



อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาท ในผู้ป่วยโรคลมชักเฉพาะที่และใช้ยา levetiracetam

โมเรศ ศรีบ้านไผ่¹, สิริชัย ชูลิธี^{2,*}

¹ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ กรุงเทพมหานคร

² ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร

* ติดต่อผู้พิมพ์: sirichai.ch@pharm.chula.ac.th

บทคัดย่อ

Levetiracetam เป็นยากันชักที่ใช้ในการรักษาโรคลมชักที่มีความถี่ในการส่งสัญญาณสูง ในขณะเดียวกันยาดังกล่าวก็เป็นสาเหตุของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทได้โดยเฉพาะอาการง่วงซึม ก้าวร้าวและซึมเศร้า เนื่องจากอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยา levetiracetam ในกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักเฉพาะที่ในประเทศไทยยังไม่ชัดเจน การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่ออาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทในกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักเฉพาะที่และได้รับยา levetiracetam ร่วมด้วย ในการศึกษา ผู้วิจัยเก็บข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยโรคลมชักเฉพาะที่ย้อนหลังระหว่างมกราคม พ.ศ. 2561 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2564 ที่ได้รับการรักษาในคลินิกโรคลมชัก ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผลการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 220 คน ซึ่งถูกนำเข้ามาสู่การศึกษา มีผู้ป่วยจำนวน 78 คน (ร้อยละ 35.3) เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาท โดยผู้ป่วยเพศหญิง อายุน้อย และผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักที่ต่อเนื่อง เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สรุปได้ว่าอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทในการศึกษานี้ไม่แตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมา โดยเพศหญิง อายุน้อย และโรคลมชักที่ต่อเนื่องเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาท ซึ่งกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวอย่างใกล้ชิด

คำสำคัญ: โรคลมชักเฉพาะที่, levetiracetam, อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาท

รับต้นฉบับ: 15 ตุลาคม 2566; แก้ไข: 17 กุมภาพันธ์ 2567; ตอรับตีพิมพ์: 20 กุมภาพันธ์ 2567

INCIDENCE AND RISK FACTORS ASSOCIATED WITH NEUROLOGICAL ADVERSE REACTIONS IN FOCAL EPILEPSY PATIENTS USING LEVETIRACETAM

Mores Sribanphai¹, Sirichai Chusiri^{2,*}

¹ Pharmacy Section, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok

² Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok

* Corresponding author: sirichai.ch@pharm.chula.ac.th

ABSTRACT

Levetiracetam is commonly prescribed as an anticonvulsant drug to treat epilepsy, but it may also cause neuropsychiatric adverse events such as drowsiness, aggression, and depression. However, the incidence and risk factors associated with neuropsychiatric adverse events to levetiracetam among patients with focal epilepsy in Thailand remain unclear. The objective of this study was to determine the incidence and risk factors associated with neuropsychiatric adverse events in focal epilepsy patients receiving levetiracetam. For this purpose, we retrospectively collected data from the medical chart review of patients with focal epilepsy between January 2018 and December 2021 who received treatment in the epilepsy clinic at Chulalongkorn Hospital. The results revealed that of the total of 220 patients included in the study, 78 patients (35.3%) experienced neuropsychiatric adverse events. Females, persons of young age, and patients with drug-resistant epilepsy have risk factors associated with neuropsychiatric adverse events. Therefore, it can be concluded that the incidence of neuropsychiatric adverse events in this study was not different from that of previous studies. The female gender, persons of young age, and patients with drug-resistant epilepsy should be closely monitored.

