

## บทคัดย่อ

**ที่มา:** ยากันชักชื่อ Levetiracetam เป็นยากันชักรุ่นใหม่ชนิดหนึ่งที่แพทย์พิจารณาใช้รักษาผู้ป่วยโรคลมชักเนื่องจากมีประสิทธิภาพ คุณสมบัติต่างๆ ที่ดี สามารถนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคลมชักที่มีโรคร่วม และมีการใช้ยาโรคร่วมหลายชนิด เนื่องจากยากันชัก Levetiracetam นั้นมีอันตรกิริยากับยาชนิดอื่นๆ น้อยมาก และสามารถใช้ได้กับผู้ป่วยโรคตับ โรคไต ผู้สูงอายุ และหญิงตั้งครรภ์ จึงเป็นที่นิยมใช้ยากันชักชนิดนี้กันมาก เนื่องจากยากันชักชนิดต้นแบบนั้นมีราคาต่อสูง ส่งผลให้คนไข้บางส่วนไม่สามารถเข้าถึงการใช้ยาดังกล่าวได้ และในปัจจุบันมียากันชัก Levetiracetam ชนิดชื่อสามัญหลายชนิดใช้ในประเทศไทย แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาชื่อสามัญดังกล่าว

**วัตถุประสงค์:** ศึกษาประสิทธิภาพของยากันชัก Levetiracetam ชื่อ Levetiracetam Sandoz ในผู้ป่วยโรคลมชักผู้ใหญ่

**วิธีการศึกษา:** การศึกษาแบบ retrospective โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยโรคลมชักที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่ใช้ยากันชัก Levetiracetam Sandoz ทั้งแบบยากันชักชนิดเดี่ยวและยากันชักหลายชนิด โดยประเมินผลการรักษาจากการควบคุมอาการชัก และผลข้างเคียงที่พบ

**ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยโรคลมชักผู้ใหญ่ จำนวน 210 คน เป็นผู้ป่วยที่ใช้ยากันชักชนิดเดี่ยวจำนวน 69 คน ร้อยละ 32.86 ผู้ป่วยมีโรคร่วม 146 คน ร้อยละ 69.52 และในผู้ป่วยที่พบโรคร่วม พบภาวะไขมັນในเลือดสูง 39 คน ร้อยละ 26.71 โรคไตเสื่อม 14 คน ร้อยละ 9.59 และโรคตับ 7 คน ร้อยละ 4.79 เมื่อเปลี่ยนยากันชักจากยากันชักชื่อ Keppra เป็นยากันชักชื่อ Levetiracetam Sandoz พบว่ามีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน ทั้งจำนวนครั้งของการชักก่อนและหลังเปลี่ยนยา การเกิดภาวะ status epilepticus และมีอัตราการเปลี่ยนกลับไปเป็นยากันชัก Keppra จำนวน 2 ราย จากผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น คือ ภาวะนอนไม่หลับ และสงสัยอาการแพ้อาหารของยา เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการคันรอบปากและปากบวม ส่งผลให้ค่าคะแนนความพึงพอใจของ

## ประสิทธิภาพการรักษา ผู้ป่วยโรคลมชักด้วยยา Levetiracetam ชื่อสามัญ

สมศักดิ์ เกียมเก่า,  
พิมพ์พร พรหมคำตัน,  
ศิริพร เกียมเก่า

สมศักดิ์ เกียมเก่า<sup>1,2</sup>, พิมพ์พร พรหมคำตัน<sup>3</sup>, ศิริพร เกียมเก่า<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น  
<sup>2</sup>กลุ่มวิจัยโรคลมชักแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น  
<sup>3</sup>กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลนครพนงศ์ อ.เมือง จ.เชียงใหม่  
<sup>4</sup>ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น

ผู้รับพิชชอบบทความ:  
พ.ว.พ.ศิริพร เกียมเก่า

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
อ.เมือง จ.ขอนแก่น  
Email: tisirip@kku.ac.th

แพทย์ผู้ให้การรักษา และผู้ป่วยที่มีต่อยากันชัก Levetiracetam Sandoz มีค่าเท่ากับ 9.47 และ 9.69 ตามลำดับ ขนาดของยากันชักที่ใช้พบว่า ขนาดของยากันชัก Keppra นั้นต่ำกว่าขนาดของยากันชัก Levetiracetam Sandoz เล็กน้อย คือ ใช้ขนาดต่อวัน ค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $1265.48 \pm 581.36$  และ  $1345.24 \pm 632.44$  mg/day ตามลำดับ ซึ่งมีค่ามัธยฐานไม่แตกต่างกัน เท่ากับ 1000 mg/day ผลข้างเคียงพบ 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.81 การประเมินความปลอดภัยของยากันชัก Levetiracetam Sandoz ด้วยการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการพบว่ามีความผิดปกติ จำนวน 49 ราย คิดเป็นร้อยละ 23.33 ซึ่งทั้งหมดไม่มีอาการแสดงทางคลินิก และไม่ส่งผลกระทบต่อการรักษา ไม่มีการปรับเปลี่ยนยากันชัก ลดค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลในการจัดหายากันชักให้ผู้ป่วย 210 ราย ได้เท่ากับ 3,159,802 บาทต่อปี

