

# Epilepsy Patient Management using Novel Paradigms and Drug Therapies



Speaker:

รศ.ดร.ญ.จุกามณี สุทธิสีสังข์



Speaker:

นพ.ชูศักดิ์ ลิ้มกiet

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

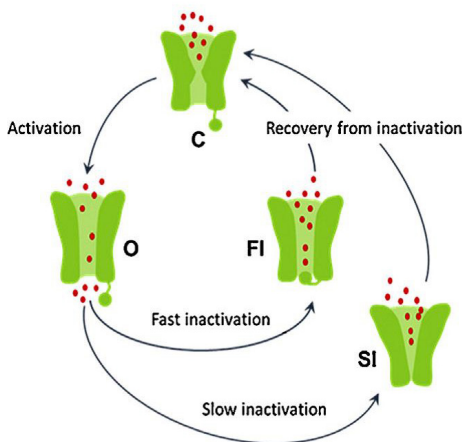
## What are the options based on pharmacological point of view?

รศ.ดร.ญ.จุกามณี สุทธิสีสังข์

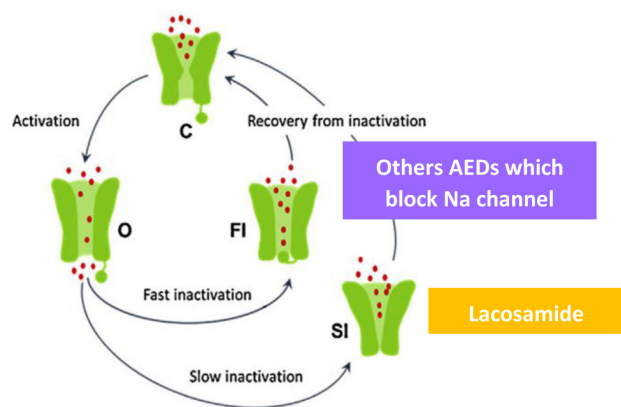
ยากันชักทั้งรุ่นเก่าและรุ่นใหม่มี molecular targets ที่แตกต่างกัน แต่กลไกการออกฤทธิ์ (mechanisms of action) ของยากันชักที่พบบ่อยที่สุดคือ ออกฤทธิ์ต่อ voltage-gated sodium channel (VGSC) การเลือกใช้ยากันชักสามารถผสมผสานกันระหว่างยากันชักที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชักมากขึ้น สำหรับยา lacosamide (LCM) เป็นยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจาก

ยากันชักตัวอื่น ๆ (unique mode of action) ในสัตว์ทดลองพบว่าการใช้ยา LCM ร่วมกับยากันชักอื่น ๆ ได้ผลแบบเสริมฤทธิ์กัน (additive or synergistic effect) ดังนั้น LCM อาจสามารถใช้ร่วมกับยากันชักชนิดอื่น เช่น carbamazepine, lamotrigine, topiramate, gabapentin หรือ levetiracetam ได้ จะเห็นได้ว่า LCM สามารถใช้ร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์ต่อ sodium channel ตัวอื่น ๆ ได้<sup>(1)</sup>

Voltage-gated sodium channels (VGSCs) ประกอบด้วย alpha subunit และ beta subunit ซึ่งยามปกติ หลังจากถูกกระตุ้น จะเข้าสู่วงจรที่เป็น fast inactivation และ slow inactivation<sup>(2)</sup> ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 Diagram illustrating the various states of the sodium channel

