



ยาพรีกาบาลินในการรักษาโรคลมชัก: ข้อมูลปัจจุบันและมุมมองทางคลินิก

ปิยะราช วงษา¹, ปุญญกร สืบสิงห์¹, วาสนา นักพ่อน^{2,3}, วราภรณ์ ริมชัยสิทธิ์⁴,
ธนกร อึ้งสกุลชาติ⁵, พิษณุตม์ รัตนธัญพัทธ์⁶, พรพิมล นามวิชัยศิริกุล³,
อัจริ ฉัตรสุวรรณกิจ³, อีระ ฤทธิรอด³, ณัฐวัฒน์ ตีระวัฒนพงษ์^{3*}

¹คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น

²กองเภสัชกรรม โรงพยาบาลค่ายสุรนารี จ.นครราชสีมา

³คณะเภสัชศาสตร์ วิทยาลัยนครราชสีมา จ.นครราชสีมา

⁴ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี จ.อุดรธานี

⁵ร้านยาคลินิกหมอยา จ.ขอนแก่น

⁶คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา จ.พะเยา

Pregabalin in Epilepsy: Current Evidence and Clinical Perspectives

Piyarach Wongs¹, Punyakorn Suebsing¹, Wasana Nakfon^{2,3}, Waraporn Rimchaisith⁴,
Tanakorn Oungsakulchart⁵, Pitchayut Rattanatanypat⁶, Pornpimol Namwichaisirikul³,
Atcharee Chatsuwannakij³, Theera Rittirod³, Nattawat Teerawattanapong^{3*}

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen Province

²Division of Pharmacy, Fort Suranari Hospital, Nakhonratchasima Province

³Faculty of Pharmacy, Nakhonratchasima College, Nakhonratchasima Province

⁴Department of Pharmacy, Udonthani Hospital, Udonthani Province

⁵Clinic Mhorya Drugstore, Khon Kaen Province

⁶School of Pharmaceutical Sciences, University of Phayao, Phayao Province

Received: 20 July 2025/ Review: 21 July 2025/ Revised: 19 September 2025/

Accepted: 20 September 2025

บทคัดย่อ

โรคลมชักเป็นโรคเรื้อรังทางระบบประสาทที่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตและเป็นภาระทางสาธารณสุข โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ดื้อต่อยาชัก ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 30 แม้จะมียากันชักรุ่นใหม่เพิ่มขึ้นก็ตาม ยาพรีกาบาลิน (pregabalin) เป็นยากันชักรุ่นที่สองซึ่งออกฤทธิ์โดยจับกับหน่วยย่อย $\alpha_2\delta$ ของ calcium channel ชนิด P/Q-type ช่วยลดการหลั่งสารสื่อประสาทและควบคุมอาการชัก อีกทั้งยังมีฤทธิ์ระงับปวดและลดความวิตกกังวล จึงมีการนำไปใช้ในภาวะอื่น เช่น โรควิตกกังวลทั่วไป อาการปวดเส้นประสาท และโรคไฟโบรมัยอัลเจีย หลักฐานจากการศึกษาทางคลินิกสนับสนุนว่า pregabalin มีประสิทธิภาพในการรักษาและผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดีในการรักษาอาการชักชนิดเฉพาะที่ (focal-onset seizures) ในฐานะยาเสริม โดยพบอัตราการตอบสนองเพิ่มขึ้นตามขนาดยา อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ เวียนศีรษะ ง่วงซึม เหนื่อย น้ำหนักเพิ่ม บวม น้ำ ซึ่งสัมพันธ์กับขนาดยาและการทำงานของไต pregabalin ยังมีข้อได้เปรียบในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมหลายโรค ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับและผู้มีปัญหาการใช้แอลกอฮอล์ เนื่องจากการเผาผลาญยาไม่ผ่านตับและไม่เกิดอันตรกิริยากับยาอื่น ส่วนการใช้ในหญิงตั้งครรภ์ยังมีข้อมูลจำกัดและควรใช้ด้วยความระมัดระวัง บทความปริทัศน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอข้อมูลกลไกการออกฤทธิ์ เภสัชจลนศาสตร์ การใช้ทางคลินิก ตลอดจนข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ pregabalin เพื่อสนับสนุนการเลือกใช้ยาอย่างเหมาะสมในการดูแลผู้ป่วยโรคลมชัก

คำสำคัญ: พรีกาบาลิน, โรคลมชัก, โรคลมชักที่ดื้อต่อยาชัก, การรักษาเสริม

DOI: <https://doi.org/10.64960/srimedj.v40i5.268464>

*Corresponding author: Nattawat Teerawattanapong, E-mail: nattawat.t@nmc.ac.th

Abstract

Epilepsy is a chronic neurological disorder that significantly impacts quality of life and poses a substantial public health burden, particularly among patients with drug-resistant epilepsy (DRE), which affects up to 30% of cases despite the availability of newer antiepileptic drugs. Pregabalin, a second-generation antiepileptic drug, exerts its therapeutic effects by binding to the $\alpha_2\delta$ subunit of P/Q-type voltage-gated calcium channels, thereby reducing the release of excitatory neurotransmitters and contributing to seizure control. Additionally, pregabalin possesses anxiolytic and analgesic properties, and is therefore utilized in other clinical indications such as generalized anxiety disorder, neuropathic pain, and fibromyalgia. Clinical evidence from randomized controlled trials and observational studies supports the efficacy and tolerability of pregabalin as an adjunctive therapy for focal-onset seizures, with dose-dependent improvements in seizure response. Common adverse effects include dizziness, somnolence, ataxia, weight gain, and peripheral edema, which are generally dose-related and influenced by renal function. Pregabalin offers additional clinical advantages in patients with comorbidities, the elderly, post-liver transplantation patients, and individuals with alcohol use disorders due to its minimal hepatic metabolism and low potential for drug-drug interactions. However, its safety profile during pregnancy remains uncertain and warrants cautious use. This review article provides a comprehensive overview of the mechanism of action, pharmacokinetic profile, clinical applications, and evidence-based efficacy and safety of pregabalin, with the aim of supporting its appropriate use in the management of epilepsy.

Keywords: pregabalin, epilepsy, drug-resistant epilepsy, eoukeost, adjunctive therapy

บทนำ

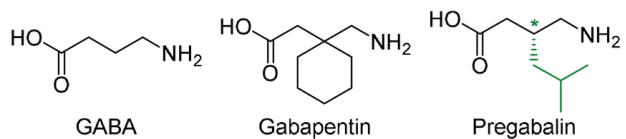
โรคลมชักเป็นโรคเรื้อรังทางระบบประสาท ที่ได้รับการประกาศจากองค์การอนามัยโลกให้เป็นหนึ่งในโรคที่ก่อให้เกิดภาระทางสุขภาพระดับโลก (global burden)¹ ซึ่งสะท้อนถึงความสำคัญของโรคนี้ในฐานะปัญหาสาธารณสุขที่ส่งผลกระทบโดยตรงต่อผู้ป่วย ทั้งทางด้านร่างกาย จิตใจ สังคม และคุณภาพชีวิตโดยรวม อีกทั้งยังเป็นภาระต่อครอบครัว ชุมชน และประเทศชาติ ส่งผลให้เกิดการสูญเสียทั้งในด้านทรัพยากรมนุษย์ และเศรษฐกิจของประเทศ ปัจจุบันมีผู้ป่วยโรคลมชักทั่วโลกประมาณ 70 ล้านคน² โดยพบอุบัติการณ์สูงในประเทศกำลังพัฒนาอยู่ที่ 81.7 ต่อแสนประชากรต่อปี ซึ่งมากกว่าประเทศพัฒนาแล้วที่มีอุบัติการณ์เฉลี่ย 45 ต่อแสนประชากรต่อปี^{3, 4} สำหรับประเทศไทย การศึกษาที่จังหวัดนครราชสีมาเมื่อปี พ.ศ. 2543 รายงานอัตราความชุกอยู่ที่ 7.2 ต่อพันประชากร⁵ จากข้อมูลดังกล่าว คาดว่าประเทศไทยอาจมีผู้ป่วยโรคลมชักประมาณ 5 แสนรายในปัจจุบัน⁶

โรคลมชักมีลักษณะเด่นคืออาการชักซ้ำที่ไม่สามารถคาดการณ์ล่วงหน้าได้ แม้ปัจจุบันจะมีการพัฒนายากันชักใหม่เพิ่มขึ้นหลายชนิด รวมถึงแนวทางการรักษาโดยไม่ใช้ยา แต่ยังคงพบว่าผู้ป่วยกว่าร้อยละ 30 เป็นโรคลมชักที่ดื้อต่อยากันชัก (drug-resistant epilepsy, DRE) นอกจากนี้การไม่ปฏิบัติตามแผนการรักษา (non-adherence) ก็เป็นอีกปัจจัยสำคัญที่มีผลกระทบต่อการควบคุมอาการ เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนและการเสียชีวิต⁷ อัตราการไม่ปฏิบัติตามแผนการรักษาในผู้ป่วยโรคลมชักอาจพบได้สูงถึงร้อยละ 30–65 โดยอาจเกิดจากปัจจัยหลายประการ เช่น ความซับซ้อนของการใช้ยา (ต้องรับประทานยาหลายชนิดหรือหลายครั้งต่อวัน) การลืมรับประทานยา เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา รวมถึงความเชื่อส่วนบุคคลหรือความกังวลเกี่ยวกับผลกระทบลระยะยาวของการใช้ยา⁸