Keywords: focal epilepsy, levetiracetam, neurological adverse reactions

Received: 15 October 2023; Revised: 17 February 2024; Accepted: 20 February 2024

บทนำ

โรคลมชักเป็นโรคทางระบบประสาทที่พบได้บ่อยและมีความสำคัญต่อระบบสาธารณสุขส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยจำนวนประมาณ 50,000,000 คนทั่วโลก¹ โดยผู้ป่วยจะมีอาการชักซ้ำจากการส่งสัญญาณไฟฟ้าสมองที่มีการกระตุ้นมากเกินไปอย่างพร้อมเพรียงกัน² การชักในแต่ละครั้งส่งผลให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดผลกระทบทางสภาวะร่างกายโดยทำให้เกิดการหกล้มหรือกระแทกกับสิ่งของข้างเคียงจนอาจเกิดภาวะกระดูกหักหรือผิวหนังเป็นจ้ำเขียวได้ นอกจากนี้ยังส่งผลกระทบต่อสภาวะทางจิตใจของผู้ป่วยซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคทางจิตเวช ได้แก่ โรคซึมเศร้าหรือโรควิตกกังวลได้ ในขณะเดียวกันถ้าผู้ป่วยมีความถี่ในการชักสูงอาจส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนวัยอันควรได้¹

เป้าหมายของยากันชักถูกออกแบบเพื่อควบคุมความถี่ในการชักโดยต้องจำกัดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาให้น้อยที่สุด³ ยากันชัก levetiracetam เป็นยากันชักที่ออกฤทธิ์กว้างโดยมีกลไกการออกฤทธิ์เฉพาะตัวซึ่งออกฤทธิ์โดยการจับกับตัวรับโปรตีน synaptic vesicle 2A (SV2A) ซึ่งเป็นโปรตีนที่อยู่บริเวณผิวของ synaptic vesicle ทำให้ไม่สามารถปลดปล่อยสารสื่อประสาท glutamate ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดอาการชักลงไปที่ synaptic cleft ของ glutaminergic neuron ได้ นอกจากนี้ยาดังกล่าวยังมีเภสัชจลนศาสตร์ที่เกิดอันตรกิริยากับยากันชักอื่นค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับยากันชักกลุ่มเก่า⁴ ด้วยเหตุนี้จึงมีความถี่ในการสั่งจ่ายยาก่อนข้างสูงโดยยา levetiracetam มีข้อบ่งใช้ในรูปแบบยาเสริมโดยเป็นทางเลือกแรกในการรักษาโรคลมชักเฉพาะที่ (focal seizure) ขนาดยาที่แนะนำอยู่ในช่วง 1,000 – 3,000 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ 60 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน^{5,6}

ในขณะเดียวกันการใช้ยากันชักอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยเฉพาะอาการทางระบบประสาทซึ่งรวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ทางด้านจิตเวชและพฤติกรรมได้โดยอาการที่ไม่พึงประสงค์ที่สามารถพบได้และส่งผลกระทบต่อ

การรักษาของผู้ป่วย ได้แก่ ง่วงซึม (drowsiness), ก้าวร้าว (aggression), ซึมเศร้า (depression) และหงุดหงิด (irritability) เป็นต้น ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวส่งผลทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมอาการชักได้เนื่องจากเมื่อผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทำให้ผู้ป่วยขาดความร่วมมือหรือหยุดการรับประทานยาเองซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 25 ของผู้ป่วยโรคลมชัก^{7,8} โดยมีรายงานถึงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางด้านระบบประสาทจากการใช้ยากันชักในผู้ใหญ่ถึงร้อยละ 15 ถึง 20 ยกตัวอย่างเช่น อารมณ์ซึมเศร้า, อาการทางจิตเวชและพฤติกรรมก้าวร้าว เป็นต้น⁹ โดยยา levetiracetam นั้นพบความถี่ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางด้านระบบประสาทค่อนข้างสูงโดยเฉพาะพฤติกรรมก้าวร้าวและอารมณ์ซึมเศร้าเมื่อเทียบกับยากันชักชนิดอื่น¹⁰

จากการศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังที่ผ่านมาพบปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการทางด้านระบบประสาทในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยยา levetiracetam ได้แก่ ผู้ป่วยเพศหญิง ผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่สมองส่วน temporal lobe เป็นต้น¹¹

ปัจจุบันยังไม่ได้มีการศึกษาถึงอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทของยาดังกล่าวที่ใช้ในกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักเฉพาะที่ (focal epilepsy) ในประเทศไทย ดังนั้นการศึกษานี้ผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทจากยากันชัก levetiracetam ในคลินิกโรคลมชักโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ (analytical study) ที่ได้รับการอนุมัติโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (COA No. 1610/2022) โดยทางผู้วิจัยได้ทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยโรคลมชักเฉพาะที่ (focal epilepsy) เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในคลินิกโรค

ลมชักตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 ระยะเวลา 3 ปี โดยทางผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคลมชักที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และได้รับการรักษาด้วยยา levetiracetam ทั้งแบบ monotherapy และ combination therapy โดยกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาร่วมนั้นจะต้องได้รับต่อเนื่องเป็นเวลา 1 เดือนเพื่อให้ระดับยากันชักอื่นคงที่ ส่วนผู้ป่วยที่ขาดการรักษาเกิน 2 ปีและผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคทางจิตเวชอยู่เดิมจะถูกคัดออกจากการศึกษา

งานวิจัยนี้มีการคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตรดังนี้

$$d = 4(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 / \theta^2$$

โดย d = จำนวนผลลัพธ์สุดท้ายตลอดการศึกษา

$Z_{\alpha/2}$ at 95% = 1.96

Z_{β} at 80% = 0.84

θ = log hazard ratio

โดยอ้างอิง effect size จากการศึกษาของ Maria Luiza Giraldez de MANREZA และคณะ¹¹ เมื่อคำนวณแล้วจำเป็นต้องเก็บขนาดตัวอย่าง 220 คน โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วย 3 องค์ประกอบหลัก คือ 1. ข้อมูลผู้ป่วยและภาวะโรค ได้แก่ เพศ อายุ ส่วนสูง อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก ความถี่ของการเกิดอาการชัก ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดอาการชัก ระยะเวลาการดำเนินโรค พยาธิสภาพของโรคลมชัก วิธีการรักษาอื่น ๆ โดยไม่ใช้ยา ประวัติการตรวจร่างกาย ภาวะโรคร่วม ประวัติการใช้ยา และผลทางห้องปฏิบัติการ เป็นต้น 2. ตารางการติดตามการรักษาผู้ป่วยของคลินิกโรคลมชักในการนัดแต่ละครั้ง และ 3. ประวัติการใช้ยากันชักทั้งหมดของผู้ป่วย

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ คือ หาอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทและปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดอาการดังกล่าว รวมถึงประเมินประสิทธิภาพของยากันชัก levetiracetam ทั้งในรูปแบบ

monotherapy และ combination therapy โดยพิจารณาจากความถี่ในการชักโดยผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันว่ายากันชักนั้นมีประสิทธิภาพในการศึกษานี้ คือ ต้องไม่มีอาการชักเลย (ความถี่ในการชัก = 0) นอกจากนี้เก็บข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทซึ่งหมายถึง ง่วงซึม (drowsiness) ก้าวร้าว (aggression) ซึมเศร้า (depression) และหงุดหงิด (irritability) ที่มีรายงานโดยแพทย์เฉพาะทางโรคลมชักซึ่งได้ทำการประเมินหาอาการไม่พึงประสงค์ของยากันชักทั้งหมดในแต่ละครั้งที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในคลินิกโรคลมชักซึ่งแพทย์ผู้รักษาและเภสัชกรประจำคลินิกโรคลมชักจะทำการประเมินอาการดังกล่าวทุกครั้ง โดยเมื่อผู้วิจัยพบอาการทางระบบประสาทดังกล่าวที่แพทย์ทำการบันทึกลงในแฟ้มประวัติของผู้ป่วยโดยอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทที่ผู้วิจัยทำการบันทึกได้แก่ ง่วงซึม ก้าวร้าว ซึมเศร้า และ หงุดหงิด เป็นต้น นอกจากนี้ยังทำการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทของผู้ป่วยที่ได้รับยา levetiracetam ทั้งแบบ monotherapy และ combination therapy ทั้งหมด 7 ปัจจัย ได้แก่ อายุ เพศ ระยะเวลาการดำเนินโรค ภาวะโรคร่วม จำนวนยากันชักที่ได้รับร่วมด้วย โรคลมชักที่ดื้อต่อยาและขนาดของยา levetiracetam ต่อน้ำหนักตัว (กิโลกรัม) เป็นต้น