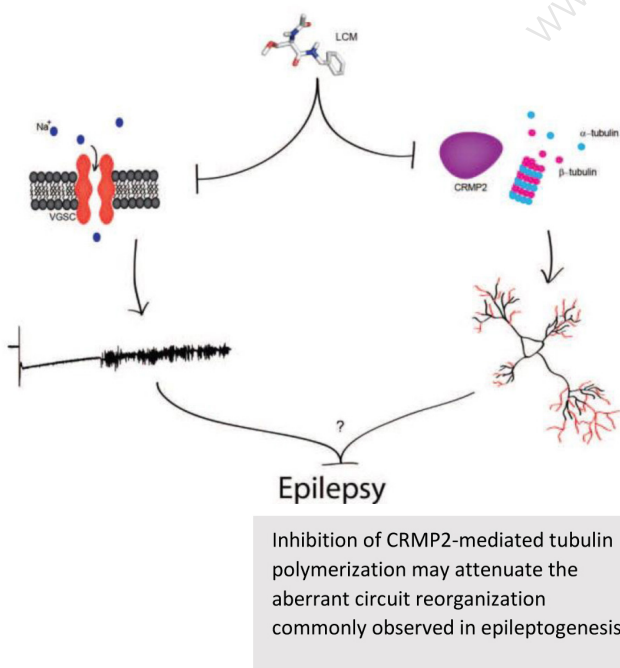


รูปที่ 2 Lacosamide modulates voltage-gated sodium channels by enhancing their slow inactivation

Lacosamide (LCM) จัดว่าเป็น functionalized amino acid ออกฤทธิ์ที่ VGSC ในส่วนที่เป็น slow inactivated state ของ sodium channel ขณะที่ยากันชักตัวอื่น ๆ ที่เป็น sodium channel blockers จะออกฤทธิ์ยับยั้งระยะ fast inactivation<sup>(2)</sup> ดังรูปที่ 2

ในภาวะปกติทั่วไป action potential จะมีการ firing แบบความถี่ต่ำ (low frequency) voltage-gated sodium channels (VGSCs) จะเข้าสู่ระยะ fast inactivation และจะกลับเข้าสู่ closed state อย่างรวดเร็ว แต่ในภาวะชักซึ่งจัดว่าเป็นความผิดปกติของสมอง (pathophysiological conditions) ภาวะ depolarized state ที่มีการสร้าง action potential จะเป็นแบบ high frequency firing พบว่า VGSCs จะเข้าสู่ระยะ slow inactivated state อย่างรวดเร็ว lacosamide (LCM) จะออกฤทธิ์ (enhance หรือ moderate) ระยะนี้ ผลจึงเกิดการลดลงของ action potential firing เนื่องจากเกิดภาวะ Na channel unavailability เป็นระยะเวลานานและมีการลดลงของ repetitive bursting activities ส่งผลให้ลดการเกิดคลื่นชัก (epileptiform discharges)<sup>(2)</sup>

นอกจากการออกฤทธิ์ต่อ VGSC แล้ว lacosamide ยังมีคุณสมบัติในการยับยั้งการทำงานของ Collapsin response mediator protein-2 (CRMP-2) mediated tubulin polymerization ทำให้ลดการเกิด aberrant circuit reorganization ซึ่งเป็นหนึ่งในกลไกการเกิดโรคลมชัก (epileptogenesis) บทบาทนี้เชื่อว่า LCM อาจมีคุณสมบัติเป็น disease-modifying agent<sup>(3)</sup> ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 Mechanisms through which lacosamide may provide disease-modifying effects<sup>(3)</sup>

ยา lacosamide มี oral bioavailability สูงถึงร้อยละ 95-100 อาหารไม่รบกวนการดูดซึมยา ถึง peak concentration ภายใน 0.5-4 ชั่วโมง มีค่า half-life 12-13 ชั่วโมง ยาขับทางตับ และไต และไม่มีผลหรือมีผลเล็กน้อยต่อระบบ cytochrome P450<sup>(4)</sup>

### สรุป

1. ยา lacosamide เป็นยากันชักที่มีกลไกการออกฤทธิ์แบบใหม่ (a proposed novel mechanism of action) และมีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดี (favorable pharmacokinetic profile) ออกฤทธิ์ได้เร็ว
2. ควบคุมอาการชักได้อย่างชัดเจนใน partial onset seizures ที่ขนาด 200-600 มิลลิกรัม/วัน
3. ผู้ป่วยมักทนต่อยาได้ดี ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ เวียนศีรษะ (dizziness), ปวดศีรษะ (headache), คลื่นไส้ (nausea) และมองเห็นภาพซ้อน (diplopia)
4. ผลข้างเคียงอื่น ๆ เช่น ง่วงนอน (sedation), ความจำและหน้าที่สมองขั้นสูง (cognitive dysfunction), ผื่น (rash) และปัญหาทางอารมณ์ (mood disorders) พบได้น้อยเมื่อเทียบกับยากันชักตัวอื่น ๆ

