

# ข้อควรพิจารณาการใช้ยากันชัก levetiracetam ชนิดชื่อสามัญอย่างปลอดภัย

สมศักดิ์ เกียมเก่า<sup>1,2</sup>, ศิริWS เกียมเก่า<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>สาขาระบาดวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>2</sup>กลุ่มวิจัยโรคสมองกับแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>3</sup>ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้รับผิดชอบบทความ พศ.พจน. ศิริWS เกียมเก่า

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น Email: tisirip@kku.ac.th

การรักษาโรคลมชักด้วยยากันชักเป็นวิธีที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับเนื่องจากเป็นวิธีการรักษาที่ได้ผลดี และผู้ป่วยส่วนใหญ่ก็สะดวกต่อการรักษาด้วยยากันชัก ยากันชักในปัจจุบันนั้นมีเป็นจำนวนมากหลากหลายชนิด ซึ่งยากันชักชื่อ levetiracetam นั้นเป็นยากันชักรุ่นใหม่ (new antiepileptic drugs: new AEDs) ที่นิยมใช้กันมากในปัจจุบันเนื่องจากมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่ดี มีประสิทธิภาพดี ผลข้างเคียงที่พบค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับยากันชักชนิดอื่นๆ และมี drug interaction กับยาหรืออาหารน้อยมาก สามารถใช้รักษาผู้ป่วยโรคลมชักที่มีโรคร่วมได้ รวมทั้งผู้สูงอายุ และหญิงตั้งครรภ์

ถึงแม้ว่ายากันชักชื่อ levetiracetam นี้จะเป็นยาที่ดี มีประสิทธิภาพและอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติก็ตาม แต่ก็มีข้อจำกัดในการเข้าถึงยากันชักชนิดนี้ เพราะราคาที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ต้องใช้นั้นมีมูลค่าสูงกว่ายากันชักชนิดอื่น ทำให้การเข้าถึง

ของผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่สิทธิการรักษาบัตรทองนั้นไม่สามารถเข้าถึงการรักษาด้วยยากันชักชนิดนี้ได้

หลักการพิจารณาเลือกใช้อากันชักชนิดนี้นั้น มีหลักการพิจารณาจากองค์ประกอบ ดังนี้

1. ข้อบ่งชี้ของการใช้ยา และหลักฐานการศึกษาประสิทธิภาพของยานั้นว่าได้ประโยชน์หรือไม่
2. ปัจจัยด้านผู้ป่วย ได้แก่ อายุ อาชีพ โรคประจำตัว ยาที่ใช้ประจำ ความต้องการของผู้ป่วย และสิทธิการรักษา
3. ชนิดของยาได้แก่ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา ประวัติการแพ้ยา drug interaction และการเข้าถึงยาของผู้ป่วย
4. ความคุ้มค่า และประสิทธิภาพของยานั้น

ปัจจุบันยากันชักชื่อ levetiracetam นี้มีทั้งยาต้นแบบ (originator) ชื่อ keppra และยากันชักชื่อสามัญ (generic) อีกหลายยี่ห้อ ซึ่งมีราคา

ต่ำกว่ายากันชักชนิดต้นแบบพอสมควร แต่แพทย์และผู้ป่วย ผู้ปกครองมีความกังวลใจ ไม่มั่นใจในประสิทธิภาพของยากันชักชื่อ levetiracetam ชนิดชื่อสามัญว่าจะสามารถใช้ทดแทนกันได้หรือไม่ เพราะเป็นที่ทราบกันดีว่าการเปลี่ยนยากันชักจากชนิดต้นแบบไปเป็นชนิดชื่อสามัญนั้น ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดการชักซ้ำขึ้นได้บ่อย สิ่งที่แพทย์และผู้ป่วยต้องตระหนักในการเลือกใช้อีกันชัก original หรือ generic คือประสิทธิภาพของยาเป็นที่ทราบกันดีว่ายาก generic ทุกชนิดก่อนที่จะนำมาใช้ได้นั้นจะต้องมีการศึกษา bioequivalence (BE) ของยาก่อนเสมอว่าต้องมีค่า BE อยู่ในช่วงที่ยอมรับได้คือ 80-120% แต่ในกรณียากันชักเป็นยาที่มี therapeutic index แคบนั้นอาจต้องพิจารณาค่า BE ที่แคบกว่า เช่น 90-100 % เป็นต้น

สำหรับในประเทศไทย คณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ได้ออกกฎข้อบังคับให้บริษัทผู้ผลิตยา generic ใหม่ ต้องทำการศึกษาชีวสมมูลของยาหรือศึกษา comparative clinical study เพื่อยืนยันว่ายากที่ผลิตนั้นเทียบเท่ากับยา original จึงจะผ่านการขึ้นทะเบียนยาได้ โดยทั่วไปวิธีการที่ใช้ศึกษาว่ายาที่มีตัวยาสำคัญขนาด และรูปแบบเหมือนกัน แต่ผลิตด้วยกรรมวิธีและผู้ผลิตที่แตกต่างกัน ให้ผลการรักษาเท่าเทียมกัน (therapeutic equivalence) จึงจะสามารถนำมาใช้ทดแทนกันได้นั้นมี 4 วิธี อันได้แก่

1. วิธีเปรียบเทียบการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (in vivo bioequivalence)
2. วิธีเปรียบเทียบการศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ในมนุษย์ (pharmacodynamic studies)

3. วิธีเปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิก (comparative clinical studies) และ

4. วิธีเปรียบเทียบผลการศึกษาการละลาย/ปลดปล่อยตัวยาในหลอดทดลอง (in vitro dissolution/release profiles)