**สรุป:** ยากันชัก Levetiracetam Sandoz สามารถใช้แทนยากันชัก Keppra ได้ โดยมีประสิทธิภาพการควบคุมอาการชักไม่แตกต่างกัน และมีอัตราการเปลี่ยนกลับเป็นยากันชัก Keppra ร้อยละ 0.95 แพทย์และผู้ป่วยมีความพึงพอใจในระดับสูงต่อการใช้ยากันชัก Levetiracetam Sandoz ลดค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลในการจัดหายากันชักให้ผู้ป่วย 210 ราย ได้เท่ากับ 3,159,802 บาทต่อปี

## บทนำ

การรักษาโรคลมชักด้วยยากันชักเป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุด เพราะมียากันชักให้เลือกใช้ได้หลายชนิดตามชนิดของรูปแบบการชัก โรคร่วมของผู้ป่วย และประสิทธิภาพของยากันชักชนิด ตลอดจนผลข้างเคียงของยากันชัก ซึ่งยากันชักชื่อ Levetiracetam เป็นยากันชักรุ่นใหม่ชนิดหนึ่งที่แพทย์พิจารณาใช้รักษาผู้ป่วยโรคลมชัก เนื่องจากมีประสิทธิภาพ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่ดี สามารถนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคลมชักที่มีโรคร่วม และมีการใช้ยารักษาโรคร่วมหลายชนิด เนื่องจากยากันชัก Levetiracetam นั้นมีอันตรกิริยากับยาชนิดอื่นๆ น้อยมาก และสามารถใช้ได้กับผู้ป่วยโรคตับ โรคไต ผู้สูงอายุ และหญิงตั้งครรภ์ จึงเป็นที่นิยมใช้ยากันชักชนิดนี้กันมาก

ปัจจุบันยากันชักชื่อ Levetiracetam นี้มีทั้งยาต้นแบบ (originator) ชื่อ Keppra และยากันชักชื่อสามัญ (generic) อีกหลายยี่ห้อ ซึ่งมีราคาต่ำกว่ายากันชักชนิดต้นแบบพอสมควร แต่แพทย์และผู้ป่วย ผู้ปกครองมีความกังวลใจ ไม่มั่นใจในประสิทธิภาพของยากันชักชื่อ Levetiracetam ชนิดชื่อสามัญว่าจะสามารถใช้ทดแทนกันได้หรือไม่ เพราะเป็นที่ทราบกันดีว่าการเปลี่ยนยากันชักจากชนิดต้นแบบไปเป็นชนิดชื่อสามัญนั้น ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดการชักซ้ำขึ้นได้บ่อย สิ่งที่แพทย์และผู้ป่วยต้องตระหนักในการเลือกใช้ยากันชัก original หรือ generic คือประสิทธิภาพของยา เป็นที่ทราบกันดีว่ายาน generic ทุกชนิดก่อนที่จะนำมาใช้ได้นั้นจะต้องมีการศึกษา bioequivalence (BE) ของยาก่อนเสมอว่าต้องมีค่า BE อยู่ในช่วงที่ยอมรับได้คือ ร้อยละ 80-125 แต่ในกรณียากันชักเป็นยาที่มี therapeutic index แคบนั้นอาจต้องพิจารณาค่า BE ที่แคบกว่า เช่น ร้อยละ 90-110 เป็นต้น

ในปัจจุบันรัฐบาลได้มีการกำหนดให้แต่ละโรงพยาบาลจัดหายากันชักเป็นไปตามพระราชบัญญัติการจัดซื้อจัดจ้าง โดยมีราคากลางเป็นตัวกำหนด และอัตราส่วนของราคายาแต่ละชนิดกับคุณสมบัติของยา ซึ่งทำให้ในแต่ละโรงพยาบาลจัดซื้อยา Levetiracetam เป็นชนิด original หรือ generic นั้นขึ้นกับการกำหนดอัตราส่วนและการคิดค่าคะแนนดังกล่าว กรณีที่โรงพยาบาลจัดซื้อยา Levetiracetam เป็นชนิด generic ก็อาจทำให้แพทย์ผู้รักษาผู้ป่วยโรคลมชักที่ต้องใช้ยา Levetiracetam เกิดความไม่มั่นใจว่าได้นั้นจะมีผลการรักษาเหมือนยา Levetiracetam ชนิด original หรือไม่ จะเกิดอาการชักหรือเกิดผลข้างเคียงหรือไม่

ยา Levetiracetam ชนิด generic ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมีหลายยี่ห้อ เช่น Levetiracetam Sandoz มีการศึกษา Global pharmacovigilance & clinical safety ซึ่งมีการรายงาน periodic safety update report ตั้งแต่ปี 1 มิถุนายน 2554-30 พฤศจิกายน 2558 ยังไม่พบรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงแตกต่างจาก Levetiracetam ชนิด original รวมทั้งมีรายงานของประเทศเนเธอร์แลนด์ Public Assessment Report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands พบว่ายากันชัก