### When is it necessary to choose a new antiepileptic drug?

uw.ชูศักดิ์ ลิ้มก้อย

ภาวะโรคลมชักที่ดื้อต่อยา (drug resistant epilepsy) เกิดได้จากหลายสาเหตุ และมีกลไกการเกิด (pathophysiology) ที่แตกต่างกัน การทราบกลไกที่ถูกต้องจะนำมาซึ่งการเลือกยากันชักที่เหมาะสมตามกลไกการออกฤทธิ์ของยา (mechanisms of actions of antiepileptic agents) ตัวอย่างเช่น ถ้ากลไกการเกิดเป็น overexpression of T-type calcium current ควรเลือกใช้ยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์เป็น selective T-type calcium channel blockage และกลุ่มที่โรคลมชักเกิดจาก potassium channel mutation ควรใช้ selective potassium channel blockage เป็นต้น อย่างไรก็ตาม มีโรคลมชักส่วนหนึ่งที่ไม่ทราบกลไกการเกิดที่ชัดเจน ดังนั้น เพื่อที่จะทำให้ได้ประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุด และมีผลข้างเคียงที่น้อยที่สุดในการรักษาโรคลมชัก แพทย์ควรใช้ข้อมูลที่มีหลักฐานจากการศึกษาในอดีต (evidence based)

Hu Q และคณะ (ตีพิมพ์ใน J Neurol 2018) ได้ศึกษาเรื่อง Recent evidence of new AEDs in treatment of refractory partial-onset epilepsy โดยทำเป็น network meta-analysis โดย

รวบรวมการศึกษาแบบ randomized controlled study จำนวน 76 การศึกษา มียากันชัก 17 ตัวที่เป็นยาใหม่ในรุ่น 2<sup>nd</sup> และ 3<sup>rd</sup> generation ในผู้ป่วยจำนวน 20,711 คน ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการเปรียบเทียบกับยาหลอก มีส่วนน้อยที่เป็น head-to-head comparison พบว่ายากันชักทุกตัวมีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกอย่างชัดเจนในการควบคุมอาการชัก และแสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษาแบบ add on treatment<sup>(6)</sup>

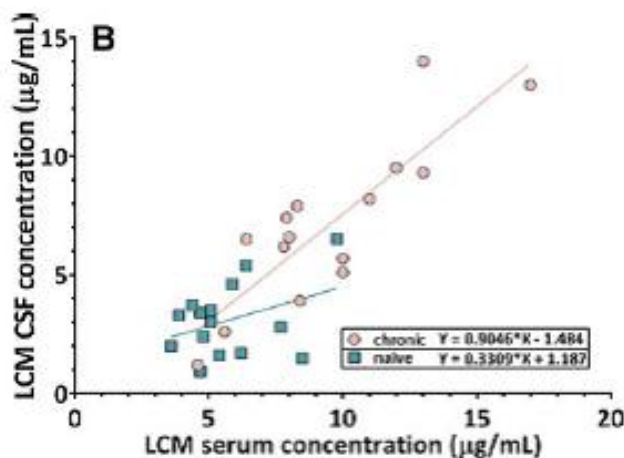
อย่างไรก็ตาม ในชีวิตจริงการใช้ข้อมูลคงต้องอาศัยการศึกษาที่เป็นแบบ real life study ว่ายากันชักจะได้ประโยชน์จริงหรือไม่ มีการรวบรวมข้อมูลแบบ registry จาก Epilepsy Unit of Western Infirmary Glasgow ซึ่งศึกษาในปี ค.ศ. 1981-2008 พบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งมี seizure freedom (ไม่ชักเลยอย่างน้อย 1 ปี) จากการให้ยาเพียงตัวเดียว (monotherapy) และส่วนใหญ่จะมี seizure freedom เมื่อให้ยากันชัก 2 ตัว เป็นร้อยละ 86.4 และ 81.3 ในปี ค.ศ. 2000 และ ค.ศ. 2010 ตามลำดับ แต่โอกาสประสบความสำเร็จในการหยุดชักจากยาที่ใช้ร่วมกันจำนวน 3-4 ตัว มีเพียงแค่ร้อยละ 0.9-17.5 เท่านั้น<sup>(6)</sup> ดังนั้น ในการเลือกให้ยากันชักตัวที่ 1 หรือ 2 จึงมีความสำคัญมาก ๆ ในปัจจุบันการเลือกให้ยาเมื่อ first monotherapy ล้มเหลวอาจใช้หลักแบบ second monotherapy หรือเลือกแบบ early rational combination ก็ได้ โดยอาศัยยาใหม่ที่มีความปลอดภัย มีปฏิริยาต่อกันของยาต่าง ๆ น้อย และมีกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างกันออกไป