วิธีเปรียบเทียบการศึกษาข้อมูลทางชีวสมมูลในมนุษย์ (bioequivalence study) เป็นวิธีที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย เนื่องจากสามารถตรวจวัดการปลดปล่อยตัวยาจากยาสำเร็จรูปจนกระทั่งยาถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้โดยตรง ซึ่งคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ได้ประกาศให้ผู้ผลิตยา generic ต้องศึกษาชีวสมมูลให้เป็นไปตาม ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Study ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2553 เป็นต้นมา ซึ่งยาที่มีดัชนีการรักษาแคบก็ต้องได้รับการศึกษาชีวสมมูลด้วยเช่นกัน ส่วนวิธีเปรียบเทียบผลการทดสอบในหลอดทดลอง (dissolution test) สามารถใช้แทนการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ได้ในบางกรณีเท่านั้น โดยให้ประโยชน์ในด้านความสะดวก รวดเร็ว และประหยัดค่าใช้จ่าย

การให้การรักษาผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ ต้องอาศัยการพิจารณาอย่างรอบคอบในการพิจารณาเลือกใช้ขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย และมีความจำเป็นในการประเมินผลและเฝ้าติดตามทั้งในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด การบริหารยาให้มีระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงของการรักษา (therapeutic window) อาจทำได้ยาก เนื่องจากมีปัจจัยหลายประการที่มี

ผลกระทบต่อเภสัชจลนพลศาสตร์ ปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องนี้สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ปัจจัยหลัก ได้แก่ สภาวะโรคของผู้ป่วย กระบวนการให้การรักษา เช่น การให้ความรู้เกี่ยวกับโรคและการเฝ้าติดตามผู้ป่วย และยาที่ผู้ป่วยได้รับ ความเสี่ยงต่อการเกิดอันตรายจากการใช้ยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ มีความสัมพันธ์ต่อขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยแต่ละราย เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายที่ได้รับการรักษาด้วยยาในขนาดเดียวกัน อาจมีประสิทธิภาพในการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ที่แตกต่างกันได้ ซึ่งสัมพันธ์กับอายุของผู้ป่วยแต่ละราย โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุอาจมีเภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงไป ทำให้มีการตอบสนองต่อยาแตกต่างไปจากผู้ป่วยเด็กและวัยกลางคนได้ นอกจากนี้แล้ว อันตรกิริยา (drug interaction) ระหว่างอาหารกับยาหรือยากับยา พฤติกรรมสุขภาพ ความร่วมมือในการใช้ยา ก็ล้วนแล้วแต่มีความเกี่ยวข้องและเป็นปัจจัยที่ควบคุมได้ยาก ส่วนปัจจัยด้านกระบวนการให้การรักษา ควรจะต้องมีความสะดวกและคล่องตัวในการบริหารจัดการ เช่น ผู้ที่มีความเกี่ยวข้องกับการให้การดูแลผู้ป่วย การบริหารจัดการที่เป็นระบบชัดเจน คุณภาพและความสม่ำเสมอในการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการ ระดับการศึกษาของผู้ป่วย ส่วนปัจจัยสุดท้าย อันได้แก่ ปัจจัยด้านยา เช่น ค่าชีวประสิทธิผลของยา (bioavailability) ค่าชีวสมมูลของยา (bioequivalence) และรูปแบบยาเตรียม (dosage formulation) ซึ่งล้วนแล้วแต่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยแต่ละรายได้

ยากันชักแบบ generic ที่มีอยู่ในท้องตลาดปัจจุบันมีหลายชนิด เช่น phenytoin, carbamazepine, sodium valproate, phenobarbital, gabapentin และ lamotrigine ซึ่งยากันชักเหล่านี้มีปัจจัยร่วมหลายประการที่อาจส่งผลให้การควบคุมอาการชักในผู้ป่วยโรคลมชักนั้นไม่ประสบความสำเร็จ ได้แก่ low water solubility, narrow therapeutic range และ non-linear pharmacokinetic ด้วยปัจจัยที่กล่าวมา ทำให้มีคำถามที่น่าสนใจเกิดขึ้นว่าการเปลี่ยนแปลงการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักจากการใช้ยา original ไปเป็น generic สามารถทำได้ในผู้ป่วยทุกสถานการณ์ (clinical circumstances) หรือไม่ เนื่องจากมีรายงานการศึกษาหลายฉบับได้ระบุถึงอัตราการเปลี่ยนยากันชักที่เป็น generic กลับมาเป็น original สูงถึงร้อยละ 20-30 ซึ่งมากกว่ายาชนิดอื่นๆ ทั้งนี้อาจจะเกิดจากธรรมชาติของโรคและคุณสมบัติเฉพาะของยากันชักแต่ละรายการ รวมทั้งผลกระทบของการชักซ้ำ ดังนั้นการพิจารณาว่าจะเลือกใช้ยากันชัก original หรือ generic นั้นควรต้องมองประเด็นต่างๆ ให้รอบด้าน การพิจารณานั้นอาจต้องมองให้รอบด้านได้แก่

## 1. ธรรมชาติของโรค

ผู้ป่วยโรคลมชักมีการตอบสนองต่อยากันชักแตกต่างกันขึ้นอยู่กับชนิดการชัก และการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละรายก็มีความแตกต่างกันทั้งขนาดของยา เนื่องมาจากสาเหตุการเกิดโรค เภสัชพันธุศาสตร์ โรคประจำตัวอื่นที่ต้องรับ