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

งานศึกษานี้ได้ใช้โปรแกรม SPSS เวอร์ชัน 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ในการวิเคราะห์ข้อมูลโดยข้อมูลเชิงปริมาณรายงานผลโดยใช้ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานและในกรณีที่ข้อมูลที่ได้มีการแจกแจงข้อมูลแบบไม่ปกติรายงานผลโดยใช้ค่า median (interquartile range; IQR) ส่วนข้อมูลเชิงคุณภาพรายงานผลโดยใช้จำนวนและความถี่ ซึ่งอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทนั้นวิเคราะห์ได้โดยมีสูตร ดังนี้

อุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาท

$$= \frac{\text{จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาท}}{\text{จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดในช่วงระยะเวลาการศึกษา}}$$

ผู้วิจัยหาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทด้วยการวิเคราะห์ bivariate และ multivariate โดยใช้สถิติ logistic regression โดยตัวแปรทั้งหมดที่มีค่า $p\text{-value} \leq 0.20$ จากการวิเคราะห์ bivariate จะถูกนำเข้ามาวิเคราะห์ใน model และทำการนำตัวแปรออกโดยใช้วิธี stepwise ซึ่งยึดหลักตามตัวแปรที่มีค่า $p\text{-value}$ สูงสุด โดยมีการตรวจสอบ Goodness of fit สำหรับแต่ละโมเดลโดยใช้การตรวจสอบ likelihood-ratio ซึ่งกำหนด $p\text{-value}$ น้อยกว่า 0.05 นั้นแสดงว่าตัวแปรดังกล่าวมีนัยสำคัญทางสถิติ

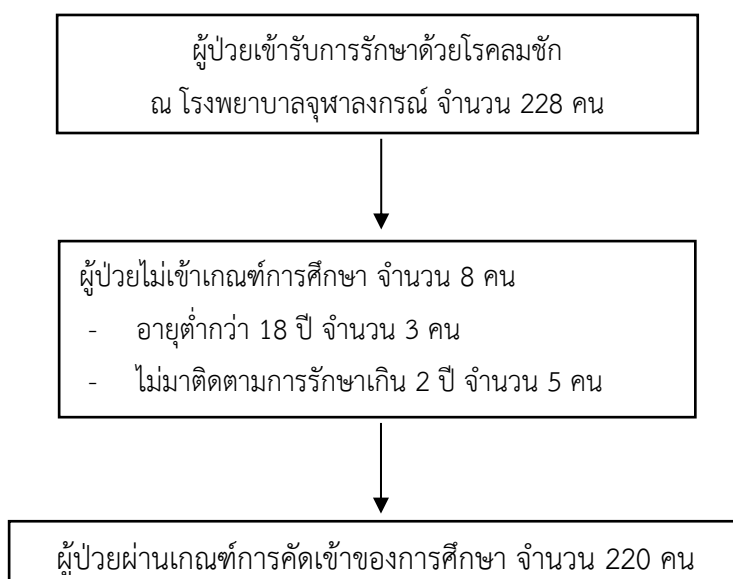
ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ในระยะเวลาของการเก็บข้อมูลการศึกษา ผู้วิจัยได้ทำการสุ่มเก็บ (random sampling) โดยทำการสุ่มเลือก 1 แพ้มประวัติคนไข้เพื่อเก็บข้อมูลงานวิจัย 1 ฉบับใน 5 ฉบับตามลำดับ ข้อมูลผู้ป่วยโรคลมชักเฉพาะที่ ที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในคลินิกโรคลมชัก

และใช้ยา levetiracetam ในการรักษาโรคลมชัก ทั้งหมด 228 คน มีผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการวิจัยจำนวน 8 คน และมีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาผ่านเกณฑ์การคัดเลือกจำนวน 220 คน ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1