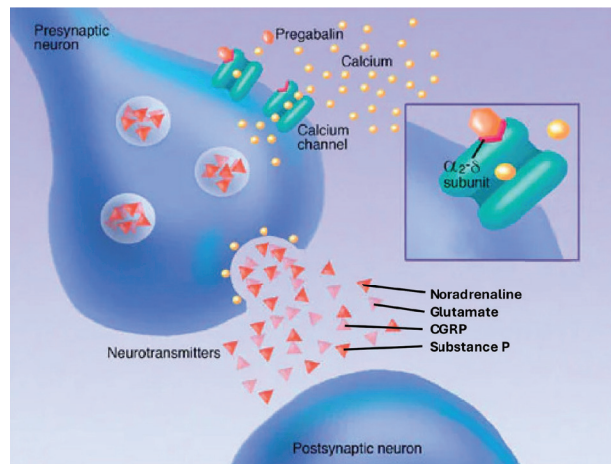
ยาพรีกาบาลิน (pregabalin) จัดเป็นยาในกลุ่มยากันชักรุ่นที่สอง ซึ่งได้รับการรับรองให้ใช้เป็นยาเสริมในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการชักชนิดเฉพาะที่ (focal-onset seizures) และยายังมีคุณสมบัติในการลดความวิตกกังวลและระงับอาการปวด จึงมีการนำ pregabalin มาใช้ในข้อบ่งใช้ทางคลินิกอื่นเพิ่มเติม ได้แก่ โรควิตกกังวลทั่วไป (generalized anxiety disorder, GAD) อาการปวดเส้นประสาท (neuropathic pain) ทั้งชนิดส่วนปลายและชนิดส่วนกลาง และโรคไฟโบรมัยอัลเจีย (fibromyalgia)⁹ บทความปริทัศน์นี้จะกล่าวถึงคุณสมบัติของ pregabalin ในแง่กลไกการออกฤทธิ์ เกสซ์จลนศาสตร์ การประยุกต์ใช้ทางคลินิก ตลอดจนข้อมูลทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในโรคลมชัก

กลไกการออกฤทธิ์ของยา pregabalin

Pregabalin แม้จะเป็นอนุพันธ์ของ gamma-aminobutyric acid (GABA) ในเชิงโครงสร้าง¹⁰ (รูปที่ 1) แต่ไม่ได้ออกฤทธิ์จับกับตัวรับ GABA และไม่ส่งผลต่อการทำงานของ GABA ภายในไซแนปส์ (เช่น การยับยั้งเอนไซม์ GABA transaminase) กลไกการออกฤทธิ์หลักของ pregabalin คือ จับกับหน่วยย่อย $\alpha_2\delta$ ชนิดที่ 1 และ 2 ของ voltage-gated calcium channel ชนิด P/Q-type (Cav2.1 calcium channel) บนเซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์ (presynaptic neuron) ส่งผลให้แคลเซียมไหลเข้าสู่เซลล์ประสาทลดลง จึงยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทจากปลายประสาทก่อนไซแนปส์ โดยเฉพาะ glutamate ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการเกิดอาการชัก ทำให้ยามีฤทธิ์ต้านชักได้ นอกจากนี้ยังยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทชนิดอื่น ๆ เช่น noradrenaline, calcitonin gene related peptide (CGRP) และ substance P ซึ่งเกี่ยวข้องกับความไวต่อปวด จึงส่งผลให้ยามีฤทธิ์ระงับปวดด้วย (รูปที่ 2)^{11, 12}



รูปที่ 1 การเปรียบเทียบโครงสร้างทางเคมีระหว่างสาร gamma-aminobutyric acid (GABA) กับยากลุ่ม gabapentinoids 2 ชนิด ได้แก่ gabapentin และ pregabalin¹⁰



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของ pregabalin โดยยาจะจับกับหน่วยย่อย $\alpha_2\delta$ ของ voltage-gated calcium channel บนเซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์ (presynaptic neuron) ทำให้การไหลเข้าของแคลเซียมลดลง ส่งผลให้การหลั่งสารสื่อประสาท เช่น glutamate, noradrenaline, CGRP และ substance P ลดลง¹¹

เภสัชจลนศาสตร์ของยา pregabalin

การศึกษากระบวนการดูดซึม การกระจาย การเผาผลาญ และการขับถ่าย ของ pregabalin มีความสำคัญต่อการประเมิน ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา

การดูดซึม (absorption): หลังรับประทาน pregabalin ยาจะถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ส่วนต้น ได้ประมาณ ร้อยละ 90 โดยไม่ขึ้นกับขนาดยา และมีความเข้มข้นสูงสุดในกระแสเลือดภายใน 1 ชั่วโมง (time to maximum concentration, Tmax) ยามีเภสัชจลนศาสตร์แบบเส้นตรง ในช่วงขนาดยาที่ใช้รักษา โดยความเข้มข้นสูงสุดในกระแสเลือด (Cmax) และพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นยา (area under the curve, AUC) จะเพิ่มขึ้นตามขนาดยา การรับประทาน pregabalin พร้อมอาหารทำให้ Cmax ลดลงร้อยละ 25-30 และทำให้ Tmax ช้าลงประมาณ 2.5 ชั่วโมง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิกต่อการดูดซึมโดยรวม¹²

การกระจาย (distribution): pregabalin เป็นยาที่ละลายน้ำได้ดีและเข้าสู่เซลล์ผ่าน L-amino acid transporters (LAT) โดยเฉพาะ LAT1 และ LAT2 ซึ่งพบในสมอง^{13, 14} ทำให้ยาสามารถผ่าน blood-brain barrier ได้โดยพบระดับยาสูงสุดในน้ำไขสันหลังภายใน 8 ชั่วโมงหลังรับประทาน และมีอัตราส่วนความเข้มข้นยาในน้ำไขสันหลังต่อพลาสมาในหนูทดลองประมาณ 0.10 ซึ่งสะท้อนถึงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ในระบบประสาทส่วนกลาง¹⁵ ปริมาตรการกระจายของยา (volume of distribution, Vd) อยู่ที่ประมาณ 0.56 ลิตร/กิโลกรัม โดยไม่จับกับโปรตีนในพลาสมา ทั้งนี้จากการศึกษาพบว่า pregabalin สามารถผ่านรกและขับออกทางน้ำนม จึงไม่แนะนำให้ใช้ในสตรีตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร¹⁶

การเผาผลาญ (metabolism): pregabalin แทบไม่เกิด การเผาผลาญในตับ และไม่กระตุ้นหรือยับยั้งเอนไซม์ในระบบ cytochrome P450 จึงไม่พบอันตรกิริยาระหว่างยาที่สำคัญ เมื่อใช้ร่วมกับยาอื่น¹⁶

การขับถ่าย (excretion): pregabalin ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 90) ถูกขับออกทางไตในรูปแบบเดิม โดยมีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย 6.3 ชั่วโมง จึงจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยไตบกพร่อง นอกจากนี้ ยังพบว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) นาน 4 ชั่วโมง ทำให้ระดับยาในเลือดลดลงประมาณร้อยละ 50 จึงควรให้ยาเสริม (supplemental dose) หลังการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วยที่ต้องใช้ยา pregabalin อย่างต่อเนื่อง (ตารางที่ 1)¹⁶

การประยุกต์ใช้ pregabalin ในโรคลมชัก

Pregabalin ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยา แห่งสหรัฐอเมริกาให้ใช้เป็นยาเสริม (add-on therapy, adjunctive therapy) ในการรักษา DRE ในผู้ป่วยเด็กอายุ 1 เดือนขึ้นไป และผู้ใหญ่ ที่มีอาการชักชนิดเฉพาะที่ไม่ว่าจะมี หรือไม่มีการชักลุกลาม (focal-onset seizures with or without secondary generalization)¹⁶

ขนาดยาที่ใช้ในผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของไตปกติ (creatinine clearance > 60 มิลลิลิตร/นาที) อยู่ระหว่าง 150-600 มิลลิกรัม (มก.) ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 หรือ 3 ครั้ง สำหรับขนาดยาที่ใช้ในเด็กจะขึ้นอยู่กับน้ำหนักตัวของผู้ป่วย (ตารางที่ 2) สามารถปรับเพิ่มขนาดยาได้ประมาณสัปดาห์ ละครั้ง ขึ้นอยู่กับการตอบสนองทางคลินิกและความทนต่อยา ของผู้ป่วย¹⁶

ตารางที่ 1 การปรับขนาดยา pregabalin ในผู้ป่วยไตบกพร่อง¹⁶

Creatinine clearance (มล./นาที)	ร้อยละของขนาด ปกติ	ขนาดยา (มิลลิกรัม/วัน)					วันละ (ครั้ง)
> 60 (ไตปกติ)	100	150	300	450	600		2-3
30-60	50	75	150	225	300		2-3
15-30	25-33	25-50	75	100-150	150		1-2
< 15	8-17	25	25-50	50-75	75		1

ขนาดยาเสริม (supplemental dose) หลังฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis)

- ถ้าปกติได้รับ 25 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ให้ supplemental dose 25-50 มิลลิกรัม หลัง hemodialysis
- ถ้าปกติได้รับ 25-50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ให้ supplemental dose 50-75 มิลลิกรัม หลัง hemodialysis
- ถ้าปกติได้รับ 50-75 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ให้ supplemental dose 75-100 มิลลิกรัม หลัง hemodialysis
- ถ้าปกติได้รับ 75 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ให้ supplemental dose 100-150 มิลลิกรัม หลัง hemodialysis

ตารางที่ 2 ขนาดยา pregabalin ที่แนะนำในผู้ใหญ่และเด็กอายุ 1 เดือนขึ้นไป¹⁶

อายุและน้ำหนักตัว	ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำ	ขนาดสูงสุดที่แนะนำ
ผู้ใหญ่ (อายุ 17 ปีขึ้นไป)	150 มก./วัน แบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง	600 มก./วัน
เด็กน้ำหนัก 30 กิโลกรัมขึ้นไป	2.5 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง	10 มก./กก./วัน (ไม่เกิน 600 มก./วัน)
เด็กน้ำหนักต่ำกว่า 30 กิโลกรัม และ อายุ 4 ปีขึ้นไป	3.5 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง	14 มก./กก./วัน
เด็กน้ำหนักต่ำกว่า 30 กิโลกรัม และ อายุระหว่าง 1 เดือน-4 ปี	3.5 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง	14 มก./กก./วัน