ประทานครยากร่วมด้วย จึงอาจก่อให้เกิดอันตรายระหว่างยาได้

## 2. คุณสมบัติของยากันชัก

ยากันชักส่วนใหญ่มี therapeutic index ค่อนข้างแคบ บางชนิดมีเภสัชจลนศาสตร์แบบที่ไม่เป็นเส้นตรง (non-linear pharmacokinetic) นอกจากนี้ยากันชักที่มีจำหน่ายในท้องตลาดอาจมีรูปแบบหลากหลาย เช่น immediate release, slow release, long acting หรือ sustained release การใช้ต้องค่อยๆ เพิ่มขนาดยาขึ้นเพื่อลดผลแทรกซ้อน และการเกิด drug interaction ระหว่างยา

## 3. การประเมินยากันชักที่เป็นยา generic

ยา generic ที่ดีต้องมีคุณสมบัติต่างๆ เหมือนกับยา original ทุกอย่าง ได้แก่ ส่วนผสมของยา และเมื่อเข้าสู่ตัวผู้ป่วยในขนาดเดียวกันก็ต้องสามารถให้ปริมาณยาในร่างกายที่เท่าเทียมกัน คือ ต้องมีชีวสมมูล (bioequivalence : BE) กับยา original ตามข้อกำหนดของคณะกรรมการอาหารและยากำหนดให้สัดส่วนของค่า area under the curve (AUC) และ maximum concentration (C max) ระหว่างยา generic ที่ทดสอบกับยา original ที่เป็นตำรับยาอ้างอิงต้องมีค่าแตกต่างกันไม่เกินร้อยละ 20 จึงจะถือว่าชีวสมมูลซึ่งกันและกัน การที่ยา generic มี BE แตกต่างจากยา original นั้นจะส่งผลเสียต่อผู้ป่วยได้

โดยทั่วไปการศึกษา BE ส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษาที่เรียกว่า population BE (PBE) โดยจะทำการศึกษาแบบสุ่มไขว้สลับที่ในอาสาสมัครสุขภาพดี โดยอาสาสมัครจะได้รับยาตำรับทดสอบ (generic) และตำรับอ้างอิง (original) เพียงตำรับละหนึ่งครั้ง ซึ่งผลที่ได้จากการทดลองแบบนี้สามารถใช้บ่งบอกถึง prescribability เพื่อให้แพทย์สามารถใช้ยา generic ที่มี PBE กับ original ในคนไข้ใหม่ที่ยังไม่เคยได้ยา original มาก่อนได้อย่างค่อนข้างมั่นใจว่ายา generic นั้นจะให้ผลในการรักษาที่ดี แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับยา original หรือ ยา generic ยี่ห้อหนึ่งอยู่ก่อนแล้ว แพทย์ต้องการเปลี่ยนยาไปเป็นยาอีกยี่ห้อหนึ่ง อาจมีปัญหาว่ายาที่เปลี่ยนให้ผู้ป่วยใหม่นั้นให้ระดับยาไม่เท่ากับยาที่เคยได้รับเดิม ดังนั้นเพื่อให้มั่นใจว่าแพทย์สามารถเปลี่ยนไปใช้ยา generic แทนยา original (switchability) ได้ โดยที่ยังคงรักษาระดับยาในร่างกายไว้ให้คงเดิม ยา generic นั้นจะต้องทำการทดสอบความเท่าเทียมหรือชีวสมมูลแบบที่เรียกว่า individual bioequivalence (IBE) โดยการศึกษา IBE นี้ อาสาสมัครแต่ละคนจะต้องได้รับยา original และ generic อย่างน้อยชนิดละ 2 ครั้ง ทั้งนี้เพื่อศึกษาว่าค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา original และ generic เมื่อใช้ในอาสาสมัครรายเดียวกันมีความแตกต่างกันหรือแปรปรวนเกิดขึ้นเมื่อได้รับยาแต่ละครั้งหรือไม่ อย่างไร นอกจากนี้ยังเป็นการศึกษาว่าระดับยาจะอยู่ในช่วง therapeutic window เหมือนกับ original หรือไม่

กรณียาที่เป็นรูปแบบ sustain released ยา generic ต้องทำการศึกษา BE แบบที่เป็น steady state BE และ fed condition ด้วย เพื่อประเมินการแกว่งของระดับยาและความสามารถในการปลดปล่อยด้วยว่าเท่าเทียมกับยา original หรือไม่ โดยเฉพาะในภาวะที่มีอาหารร่วมด้วย

อีกประเด็นหนึ่งที่สำคัญคือยา generic มีเพียงการศึกษา BE แต่ไม่มีการศึกษา therapeutic equivalence ของยา ดังนั้นจากประสบการณ์ของแพทย์และการศึกษาหลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 10-35 มีอาการชักหลังจากเปลี่ยนยา original เป็นยา generic

ปัญหาอีกอย่างหนึ่งคือยา generic นั้นมีรูปร่างของเม็ดยาและสีแตกต่างจากยา original รวมทั้งชื่อยา (ยี่ห้อ) ก็มีความหลากหลายขึ้นอยู่กับแต่ละบริษัท ซึ่งอาจส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดความสับสน

ในยาที่รับประทาน นอกจากนั้นการผลิตและจำหน่ายยาของบริษัท generic บางบริษัทอาจไม่ต่อเนื่องก่อให้เกิดปัญหาต้องเปลี่ยนยาบ่อยครั้ง และถ้ามีปัญหาการใช้ยาก็ยากต่อการติดตามจากการศึกษาของ Andermann F และคณะพบว่าอัตราการเปลี่ยนจากยา generic เป็นยา original ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยา original มาก่อน ในผู้ป่วยที่ใช้ยากกลุ่มต่างๆ พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา sodium valproate มีอัตราการเปลี่ยนยากลับร้อยละ 20.9 ยา clobazam ร้อยละ 20.6 ยา lamotigine ร้อยละ 12.9 ยา statin ร้อยละ 1.5 ยา SSRI เพียงร้อยละ 2.9 เท่านั้น

Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency: MHRA ประเทศอังกฤษ แบ่งกลุ่มยากันชักเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

Advice for doctors	Antiepileptic drugs in category
<p><b>Category 1</b> Doctor are advised to ensure that their patient is maintained on a specific manufacturer’s product</p>	<p>Phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, primidone</p>
<p><b>Category 2</b> Doctors are advised to use their judgement (in consultation with their patient and/or their carer) to determine whether it would be advisable for them to be maintained on a specific manufacture’s product.</p>	<p>Valproate, lamotrigine, perampanel, retigabine, rufinamide, clobazam, clonazepam, oxcarbazepine, eslicarbazepine, zonisamide, topiramate</p>
<p><b>Category 3</b> Doctors are advised that is usually unnecessary to ensure that their patients are maintained on a specific manufacture’s product.</p>	<p>Levetiracetam, lacosamide, tiagabine, gabapentin, pregabalin, ethosuximide, vigabatrin</p>

จากตารางข้างต้นแสดงให้เห็นว่ายากันชักนั้นมีความปลอดภัยในการเปลี่ยนจากยา original เป็นยา generic กรณียากันชักนั้นอยู่ในกลุ่มที่ 3 ได้แก่ levetiracetam, lacosamide, gabapentin, pregabalin, vigabatrin (มีจำหน่ายในประเทศไทย) และยา tiagabine, ethosuximide (ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย)

ดังนั้นการเปลี่ยนชนิดของยากันชักนั้นควรเป็นไปตามคำแนะนำข้างต้นร่วมกับการพิจารณาประเด็นอื่นร่วมด้วย เพราะโรคลมชักนั้นเมื่อเกิดการชักซ้ำ ส่งผลกระทบแตกต่างกับโรคอื่นๆ

#### 4. ผลกระทบจากตัวโรค

เป็นที่ทราบกันดีว่าการรักษาโรคลมชักต้องควบคุมการชักอย่างน้อย 2 ปี ดังนั้นถ้าผู้ป่วยมีการชักซ้ำก็จะต้องเริ่มนับเวลาเริ่มต้นใหม่ทุกครั้ง และเมื่อผู้ป่วยมีอาการชัวย่อมเกิดผลกระทบตามมาหลายอย่าง เช่น เกิดอุบัติเหตุจากการชัก อุบัติเหตุทางการจราจร ถูกห้ามขับรถ ขาดความมั่นใจว่าตนเองจะชักซ้ำอีกหรือไม่ รวมทั้งค่าใช้จ่ายในการรักษาถ้าต้องไปโรงพยาบาล จากการศึกษาค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ใช้ยากันชัก original และ generic ที่ประเทศแคนาดา พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา generic มีค่าใช้จ่ายที่สูงกว่า คือ 7902 เหรียญแคนาดา กลุ่ม original มีค่าใช้จ่ายเพียง 6149 เหรียญแคนาดา การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาที่พบลักษณะเดียวกันโดยผู้ป่วยมาใช้บริการแผนกผู้ป่วยฉุกเฉิน โรงพยาบาลและการนอนรักษาสูงขึ้นเมื่อมีการเปลี่ยนยากันชักจากยา original เป็น generic

ผลกระทบทางด้านจิตใจซึ่งยากต่อการประเมิน เพราะผลที่เกิดขึ้นไม่ได้มีเฉพาะตัวผู้ป่วยเองแต่ครอบครัวก็ได้รับผลกระทบดังกล่าวด้วย เพราะพ่อ-แม่เกิดความทุกข์ใจ ไม่สบายใจต้องเฝ้าระวังลูกตลอดเวลาแม้กระทั่งนอนหลับ พ่อ-แม่ก็ต้องเฝ้ากลัวจะชักขณะนอน แพทย์เองก็ได้รับผลกระทบจากการชักซ้ำ ทำให้ขาดความเชื่อมั่นขาดความเชื่อถือ และอาจเกิดปัญหาฟ้องร้องขึ้นมาได้ ถ้าผู้ป่วยไม่พึงพอใจเมื่อมีการชักซ้ำ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าผลกระทบรุนแรงมากกว่าที่คิด จึงไม่น่าแปลกใจที่ผลการศึกษาของ Haskins LS และคณะ พบว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยจำนวน 974 ราย ไม่ต้องการเปลี่ยนยาจาก original เช่นเดียวกับร้อยละ 89 ของแพทย์จำนวน 435 คน ต้องการให้เภสัชกรแจ้งให้ทราบและแพทย์ต้องยินยอมจึงจะเปลี่ยนยาได้ เนื่องจากกลัวผลกระทบดังกล่าวข้างต้น ซึ่งในกรณีของผู้ป่วย neuropathic pain นั้นถึงแม้จะมีผลกระทบไม่เท่าโรคลมชัก แต่อาการปวดก็ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตเป็นอย่างมากเช่นเดียวกัน

#### 5. นโยบายระดับประเทศ

ประเทศในทวีปยุโรปและอเมริกาได้กำหนดนโยบายไว้ชัดเจนว่าจะต้องแจ้งให้ผู้ป่วยและแพทย์ทราบ และเห็นด้วยก่อนการเปลี่ยนยาเสมอ เพราะต้องยึดความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นหลัก ในประเทศไทยยังไม่มีข้อกำหนดออกมาเป็นนโยบายของประเทศชัดเจน