Levetiracetam Sandoz ดังกล่าวผ่านเกณฑ์การประเมินของหน่วยงานที่เกี่ยวข้องในประเทศเนเธอร์แลนด์ เมื่อ 25 มกราคม 2555 มีการนำยานี้นี้มาใช้ในประเทศเบลเยียม แคนาดา เซอร์เบีย เดนมาร์ก ฟินแลนด์ ฝรั่งเศส เยอรมัน ฮังการี มาเลเซีย เนเธอร์แลนด์ สิงคโปร์ สเปน สวีเดน สวิสเซอร์แลนด์ ซึ่งยากันชักชนิดนี้ได้ผ่านการทำชีวสมมูล เทียบกับ Levetiracetam ชนิดต้นแบบแล้ว สำหรับในประเทศไทยมีการใช้ยากันชัก Levetiracetam Sandoz รวมทั้งยากันชัก Levetiracetam ชนิดชื่อสามัญยี่ห้ออื่น ก็ยังไม่พบปัญหาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาชื่อสามัญดังกล่าว แต่ไม่มีการศึกษาในเรื่องดังกล่าว จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา Levetiracetam Sandoz ในผู้ป่วยโรคลมชักของประเทศไทย

## วัตถุประสงค์การศึกษา

1. เพื่อศึกษาผลการรักษาด้วยยากันชัก Levetiracetam ชื่อ Levetiracetam Sandoz และขนาดของยาที่ใช้รักษา
2. เพื่อศึกษาอัตราการเปลี่ยนกลับจากยากันชักชื่อ Levetiracetam Sandoz เป็นยากันชัก Levetiracetam ชนิดต้นแบบ
3. เพื่อศึกษาอัตราการเปลี่ยนจากยากันชักชื่อ Levetiracetam Sandoz เป็นยากันชักชนิดอื่นๆ
4. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของยากันชัก Levetiracetam Sandoz
5. เพื่อศึกษาค่ายา Levetiracetam Sandoz

## วิธีการศึกษา

1. การศึกษาแบบ retrospective study
2. การศึกษาใน 1 โรงพยาบาล คือ โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปในแผนกผู้ป่วยนอก
3. กลุ่มผู้ป่วยที่ทำการรักษา ได้แก่
  - A. ผู้ป่วยโรคลมชักผู้ใหญ่ในโรงพยาบาล ดังกล่าวที่ได้รับยากันชัก Keppra แล้วมีการปรับเปลี่ยนยี่ห้อมาเป็น Levetiracetam Sandoz

B. ผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ และได้รับการรักษาด้วยยากันชัก Levetiracetam Sandoz

C. ผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยยากันชัก Levetiracetam Sandoz ทั้งแบบยากันชักชนิดเดียว (monotherapy) และแบบยากันชักมากกว่า 1 ชนิด (add-on therapy)

D. อัตราการเปลี่ยนกลับจากยากันชักชนิด Levetiracetam Sandoz เป็นชนิด original คือ จำนวนผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยยากันชัก Levetiracetam Sandoz แล้วไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ หรือเกิดผลข้างเคียงของยากันชัก ทำให้ต้องเปลี่ยนกลับมาใช้ยากันชัก Levetiracetam ชนิดต้นแบบ original หากรักษาด้วยจำนวนผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยยากันชัก Levetiracetam Sandoz แล้วคุณด้วย 100

4. ผลการรักษาด้วยยากันชัก Levetiracetam Sandoz คือ จำนวนผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยากันชัก Levetiracetam Sandoz ที่จำนวนครั้งของการชักใน 28 วันลดลงมากกว่าร้อยละ 50 หากรักษาด้วยจำนวนผู้ป่วยโรคลมชักทั้งหมดที่ได้รับการรักษาด้วยยากันชัก Levetiracetam Sandoz คุณด้วย 100

5. ผู้ป่วยโรคลมชักทุกรายต้องได้รับยากันชัก Levetiracetam Sandoz เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 24 สัปดาห์ เพื่อให้การประเมินผลการรักษามีความเหมาะสม เนื่องจากระยะเวลาการประเมินผลการรักษาที่สั้นกว่านี้อาจไม่สามารถบอกรถึงผลการรักษาที่แท้จริงได้

6. การรักษาด้วยยากันชัก Levetiracetam Sandoz ในผู้ป่วยโรคลมชักทั้งแบบ monotherapy และ add on therapy ขึ้นอยู่กับข้อบ่งชี้การใช้ยา Levetiracetam ของแพทย์ระบบประสาทผู้ให้การรักษา

7. ผลข้างเคียงของยากันชัก Levetiracetam Sandoz ใช้วิธีการทบทวนผลข้างเคียงของผู้ป่วยที่มีการบันทึกไว้ในเวชระเบียน

8. ค่ายา Levetiracetam Sandoz คิดจากราคาขายของโรงพยาบาลเป็นมูลค่าในแต่ละเดือน และนำมาเปรียบเทียบกับมูลค่ายา Levetiracetam ชนิดต้นแบบ original ในขนาดเท่ากัน

## สถิติที่ใช้ในการศึกษา

1. วิเคราะห์ข้อมูล กรณีข้อมูลกลุ่มนำเสนอ จำนวน ร้อยละ กรณีข้อมูลต่อเนื่อง นำเสนอ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุด และค่าสูงสุด
2. การเปรียบเทียบความแตกต่างจำนวนครั้งการชัก ก่อนและหลังรับประทานยา Levetiracetam Sandoz โดยใช้สถิติ McNemar Test