จากการศึกษาของ Brodie MJ และคณะ (ตีพิมพ์ใน Epilepsy and Behav 2014) ในการให้ยากันชักชนิดใหม่ 5 ตัว ใช้แบบ adjunctive คือ levetiracetam, lacosamide, topiramate, zonisamide และ pregabalin พบว่า proportion of seizure free อย่างน้อย 6 เดือน พบมากในการให้ยา levetiracetam (ร้อยละ 23.5), lacosamide (ร้อยละ 21.9) และ topiramate (ร้อยละ 20.7) ขณะที่ zonisamide (ร้อยละ 12.8) และ pregabalin (ร้อยละ 10.4) และผู้ป่วยที่ใช้ยา levetiracetam, topiramate, lacosamide หยุดการรับประทานยา (discontinue) น้อยกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา zonisamide หรือ pregabalin<sup>(7)</sup>

จากข้อมูล update evidence of lacosamide in refractory epilepsy and status epilepticus ยา lacosamide ได้รับการ approved ในปี ค.ศ. 2008<sup>(8)</sup> ในการใช้แบบ adjunctive treatment ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น partial epilepsy แต่ต่อ ๆ มา ก็มีการทำ pool study การศึกษาที่นำยา lacosamide ไปใช้ในผู้ป่วยเด็กหรือวัยรุ่น (efficacy of LCM in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: a systematic review: Seizure 2018) จากการศึกษาเล็ก ๆ ศึกษา

แบบย้อนหลังจำนวน 26 การศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น drug-resistant epilepsy พบ seizure freedom ในผู้ป่วยร้อยละ 24 หลังการติดตามประมาณ 10 เดือน และพบผู้ป่วยร้อยละ 50 สามารถลด seizure frequency ได้ 50% ส่วนในผู้ป่วยที่เป็น refractory status epilepticus พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 53 สามารถมี seizure freedom และผู้ป่วยร้อยละ 70 สามารถลด seizure frequency/EEG epileptic activity ได้ 50% นอกจากนี้การศึกษาที่ใช้ยา LCM ในผู้ป่วยที่เป็น Lennox-Gastaut syndrome (LGS) พบว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยสามารถลดอาการชักลงได้ถึง (seizure reduction) 50% หรือมากกว่านั้น อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วย LGS มีส่วนหนึ่งที่เมื่อดอบสนอง (32%) หรือมีอาการแฉ่ง (17%)<sup>(9)</sup>