บทบาทของ pregabalin ในประชากรกลุ่มพิเศษ

ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมหลายโรค

Pregabalin มีข้อได้เปรียบทางคลินิกหลายประการ ได้แก่ มีขอบเขตการใช้ที่ครอบคลุมหลายภาวะ และคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกือบใกล้เคียงกับอุดมคติ กล่าวคือ ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี สามารถผ่านเข้าสู่สมองได้อย่างมีประสิทธิภาพ และไม่พบอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิก จึงเหมาะสมอย่างยิ่งสำหรับผู้ป่วยที่มีโรคร่วมหลายโรคซึ่งมักต้องใช้อย่างยากลำบาก ทำให้ลดความเสี่ยงต่อการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่อาจลดประสิทธิภาพการรักษา หรือเพิ่มโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ และปัจจุบันมี pregabalin ในรูปแบบยาเม็ดออกฤทธิ์เนิ่น (extended release tablet)¹⁷ ซึ่งช่วยลดความเสี่ยงในการรับประทานยา ลดความเสี่ยงของอาการไม่พึงประสงค์ และส่งเสริมให้ผู้ป่วยใช้อย่างต่อเนื่องและเหมาะสมมากยิ่งขึ้น

ผู้สูงอายุ

ผู้สูงอายุ เป็นกลุ่มที่ต้องใช้ด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษ เนื่องจากมักมีการทำงานของไตบกพร่อง และ/หรือ ตับบกพร่อง ส่งผลให้การขับยาช้าลงและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษจากยา¹⁸ pregabalin ถูกขับออกจากร่างกายโดยสัมพันธ์กับค่า creatinine clearance จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวังอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง และต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไต

ในทางกลับกัน pregabalin ถือเป็นทางเลือกที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะตับวาย เนื่องจากยากันชักส่วนใหญ่ โดยเฉพาะกลุ่มเก่า เช่น phenytoin, carbamazepine, tiagabine และ ethosuximide มีการเผาผลาญสูงที่ตับ และยากันชักบางชนิดยังมียาออกฤทธิ์ยับยั้ง เช่น valproic acid, phenytoin และ felbamate¹⁸ ดังนั้น การใช้ pregabalin ร่วมกับยากันชักรุ่นใหม่ที่มีความปลอดภัยต่อยับยั้ง เช่น gabapentin, levetiracetam, lacosamide และ topiramate ในขนาดต่ำ จึงเป็นทางเลือกที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้¹⁹

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการชักเฉียบพลันจากภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ เช่น hepatic encephalopathy, ความไม่สมดุลของอิเล็กโทรไลต์ และ posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) อีกทั้งยังอาจพัฒนาไปสู่โรคลมชักเรื้อรังได้ในระยะยาว²⁰

ในการจัดการอาการชักเฉียบพลัน มักใช้ยาในกลุ่ม benzodiazepines เช่น diazepam หรือ lorazepam เป็นหลัก ขณะที่การควบคุมอาการชักระยะยาว pregabalin ถือเป็นทางเลือกที่เหมาะสมกว่า เนื่องจากไม่ผ่านการเผาผลาญในตับและไม่รบกวนฤทธิ์ของยากดภูมิคุ้มกัน จึงช่วยลดความเสี่ยงต่ออันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้²⁰

ผู้ป่วยที่มีปัญหาการใช้แอลกอฮอล์

Pregabalin อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีปัญหาการใช้แอลกอฮอล์ โดยเฉพาะในภาวะถอนแอลกอฮอล์ (alcohol withdrawal syndrome, AWS) ซึ่งมักมีอาการทางระบบประสาทอัตโนมัติ เช่น หัวใจเต้นเร็ว เหงื่อออกมาก ความดันโลหิตสูง ม่านตาขยาย และท้องเสีย รวมถึงอาการรุนแรง เช่น ประสาทหลอน เพ้อคลั่ง และอาการชัก โดยเฉพาะอาการชักที่เกิดขึ้นในช่วง 6-48 ชั่วโมงแรกหลังหยุดดื่ม (withdrawal seizures) ซึ่งมักเป็นชนิดเกร็งกระตุกทั้งตัว (generalized tonic-clonic seizures) ซึ่งมักเป็นชนิดเกร็งกระตุกทั้งตัว (generalized tonic-clonic seizures) แม้บางรายอาจเริ่มจากการชักชนิดเฉพาะที่ (focal-onset seizures) หรืออาจพัฒนาไปสู่ภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus)²¹

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การให้ pregabalin ขนาด 50-200 มก./กก. ภายใน 1-4 ชั่วโมงหลังหยุดแอลกอฮอล์สามารถลดความรุนแรงของอาการชักและป้องกันภาวะไวต่อการถอนซ้ำ (kindling) ได้อย่างมีประสิทธิภาพ แม้หลักฐานในมนุษย์ยังมีจำกัด แต่ควรมีการศึกษาเพิ่มเติม เนื่องจาก gabapentin ซึ่งมีโครงสร้างใกล้เคียงกับ pregabalin แสดงผลลัพธ์ที่ดีในการรักษาภาวะถอนแอลกอฮอล์ อีกทั้ง pregabalin ยังสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีภาวะตับผิดปกติ ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ติดสุรา นอกจากนี้ การศึกษาบางฉบับยังรายงานไว้ว่า pregabalin อาจช่วยบรรเทาอาการถอนอื่น ๆ ที่ไม่ใช่อาการชัก โดยประเมินจากคะแนน clinical institute withdrawal assessment for alcohol-revised (CIWA-Ar)²²

ผู้ป่วยโรควิตกกังวลและซึมเศร้า

ปัญหาสุขภาพจิตเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคลมชัก และเป็นประเด็นสำคัญทางคลินิก โดยเฉพาะโรควิตกกังวลซึ่งพบได้มากกว่าประชากรทั่วไปประมาณ 2 เท่า อีกทั้งยังสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาที่มากขึ้น และผลลัพธ์การรักษาที่แย่ลง²³ ความสัมพันธ์ระหว่างโรคลมชักกับโรควิตกกังวลมีความซับซ้อน เนื่องจากโรควิตกกังวลอาจเกิดขึ้นก่อนหรือหลังการเริ่มมีโรคลมชัก หรือเป็นอาการที่เกิดขึ้นในระหว่างชักหรือหลังชัก โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคลมชักที่มีจุดกำเนิดในสมองกลีบขมับ (temporal lobe epilepsy)²⁴ อีกทั้งภาวะวิตกกังวลและซึมเศร่ายังส่งผลกระทบต่อความร่วมมือในการรักษา ทำให้การควบคุมโรคทำได้ยากขึ้น

ในการรักษาภาวะวิตกกังวลในผู้ป่วยโรคลมชัก นอกจากการใช้ยาในกลุ่ม benzodiazepines และ selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) แล้ว pregabalin ถือเป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่น่าสนใจ โดยมีหลักฐานสนับสนุนจากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย DRE ซึ่งพบว่า pregabalin มีประสิทธิภาพที่ดี และผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี สามารถลดความถี่ของอาการชักได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรควิตกกังวลร่วม²⁵ ผลการศึกษาดังกล่าวชี้ให้เห็นว่าการควบคุมภาวะวิตกกังวลอาจมีบทบาทสำคัญในการลดอาการชักด้วย อย่างไรก็ตาม ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาขนาดใหญ่เพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลลัพธ์ดังกล่าว

ข้อมูลด้านประสิทธิภาพของยา pregabalin ในการศึกษาทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มเปรียบเทียบ pregabalin กับยาหลอกในการเป็นยาเสริม

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ pregabalin ในฐานะยากันชักได้รับการยืนยันจากการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มปกปิดสองทางโดยเปรียบเทียบกับยาหลอก (randomized, double-blind, placebo-controlled trials) จำนวน 4 ฉบับในผู้ป่วย DRE รวม 1,397 ราย จากศูนย์การแพทย์หลายร้อยแห่งทั่วโลก

การศึกษาของ French และคณะ²⁶ ในผู้ป่วย DRE จำนวน 453 ราย พบว่า pregabalin ขนาด 150, 300 และ 600 มก./วัน มีประสิทธิภาพสูงกว่ายาหลอก โดยพบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับอัตราการตอบสนอง (dose-response relationship) โดยสัดส่วนผู้ป่วยที่มีความถี่ของอาการชักลดลงมากกว่าร้อยละ 50 อยู่ที่ร้อยละ 31, 40 และ 51 ตามลำดับ ข้อมูลดังกล่าวได้รับการยืนยันโดยการศึกษาของ Arroyo และ

คณะ²⁷ ในผู้ป่วย DRE 287 ราย ซึ่งพบว่า pregabalin ขนาด 150 มก./วัน สามารถลดความถี่ของการชักได้ประมาณร้อยละ 20.6 โดยมีอัตราการตอบสนอง ร้อยละ 14.1 ในขณะที่ขนาด 600 มก./วัน สามารถลดความถี่ของการชักได้ถึงร้อยละ 47.8 และมีอัตราการตอบสนองสูงถึง ร้อยละ 43.5