## ผลการศึกษา

ผู้ป่วยเข้ารับการศึกษาทั้งหมด 210 คน พบว่า ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ร้อยละ 56.19 อายุเฉลี่ย 46.69 (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 19.62 ปี) อายุที่เริ่มมีอาการลมชัก ค่ามัธยฐานเฉลี่ย 36 (อายุต่ำสุด 1 ปี สูงสุด 89 ปี) ระยะเวลาที่เป็นโรคลมชัก ค่ามัธยฐานเฉลี่ย 6.33 (ระยะเวลาต่ำสุด 1 ปี สูงสุด 61 ปี) โดยส่วนใหญ่มีประเภทของอาการชักแบบ partial seizures ร้อยละ 54.76 และมีสาเหตุการชักมากที่สุดจาก post craniotomy/craniectomy ร้อยละ 20

4 สัปดาห์ ก่อนเริ่มใช้ยา Levetiracetam Sandoz ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีการชักร้อยละ 91.90 และหลังจากใช้ยาดังกล่าว ผู้ป่วยไม่มีการชักร้อยละ 89.05 ไม่มีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากันชักร้อยละ 96.19 และไม่ได้กลับมาใช้ยา Keppra ร้อยละ 99.05

ผู้ป่วยมีการใช้ยากันชักชนิดอื่นๆ ร่วมด้วย ร้อยละ 67.14 ซึ่งยากันชักที่ใช้มากที่สุด คือ Sodium valproate ร้อยละ 53.19 ส่วนใหญ่มีโรคประจำตัว ร้อยละ 69.52 โรคที่เป็นมากที่สุด คือ โรคความดันโลหิตสูง ร้อยละ 31.51 ไม่เคยมีประวัติการชักต่อเนื่อง ร้อยละ 89.52 ไม่มีประวัติการเกิดอุบัติเหตุที่เกิดจากการชัก ร้อยละ 90.95 ไม่ได้เข้ารับรถยนต์ ร้อยละ 68.10 ไม่มีประวัติได้รับอุบัติเหตุทางจราจร ร้อยละ 95.71 ไม่มีประวัติการเข้าห้องฉุกเฉินระหว่างรักษา ร้อยละ 81.43 และส่วนใหญ่ไม่มีความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการ ร้อยละ 76.67

ผู้ป่วยมีการใช้ยา Levetiracetam Sandoz และ Keppra ในขนาดยาเท่ากัน มัธยฐานเฉลี่ย 1000 mg/day (ค่าต่ำสุด 500 : ค่าสูงสุด 3000 mg/day) ความพึงพอใจของการใช้ยา Levetiracetam Sandoz จากแพทย์

ค่ามัธยฐานเฉลี่ย 10 (ค่าต่ำสุด 5: ค่าสูงสุด 10) และความพึงพอใจของการใช้ยา Levetiracetam Sandoz จากผู้ป่วยหรือครอบครัวมีค่ามัธยฐานเฉลี่ย 10 (ค่าต่ำสุด 4: ค่าสูงสุด 10) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคลมชัก จำนวนทั้งหมด 210 คน

ลักษณะทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)
<b>Sex</b>	
Male	118 (56.19)
Female	92 (43.81)
<b>Age: Mean <math>\pm</math> SD: years</b>	
Mean $\pm$ SD	46.69 $\pm$ 19.62
Median (Min: Max)	46 (15: 91)
<b>Age of onset : years</b>	
Mean $\pm$ SD	38.11 $\pm$ 22.22
Median (Min: Max)	36 (1: 89)
<b>Duration of disease</b>	
Mean $\pm$ SD	8.67 $\pm$ 8.08
Median (Min: Max)	6.33 (1: 61)
<b>Type of seizures</b>	
Partial seizures	115 (54.76)
Simple motor seizures	21 (18.26)
Complex partial seizures	33 (28.70)
Secondary to generalized seizures	61 (53.04)
Generalized seizures	95 (45.24)
Generalized tonic clonic seizures	84 (88.42)
Atonic seizures	1 (1.05)
Tonic seizures	8 (8.42)
Myoclonic seizures	2 (2.11)
<b>Etiology of epilepsy</b>	
Post craniotomy/craniectomy	42 (20.00)
Post traumatic brain injury	34 (16.19)
Post stroke seizures	29 (13.81)
Calcification	17 (8.10)
Congenital disease	8 (3.81)
Encephalomalacia	7 (3.33)
Encephalitis	5 (2.38)
Meningitis	5 (2.38)
Cysticercosis	6 (2.86)
Hypoxic ischemic encephalopathy/post cardiac arrest	4 (1.90)
Subarachnoid hemorrhage	3 (1.43)
Brain abscess	2 (0.95)
Hippocampal sclerosis	2 (0.95)
Dementia	2 (0.95)
Others	59 (28.10)