## 6. สิทธิผู้ป่วย

ผู้ป่วยทุกคนควรมีสิทธิได้รับการรักษาที่เหมาะสมที่สุด ไม่ควรคำนึงเพียงด้านเดียวว่าต้องได้รับการรักษาที่ราคาถูกที่สุด ทั้งที่จริงแล้วยังไม่มีการศึกษาเลยว่ายา generic จะคุ้มค่าง่ายยา original รวมทั้งไม่ควรมีการแบ่งกลุ่มการใช้ยาโดยพิจารณาจากสิทธิ์การรักษา เพราะเหมือนการแบ่งชนชั้นวรรณะ ซึ่งไม่มีในหลักการรักษาพยาบาลที่เล่าเรียนกันมา

## 7. ความคุ้มค่าของการใช้ยา original และยา generic

การพิจารณาด้านความคุ้มค่าของการรักษา นั้นเป็นอีกประเด็นหนึ่งที่ต้องนำมาพิจารณาร่วมด้วย การรักษาโรคใดนั้น ความคุ้มค่าหรือประสิทธิผลของการรักษานั้นเป็นสิ่งที่ต้องคำนึงถึงเสมอ เพราะที่แพทย์เราเลือกใช้ยา generic นั้นก็เพื่อลดค่าใช้จ่ายในการรักษา โดยหวังว่าจะก่อให้เกิดความคุ้มค่าในการรักษา

การประเมินความคุ้มค่าในการรักษา นั้นต้องมองให้รอบคอบทุกประเด็นของค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น ได้แก่ ค่ายาที่ใช้รักษา ค่าเดินทาง ค่าใช้จ่ายในการพบแพทย์แต่ละครั้ง ค่าตรวจรักษา ค่าเสียเวลาแต่ละครั้งที่มีการเจ็บป่วย ค่านอนรักษาในโรงพยาบาล ค่าตรวจรักษาที่ห้องฉุกเฉิน การเสียโอกาส รวมทั้งความพิการหรือการเสียชีวิต จะเห็นได้ว่าการพิจารณาความคุ้มค่าของการเลือกใช้การรักษาใดนั้น มีใช้การพิจารณาเฉพาะค่ายาที่ใช้รักษาเพียงอย่างเดียว

จากการศึกษาของ สมศักดิ์ เทียมเก่าและคณะ ได้ศึกษาถึงผลกระทบต่อด้านค่ารักษาพยาบาลของการใช้ยากันชัก phenytoin ชนิด immediate release เทียบกับชนิด extended release ซึ่งมีการประเมินความคุ้มค่าจากผลกระทบต่อจากโรคลมชักอย่างรอบด้าน พบว่าการใช้ยากันชัก phenytoin ชนิด extended release นั้นมีความคุ้มค่ามากกว่าการใช้ยากันชัก phenytoin ชนิด immediate release

กรณีการรักษาผู้ป่วย status epilepticus หรือ acute repetitive convulsive seizure ด้วยยากันชัก levetiracetam ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยา original กับยา generic ชื่อ Focale พบว่ายากันชักทั้ง 2 ยี่ห้อนั้นให้ผลการรักษา และมีผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน สรุปสามารถใช้ยากันชัก levetiracetam ยี่ห้อ Focale ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แทนยากันชัก levetiracetam ได้ ซึ่งลดค่าใช้จ่ายลงได้อย่างมาก เพิ่มการเข้าถึงของผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องใช้ยากันชัก levetiracetam ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำได้

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 ชีม วิงเวียนศีรษะ

รายละเอียดของผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยาชนิด original ต่อและกลุ่มที่เปลี่ยนเป็นยา generic

การศึกษาในประเทศสวีเดน โดย Olsson P และคณะในปี 2562 ศึกษาคุณภาพชีวิตด้วยแบบประเมินเฉพาะโรคลมชัก QOLIE-31 ของผู้ป่วยโรคลมชักที่ใช้ยา 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 กลุ่มนั้นมียุคคุณภาพชีวิตไม่แตกต่างกันในทุกด้าน 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 ต่อไปโดยไม่เปลี่ยนยา พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนั้นมีผลการรักษาไม่แตกต่างกันทั้งจำนวนครั้งการชัก และผลข้างเคียงของยากันชัก รายละเอียด ดังตารางที่ 3 และ ตารางที่ 4 แสดงผลการรักษาผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยา levetiracetam เพียงชนิดเดียว ด้วยยาชนิด original เทียบกับชนิด generic เป็นระยะเวลา นานเฉลี่ย 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 จากรูปที่ 1 จะพบว่าผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่มี seizure free และไม่มี seizure free เมื่อมีการเปลี่ยนยากันชัก levetiracetam จากชนิด original เป็นชนิด generic นั้น พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มี seizure free มี seizure free เพิ่มมากขึ้น และเมื่อติดตามเป็นระยะเวลานาน พบว่าผู้ป่วยจาก seizure free จาก 109 เป็น 113 คน และไม่มี seizure free ลดลงจาก 39 เป็น 35 คน

การศึกษาที่สำคัญอีกการศึกษาหนึ่งในประเทศอิตาลี โดย Contin M และคณะในปี 2559 คือ การตรวจวัดระดับยากันชักในผู้ป่วยคนเดียวกันในเวลาที่ใช้ยา 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 คน อาการคงเดิม ไม่มีผลข้างเคียง และเมื่อติดตามระดับยากันชักพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน มีอัตราการเปลี่ยนกลับมาเป็นยา original ร้อยละ 8