**Status epilepticus เป็นภาวะฉุกเฉินที่ต้องการการให้ยาที่มีคุณสมบัติ (ideal PK characteristics) ดังนี้ เป็นยาฉีดเข้าหลอดเลือด (IV form), low drug-drug interaction, low protein binding, linear pharmacokinetics, low risk of hypersensitivity, no effect on hemodynamic status** ซึ่ง LCM มีคุณสมบัติดังกล่าวทั้งหมด ขนาดยาที่เหมาะสมคือไม่เกินกว่า 400 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยที่ไม่มึโรคหัวใจ พบร้อยละ 10 มีความดันโลหิตต่ำลงได้ สำหรับเรื่อง serum protein binding มีความสำคัญคือ ยาที่เป็น free non-protein bound จะเป็นยาที่เหมาะสมเพราะยาจะผ่าน blood brain barrier (BBB) แล้วออกฤทธิ์ที่สมองได้เร็ว ยากันชักที่เป็น non-protein bound ได้แก่ gabapentin และ pregabalin ส่วน LCM จัดว่าเป็นยากันชักที่เป็น minimally bound protein binding (ร้อยละ 14)<sup>(10)</sup> และจากการศึกษาโดย Michelhaugh SK และคณะ (ตีพิมพ์ใน Epilepsia 2015) พบการกระจายตัวของยา LCM จาก CSF/serum ratio ไม่ต่างกับในคนที่ เป็น naïve, หรือ chronic treatment และระดับมีความสมดุล (concentration stable) แสดงถึงยา LCM สามารถคาดเดาได้ (serum level predictable effect)<sup>(11)</sup> ดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 Serum and CSF concentration of lacosamide

จากการศึกษาที่เป็น case series และ case report ทำการรวบรวมแบบ systematic review โดย Strzelczyk A และคณะ (ตีพิมพ์ใน Epilepsia 2017) จากผู้ป่วยที่เป็น status epilepticus (SE) จำนวน 522 คน (ร้อยละ 51.7 เป็นเพศหญิง), 486 คนเป็นผู้ใหญ่, 36 คนเป็นเด็กและวัยรุ่น โดยกำหนดว่า ยากันชักที่ได้เป็นตัวสุดท้ายแล้วพบการหยุดชักใน status epilepticus เป็นตัวที่ได้ผล พบว่า LCM ทำให้หยุดชักได้ ร้อยละ 57 (ไม่แตกต่างระหว่างการชักต่อเนื่องชนิด NCSE [ร้อยละ 57] และ GCSE [ร้อยละ 61],  $p = 0.68$ ) พบได้ผลดี มาก ๆ ในภาวะ focal motor SE (ร้อยละ 92),  $p = 0.013$  และ พบว่าผู้ป่วยทนยา LCM ได้ดี และยาไม่มี clinically relevant drug-drug interactions<sup>(12)</sup>

ในผู้ป่วยเนื้องอกสมอง (brain tumor) ควรใช้ยากันชัก เป็น non-enzyme-inducing AEDs เพื่อป้องกันการมีผลต่อยา anticancer จึงนิยมใช้ยารุ่นใหม่ ๆ มากกว่ารุ่นเก่า มีการศึกษา NEOPLASM study: Real-life use of LCM in patients with brain tumor-related epilepsy (Villanueva V ตีพิมพ์ใน Epilepsy & Behav 2016) โดยมีการเปลี่ยนยากันชักเป็น LCM ในผู้ป่วยที่ยากันชักเดิม ไม่สามารถคุมอาการชักได้ หรือเนื่องจาก adverse events ในการศึกษาพบว่าร้อยละ 77.1 ของผู้ป่วยเปลี่ยนยาเป็น LCM ด้วยเหตุผลจากยากันชักเดิมไม่สามารถคุมอาการชักได้ ผลการศึกษา พบว่า LCM ทำให้มี seizure free rate at 6 months ร้อยละ 30.8 และ responder rate (ผู้ป่วยสามารถลดอาการชักได้ 50%) ร้อยละ 66.3 พบอาการข้างเคียงในผู้ป่วยร้อยละ 41.9 แต่อาการข้างเคียงส่วนใหญ่เป็นแบบไม่รุนแรง อาการข้างเคียงที่พบบ่อยคือ