**ตารางที่ 1** แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคลมชัก  
จำนวนทั้งหมด 210 คน (ต่อ)

ลักษณะทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)
<b>Other antiepileptic drug used during study period</b>	
No	69 (32.86)
Yes (ใช้ยากันชักร่วมด้วยมากกว่า 1 ชนิด)	141 (67.14)
Sodium valproate	75 (53.19)
Phenytoin	44 (31.21)
Clonazepam	27 (19.15)
Lamotrigine	26 (18.44)
Topiramate	21 (14.89)
Phenobarbital	16 (11.35)
Gabapentin	16 (11.35)
Carbamazepine	8 (5.67)
Diazepam	2 (1.42)
<b>Comorbidity</b>	
No	64 (30.48)
Yes (มีได้มากกว่า 1 โรคร่วม)	146 (69.52)
Hypertension	46 (31.51)
Dyslipidemia	39 (26.71)
Diabetes	17 (11.64)
Chronic kidney disease	14 (9.59)
Coronary heart disease	7 (4.79)
Chronic liver disease	7 (4.79)
Systemic lupus erythematosus	6 (4.11)
Chronic obstructive pulmonary disease	5 (3.42)
Gout	2 (1.37)
Thalassemia	2 (1.37)
Glaucoma	2 (1.37)
Asthma	1 (0.68)
Others	117 (80.14)
<b>History of seizures-related injury</b>	
No	191 (90.95)
Yes	19 (9.05)
<b>Drive a car/motorcycle</b>	
No	143 (68.10)
Yes	67 (31.90)
<b>History of traffic accident</b>	
No	201 (95.71)
Yes	9 (4.29)

**ตารางที่ 2** แสดงผลการรักษาด้วยยากันชัก Levetiracetam Sandoz

ลักษณะทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)
<b>Frequency of seizures per week (4 weeks prior start Levetiracetam Sandoz)</b>	
0	193 (91.90)
0.25 (1 attack per 4 weeks)	3 (1.43)
0.50 (2 attacks per 4 weeks)	3 (1.43)
1	3 (1.43)
2	4 (1.90)
3	1 (0.48)
7	1 (0.48)
14	2 (0.95)
<b>Seizure attack per prior start Levetiracetam Sandoz</b>	
No	193 (91.90)
Yes	17 (8.10)
<b>Frequency of seizures per week (after start Levetiracetam Sandoz)</b>	
0	187 (89.05)
0.25 (1 attack per 4 weeks)	8 (3.81)
0.50 (2 attacks per 4 weeks)	5 (2.38)
1	3 (1.43)
2	1 (0.48)
3	2 (0.95)
7	3 (1.43)
14	1 (0.48)
<b>Seizure attack after start Levetiracetam Sandoz</b>	
No	187 (89.05)
Yes	23 (10.95)
<b>Adverse events after start Levetiracetam Sandoz</b>	
No	202 (96.19)
Yes	8 (3.81)
Palpitation	1 (12.50)
Dizziness	2 (15.00)
Insomnia and agitation	3 (37.50)
Lip swelling and itching	1 (12.50)
Headache	1 (12.50)
<b>Do patient switching back to Kepra?</b>	
No	208 (99.05)
Yes	2 (0.95)
Insomnia and agitation	1 (50.00)
Lip swelling and itching	1 (50.00)
<b>History of status epilepticus</b>	
No	188 (89.52)
Yes	22 (10.48)
Before Levetiracetam Sandoz	14 (63.64)
After Levetiracetam Sandoz	8 (36.36)

ลักษณะทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)
<b>History of emergency room visit during Levetiracetam Sandoz</b>	
No	171 (81.43)
Yes: times	39 (18.57)
1	20 (51.28)
2	5 (12.82)
3	6 (15.38)
4	6 (15.38)
5	1 (2.56)
9	1 (2.56)
<b>Laboratory abnormality after start Levetiracetam Sandoz</b>	
No	161 (76.67)
Yes (ผิดปกติมากกว่า 1 กรณี)	49 (23.33)
Anemia	25 (51.02)
Cr	21 (42.86)
BUN	19 (38.78)
ALT	6 (12.24)
AST	6 (12.24)
Platelet decreased	5 (10.20)
LFT	4 (8.16)
Bilirubin	4 (8.16)
ALK	3 (6.12)
Leukopenia	2 (4.08)
<b>Dosage of Levetiracetam Sandoz (mg/day)</b>	
Mean ± SD	1345.24 ± 632.44
Median (Min: Max)	1000 (500: 3000)
<b>Dosage of Keppra (mg/day)</b>	
Mean ± SD	1265.48 ± 581.36
Median (Min: Max)	1000 (500: 3000)
<b>Overall rating scale for satisfaction of Levetiracetam Sandoz by physician</b>	
Mean ± SD	9.47 ± 1.23
Median (Min: Max)	10 (5: 10)
<b>Overall rating scale for satisfaction of Levetiracetam Sandoz by patient or family</b>	
Mean ± SD	9.69 ± 0.83
Median (Min: Max)	10 (4: 10)

ผลการเปรียบเทียบจำนวนครั้งของการชักช่วง 4 สัปดาห์ ก่อนเริ่มใช้ยา และหลังใช้ยา Levetiracetam Sandoz พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.070$ ) ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบการชักก่อนและหลังใช้ยา Levetiracetam Sandoz

	Before	After 7-D	p-value
<b>Frequency of seizures per week</b>			
0	193 (91.90%)	187 (89.05%)	0.070
≥ 0	17 (8.10%)	23 (10.95%)	