การศึกษาโดย Fitzgerald CF และคณะในปี 2554 พบผู้ป่วย 4 รายที่มีอาการชักเพิ่มขึ้นเมื่อ



มีการเปลี่ยนยาจาก original เป็นยา generic และจำเป็นต้องเปลี่ยนกลับมาเป็นยาชนิด original แบบเดิม นอกจากนี้ยังมีการศึกษาขนาดใหญ่ในสหรัฐอเมริกา โดย Chaluvadi S และคณะ เผยแพร่ในวารสาร Epilepsia ในปี 2554 เนื่องจากนโยบายของประเทศให้มีการเปลี่ยนยา original เป็นชนิด generic ทั้งหมดตั้งตั้งแต่ปี 2551 เป็นต้น

มาพบว่าผู้ป่วยจำนวน 760 คน เมื่อเปลี่ยนยาเป็น generic พบว่ามีอัตราการเปลี่ยนกลับเป็น original (rate of switch back) สูงถึง ร้อยละ 42.9 ปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนกลับยา คือ การใช้ยากันชักหลายชนิดร่วมกัน ตารางที่ 1 แสดงผลการศึกษาของทั้ง 8 การศึกษาข้างต้น

**ตารางที่ 1** แสดงรายละเอียด 8 การศึกษาที่เปลี่ยนยากันชัก levetiracetam ชนิด original เป็น generic

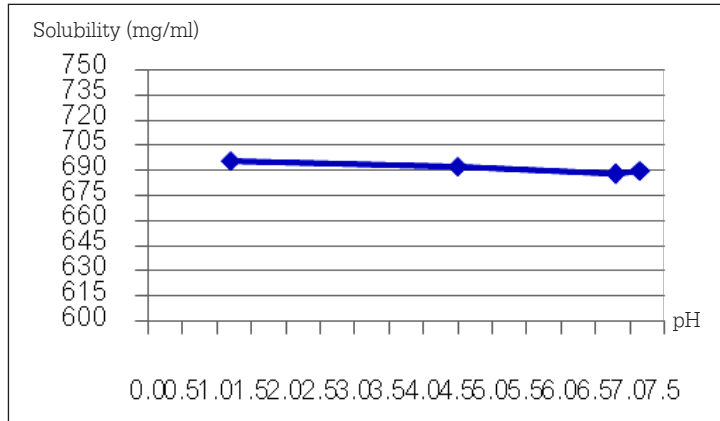
การศึกษา	Bosak M	Olsson P	Trimboli M	Lee GH	Contin M	Fanella M	Fitzgerald CF	Chaluvadi S
จำนวนผู้ป่วย	159	32	125	148	147	36	4	760
ลมชัก : คน								
ยากันชักชนิดเดียว	9.9%	15 คน	47%	45.3%	-	-	-	-
ยากันชักมากกว่า 1 ชนิด	90.1%	17 คน	53%	54.7%	-	-	-	-
อัตราการเปลี่ยนกลับยา	6%	ไม่มี	ไม่มี	4.8% ซัก มากขึ้น	-	8%	4 คน	42.9%
ผลข้างเคียง	4%	ไม่มี	ไม่แตกต่าง	ไม่แตกต่าง	-	3 คน	-	-
คุณภาพชีวิต	-	เท่ากัน	-	-	-	-	-	-
ระดับยากันชัก	-	-	-	-	ไม่แตกต่าง	ไม่แตกต่าง	-	-

ยา Levetiracetam ชนิด generic ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมีหลายยี่ห้อ เช่น Lecetam, Letta บทความนี้นำเสนอรายละเอียดของยา Levetiracetam ชื่อ Letta 500 ตัวยาสำคัญ Levetiracetam ผลิตโดย M/s. SMS Pharmaceuticals Ltd. ประเทศอินเดีย ด้วยมาตรฐานการผลิตที่ดีตามข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลก (Good Manufacturing Practices as recommended by the World Health Organization) และเป็นไปตามข้อกำหนด

มาตรฐานตำรายาของสหรัฐอเมริกา (United State Pharmacopoeia Specification)

Levetiracetam มีคุณสมบัติตาม Biopharmaceutics classification system (BCS) ในกลุ่ม 1 (BCS Class I) ซึ่งตัวยา มีการละลายน้ำดี (highly soluble) และมีการซึมผ่านเซลล์ดี (highly permeable) โดย Levetiracetam มีค่าการซึมผ่านเซลล์ (Permeability value ( $P_{eff}$ )) 0.86 cm/h และมี oral bioavailability 100% อีกด้วย ยา Letta ได้ทำการศึกษาการละลาย (Solubility) ของ

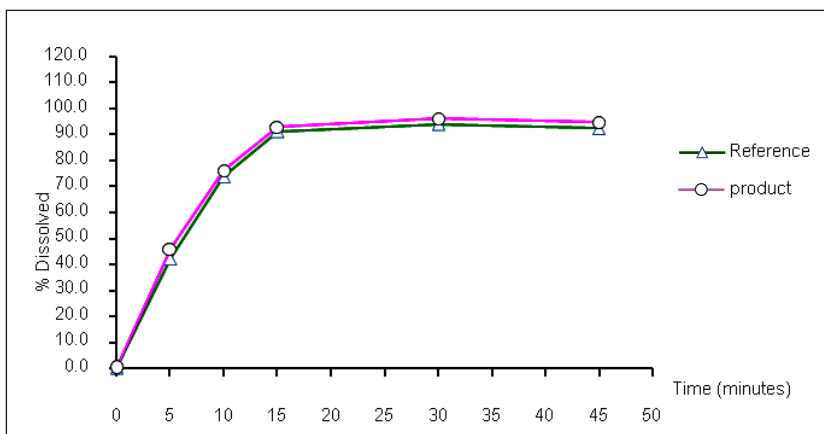
Levetiracetam ที่ขนาดยา 1,000 มิลลิกรัม ใน มีการละลายน้ำดี (highly solubility) ดังภาพที่ 1  
 ตัวกลางช่วง pH 1.0 - 7.0 แล้วพบว่า Levetiracetam



