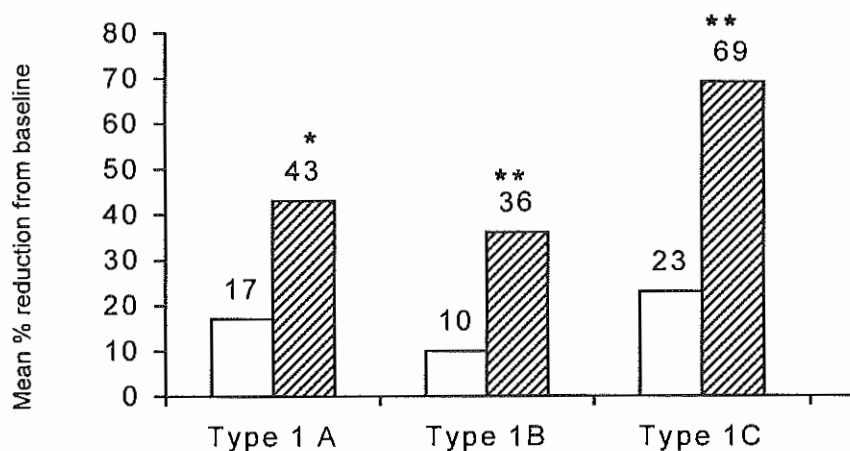
รูปที่ 1 เปอร์เซนต์ของผู้ป่วยที่มีอาการ partial seizures ลดลง $\geq 50\%$ ^{15,16,17}



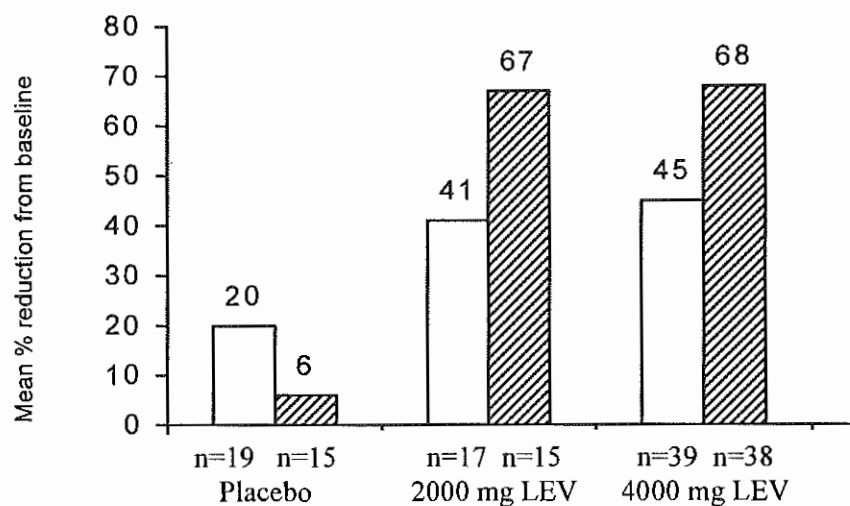
รูปที่ 2 เปอร์เซนต์ของผู้ป่วยที่มีอาการ partial seizures ลดลง $\geq 75\%$ ^{15,16,17}

ในผู้ป่วย partial seizures ชนิด IC รองลงมาคือ ชนิด IB และ IA ตามลำดับ รูปที่ 3 แสดงผลการรักษาเป็นค่ากลางของเปอร์เซ็นต์การลดลงของอาการที่ดีขึ้นกว่าก่อนการรักษาด้วย levetiracetam แบบ add-on เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก¹⁸

ประสิทธิผลในการเป็นยาเดี่ยว มีการประเมินประสิทธิผลทางคลินิกของ levetiracetam ในการเป็นยาเดี่ยว โดยเป็นการศึกษาต่อเนื่องจากการรักษาแบบ add-on therapy ผู้ป่วยที่ได้รับ levetiracetam แบบ add-on เป็นเวลา 12-14 สัปดาห์



รูปที่ 3 เปอร์เซ็นต์การลดลงของอาการที่ดีขึ้นกว่าก่อนการรักษาด้วย levetiracetam แบบ add-on ในผู้ป่วย partial seizures ชนิดต่าง ๆ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก¹⁸



รูปที่ 4 เปอร์เซ็นต์ค่ากลางของการลดลงของ partial seizures (คอลัมน์โปร่ง) และ generalized seizures (คอลัมน์เส้นทแยง) ตามขนาดของ levetiracetam ที่ให้แบบ add-on เมื่อเทียบกับยาหลอก (ดูรายละเอียดการศึกษาจากส่วนของเนื้อหา)²⁰