การศึกษาของ Beydoun และคณะ²⁸ เปรียบเทียบการให้ pregabalin ขนาด 600 มก./วัน แบบแบ่งรับประทานวันละ 2 ครั้ง (BID) และ 3 ครั้ง (TID) ในผู้ป่วย DRE จำนวน 215 ราย พบว่าทั้งสองวิธีมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน โดยกลุ่ม BID สามารถลดความถี่ของอาการชักได้ร้อยละ 44 และมีอัตราการตอบสนอง ร้อยละ 43 ขณะที่กลุ่ม TID ลดความถี่ของอาการชักได้ร้อยละ 53 และมีอัตราการตอบสนอง ร้อยละ 49 และทั้งสองกลุ่มมีความทนต่อยาใกล้เคียงกัน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ เวียนศีรษะ ง่วงซึม และเดินเซ ผู้วิจัยจึงแนะนำให้เริ่มต้นด้วยการแบ่งรับประทานวันละ 2 ครั้ง เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการรักษา นอกจากนี้ การศึกษาของ Elger และคณะ²⁹ เปรียบเทียบระหว่างการให้ขนาดยาแบบยืดหยุ่น (flexible dose) โดยเริ่มจาก 150 มก./วัน และเพิ่มขึ้นครั้งละ 150 มก./วัน ทุก 2 สัปดาห์ จนถึงขนาดสูงสุด 600 มก./วัน กับการให้ขนาดยาคงที่ (fixed dose) 600 มก./วัน ในผู้ป่วย DRE จำนวน 268 ราย พบว่าการให้ยาแบบ fixed dose สามารถลดความถี่ของอาการชักได้มากกว่าแบบ flexible dose อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 49.3 และ 35.4 ตามลำดับ, $p = 0.0337$) แต่อย่างไรก็ตาม กลุ่ม fixed dose มีอัตราการหยุดยาจากผลไม่พึงประสงค์สูงกว่ากลุ่ม flexible dose (ร้อยละ 32.8 และ 12.2 ตามลำดับ)

ต่อมา Uthman และคณะ³⁰ ได้ดำเนินการศึกษาต่อเนื่องแบบเปิด (open-label trial) ในผู้ป่วย DRE จำนวน 2,061 ราย พบว่าขนาดยาที่ใช้บ่อยมากที่สุดคือ ≥ 300 มก./วัน โดยมีระยะการรักษาเฉลี่ย 534 วัน ผลการวิเคราะห์แบบรวม (pooled analysis) พบว่าในช่วง 3 เดือนสุดท้ายของการรักษา มีอัตราการตอบสนองเฉลี่ยอยู่ที่ ร้อยละ 43 ซึ่งเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 24 ในช่วง 3 เดือนแรกของการรักษา แม้ว่าผู้ป่วยจะสามารถปรับเปลี่ยนยากันชักอื่นได้อย่างอิสระ

โดยสรุป จากการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มปกปิดสองทางทั้งหมดข้างต้น พบว่า pregabalin เป็นยาเสริมที่มีประสิทธิภาพสามารถลดความถี่ของอาการชักได้อย่างมีนัยสำคัญ และมีความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับอัตราการตอบสนอง (dose-response relationship) โดยขนาด 600 มก./วัน ให้ผลดีที่สุดและผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนต่อยาได้ดี การให้ยาวันละ 2 ครั้งหรือ 3 ครั้งมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ เวียนศีรษะ ง่วงซึม และ

เดินเซ นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการตอบสนองมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อมีการรักษาอย่างต่อเนื่องในระยะยาว

การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มเปรียบเทียบ pregabalin กับยากันชักอื่นในการเป็นยาเสริม

การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มเปรียบเทียบโดยตรง (head-to-head) ระหว่าง pregabalin กับยากันชักอื่นยังมีจำนวนจำกัด

Lamotrigine

การศึกษาโดย Baulac และคณะ³¹ ในผู้ป่วยโรคลมชักชนิดเฉพาะที่ที่ติดต่อกันชัก (focal DRE) จำนวน 434 ราย ซึ่งถูกสุ่มให้ได้รับยา pregabalin (150 หรือ 300 มก. วันละ 2 ครั้ง) หรือ lamotrigine (150 หรือ 200 มก. วันละ 2 ครั้ง) พบว่าหลังการรักษาเป็นเวลา 17 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับ pregabalin มีอัตราการตอบสนองสูงกว่า lamotrigine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตาม Kwan และคณะ³² รายงานผลที่แตกต่าง โดยเป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยใหม่จำนวน 660 ราย พบว่า lamotrigine แบบใช้เดี่ยว (monotherapy) ขนาด 200-500 มก./วัน ให้ผลลัพธ์หลัก คือ อัตราปลอดอาการชักต่อเนื่องเป็นเวลา 6 เดือน รวมถึงผลลัพธ์รองทุกด้าน ดีกว่า pregabalin monotherapy ขนาด 300-600 มก./วัน อย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการชักชนิด secondarily generalized tonic-clonic seizures

Levetiracetam

ในการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มปกปิดสองทางโดย Zaccara และคณะ³³ ได้เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ pregabalin กับ levetiracetam ซึ่งเป็นยากันชักรุ่นใหม่ที่มีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ใกล้เคียงกัน ในผู้ป่วย DRE จำนวน 509 ราย โดยสุ่มให้ได้รับ pregabalin 450 มก./วัน หรือ levetiracetam 2,000 มก./วัน ผลการศึกษาพบว่า pregabalin ไม่ด้อยกว่า levetiracetam ในการลดความถี่ของอาการชักมากกว่าร้อยละ 50 และมีความทนต่อยาใกล้เคียงกัน แม้ในช่วงการรักษาต่อเนื่อง 12 สัปดาห์ กลุ่ม levetiracetam จะมีอัตราปลอดอาการชักต่อเนื่อง 28 วันสูงกว่า pregabalin แต่ยังคงจำเป็นต้องรอข้อมูลยืนยันผลลัพธ์ในระยะยาวต่อไป

Gabapentin

การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มที่เปรียบเทียบ pregabalin (median dose 450 มก./วัน) กับ gabapentin (median dose 1,500 มก./วัน) ในผู้ป่วย focal DRE จำนวน 484 ราย³⁴ พบว่าอัตราการตอบสนองในกลุ่ม pregabalin และ gabapentin อยู่ที่ร้อยละ 56.3 และ 58.3 ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่าการศึกษา ก่อนหน้าอย่างมีนัยสำคัญ³⁵ โดยผู้วิจัยได้ตั้งข้อสังเกตว่า ความแตกต่างดังกล่าวอาจเกิดจากลักษณะประชากรที่แตกต่างกันทั้งด้านภูมิศาสตร์และความรุนแรงของโรค

โดยสรุป การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มที่เปรียบเทียบ โดยตรงระหว่าง pregabalin กับยากันชักอื่นให้ผลลัพธ์แตกต่างกันขึ้นอยู่กับยาที่นำมาเปรียบเทียบ โดยพบว่า pregabalin ให้ผลตอบสนองดีกว่า lamotrigine ในผู้ป่วย DRE ขณะที่ lamotrigine มีประสิทธิภาพดีกว่าเมื่อใช้เป็นยาตัวแรกในผู้ป่วย ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยโรคลมชักใหม่ สำหรับการเปรียบเทียบ กับ levetiracetam พบว่า pregabalin มีประสิทธิภาพไม่ด้อย กว่าและมีความทนต่อยาใกล้เคียงกัน ส่วนการเปรียบเทียบกับ gabapentin พบว่าอัตราการตอบสนองของยาทั้งสองมีความ ใกล้เคียงกัน

การศึกษาเชิงสังเกตการณ์ของ pregabalin ในการเป็นยาเสริม

Carreño และคณะ³⁶ รายงานผลการศึกษาในผู้ป่วย focal DRE จำนวน 101 ราย ที่ได้รับ pregabalin ขนาดเฉลี่ย 412 มก./วัน พบว่าอัตราการตอบสนองอยู่ที่ ร้อยละ 52 ในช่วง 6 เดือนแรก และลดลงเหลือ ร้อยละ 39 เมื่อครบ 12 เดือน ขณะที่อัตราการตอบสนองอยู่ที่ ร้อยละ 11.9 และ 5.9 ตามลำดับ แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มที่อัตราการตอบสนองลดลง เมื่อระยะเวลาการรักษาเพิ่มขึ้น ซึ่งตรงกันข้ามกับผลการศึกษา ทางคลินิกแบบสุ่ม³⁰

Huber และคณะ³⁷ ศึกษาการใช้ pregabalin ในผู้ป่วย DRE ที่มีภาวะบกพร่องทางสติปัญญา จำนวน 32 ราย พบว่า อัตราการตอบสนองต่ำกว่าการศึกษาของ Carreño และคณะ³⁶ อย่างชัดเจน โดยอยู่ที่ร้อยละ 25 ในช่วง 6 เดือนแรก และ ลดลงเหลือเพียง ร้อยละ 18 ที่ 12 เดือน สะท้อนถึงความรุนแรง ของโรคและความท้าทายในการรักษาโรคลมชักในผู้ป่วยกลุ่ม ที่มีภาวะบกพร่องทางสติปัญญา

การศึกษาโดย Stephen และคณะ³⁸ ในผู้ป่วย focal DRE จำนวน 135 ราย ที่มีความถี่ของอาการชักเฉลี่ย 12 ครั้ง ต่อเดือน และใช้ยากันชักร่วมเฉลี่ย 2 ชนิด พบว่า pregabalin ขนาดเฉลี่ย 300 มก./วัน มีอัตราการตอบสนอง ร้อยละ 10.4 และอัตราการตอบสนอง ร้อยละ 24.4 ต่อมาผู้วิจัยกลุ่มเดียวกัน

ได้เปรียบเทียบ pregabalin กับยากันชักรุ่นที่สอง ได้แก่ levetiracetam, lacosamide, topiramate และ zonisamide พบว่าอัตราการลดอาการชักของยาเหล่านี้อยู่ที่ ร้อยละ 23.5, 21.9, 20.7 และ 12.8 ตามลำดับ ในขณะที่ pregabalin มีอัตราการลดอาการชักเพียง ร้อยละ 10.4 รวมถึง มีอัตราความทนต่อยาต่ำกว่า อย่างไรก็ตาม ผู้ที่ได้รับ pregabalin ในการศึกษาดังกล่าวมีความรุนแรงของโรค มากกว่า ทั้งในด้านความถี่ของอาการชักและจำนวนยากันชัก ที่ใช้ร่วมกัน³⁹