อาการง่วงนอน และเวียนศีรษะ<sup>(13)</sup> นอกจากนี้ LCM ยังมีข้อมูล ในผู้ป่วยลมชักที่มี intellectual disabilities ด้วย ซึ่งปกติเป็นกลุ่ม ที่คุมอาการชักยาก โดยมี long-term retention rate ที่ 1, 2 และ 3-4 ปี คือร้อยละ 62, ร้อยละ 43.7 และร้อยละ 29.1 ตามลำดับ ซึ่งเป็น rate ที่ใกล้เคียงกับผู้ป่วยโรคลมชักทั่วไป<sup>(14)</sup>

**สรุป** ยากันชักควรพิจารณาเลือกจาก pharmacokinetic profile เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพสูง ยา lacosamide มีข้อมูลด้าน ประสิทธิภาพในการรักษา partial onset epilepsy ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ และ refractory epilepsy and status epilepticus ในผู้ป่วยเด็ก และวัยรุ่น\* โดยเฉพาะการชักรูปแบบ focal motor SE นอกจากนี้ ยา lacosamide ยังมีข้อมูลที่ดีในการรักษาผู้ป่วยที่มีเนื้องอกสมอง และมีสติปัญญาผิดปกติ ยา lacosamide มี minimally protein bound, high availability in brain และ linear PK with stable CSF/serum ratio จึงจัดว่าเป็นยาที่มี favorable pharmacokinetic profile

Disclaimer:

"While every effort has been made to ensure the accuracy of the information and references provided in those highlights at the time of print, any views and opinions expressed in the article are solely of Chusak Limothai, MD and Chuthamane Suthisang, BPharm, PhD otherwise attributed. Lacosamide therapeutic indications approved in Thailand indicated as monotherapy and adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures with or without secondary generalisation in patients with epilepsy aged 16 years and older."

#### เอกสารอ้างอิง

- Shandra A, Shandra P, Kaschenko O, et al. Synergism of lacosamide with established antiepileptic drugs in the 6-Hz seizure model in mice. *Epilepsia*. 2013;54(7):1167-75.
- Rogawskia MA, Tofighty A, Whitec HS, et al. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Research*. 2015;110:189-205.
- Wilson SM and Khanna R. Specific binding of lacosamide to collapsin response mediator protein 2 (CRMP2) and direct impairment of its canonical function: implications for the therapeutic potential of lacosamide. *Mol Neurobiol*. 2015;51(2):599-609.
- Lacosamide Thailand Package Insert, 10 October 2017.
- Hu Q, Zhang F, Teng W, et al. Efficacy and safety of antiepileptic drugs for refractory partial-onset epilepsy: a network meta-analysis. *J Neurol*. 2018;265(1):1-11.
- Stephen LJ, Forsyth M, Kelly K, et al. Antiepileptic drug combinations have newer agents altered clinical outcomes? *Epilepsy Res*. 2012 Feb; 98(2-3):194-8.
- Brodie MJ, Kelly K, Stephen LJ. Prospective audits with newer antiepileptic drugs in focal epilepsy: insights into population responses? *Epilepsy Behav*. 2014 Feb;31:73-6.
- Doty P, Hebert D, Mathy FX, et al. Development of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1291:56-68.
- Ortiz de la Rosa JS, Ladino LD, Rodriguez PJ, et al. Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: A systematic review. *Seizure*. 2018;56:34-40.
- Patsalos PN, Zugman M, Lake C, et al. Serum protein binding of 25 antiepileptic drugs in a routine clinical setting: a comparison of free non-protein-bound concentrations. *Epilepsia*. 2017;58(7):1234-43.
- Michelhaugh SK, Basha M, Rhoney DH, et al. Acute or chronic use of lacosamide does not alter its distribution between serum and cerebrospinal fluid. *Epilepsia*. 2015;56(11):1732-7.
- Strzelczyk A, Zollner JP, Willems LM, et al. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. *Epilepsia*. 2017;1-18.
- Villanueva V, Saiz-Diaz R, Toledo M, et al. NEOPLASM study: Real-life use of lacosamide in patients with brain tumor-related epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016 Dec;65:25-32.
- Böttcher S, Lutz MT, Mayer T. Lacosamide in the treatment of patients with epilepsy and intellectual disabilities: A long-term study of 136 patients. *Epilepsia*. 2017.