โดยผู้ป่วย 132 คน (ร้อยละ 60) เป็นเพศหญิง ผู้ป่วยทั้งหมดมีอายุตั้งแต่ 20 – 76 ปี โดยมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 39.5 ± 11.9 ปี ส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชักเฉพาะที่เมื่อมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 15.8 ± 10.7 ปี สาเหตุของโรคลมชักที่พบ 3 อันดับแรก คือ ภาวะหลังการเกิดภาวะการบาดเจ็บที่สมอง (post traumatic brain injury) จำนวน 47 คน (ร้อยละ 21.3) รองลงมาคือ ภาวะหลังการติดเชื้อที่ระบบประสาทส่วนกลาง (post central nervous system infection) จำนวน 13 คน (ร้อยละ 5.9) และภายหลังจากการผ่าตัดสมอง (post brain surgery) จำนวน 3 คน (ร้อยละ 1.4) โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยากันชักแบบ combination therapy จำนวน 208 คน (ร้อยละ 94.5) มีผู้ป่วยเพียง 39 คน (ร้อยละ 17.4) ที่มีภาวะโรคร่วม ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไตวายเรื้อรัง และโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ดังแสดงในตารางที่ 1



รูปที่ 1 จำนวนผู้ป่วยที่เข้าสู่การศึกษา

ตารางที่ 1 คุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

ลักษณะทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	88 (40.0)
หญิง	132 (60.0)
อายุ: ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน: ปี	
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	39.5 $\pm$ 11.9
อายุที่เริ่มเป็นโรค: ปี	
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	15.8 $\pm$ 10.7
ระยะเวลาการดำเนินโรค*: ปี	
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	23.62 $\pm$ 11.2
พยาธิสภาพของโรคลมชัก	
Post-traumatic brain injury	47 (21.3)
Post central nervous system infection	13 (5.9)
Post brain surgery	3 (1.4)
ยากันชักที่ได้รับร่วมระหว่างการศึกษา	
ไม่มี	12 (5.4)
มี (ใช้ยากันชักร่วมมากกว่า 1 ชนิด)	208 (94.5)
ภาวะโรคร่วม	
ไม่มี	181 (81.9)
มี (มีได้มากกว่า 1 โรคร่วม)	39 (17.4)
โรคความดันโลหิตสูง	4 (1.8)
โรคเบาหวาน	1 (0.5)
โรคไตวายเรื้อรัง	1 (0.5)
โรคหลอดเลือดหัวใจ	1 (0.5)
อื่น ๆ	35 (15.8)

* หมายถึง ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชัก

ผลการรักษาของยา levetiracetam
ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถควบคุมอาการชักได้ดีโดยไม่พบอาการชักเลยจำนวน 102 คน (ร้อยละ 46.2) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทนั้น มีจำนวนผู้ป่วยที่ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทหลังจากได้รับยา levetiracetam จำนวน 142 คน (ร้อยละ 64.3)

และมีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทหลังจากได้รับยา levetiracetam จำนวน 78 คน (ร้อยละ 35.3) อาการไม่พึงประสงค์ทางด้านระบบประสาทที่พบ ได้แก่ ง่วงซึม (drowsiness) จำนวน 21 คน (ร้อยละ 9.5) ก้าวร้าว (aggression) จำนวน 49 คน (ร้อยละ 22.2) ซึมเศร้า (depression) จำนวน 7 คน (ร้อยละ 3.2)

ในการวิจัยนี้มีผู้ป่วยได้รับยา levetiracetam ในขนาด ตั้งแต่ 125 – 4,000 มิลลิกรัมต่อวัน และขนาดยา levetiracetam เฉลี่ยที่ได้รับ คือ $1,776.42 \pm 1,011.04$ มิลลิกรัมต่อวัน ดังแสดงในตารางที่ 2

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาท

เมื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทของ levetiracetam โดยใช้สถิติ bivariate logistic regression analysis โดยกำหนดค่า $p\text{-value} \leq 0.20$ พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดผลข้างเคียงทางระบบประสาทของยา levetiracetam มีทั้งหมด 4 ปัจจัย ได้แก่ อายุ เพศหญิง

จำนวนยากันชักที่ได้รับรวมด้วย โรคลมชักที่ดื้อต่อยา และขนาดยา levetiracetam ต่อน้ำหนักตัว (กิโลกรัม) ดังแสดงในตารางที่ 3

เมื่อนำปัจจัยที่วิเคราะห์โดยใช้สถิติ bivariate logistic regression analysis เฉพาะที่มีค่า $p\text{-value} \leq 0.20$ มาทดสอบโดยใช้สถิติ multivariate logistic regression analysis¹² โดยทำการคัดเลือกปัจจัยดังกล่าวเข้าสู่วิเคราะห์ด้วยวิธี Forward likelihood ratio พบว่า อายุ เพศหญิง และโรคลมชักที่ดื้อต่อยา เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทของยา levetiracetam ที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 2 ผลการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาท และขนาดยา levetiracetam ที่ได้รับ

ลักษณะทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)
ความถี่ในการชักต่อสัปดาห์	
0	102 (46.2)
0.50 (2 ครั้งต่อ 4 สัปดาห์)	20 (9.0)
1	31 (14.0)
2	20 (9.0)
3	16 (7.2)
7	20 (9.0)
มากกว่า 7	11 (4.4)
อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทหลังจากได้รับยา levetiracetam	
ไม่มี	142 (64.5)
มี	78 (35.5)
ง่วงซึม	21 (9.5)
ก้าวร้าว	49 (22.2)
ซึมเศร้า	7 (3.2)
หงุดหงิด	1 (0.5)
ขนาดยา levetiracetam (มิลลิกรัมต่อวัน)	
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	$1,776.42 \pm 1011.04$

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่อาจส่งผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาท

Variables	NeuroSE (%) (n = 78)	No NeuroSE (%) (n = 142)	Crude OR	p-value*
อายุ (ปี)	36.88 ± 10.85	40.99 ± 12.21	0.969	0.015**
เพศ				
หญิง	54 (69.2)	78 (54.9)	1.846	0.039**
ระยะเวลาการดำเนินโรค (ปี)	14.58 ± 8.21	16.46 ± 11.83	0.983	0.239
ภาวะโรคร่วม (จำนวน)				
โรคความดันโลหิตสูง	0	4 (2.82)	0	0.999
โรคเบาหวาน	0	1 (0.71)	0	1.000
โรคไตวายเรื้อรัง	0	1 (0.71)	0	1.000
โรคลมชักที่ติดต่อยา	72 (92.3)	114 (80.3)	2.947	0.023**
ขนาดยา levetiracetam (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม)	33.35 ± 20.18	27.96 ± 19.21	1.014	0.066*

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทของยา levetiracetam

Variables	Adjusted OR	95% CI [Lower - Upper]	p-value
เพศหญิง	2.331	1.227 – 4.426	0.010*
โรคลมชักที่ติดต่อยากันชัก	3.116	1.195 – 8.122	0.020*
อายุ	0.968	0.942 – 0.995	0.020*

* p-value ≤ 0.05

อภิปรายผลการศึกษา

ยา levetiracetam เป็นยากันชักที่สามารถใช้รักษาโรคลมชักได้หลายประเภทและได้รับการแนะนำให้เป็นตัวเลือกแรกสำหรับการรักษาโรคลมชักเฉพาะที่ในกรณีที่เป็นยาเสริม นอกจากนี้ยังมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยค่อนข้างดีทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่จึงเป็นยากันชักที่มีการสั่งจ่ายมากที่สุด¹³

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่หาอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทและระบุถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ทางระบบประสาทของผู้ป่วยโรคลมชักเฉพาะที่ได้รับยา levetiracetam ร่วมด้วย โดยการประเมินหาประสิทธิภาพของการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทนั้นได้มาจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโดยแพทย์เฉพาะทางในเวลา que ผู้ป่วยเข้ามารับการรักษาที่คลินิกโรคลมชักแต่ละครั้ง โดยการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยโรคลมชักเฉพาะที่ได้รับการรักษาด้วยยา levetiracetam ที่สามารถควบคุมอาการชักได้ 102 คน คิดเป็นร้อยละ 46.2 และมีผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาททั้งหมด 78 คน คิดเป็นร้อยละ 35.3 โดยพบว่าผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยา

levetiracetam ขนาด 33 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันโดยมีขนาดยาเฉลี่ย 1,900 มิลลิกรัมขึ้นไปที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาท อาการไม่พึงประสงค์ที่ทำการศึกษานี้ได้แก่ ง่วงนอน ซึมเศร้า และก้าวร้าว ซึ่งพบอุบัติการณ์ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Yates SL และคณะ¹⁴ ซึ่งพบอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทร้อยละ 35.3 เช่นกัน ในขณะที่การศึกษาของ Maria Luiza Giraldez de MANREZA และคณะ¹¹ ที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา levetiracetam กับยาหลอก พบอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทจำนวน 29 คนต่อจำนวน 62 คน (ร้อยละ 46.7) ซึ่งส่วนใหญ่เป็น ทั้งนี้เป็นอุบัติการณ์ที่ค่อนข้างสูงอาจเนื่องมาจากการศึกษาดังกล่าวทำการศึกษากลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักเฉพาะที่ที่ติดต่อกันชักซึ่งมีแนวโน้มในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทมากอยู่แล้ว

สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทในการศึกษานี้คือ เพศหญิง, อายุน้อย และผู้ป่วยโรคลมชักที่ติดต่อกัน โดยในการศึกษานี้ไม่เห็นว่ามีผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคทางจิตเวชมาก่อนนั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงใกล้เคียงกันการศึกษาที่ผ่านมา¹⁵⁻¹⁹ เนื่องจากการศึกษานี้ได้คัดกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคทางจิตเวชอยู่เดิมออกจากการศึกษาตั้งแต่ต้นเพื่อตรวจสอบว่าอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทที่พบนั้นมีสาเหตุมาจากยากันชักโดยตรง โดยอายุที่น้อยลงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทนั้นอาจมีอธิบายได้จากในผู้ป่วยโรคลมชักเฉพาะที่และอายุน้อยนั้นมีโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยากันชักมาหลายชนิดและมีการเปลี่ยนแปลงชนิดของยากันชักรวมถึงมีระยะเวลาในการได้รับยากันชักรุนแรงกว่า ในขณะที่การศึกษานี้พบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักที่ติดต่อกันชักนั้นหมายถึงผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยากันชักมากกว่า 2 ชนิดขึ้นไปแล้วยังควบคุมอาการชักไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดอาการไม่พึง

ประสงค์ทางระบบประสาทซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Chen B และคณะ²⁰ ซึ่งอาจอธิบายผู้ป่วยโรคลมชักเฉพาะที่อาจมีรอยโรคในสมองที่บริเวณ temporal lobe ซึ่งเป็นบริเวณที่ควบคุมอารมณ์โดยเมื่ออาการชักเกิดขึ้นบ่อยย่อมส่งผลให้เกิดความเสียหายที่บริเวณสมองดังกล่าวโดยอาจส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทร่วมด้วย²¹ สำหรับในปัจจุบันเรื่องเพศหญิงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทนั้นยังไม่สามารถอธิบายความสัมพันธ์ได้แน่ชัด แต่เมื่อมาพิจารณาในเรื่องการเกิดอาการก้าวร้าวจากการได้รับยา levetiracetam นั้นสามารถอธิบายได้จากยาไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ aromatase ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนให้เป็นฮอร์โมนเอสโตรเจน^{22,23} ทำให้ในผู้ป่วยได้รับยาจะมีระดับฮอร์โมนดังกล่าวสูงกว่าปกติส่งผลให้เกิดพฤติกรรมก้าวร้าวโดยเพศชายที่มีระดับฮอร์โมนสูงกว่าเพศหญิงอยู่แล้วน่าจะมีความเสี่ยงในการเกิดพฤติกรรมก้าวร้าวได้สูงกว่าโดยในการศึกษานี้พบพฤติกรรมก้าวร้าวในเพศชาย ร้อยละ 32 ในขณะที่เพศหญิงพบพฤติกรรมก้าวร้าว ร้อยละ 30 ซึ่งอาจจะต้องทำการศึกษาเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพฤติกรรมก้าวร้าวจากยา levetiracetam ต่อในอนาคต

ในขณะเดียวกันการศึกษานี้มีข้อจำกัดได้แก่การศึกษานี้ยังขาดข้อมูลเกี่ยวกับยารักษาโรคร่วมอื่นที่ผู้ป่วยได้รับเพื่อรักษาโรคร่วมซึ่งอาจเกิดอันตรกิริยากับยากันชักอื่นที่ผู้ป่วยได้รับได้ และในการศึกษานี้ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักเฉพาะที่เท่านั้นซึ่งอาจจะไม่สามารถนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักแบบอื่นได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่อยู่ในการศึกษานี้มีการใช้ยากันชักชนิดอื่นร่วมด้วย ซึ่ง neuropsychiatric adverse events ที่เกิดขึ้นอาจเป็นผลจากยากันชักชนิดอื่นร่วมด้วยได้และในการศึกษาไม่ได้รับถึงระยะเวลาในการได้รับยา levetiracetam ซึ่งอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีส่วนทำให้เกิด neuropsychiatric adverse events ได้