หมายเหตุ : สถิติ McNemar Test

## วิจารณ์

ผลการศึกษาถึงประสิทธิผลการควบคุมอาการชักของยา Levetiracetam Sandoz ในผู้ป่วย 210 คนที่เปลี่ยนยากันชักจาก Keppra เป็น Levetiracetam Sandoz นั้น พบว่ามีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน ทั้งจำนวนครั้งของการชักก่อนและหลังเปลี่ยนยา การเกิดภาวะ status epilepticus และมีอัตราการเปลี่ยนกลับไปเป็นยากันชัก Keppra จำนวนเพียง 2 รายเท่านั้น จากผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น คือ ภาวะนอนไม่หลับ และสงสัยอาการแพ้ของประกอบของยา เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการคันรอบปากและปากบวม ส่งผลให้ค่าคะแนนความพึงพอใจของแพทย์ผู้ให้การรักษา และผู้ป่วยที่มีต่อยากันชัก Levetiracetam Sandoz มีค่าเท่ากับ 9.47 และ 9.69 ตามลำดับ

ขนาดของยากันชักที่ใช้พบว่า ขนาดของยากันชัก Keppra นั้นต่ำกว่าขนาดของยากันชัก Levetiracetam Sandoz เล็กน้อย คือ ใช้ขนาดต่อวัน ค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $1265.48 \pm 581.36$  และ  $1345.24 \pm 632.44$  mg/day ตามลำดับ ซึ่งมีค่ามัธยฐานไม่แตกต่างกัน เท่ากับ 1000 mg/day ผลข้างเคียงที่พบ พบเพียง 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.81 การประเมินความปลอดภัยของยากันชัก Levetiracetam Sandoz ด้วยการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการพบว่ามีผลผิดปกติ จำนวน 49 ราย คิดเป็นร้อยละ 23.33 ซึ่งทั้งหมดไม่มีอาการแสดงทางคลินิก และไม่ส่งผลต่อการรักษา ไม่ได้ทำให้มีการปรับเปลี่ยนยากันชัก ที่สำคัญการศึกษานี้ไม่ได้เก็บข้อมูลของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวในขณะที่ใช้ยากันชัก Keppra จึงทำให้ไม่สามารถระบุได้แน่นอนว่าผลการตรวจพบ

ความผิดปกติของการตรวจเลือดดังกล่าวนั้นเกิดจากยากันชัก Levetiracetam Sandoz โดยตรง หรือเป็นผลจากการตรวจที่พบความผิดปกติตั้งแต่ต้น เพราะยากันชัก Keppra นั้นใช้รักษาอาการชักในผู้ป่วยที่มีโรคร่วม เช่น โรคตับ โรคไต ซึ่งจากการศึกษานี้ ก็พบว่าผู้ป่วยโรคลมชักที่มีโรคร่วมสูงถึง 146 คน ร้อยละ 69.52 และในผู้ป่วยที่พบโรคร่วม พบว่าเป็นภาวะไขมันในเลือดสูง 39 คน ร้อยละ 26.71 โรคไตเสื่อม 14 คน ร้อยละ 9.59 และโรคตับ 7 คน ร้อยละ 4.79 อย่างไรก็ตามประเด็นนี้เป็นสิ่งที่ต้องติดตามในผู้ป่วยทุกรายที่มีการปรับเปลี่ยนชนิดของยากันชัก

ยากันชัก Levetiracetam นั้นมีการศึกษาจากหลายประเทศ ได้แก่ การศึกษาจากประเทศโปแลนด์ โดย Bosak M และคณะในปี 2560 ผู้ป่วยโรคลมชักจำนวน 159 คน ได้เปลี่ยนยาชนิด original เป็นยา generic จำนวน 151 คน ด้วยเหตุผลเรื่องค่ายาที่สูง พบว่าผู้ป่วยจำนวน 9 คน (ร้อยละ 6) มีอาการชักมากขึ้นกว่าเดิม และผู้ป่วย 2 คนต้องกลับมาใช้ยาชนิด original ผู้ป่วย 6 คน (ร้อยละ 4) เกิดผลข้างเคียง ซึม วิงเวียนศีรษะ รายละเอียดของผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยาชนิด original ต่อและกลุ่มที่เปลี่ยนเป็นยา generic

การศึกษาในประเทศสวีเดน โดย Olsson P และคณะในปี 2562 ศึกษาคุณภาพชีวิตด้วยแบบประเมินเฉพาะโรคลมชัก QOLIE-31 ของผู้ป่วยโรคลมชักใช้ยา Levetiracetam ชนิด original และเปลี่ยนยาจาก original เป็นยา generic ในผู้ป่วยจำนวน 32 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่มๆ ละ 16 คน กลุ่ม 1 เปลี่ยนเป็นยา generic กลุ่มที่ 2 เป็นยา original แบบเดิม พบว่าทั้ง 2 กลุ่มนั้นมีคุณภาพชีวิตไม่แตกต่างกันในทุกด้าน รวมทั้งความกังวลอาการชัก

การศึกษาจากประเทศอิตาลี โดย Trimboli M และคณะในปี 2561 ผู้ป่วยจำนวน 180 ราย ใช้ยากันชัก Levetiracetam ชนิด original และมีผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 จำนวน 125 คนเปลี่ยนเป็นยาชนิด generic ซึ่ง 59 (ร้อยละ 47) คน ใช้ยาแบบ monotherapy และ 66 (ร้อยละ 53) คน ใช้ยาแบบ polytherapy ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จำนวน 55 คน ยังคงใช้ยา Levetiracetam ชนิด original