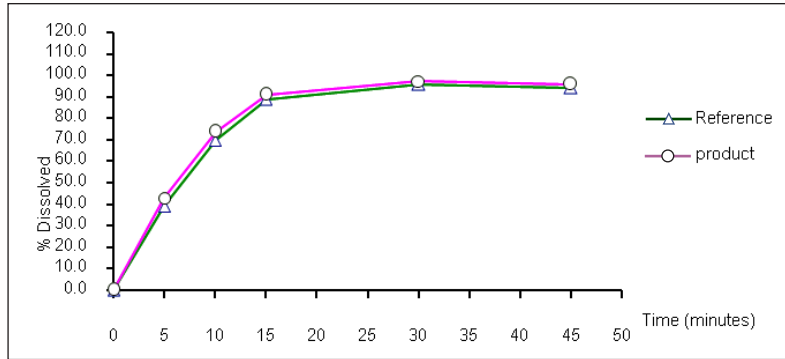
ภาพที่ 1 Graphical presentation of pH-solubility profile

นอกจากนี้ยังพบว่าผลการปลดปล่อยยา (Dissolution profile) ของ Letta 500 เปรียบเทียบกับ Keppra 500 ที่ pH 1.2, 4.5, 6.8 และ water เพื่อแสดงถึงการปลดปล่อยยาตามสภาวะในทางเดินอาหาร พบว่า Letta 500 มีการปลด

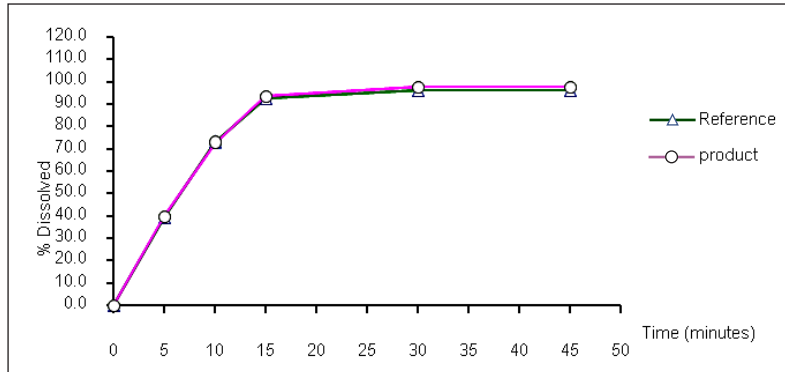
ปล่อยยาแบบ rapidly dissolved นั่นคือมีการปลดปล่อยยามากกว่าร้อยละ 85 ภายใน 15 นาที ในทุกช่วงสภาวะทดสอบ (pH 1.2, 4.5, 6.8 และ water) โดยมีรูปแบบการปลดปล่อยยาเหมือนกับยาต้นแบบ Keppra 500 ดังภาพที่ 2-5



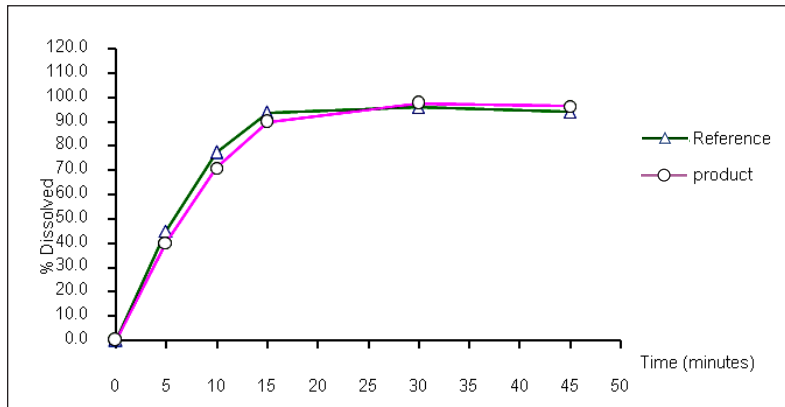
ภาพที่ 2 In vitro dissolution profiles between Keppra 500 mg (reference product) and Letta 500 (test product) in 0.1 N HCl buffer (pH 1.2)



ภาพที่ 3 In vitro dissolution profiles between Keppra 500 mg (reference product) and Letta 500 (test product) in acetate buffer (pH 4.5)



ภาพที่ 4 In vitro dissolution profiles between Keppra 500 mg (reference product) and Letta 500 (test product) in phosphate buffer (pH 6.8)



ภาพที่ 5 In vitro dissolution profiles between Keppra 500 mg (reference product) and Letta 500 (test product) in water

อีกทั้ง Letta 500 เป็นไปตามหลักเกณฑ์ Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system ของสหรัฐอเมริกา (U.S.CDER) และผ่านการพิจารณาจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเมื่อ 20 ตุลาคม 2560

การศึกษาชีวสมมูลของยา Letta 500 เปรียบเทียบกับยาต้นแบบ Keppra 500 เพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพของยา Letta 500 โดยทำการศึกษาตามหลักเกณฑ์อาเซียนและ ICH guideline โดยผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์ยา Letta 500 มีชีวสมมูลกับยา Keppra ดังตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** ยา Letta มีชีวสมมูลเทียบเท่ากับยา Keppra