Viteva และคณะ⁴⁰ ได้ทำการศึกษาเชิงสังเกตการณ์ ในผู้ป่วย DRE จำนวน 1,259 ราย พบว่า levetiracetam และ pregabalin มีประสิทธิภาพเหนือกว่า lamotrigine, topiramate, oxcarbazepine และ tiagabine ในการ ลดความถี่และความรุนแรงของอาการชักในช่วงติดตามผล 6 เดือน แม้ว่าจะไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในด้าน อัตราการตอบสนองและอัตราการลดอาการชัก

โดยสรุป ข้อมูลจากการศึกษาเชิงสังเกตการณ์ข้างต้น แสดงให้เห็นผลลัพธ์ที่หลากหลาย โดยพบว่าอัตราการ ตอบสนองต่อ pregabalin อยู่ระหว่างร้อยละ 18-52 และมีแนวโน้มลดลงเมื่อระยะเวลาการรักษายาวนานขึ้น เมื่อเปรียบ เทียบกับยากันชักรุ่นที่สอง เช่น levetiracetam, lacosamide, topiramate และ zonisamide โดยพบว่า pregabalin มีอัตรา ปลดอาการชักและความทนต่อยาต่ำกว่า อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ระบุว่า pregabalin และ levetiracetam สามารถลดความถี่และความรุนแรง ของอาการชักได้ดีกว่ายากันชักชนิดอื่น ๆ

การศึกษาทางคลินิกของ pregabalin monotherapy

การศึกษาของ French และคณะ⁴¹ ประเมินประสิทธิภาพ ของ pregabalin monotherapy ในผู้ป่วยโรคลมชักชนิด เฉพาะที่ โดยใช้ข้อมูลในอดีตเป็นกลุ่มควบคุม (historical control) ผู้เข้าร่วมถูกสุ่มให้ได้รับยา pregabalin ขนาด 150 มก./วัน หรือ 600 มก./วัน ต่อเนื่องเป็นเวลา 20 สัปดาห์ การวิเคราะห์ระหว่างการศึกษ (interim analysis) พบว่า กลุ่ม pregabalin 600 มก./วัน มีประสิทธิภาพชัดเจน โดยมีอัตรา การออกจากการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับอาการชัก (seizure-related exit rate) เพียงร้อยละ 27.5 ซึ่งต่ำกว่าเกณฑ์ควบคุม เดิมอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) นอกจากนี้ ยังพบว่าผู้ป่วย บางรายไม่มีอาการชักตลอดช่วงการรักษา ได้แก่ 8 รายจาก 120 รายในกลุ่ม 600 มก./วัน และ 2 รายจาก 28 รายในกลุ่ม 150 มก./วัน

อย่างไรก็ตาม ข้อมูลสนับสนุนการใช้ pregabalin monotherapy ในการรักษาโรคลมชักยังมีจำกัด^{32, 41, 42} ดังนั้น pregabalin จึงจัดเป็นยาทางเลือกสำหรับการรักษาร่วม (add-on therapy, adjunctive therapy) มากกว่าจะใช้เป็นยาอันดับแรก (first-line therapy) สำหรับผู้ป่วยโรคลมชักชนิดเฉพาะที่

การวิเคราะห์หกอภิमान (meta-analysis) และอภิमानเครือข่าย (network meta-analysis)

การวิเคราะห์หกอภิमानโดย Slater และคณะ⁴³ ประเมินประสิทธิผลและความสามารถในการทนต่อยาของยากันชักเมื่อใช้เป็นยาเสริมในผู้ป่วย focal DRE โดยรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม จำนวน 29 ฉบับ ครอบคลุมผู้ป่วยมากกว่า 9,000 ราย ผลการวิเคราะห์พบว่า pregabalin 600 มก./วัน, tiagabine 56 มก./วัน และ vigabatrin 3,000 มก./วัน มีโอกาสสูงที่สุดในการลดความถี่ของอาการชักมากกว่าร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีค่า odds ratio เท่ากับ 8.08, 8.82 และ 6.23 ตามลำดับ ในด้านอัตราปลอดอาการชัก พบว่า levetiracetam 3,000 มก./วัน, vigabatrin 3,000 มก./วัน และ ezogabine 1,200 มก./วัน มีค่า odds ratio สูงที่สุด คือ 11.0, 7.41 และ 7.09 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักส่วนใหญ่มีแนวโน้มหยุดยามากกว่ากลุ่มยาหลอกเนื่องจากเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ยกเว้น pregabalin ขนาดต่ำ 150 มก./วัน ซึ่งมีอัตราการหยุดยาที่ใกล้เคียงกับกลุ่มยาหลอก

เมื่อต้นปี พ.ศ. 2568 Deng และคณะ⁴⁴ ได้ตีพิมพ์ผลการวิเคราะห์หกอภิमानเครือข่ายเพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากันชักเดี่ยวในการเป็นยาเสริมในผู้ป่วย focal DRE โดยรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม 53 ฉบับ ครอบคลุมยากันชัก 17 ชนิด ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า tiagabine, topiramate, oxcarbazepine และ levetiracetam มีประสิทธิผลสูงที่สุดในการลดความถี่ของอาการชักมากกว่าร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีคะแนน surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) เท่ากับ 92.7, 87.3, 83 และ 62.8 ตามลำดับ (ตารางที่ 3) สำหรับ pregabalin พบว่ามีประสิทธิผลอยู่ในระดับปานกลาง โดยมีคะแนน SUCRA 40.9 จัดเป็นลำดับที่ 12 นอกจากนี้ pregabalin ยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ง่วงซึม เวียนศีรษะ เดินเซ เห็นภาพซ้อน ในระดับปานกลางเช่นกัน อย่างไรก็ตาม ควรตีความผลการศึกษานี้อย่างระมัดระวัง เนื่องจากไม่ได้พิจารณาความแตกต่างของขนาดยาของยากันชักแต่ละชนิด

โดยสรุป pregabalin ขนาด 600 มก./วัน มีประสิทธิผลสูงในการลดความถี่ของอาการชักและมีอัตราการหยุดยาต่ำเมื่อใช้เป็นยาเสริมในการรักษา focal DRE อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์หกอภิमानเครือข่ายพบว่าประสิทธิผลและความเสี่ยงต่อผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลางของ pregabalin อยู่ในระดับปานกลางเปรียบเทียบกับยากันชักชนิดอื่น ๆ

ตารางที่ 3 คะแนน SUCRA[#] ของยากันชักเดี่ยวในด้านประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 44)

	Efficacy	Dizziness	Somnolence	Headache	Ataxia	Diplopia	Fatigue	Nausea
Tiagabine	92.7	55.1	79.1	40.2	*	*	*	*
Topiramate	87.3	70.3	18.2	69	59.1	84.5	34.4	61.8
Oxcarbazepine	83	37.2	19.1	36.8	39.4	10.9	36.3	20.1
Levetiracetam	62.8	64.9	48.5	68.3	*	*	*	48.5
Zonisamide	60.4	23.6	12.7	89.7	14.6	46.6	36	57.6
Vigabatrin	57.9	63.1	*	22.7	28.9	65.5	57	30.8
Gabapentin	56.7	38.1	30.4	54.5	77	65.8	44.8	81.3
Rufinamide	52.1	26.9	42.1	29.6	*	*	*	*
Lacosamide	51.5	86.3	72	30.3	*	*	*	84.5
Cenobamate	44.8	74.5	10	16.9	41.5	12.8	34.4	15.8
Brivaracetam	42.5	61.4	33.5	75.4	*	*	31.9	*
Pregabalin	40.9	27.7	33.2	91.7	38.7	50.9	23.2	87.6
Natalizumab	37.6	20.3	93.3	36	*	*	81	28.1
Eslicarbazepine	36.2	31.5	72	26.6	*	45.7	77.6	14.1
Perampanel	24.7	5.8	64.3	67	*	*	70.3	68
Lamotrigine	17.8	73.4	53.7	34.2	68.5	19	*	33
Placebo	1.1	97.8	82.7	56.7	97.7	93	86.5	69
Remacemid	*	42.2	85.1	54.3	34.7	55.3	36.5	*

หมายเหตุ: [#]คะแนน SUCRA ที่สูงบ่งชี้ว่ายานั้นมีโอกาสมากที่จะอยู่ในอันดับต้น ๆ สำหรับผลลัพธ์ที่สนใจ เช่น ประสิทธิผลในการรักษาที่สูง หรืออัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่ำ; สัญลักษณ์ “*” หมายถึง ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาสำหรับผลลัพธ์นั้น; แผนภาพใช้สีแสดงระดับของข้อมูล (heat map) โดยช่องสีเขียวย้ำแสดงถึงค่าที่สูงกว่า และช่องสีแดงเข้มแสดงถึงค่าที่ต่ำกว่า

ข้อมูลด้านความปลอดภัยของยา pregabalin

ความสามารถทนต่อยา

จากการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มในระยะแรกพบว่า pregabalin มีความปลอดภัยและผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ในขนาดรักษา แม้ว่าผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 70 จะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events, AE) อย่างน้อยหนึ่งเหตุการณ์ แต่อาการส่วนใหญ่มีความรุนแรงเพียงเล็กน้อยถึงปานกลาง และมักลดลงเมื่อใช้ยาต่อเนื่อง^{26, 27, 30} โดยมีอัตราการหยุดยาเนื่องจากเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ อยู่ในช่วงร้อยละ 11.5-22^{26, 28} อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยและมีแนวโน้มสัมพันธ์กับขนาดยา ได้แก่ เวียนศีรษะ ง่วงนอน เหนื่อย น้ำหนักเพิ่ม บวมบริเวณปลายแขนขา สมาธิลดลง ความคิดช้าลง สับสน ท้องผูก ปากแห้ง ตามัว^{9, 30, 45}

อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากการศึกษาในสถานการณ์จริง (real-world studies) บางฉบับ พบว่าผู้ใช้ยา pregabalin มีอัตราการหยุดใช้ยาเนื่องจากเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ สูงถึงร้อยละ 29-50^{38, 39} ขณะที่อัตราการใช้ยาต่อเนื่อง (retention rate) ที่เวลา 6, 12 และ 24 เดือน อยู่ที่ร้อยละ 80.9, 76.6 และ 74.5 ตามลำดับ ซึ่งถือว่าต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับยากันชักรุ่นใหม่อื่น ๆ ที่อยู่ในการศึกษาเดียวกัน ได้แก่ levetiracetam ร้อยละ 86-95.5, oxcarbazepine ร้อยละ 86.6-96.3, topiramate ร้อยละ 87.5-90.8 และ lamotrigine ร้อยละ 78.1-87.7

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง

Zaccara และคณะ⁴⁶ ได้ทำการทบทวนอย่างเป็นระบบ และวิเคราะห์หลักฐานของการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม จำนวน 38 ฉบับ ซึ่งเปรียบเทียบ pregabalin กับยาหลอก ในผู้ใหญ่กว่า 12,000 ราย ที่ได้รับยาติดต่อกันอย่างน้อย 4 สัปดาห์ ผลการวิเคราะห์พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ ความผิดปกติของการทรงตัว การประสานงานของกล้ามเนื้อผิดปกติ เวียนศีรษะ สับสน เห็นภาพซ้อน นอกจากนี้ เมื่อวิเคราะห์เฉพาะการศึกษาที่ใช้ขนาดยาคงที่ (fixed regimen) พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับความเสี่ยงของอาการไม่พึงประสงค์ โดยอาการที่พบได้ตั้งแต่ขนาดยาต่ำ (150 มก./วัน) ได้แก่ เวียนศีรษะ การทรงตัวผิดปกติ ง่วงนอน ปากแห้ง ในขณะที่บางอาการพบเฉพาะที่ขนาดยาสูง (600 มก./วัน) ได้แก่ เห็นภาพซ้อน มือสั่น นอกจากนี้ พบว่าอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันระหว่าง 4 ขอบ่งใช้หลัก ได้แก่ focal epilepsy, painful neuropathy, GAD และ fibromyalgia ยกเว้น การทรงตัวผิดปกติ พบบ่อยกว่าในผู้ป่วยโรคลมชักซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับยาร่วมรักษาหรือระดับการควบคุมอาการชัก

อาการเวียนศีรษะและเสียการทรงตัว

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับระบบควบคุมการทรงตัวระหว่างหูชั้นในกับสมองน้อย (vestibulo-cerebellar adverse events) มีแนวโน้มรุนแรงขึ้นตามขนาดยา เนื่องจากสมองน้อยและก้านสมองมีการกระจายตัวของ voltage-gated calcium channel ชนิด P/Q/N อย่างแพร่หลาย ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ pregabalin ออกฤทธิ์⁴⁷

อาการง่วงนอน

อาการง่วงนอน อาจเกิดจากผลของ pregabalin ต่อกลไกการนอนหลับ โดยมีรายงานว่ายานี้สามารถเพิ่มคุณภาพและระยะเวลาของ non-REM sleep ในผู้ป่วยที่มี GAD และอาการปวดเส้นประสาท⁴⁷ อย่างไรก็ตาม หลักฐานจากการศึกษาตรวจการนอนหลับ (sleep test, polysomnography) ยังไม่อยู่จำกัดและผลลัพธ์บางส่วนขัดแย้งกัน จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยัน⁴⁸

ผลต่อการทำงานของระบบการรู้คิด

การได้รับ pregabalin ขนาดสูง อาจมีผลกระทบเล็กน้อยต่อการทำงานของระบบการรู้คิด โดยมีการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่าการใช้ pregabalin 600 มก./วัน ต่อเนื่องเป็นเวลา 12 สัปดาห์ มีผลแตกต่างจากยาหลอกเพียงเล็กน้อยต่อการทดสอบ Stroop, Digit Symbol และ Controlled Oral Word Association⁴⁹

ภาวะกล้ามเนื้อกระตุก (myoclonus)

มีรายงานว่า pregabalin อาจทำให้เกิด myoclonus โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง เนื่องจากยาถูกขับออกทางไต เมื่อการทำงานของไตลดลงอาจทำให้ความเข้มข้นของยาสะสมจนเกิดอาการได้ อย่างไรก็ตาม มีรายงาน myoclonus ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ ซึ่งบ่งชี้ว่าอาจไม่สัมพันธ์กับขนาดยาโดยตรง ดังนั้นควรประเมินการทำงานของไตอย่างรอบคอบก่อนใช้ pregabalin โดยเฉพาะในผู้สูงอายุหรือผู้ที่มีโรคร่วมหลายโรค⁵⁰

ภาวะพาร์กินสัน (parkinsonism)

มีรายงาน secondary parkinsonism ในผู้ป่วยหญิงอายุ 48 ปี ที่ได้รับ pregabalin 150 มก./วัน เพื่อรักษาอาการปวดจากโรคไฟโบรมัยอัลเจีย แต่ผู้ป่วยเพิ่มขนาดยาเป็นสองเท่าโดยไม่ปรึกษาแพทย์ หลังจากเพิ่มขนาดยาเป็นเวลา 5 วัน พบอาการเคลื่อนไหวช้า (bradykinesia) และสั่นขณะพัก (resting tremor) โดยผลการภาพถ่ายสมองและการตรวจ

ทางห้องปฏิบัติการปกติ แพทย์จึงสันนิษฐานว่าเป็น secondary parkinsonism หลังหยุดยาอาการดีขึ้นและหายเป็นปกติภายใน 7 วัน⁵¹ กรณีนี้สะท้อนให้เห็นถึงความจำเป็นในการเฝ้าระวังอาการผิดปกติด้านการเคลื่อนไหว โดยเฉพาะเมื่อมีการปรับขนาดยาหรือใช้ยาขนาดสูง

ภาวะน้ำหนักเพิ่ม และบวมบริเวณปลายแขนขา

ภาวะน้ำหนักเพิ่มเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ pregabalin แม้โดยทั่วไปมักไม่เป็นสาเหตุหลักให้หยุดยา ตัวอย่างเช่น ในการศึกษาของ Hoppe และคณะ⁵² ซึ่งติดตามผู้ป่วยโรคลมชัก จำนวน 98 ราย ที่ได้รับยา pregabalin ขนาด 75–450 มก./วัน พบว่าน้ำหนักเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 2.5 กก. ภายใน 3 เดือน และเพิ่มขึ้น 4 กก. ภายใน 6 เดือน โดยไม่พบความสัมพันธ์กับขนาดยา แต่พบความสัมพันธ์กับจำนวนยาชักที่ใช้ร่วมกัน กลไกที่อาจเกี่ยวข้องกับภาวะน้ำหนักเพิ่ม และบวมบริเวณปลายแขนขา ได้แก่ การเพิ่มความอยากอาหาร การลดการใช้พลังงานของร่างกาย และฤทธิ์ด้านการขับปัสสาวะ (antidiuretic effect) ทำให้ร่างกายกักเก็บน้ำมากขึ้น ซึ่งอาจนำไปสู่อาการบวมน้ำโดยเฉพาะบริเวณมือและเท้า อาการบวม น้ำบริเวณขาพบได้บ่อยในยาในกลุ่ม gabapentinoids ซึ่งมีลักษณะคล้ายกับอาการบวมน้ำที่พบจากการใช้ยาในกลุ่ม calcium-channel blockers (CCBs) ที่ออกฤทธิ์ต่อ L-type calcium channels ในกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดฝอย ส่งผลให้ของเหลวรั่วออกจากหลอดเลือดเข้าสู่เนื้อเยื่อ นอกจากนี้ ยังมีรายงานการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute decompensated heart failure) ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับภาวะ syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) จากการใช้ pregabalin⁵³ ดังนั้น ควรใช้ยา pregabalin ด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง และควรติดตามอาการบวม น้ำหนักตัว และภาวะการทำงานของหัวใจอย่างใกล้ชิด

การกำเริบรุนแรงของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

เมื่อไม่นานมานี้ หน่วยงานกำกับดูแลด้านสุขภาพในอเมริกาเหนือและยุโรปได้ออกคำเตือนเกี่ยวกับความเสี่ยงของภาวะหายใจลำบากรุนแรงจากการใช้ยาในกลุ่ม gabapentinoids โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง การศึกษาทางระบาดวิทยาขนาดใหญ่สนับสนุนคำเตือนดังกล่าว โดย Rahman และคณะ⁵⁴ ศึกษาข้อมูลจากฐานข้อมูลประกันสุขภาพของรัฐควิเบก ประเทศแคนาดา ในผู้ป่วยกว่า 13,000 ราย พบว่าการใช้ gabapentinoids เพิ่มความเสี่ยงต่อการกำเริบรุนแรงของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่ต้องเข้ารับการรักษาใน

โรงพยาบาล 1.39 เท่า (95% CI 1.29–1.50) เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา โดยมีความเสี่ยงสูงทั้งในกลุ่มที่ใช้เพื่อรักษาโรคลมชัก ภาวะปวดเส้นประสาท และอาการปวดเรื้อรังอื่น ๆ ในทำนองเดียวกัน Olaoye และคณะ⁵⁵ วิเคราะห์ข้อมูลจากผู้ป่วย 29,882 ราย ในสหราชอาณาจักร โดยใช้ฐานข้อมูล Clinical Practice Research Datalink พบว่าการใช้ gabapentinoids เพิ่มความเสี่ยงต่อการกำเริบรุนแรงของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง 1.43 เท่า (95% CI 1.35–1.52) ซึ่งสอดคล้องกันผลของ Rahman และคณะ⁵⁵ สรุปได้ว่าควรประเมินประโยชน์และความเสี่ยงอย่างรอบคอบการสั่งใช้ pregabalin และ gabapentin ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง พร้อมทั้งวางแผนติดตามและเฝ้าระวังการกำเริบของโรคอย่างใกล้ชิดตลอดระหว่างการใช้ยา