ต่อไป โดยไม่เปลี่ยนยา พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนั้นมีผลการรักษาไม่แตกต่างกันทั้งจำนวนครั้งการชัก และผลข้างเคียงของยากันชัก รายละเอียด ดังตารางที่ 4 แสดงผลการรักษาผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยา Levetiracetam เพียงชนิดเดียว ด้วยยาชนิด original เทียบกับชนิด generic เป็นระยะเวลาตามเฉลี่ย 24-48 เดือน พบว่าผลการรักษาของทั้ง 2 กลุ่มนั้นไม่แตกต่างกัน เมื่อพิจารณาเฉพาะผลข้างเคียงของยากันชัก Levetiracetam ชนิด original และ generic พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน

การศึกษาในประเทศเกาหลี โดย Lee GH และคณะในปี 2561 ผู้ป่วย 109 จาก 148 คน (ร้อยละ 73.6) ไม่มีอาการชักก่อนที่จะเปลี่ยนเป็นยา generic พบว่าผู้ป่วยจำนวน 105 คนไม่มีอาการชักแบบเดิมภายหลังการเปลี่ยนยา มีผู้ป่วยจำนวน 7 จาก 148 คน (ร้อยละ 4.8) มีอาการชักเพิ่มขึ้น และ 10 จาก 148 คน (ร้อยละ 6.8) มีอาการชักลดลง เมื่อติดตามผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่มี seizure free และไม่มี seizure free เมื่อมีการเปลี่ยนยากันชัก Levetiracetam จากชนิด original เป็นชนิด generic นั้น พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มี seizure free มี seizure free เพิ่มมากขึ้น และเมื่อติดตามเป็นระยะเวลาตาม พบว่าผู้ป่วยจาก seizure free จาก 109 เป็น 113 คน และไม่มี seizure free ลดลงจาก 39 เป็น 35 คน

การศึกษาที่สำคัญอีกการศึกษาหนึ่งในประเทศอิตาลี โดย Contin M และคณะในปี 2559 คือ การตรวจวัดระดับยากันชักในผู้ป่วยคนเดียวกันในช่วงเวลาที่ใช้ยา original และ generic จำนวน 362 คน พบว่าระดับยาในช่วงเวลาใช้ยา Levetiracetam ทั้ง 2 ชนิดนั้นไม่แตกต่างกัน

การศึกษาในประเทศอิตาลี โดย Fanella M และคณะในปี 2560 ผู้ป่วย 36 จาก 37 คนเปลี่ยนยา original เป็น generic พบว่าผู้ป่วยจำนวน 3 จาก 36 คนมีผลข้างเคียงเกิดขึ้น ผู้ป่วยอีก 33 คนอาการคงเดิม ไม่มีผลข้างเคียง และเมื่อติดตามระดับยากันชักพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน มีอัตราการเปลี่ยนกลับมาเป็นยา original ร้อยละ 8

ตารางที่ 4 แสดงรายละเอียด 6 การศึกษาที่เปลี่ยนยากันชัก Levetiracetam ชนิด original เป็น generic รวมการศึกษาครั้งนี้

การศึกษา	Bosak M	Olsson P	Trimboli M	Lee GH	Contin M	Fanella M	Tiamkao S การศึกษานี้
จำนวนผู้ป่วยลมชัก : คน	159	32	125	148	147	36	210
ยากันชักชนิดเดียว	ร้อยละ 9.9	15 คน	ร้อยละ 47	ร้อยละ 45.3	-	-	ร้อยละ 32.86
ยากันชักมากกว่า 1 ชนิด	ร้อยละ 90.1	17 คน	ร้อยละ 53	ร้อยละ 54.7	-	-	ร้อยละ 67.14
อัตราการเปลี่ยนกลับยา	ร้อยละ 6	ไม่มี	ไม่มี	ร้อยละ 4.8	ชักมากขึ้น	-	ร้อยละ 8
ผลข้างเคียง	ร้อยละ 4	ไม่มี	ไม่แตกต่าง	ไม่แตกต่าง	-	3 คน	8 คน, ร้อยละ 3.81
คุณภาพชีวิต	-	เท่ากัน	-	-	-	-	-
ระดับยากันชัก	-	-	-	-	ไม่แตกต่าง	ไม่แตกต่าง	-

เมื่อนำข้อมูลของการศึกษานี้พบว่ามีจำนวนผู้ป่วย 210 ราย เป็นการรักษาด้วยยากันชักเพียงชนิดเดียว 69 ราย ร้อยละ 32.86 มีผลข้างเคียงเพียง 8 ราย และต้องมีการเปลี่ยนกลับไปเป็นยากันชัก Keppra เพียง 2 ราย เท่านั้น ซึ่งมีแนวโน้มคล้ายกับ 6 การศึกษาข้างต้น