ดาห์และอาการของ refractory partial seizures สามารถควบคุมได้ $\geq 50\%$ จะได้รับการถอนยารักษาโรคลมชักอื่นอย่างช้าๆ ในช่วง 12 สัปดาห์ให้เหลือเพียงยา levetiracetam

ในการรักษา refractory partial seizures เพียงลำพังต่อไปอีก 12 สัปดาห์ การติดตามผลการรักษาพบว่า ผู้ป่วย 25% ที่ได้รับ levetiracetam ในการรักษาแบบยาเดี่ยวปราศจากอาการของโรคลมชักตลอดช่วงการรักษา¹⁹ อย่างไรก็ตาม levetiracetam ยังไม่ได้รับอนุมัติให้ใช้ในการรักษา partial seizures แบบยาเดี่ยวในขณะนี้

ประสิทธิผลใน refractory seizures

การศึกษานี้ทำในผู้ป่วย refractory seizures ทั้งชนิด partial และ generalized seizures ที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้ด้วยยารักษาโรคลมชัก 1-3 ตัวที่ผู้ป่วยกำลังได้รับการรักษาอยู่ก่อนแล้วอย่างน้อย 3 เดือนก่อนหน้านี้ ผู้ป่วยเหล่านี้จะถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอกหรือ levetiracetam แบบ add-on วันละ 2000 มก และ 4000 มก ต่อไปเป็นเวลา 24 สัปดาห์ การศึกษาแสดงว่า levetiracetam ให้ประสิทธิผลที่ดีในการรักษาแบบ add-on สำหรับผู้ป่วย refractory seizures ทั้งชนิด partial และ generalized seizures²⁰ ดังแสดงในรูปที่ 4 แต่ขณะนี้ levetiracetam ยังไม่ได้รับอนุมัติให้ใช้รักษา generalized seizures แบบ add-on จนกว่าจะมีข้อมูลสนับสนุนประสิทธิผลมากกว่าที่มีอยู่ในปัจจุบัน

เอกสารอ้างอิง

1. Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wulfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol* 1998; 353:191-206.
2. Loscher W, Honack D. Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalised epilepsy in mice and rats. *Eur J Pharmacol* 1993; 232:147-158.
3. International League Against Epilepsy. *Surgical Treatment for Epilepsy*. London: British Branch of the International League Against Epilepsy; 1991.
4. Loscher W, Honack D, Rundfeldt C. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284 (2): 474-79.
5. Roba J. Preclinical expert report on levetiracetam (Keppra). UCB Internal Report: RXLE 98L 3002. December 1998.
6. Noyer M, Gillard M, Matagne A, Henichart JP, Wulfert E. The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) appears to act via a specific binding site in CNS membranes. *Eur J Pharmacol* 1995; 286:137-46.
7. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 2000; 85:77-85.
8. Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wulfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol* 1998; 353:191-206.
9. Nicholas J-M, Collart P, Gerin B, Mather G, Trager W, Levy R, Roba J. In vitro evaluation of potential drug interactions with levetiracetam, a new antiepileptic agent. *Drug Metab Dispos* 1999; 27(2): 250-4.
10. Levy RH. Cytochrome P450 isozymes and antiepileptic drug interactions. *Epilepsia* 1995 (Suppl. 5): S8-S13.
11. KeppraTM - Prescribing Information. UCB-Pharma AG, November 1999.
12. Kasteleijn-Nolst Trenite DGA, Marescaux C, Stodieck S, Edelbroek PM, Oosting J. Photosensitive epilepsy: a model to study the effects of antiepileptic drugs. Evaluation of the piracetam analogue, levetiracetam. *Epilepsy Res* 1996; 25:225-30.

13. Levetiracetam tablets (ucb L059). Safety update. UCB Internal Report: RXCE 99A 0802A. May 1999.
14. Levetiracetam tablets (ucb L059). Safety update. UCB Internal Report: RXCE 99A 0802A. May 1999.
15. Shorvon S. Clinical expert report on levetiracetam film-coated tablets. UCB Internal Report: RXCE 98M 1803. December 1998.
16. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F (deceased), Gauer LJ, Leppik I, the United States Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000; 55:236-42.
17. Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Loiseau P, for the European Levetiracetam Study Group. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. (Accepted in *Epilepsia* 2000).
18. UCB Internal Report: ARWE 00A 1121. January 2000.
19. Ben-Manachem E, Falter U, on behalf of all investigators in the European Levetiracetam Study Group. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. (Accepted in *Epilepsia* 2000).
20. Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomised, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2000; 9:80-8-7.