ข้อเสนอแนะในการวิจัย

ขนาดยา levetiracetam เป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่มีความน่าสนใจและมีความเป็นไปได้ในการเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทของยา levetiracetam อาจพิจารณาทำการวิจัยเพิ่มเติมในขนาดยาที่ต่างกันของยา levetiracetam ว่ามีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทมากน้อยเพียงใด

สรุปผลการศึกษา

กลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักเฉพาะที่และได้รับยา levetiracetam ร่วมด้วยในคลินิกโรคลมชักโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทถึงร้อยละ 35.3 โดยพบปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวคือ เพศหญิง, อายุน้อย และผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักที่ต่อเนื่อง

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รศ.ภญ.ดร. สิริพรรณ พัฒนาฤดี ที่ได้สละเวลาอันมีค่า ให้ความรู้ ข้อคิด คำแนะนำและให้ความช่วยเหลือในการศึกษานี้ทุกขั้นตอน ของการศึกษา จนการศึกษาสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Epilepsy: Key facts [Internet]. 2023 [cited 2023 Jan 22]. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
2. Lyseng-Williamson KA. Spotlight on levetiracetam in epilepsy. *CNS Drugs*. 2011;25(10):901-5.
3. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy: A more detailed look. *Int J Neurosci*. 2014;124(9):627-34.
4. Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(11):707-24.
5. Doerrfuss JI, Kowski AB, Holtkamp M. Etiology-specific response to antiseizure medication in focal epilepsy. *Epilepsia*. 2021;62(9):2133-41.

6. Neligan A, Walker M, Rajakulendran S. Challenge to levetiracetam's de facto position as generic first-line antiseizure medication. *Pract Neurol*. 2022;22(2):94-5.
7. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-9.
8. Perucca P, Carter J, Vahle V, Gilliam FG. Adverse antiepileptic drug effects: Toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology*. 2009;72(14):1223-9.
9. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor Jr SR, Hirsch LJ. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2007;10(1):105-10.
10. 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.
11. Pinckaers FME, Boon ME, Majoie MHJM. Risk factors predisposing to psychotic symptoms during levetiracetam therapy: A retrospective study. *Epilepsy Behav*. 2019;100(Pt A):106344.
12. Alexopoulos EC. Introduction to multivariate regression analysis. *Hippokratia*. 2010 Dec;14(Suppl 1):23-8.
13. Manreza MLG, Pan TA, Carbone EQ, Vattimo ACA, Herrera R, Morais DC, et al. Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive therapy for refractory focal epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021;79(4):290-8.
14. Cao Y, He X, Zhao L, He Y, Wang S, Zhang T, et al. Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive treatment in children with focal onset seizures: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2019;153:40-8.
15. Yates SL, Fakhoury T, Liang W, Eckhardt K, Borghs S, D'Souza J. An open-label, prospective, exploratory study of patients with epilepsy switching from levetiracetam to brivaracetam. *Epilepsy Behav*. 2015;52(Pt A):165-8.
16. 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.

17. Mula M, Trimble MR, Yuen A, Liu RS, Sander JW. Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy. *Neurology*. 2003;61(5):704–6.
18. Sirsi D, Safdieh JE. The safety of levetiracetam. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(3):241–50.
19. 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.
20. Chen D, Bian H, Zhang L. A meta-analysis of levetiracetam for randomized placebo-controlled trials in patients with refractory epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:905–17.
21. Zhao F, Kang H, You L, Rastogi P, Venkatesh D, Chandra M. Neuropsychological deficits in temporal lobe epilepsy: A comprehensive review. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014;17(4):374–82.
22. Reimers A. New antiepileptic drugs and women. *Seizure*. 2014;23(8):585-91.
23. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure*. 2015;28:12-7.