Parameters	Ratio of Least Square Mean (%)	90% CI
ln C <sub>max</sub>	98.56	92.41-105.12
ln AUC <sub>0-last</sub>	99.06	96.53-101.65
ln AUC <sub>0-∞</sub>	98.97	96.36-101.66

## สรุป

จากข้อมูลข้างต้นจะพบว่าการเปลี่ยนยาก็ันชัก levetiracetam จากชนิด original เป็นชนิด generic นั้นสามารถทำได้ตามคำแนะนำของ MHRA ประเทศอังกฤษ มีความปลอดภัยมากที่สุดเมื่อเทียบกับยากันชักในกลุ่มมาตรฐาน phenytoin, carbamazepine, valproate และ phenobarbital ซึ่งยาทั้ง 4 ชนิดนั้นอยู่ในกลุ่มที่ 1 คือไม่ควรปรับเปลี่ยนชนิดหรือยี่ห้อของยาเลย แต่เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยต้องมีการติดตามเฝ้าระวังอาการชัก และผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด เนื่องจากในทางปฏิบัตินั้นก็มียาผู้ป่วยจำนวนหนึ่งซึ่งพบว่าเมื่อมีการเปลี่ยนกลับยาจาก original เป็น generic และต้องเปลี่ยนกลับมาเป็นยา original อีก เนื่องจากมีอาการชักซ้ำ หรืออาการชักเพิ่มขึ้น หรือเกิดผลข้างเคียงของการใช้ยา generic ดังนั้นจึงต้องมีการแนะนำผู้ป่วย ญาติให้สังเกตอาการ

ช่วงแรกของการเปลี่ยนยา โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยากันชักหลายชนิดร่วมกัน และยังไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ดี

## บรรณานุกรม

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. Carrazana E, Mikoshiba I. Rationale and evidence of the use of oxcarbazepine in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;25: S31-S35.
7. Chaluvadi S, Chiang S, Tran L, et al. Clinical experience with generic levetiracetam in people with epilepsy. *Epilepsia*, 2011;52:810-5.
8. Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:S4-S11.
9. 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.
10. 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.
11. Dickenson AH, Matthews EA, Suzuki K. Neurobiology of neuropathic pain: mode of action of anticonvulsants. *Eur J Pain* 2002; 61 (Suppl A); S951-S960.
12. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al . Advances in Neuropathic pain : diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003: 60:1524-34.
13. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60:1274-83.
14. 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.
15. Fitzgerald CL, Jacobson MP. Generic substitution of levetiracetam resulting in increased incidence of breakthrough seizures. *Ann Pharmacother* 2011; 45:e27.
16. Gidal BE, Tomson T, Debate: substitution of generic drugs in epilepsy: Is there cause for concern? *Epilepsia* 2008; 49(suppl9):56-62.

17. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, Gabapentin or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352 :1324-34.
18. Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalences studies for orally administered drug products-general considerations. FDA center for drug evaluation and research. March.
19. Available at <http://www.fda.gov/cder/guidance/5356fml.pdf>. Accessed April 29,2010 Wittayaalertpanya S. Bioequivalence study. *Thai J Pharmacol* 2002;24: 2-3:97-100.
20. Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2005:98-105.
21. Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. *Neurology* 2007;6:465-8.
22. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 2002; 6 (Suppl A): S61-8.
23. Johnson L. The nursing role in recognizing and assessing neuropathic pain. *Br J Nurs* 2004; 13 : 1092-7.
24. Kalso E, Edwards JE, Moore A, et al. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004;112:372-80.
25. Kulkantrakorn K. The role of antiepileptic drugs in neuropathic pain management. *Neurology J Thai* 2003; 3:39-44.
26. Lee GH, Jung DS. Brand name to generic substitution of levetiracetam in patients with epilepsy. *Seizure: European Journal of Epilepsy* 2018;60: 127-31.
27. Lesser H, Sharma U, La Moreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy : a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104-10.
28. McKenzie LE, Kimberlin CL, Pendergrast JF, et al. Potential drug interventions in a high risk ambulatory elderly population. *J Geriatr Drug Ther* 1994;8137:49-63.
29. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Antiepileptic drugs: changing between different manufacturers' products. 11 November 2013.
30. Olsson P, Reimers A, Källén K. Quality of life after switching to generic levetiracetam - A prospective comparative study. *Epilepsy & Behavior* 2019; 96: 169-74.

31. Papagallo M. Newer antiepileptic drugs: possible uses in the treatment of neuropathic pain and migraine. *Clin Ther* 2003;25: 2506-38.
32. Pivdiro AS. Managing medication in the elderly. *Hosp Direct* 1995;59-64.
33. Raja SN, Haythornthwaite JA. Combination therapy for neuropathic pain- which drugs, which combination, which patients? *N Engl J Med* 2005; 352:1373-5.
34. Report 2 of the Council on Sciences and Public Health. Generic substitution of narrow therapeutic index drugs. June 2007. Available at <http://www.ama-assn.org/ama/no-index/about-ama/17731.shtml>. Accessed April 29, 2010.
35. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D; MIGR-001 Study group. Topiramate in migraine prevention : results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61:490-5.
36. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 2000; 55:915-20.
37. Tiamkoa S. Generic vs original antiepileptic drugs. *North-Eastern Thai Journal of Neuroscience* 2007;2:1-7.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Wolfe GI, Trivedi JR. Painful peripheral neuropathy and its nonsurgical treatment. *Muscle Nerve* 2004; 30:3 -19.
42. 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;8:425-431.