ด้านค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลในการจัดหายากันชักดังกล่าวมาเพื่อการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักนั้นพบว่าราคาขายที่โรงพยาบาลซื้อจากบริษัทผู้จำหน่ายของยา Keppra และ Levetiracetam Sandoz ราคาต่อเม็ดขนาด 500 มิลลิกรัม เท่ากับ 26.94 และ 9.80 บาท คิดเป็นค่าใช้จ่าย 1 คนต่อเดือนของยา Keppra เท่ากับ 26.94 บาท x 1,265/500 x 30 เท่ากับ 2,044.75 บาท ส่วนของ Levetiracetam Sandoz เท่ากับ 9.8 บาท x 1,345/500 x 30 เท่ากับ 790.86 บาท ค่าใช้จ่ายของยากันชัก Keppra สูงกว่า Levetiracetam Sandoz ของผู้ป่วย 1 คนต่อเดือน เท่ากับ 1,253.89 บาท หรือเท่ากับ 15,046.68 บาทต่อคนต่อปี ถ้ามีผู้ป่วยรวม 210 คน สามารถลดค่าใช้จ่ายในการจัดหายากันชักดังกล่าวได้รวมเท่ากับ 3,159,802 บาท

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ เป็นการศึกษาระบบเปิด แพทย์ผู้ให้การรักษาและผู้ป่วยรู้ว่ามี การปรับเปลี่ยนยากันชักจาก Keppra เป็น Levetiracetam Sandoz และไม่มี การตรวจวัดระดับยากันชักว่ามี การเปลี่ยนแปลงหรือไม่ ข้อดี คือ เป็นการศึกษาก จากเวชปฏิบัติจริงที่ให้การรักษาผู้ป่วย จึงสามารถนำไปใช้ได้

ในการรักษาผู้ป่วยของโรงพยาบาลที่มีการเปลี่ยนชนิดของยากันชัก

## สรุป

ยากันชัก Levetiracetam Sandoz สามารถใช้แทนยากันชัก Keppra ได้ โดยมีประสิทธิภาพการควบคุมอาการชักไม่แตกต่างกัน และมีอัตราการเปลี่ยนกลับเป็นยากันชัก Keppra เพียงร้อยละ 0.95 แพทย์ และผู้ป่วยมีความพึงพอใจในระดับสูงมากต่อการใช้ยากันชัก Levetiracetam Sandoz ลดค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลในการจัดหายากันชักให้ผู้ป่วย 210 ราย ได้เท่ากับ 3,159,802 บาทต่อปี

## เอกสารอ้างอิง

1. การศึกษาชีวสมมูล (Bioequivalence Study). กองควบคุมยา. <http://www.app1.fda.moph.go.th/be/rule.htm>
2. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, et al. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia* 2007;48:464-9.
3. Benet LZ, Goyan JE. Bioequivalence and narrow therapeutic index drugs. *Pharmacotherapy* 1995;15:433-40.
4. Berg MJ. What's the problem with generic antiepileptic drugs?: A call action. *Neurology* 2007;68:1245-6.
5. Bosak M, Slowik A, Turaj W. Safety of switching from brand-name to generic levetiracetam in patients with epilepsy. *Drug Design, Development and Therapy* 2017; 11:2287-91.



6. Contin M, Alberghini L, Candela C, et al. Inpatient variation in antiepileptic drug plasma concentration after generic substitution vs stable brand-name drug regimens. *Epilepsy Research* 2016;122:79-83.
7. Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006; 15:165-76.
8. Fanella M, Morano A, Fattouch J, et al. Switch from originator to equivalent drug in the era of generic antiepileptic drugs: study of keppra versus epitiram clinical equivalence. *Clin Neuropharm* 2017;40:239-42.
9. Gidal BE, Tomson T. Debate: substitution of generic drugs in epilepsy: Is there cause for concern? *Epilepsia* 2008;49(suppl9):56-62.
10. Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalences studies for orally administered drug products-general considerations. FDA center for drug evaluation and research. March.
11. Available at <http://www.fda.gov/cder/guidance/5356f1.pdf>. Accessed April 29, 2010 Wittayalertpanya S. Bioequivalence study. *Thai J Pharmacol* 2002;24:2-3: 97-100.
12. Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2005: 98-105.
13. Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. *Neurology* 2007;6:465-8.
14. Lee GH, Jung DS. Brand name to generic substitution of levetiracetam in patients with epilepsy. *Seizure: European Journal of Epilepsy* 2018;60: 127-31.
15. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Antiepileptic drugs: changing between different manufacturers' products. 11 November 2013.
16. Olsson P, Reimers A, Källén K. Quality of life after switching to generic levetiracetam-A prospective comparative study. *Epilepsy & Behavior* 2019;96:169-74.
17. Tiamkao S. Generic vs original antiepileptic drugs. *North-Eastern Thai Journal of Neuroscience* 2007;2:1-7.
18. Tiamkao S, Thanasatirakul P, Kongbunkiat K, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Patient adherence to generic gabapentin: A pragmatic study. *First Journal of Generic Medicine* : Published September 23, 2014.
19. Tiamkao S, Suthipinijtham P. Budget impact analysis of extended-release phenytoin capsules compared with immediate-release phenytoin capsules for epilepsy patients in Thailand. *Value Health Reg Issues* 2019 18;21:22-8.
20. Trimboli M, Russo E, Mumoli L, et al. Brand-to-generic levetiracetam switching: a 4-year prospective observational real-life study. *European Journal of Neurology* 2018, 25: 666-71.
21. Wongjirattikarn R, Sawanyawisuth K, Pranboon S, Tiamkao S, Tiamkao S. Can generic intravenous levetiracetam be used for acute repetitive convulsive seizure or status epilepticus? A randomized controlled trial. *Neurol Ther* 2019;8:425-31.