ภาวะพึ่งพายา (การติดยา)

เนื่องจาก pregabalin มีโครงสร้างทางเคมีคล้าย GABA และออกฤทธิ์โดยยับยั้งการปลดปล่อยสารสื่อประสาทหลายชนิดจากปลายประสาทก่อนไซแนปส์ จึงมีความกังวลเกี่ยวกับศักยภาพในการเสพติด อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มขนาดใหญ่ไม่พบหลักฐานการเกิดภาวะดื้อยา (tolerance) หรือความจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยา จึงประเมินได้ว่าความเสี่ยงในการติดยาอยู่ในระดับต่ำ อย่างไรก็ตาม มีรายงานการใช้ pregabalin ในทางที่ผิดจากหลายประเทศ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ใช้สารเสพติดชนิดอื่น เช่น opioids กัญชา ยาแก้ปวด และ benzodiazepines ซึ่งมักใช้ pregabalin ในขนาดสูงกว่าขนาดปกติหลายเท่า (บางกรณีสูงสุดถึง 20 เท่า) และใช้ผ่านหลายวิธี เช่น รับประทาน ฉีด ทวารหนัก หรือสูบ เพื่อให้เกิดฤทธิ์คล้าย entactogen โดยปัจจัยที่เอื้อต่อการนำไปใช้ในทางที่ผิด ได้แก่ ราคาถูก การเข้าถึงง่าย และไม่ถูกตรวจพบด้วยการทดสอบสารเสพติดทั่วไป⁵⁶

การก่อความพิการแต่กำเนิด

ความเสี่ยงของ pregabalin ต่อการก่อความพิการแต่กำเนิด (teratogenic risk) ยังคงเป็นประเด็นที่มีการถกเถียง แม้จะมีหลักฐานจากสัตว์ทดลองว่ายาสามารถผ่านรกและก่อให้เกิดความผิดปกติ เช่น ความผิดปกติของกระดูก ความผิดปกติของท่อประสาท (neural tube defect) การแท้ง และการเจริญเติบโตล่าช้า ก็ตาม การศึกษาเชิงสังเกตการณ์ของ Winterfeldt และคณะ⁵⁷ ในสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับ pregabalin 164 ราย โดยส่วนใหญ่ได้รับยาในไตรมาสแรก ขนาดเฉลี่ย 150 มก./วัน พบว่าความเสี่ยงต่อความพิการแต่กำเนิดที่สำคัญ (major birth defects) สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 7 และร้อยละ 2.1 ตามลำดับ)

อย่างไรก็ตาม การศึกษาโดย Paterno และคณะ⁵⁸ โดยใช้ข้อมูลจากการตั้งครรภ์ 1,323,432 ครั้ง ที่สิ้นสุดด้วยการคลอดทารกมีชีวิตระหว่างปี พ.ศ. 2543–2553 พบว่ากลุ่มที่ได้รับ pregabalin มีความเสี่ยงต่อ major birth defects เพิ่มขึ้นเล็กน้อย (RR 1.8) แต่เมื่อวิเคราะห์เฉพาะกลุ่มที่ใช้ pregabalin แบบใช้เดี่ยว (monotherapy) กลับพบว่าความเสี่ยงลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (RR 0.87) ซึ่งให้เห็นว่าความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาและความเสี่ยงต่อความพิการแต่กำเนิด อาจได้รับอิทธิพลจากการใช้ยาร่วมชนิดอื่น

ล่าสุด Atzenhoffer และคณะ⁵⁹ ได้ตีพิมพ์การทบทวนอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมาน เพื่อประเมินความเสี่ยงต่อ major birth defects จากการใช้ pregabalin แบบยาเดี่ยวในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ โดยรวบรวมข้อมูลจากหญิงตั้งครรภ์รวม 3,336,224 ราย ซึ่งมีเพียง 701 รายที่ได้รับ pregabalin ผลการวิเคราะห์พบว่า ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่างการใช้ pregabalin ในไตรมาสแรกกับความเสี่ยงต่อ major birth defects (pooled OR 1.79, 95% CI 0.80–3.99) อย่างไรก็ตาม ควรตีความผลลัพธ์นี้อย่างระมัดระวัง เนื่องจากจำนวนการศึกษาที่จำกัดและความเสี่ยงต่ออคติที่สูงในแต่ละการศึกษา

โดยสรุป ความเสี่ยงของ pregabalin ต่อการก่อความพิการแต่กำเนิด ยังไม่ชัดเจน ข้อมูลในมนุษย์มีความขัดแย้งกัน และมีข้อจำกัดด้านคุณภาพการศึกษา แม้จะมีหลักฐานจากสัตว์ทดลองที่บ่งชี้ถึงความเป็นไปได้ในการก่อความพิการแต่กำเนิด ดังนั้น การใช้ pregabalin ในหญิงตั้งครรภ์ควรพิจารณาอย่างระมัดระวัง โดยชั่งน้ำหนักระหว่างประโยชน์ในการรักษาและความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์

สรุป

Pregabalin เป็นยากันชักรุ่นที่สองที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างจากยากันชักดั้งเดิม โดยยาจะจับกับหน่วยย่อย $\alpha_2\delta$ ของ calcium channel ชนิด P/Q-type ส่งผลให้การหลั่งสารสื่อประสาทกลูตาเมตซึ่งมีบทบาทสำคัญในการเกิดอาการชัก หลักฐานทางคลินิกชี้ว่า pregabalin มีประสิทธิผลและความปลอดภัยที่ดี เมื่อนำมาใช้เป็นยาเสริม (adjunctive therapy) ในผู้ป่วยโรคลมชักชนิดเฉพาะที่ โดยสามารถลดความถี่ของอาการชักได้อย่างมีนัยสำคัญและมีการไม่พึงประสงค์จากยาที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนได้ นอกจากนี้ pregabalin ยังเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะโรคร่วม เช่น อาการปวดเส้นประสาท โรคไฟโบรมัยอัลเจีย โรควิตกกังวลหรือซึมเศร้า ผู้ที่มีปัญหาการใช้แอลกอฮอล์ ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ เนื่องจากยานี้มีความเสี่ยงต่ออันตรกิริยาระหว่างยาและพิษ

ต่อดำเนินการเปรียบเทียบกับยากันชักบางชนิด อย่างไรก็ตาม มีข้อควรพิจารณาทางคลินิกที่สำคัญ ได้แก่ การปรับขนาดยาตามการทำงานของไต และการใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง และหญิงตั้งครรภ์ รวมถึงการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น เวียนศีรษะ ง่วงนอน การทรงตัวผิดปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Epilepsy: a public health imperative. Geneva: World Health Organization; 2019.
2. Trinka E, Kwan P, Lee B, Dash A. Epilepsy in Asia: disease burden, management barriers, and challenges. *Epilepsia* 2019;60 (Suppl 1):7-21. doi:10.1111/epi.14458.
3. Espinosa-Jovel C, Toledano R, Aledo-Serrano Á, García-Morales I, Gil-Nagel A. Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. *Seizure* 2018;56:67-72. doi:10.1016/j.seizure.2018.02.002.
4. Meinardi H, Scott RA, Reis R, Sander JW. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. *Epilepsia* 2001;42(1):136-49. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.32800.x.
5. Asawavichienjinda T, Sitthi-Amorn C, Tanyanont W. Prevalence of epilepsy in rural Thailand: a population-based study. *J Med Assoc Thai* 2002;85(10):1066-73.
6. Neurological Institute of Thailand. Clinical practice guidelines for epilepsy. Bangkok: Tana Press; 2022.
7. Faught E, Duh MS, Weiner JR, Guérin A, Cunningham MC. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology* 2008;71(20):1572-8. doi:10.1212/01.wnl.0000319693.10338.b9.
8. O' Rourke G, O' Brien JJ. Identifying the barriers to antiepileptic drug adherence among adults with epilepsy. *Seizure* 2017;45:160-8. doi:10.1016/j.seizure.2016.12.006.

9. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha₂ delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother* 2016;16(11): 1263-77. doi:10.1080/14737175.2016.1202764.
10. Abram M, Jakubiec M, Kamiński K. Chirality as an important factor for the development of new antiepileptic drugs. *ChemMedChem* 2019;14(20): 1744-61. doi:10.1002/cmdc.20190 0367.
11. Blommel ML, Blommel AL. Pregabalin: an antiepileptic agent useful for neuropathic pain. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(14):1475-82. doi: 10.2146/ajhp060371.
12. Schulze-Bonhage A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of pregabalin and its role in the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9(1):105-15. doi:10.1517/174 25255.2013.749239.
13. Babu E, Kanai Y, Chairoungdua A, Kim DK, Iribe Y, Tangtrongsup S, et al. Identification of a novel system L amino acid transporter structurally distinct from heterodimeric amino acid transporters. *J Biol Chem* 2003;278(44):43838-45. doi:10.1074/ jbc.M305221200.
14. Takahashi Y, Nishimura T, Higuchi K, Noguchi S, Tega Y, Kurosawa T, et al. Transport of pregabalin via L-type amino acid transporter 1 (SLC7A5) in human brain capillary endothelial cell line. *Pharm Res* 2018;35(12):246. doi:10.1007/s11095-018- 2532-0.
15. Feng MR, Turluck D, Burleigh J, Lister R, Fan C, Middlebrook A, et al. Brain microdialysis and PK/ PD correlation of pregabalin in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2001;26(1-2):123-8. doi:10.1007/BF03190385.
16. Pfizer Inc. LYRICA (pregabalin) capsule, solution, and tablet [Internet]. DailyMed 2022 [cited Jul 15, 2025]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=d4734e7 d-5079-455e-8ff5-8f4539c998a9&type=display>.
17. Pfizer Inc. LYRICA CR (pregabalin) extended-release tablets, for oral use [Internet]. DailyMed 2020 [cited Jul 15, 2025]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm? setid=2d832165-3d98-497c-84b0-2d9ae3f838f9>.
18. Asconapé JJ. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. *Handb Clin Neurol* 2014;119: 417-32. doi:10.1016/B978-0-7020-4086-3.00027-8.
19. Vidaurre J, Gedela S, Yarosz S. Antiepileptic drugs and liver disease. *Pediatr Neurol* 2017;77:23-36. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.09.013.
20. Shepard PW, St Louis EK. Seizure treatment in transplant patients. *Curr Treat Options Neurol* 2012;14(4):332-47. doi:10.1007/s11940-012-0180-y.
21. Hughes JR. Alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Behav* 2009;15(2):92-7. doi:10.1016/j.yebeh.2009. 02.037.
22. Oulis P, Konstantakopoulos G. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepine dependence. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21(7):1019-29. doi:10.1517/13543784. 2012.685651.
23. Mula M. Pharmacological treatment of anxiety disorders in adults with epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19(17):1867-74. doi:10.1080/ 14656566.2018.1527905.
24. Brandt C, Mula M. Anxiety disorders in people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016;59:87-91. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.03.020.
25. Brandt C, Schoendienst M, Trentowska M, Schrecke M, Fueratsch N, Witte-Boelt K, et al. Efficacy and safety of pregabalin in refractory focal epilepsy with and without comorbid anxiety disorders - results of an open-label, parallel group, investigator-initiated, proof-of-concept study. *Epilepsy Behav* 2013;29(2):298-304. doi:10.1016/j.yebeh. 2013.08.004.
26. French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003;60(10):1631-7. doi:10.1212/01. wnl.0000068024.20285.65.

27. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* 2004;45(1):20-7. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.31203.x.
28. Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, Greiner MJ, Knapp LE, Garofalo EA. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology* 2005;64(3):475-80. doi: 10.1212/01.WNL.0000150932.48688.BE.
29. Elger CE, Brodie MJ, Anhut H, Lee CM, Barrett JA. Pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: a novel evaluation of flexible-dose and fixed-dose treatment in a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2005;46(12): 1926-36. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.00341.x.
30. Uthman BM, Bazil CW, Beydoun A, Schulze-Bonhage A, Benabou R, Whalen E, et al. Long-term add-on pregabalin treatment in patients with partial-onset epilepsy: pooled analysis of open-label clinical trials. *Epilepsia* 2010;51(6):968-78. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02532.x.
31. Baulac M, Leon T, O'Brien TJ, Whalen E, Barrett J. A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Res* 2010;91(1):10-9. doi:10.1016/j.epilepsyres.2010.05.008.
32. Kwan P, Brodie MJ, Kälviäinen R, Yurkewicz L, Weaver J, Knapp LE. Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial. *Lancet Neurol* 2011;10(10):881-90. doi:10.1016/S1474-4422(11)70154-5.
33. Zaccara G, Almas M, Pitman V, Knapp L, Posner H. Efficacy and safety of pregabalin versus levetiracetam as adjunctive therapy in patients with partial seizures: a randomized, double-blind, noninferiority trial. *Epilepsia* 2014;55(7):1048-57. doi:10.1111/epi.12679.
34. French J, Glue P, Friedman D, Almas M, Yardi N, Knapp L, et al. Adjunctive pregabalin vs gabapentin for focal seizures: interpretation of comparative outcomes. *Neurology* 2016;87(12):1242-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000003118.
35. Rheims S, Perucca E, Cucherat M, Ryvlin P. Factors determining response to antiepileptic drugs in randomized controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011;52(2):219-33. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02915.x.
36. Carreño M, Maestro I, Molins A, Donaire A, Falip M, Becerra JL, et al. Pregabalin as add-on therapy for refractory partial seizures in every day clinical practice. *Seizure* 2007;16(8):709-12. doi:10.1016/j.seizure.2007.05.011.
37. Huber B, Bocchicchio M, Feuerbaum E, May T, Meinert T, Robertson E, et al. Efficacy and tolerability of pregabalin in patients with difficult-to-treat epilepsy and intellectual disability. *Epilepsy Behav* 2008;13(2):397-401. doi:10.1016/j.yebeh.2008.04.021.
38. Stephen LJ, Parker P, Kelly K, Wilson EA, Leach V, Brodie MJ. Adjunctive pregabalin for uncontrolled partial-onset seizures: findings from a prospective audit. *Acta Neurol Scand* 2011;124(2):142-5. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01507.x.
39. Brodie MJ, Kelly K, Stephen LJ. Prospective audits with newer antiepileptic drugs in focal epilepsy: insights into population responses? *Epilepsy Behav* 2014;31:73-6. doi:10.1016/j.yebeh.2013.11.016.
40. Viteva E, Zahariev Z. Comparative effectiveness of add-on therapy with newer-generation antiepileptic drugs in Bulgarian patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2018;87:137-45. doi:10.1016/j.yebeh.2018.07.019.
41. French J, Kwan P, Fakhoury T, Pitman V, DuBrava S, Knapp L, et al. Pregabalin monotherapy in patients with partial-onset seizures: a historical-controlled trial. *Neurology* 2014;82(7):590-7. doi:10.1212/WNL.0000000000000119.

42. Zhou Q, Zheng J, Yu L, Jia X. Pregabalin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10(10):Cd009429. doi:10.1002/14651858.CD009429.pub2.
43. Slater J, Chung S, Huynh L, Duh MS, Gorin B, McMicken C, et al. Efficacy of antiepileptic drugs in the adjunctive treatment of refractory partial-onset seizures: meta-analysis of pivotal trials. *Epilepsy Res* 2018;143:120-9. doi:10.1016/j.epilepsyres.2017.10.004.
44. Deng NJ, Li XY, Zhang ZX, Xian-Yu CY, Tao YT, Ma YT, et al. Effectiveness and safety of single anti-seizure medication as adjunctive therapy for drug-resistant focal epilepsy based on network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2025;16:1500475. doi:10.3389/fphar.2025.1500475.
45. Tian J, Zhu Y, Gui J. Oral adverse events associated with antiseizure medications: an analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS) database. *Epilepsy Behav* 2025;171:110619. doi:10.1016/j.yebeh.2025.110619.
46. Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, Specchio L. The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia* 2011;52(4):826-36. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02966.x.
47. Stahl SM, Porreca F, Taylor CP, Cheung R, Thorpe AJ, Clair A. The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities? *Trends Pharmacol Sci* 2013;34(6):332-9. doi:10.1016/j.tips.2013.04.001.
48. Roth T, Arnold LM, Garcia-Borreguero D, Resnick M, Clair AG. A review of the effects of pregabalin on sleep disturbance across multiple clinical conditions. *Sleep Med Rev* 2014;18(3):261-71. doi:10.1016/j.smrv.2013.07.005.
49. Salinsky M, Storzbach D, Munoz S. Cognitive effects of pregabalin in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2010;74(9):755-61. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d25b34.
50. Desai A, Kherallah Y, Szabo C, Marawar R. Gabapentin or pregabalin induced myoclonus: a case series and literature review. *J Clin Neurosci* 2019;61:225-34. doi:10.1016/j.jocn.2018.09.019.
51. Ali HT, Khalil SA, Caprara ALF, Rissardo JP. Pregabalin-induced parkinsonism: case report and review of the literature. *J Pharm Pract* 2024;37(5):1220-4. doi:10.1177/08971900241247119.
52. Hoppe C, Rademacher M, Hoffmann JM, Schmidt D, Elger CE. Bodyweight gain under pregabalin therapy in epilepsy: mitigation by counseling patients? *Seizure* 2008;17(4):327-32. doi:10.1016/j.seizure.2007.10.004.
53. Page RL, 2nd, Cantu M, Lindenfeld J, Hergott LJ, Lowes BD. Possible heart failure exacerbation associated with pregabalin: case discussion and literature review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;9(9):922-5. doi:10.2459/JCM.0b013e3282fb7629.
54. Rahman AA, Dell’Aniello S, Moodie EEM, Durand M, Coulombe J, Boivin JF, et al. Gabapentinoids and risk for severe exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2024;177(2):144-154. doi: 10.7326/M23-0849.
55. Olaoye O, Dell’Aniello S, Ernst P, Suissa S, Renoux C. Risk of severe exacerbation associated with gabapentinoid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *COPD* 2025;22(1):2534002. doi: 10.1080/15412555.2025.2534002.
56. Evoy KE, Sadrameli S, Contreras J, Covey JR, Peckham AM, Morrison MD. Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin: a systematic review update. *Drugs* 2021;81(1):125-56. doi:10.1007/s40265-020-01432-7.
57. Winterfeld U, Merlob P, Baud D, Rousson V, Panchaud A, Rothuizen LE, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology* 2016;86(24):2251-7. doi:10.1212/WNL.0000000000002767.

58. Patorno E, Bateman BT, Huybrechts KF, MacDonald SC, Cohen JM, Desai RJ, et al. Pregabalin use early in pregnancy and the risk of major congenital malformations. *Neurology* 2017;88(21):2020-5. doi:10.1212/WNL.0000000000003959.
59. Atzenhoffer M, Peron A, Picot C, Cucherat M, Cottin J. The use of pregabalin in early pregnancy and major congenital malformations: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2025; 136:108958. doi:10.1016/j.reprotox.2025.108958.

SMJ