



ชื่อบทความ/ผลงาน .....ผลิตภัณฑ์กัญชา - EPIDIOLEX® สำหรับรักษาโรคลมชัก.....  
ชื่อผู้เขียนบทความ ..... รศ.ดร.วันทนา เจริญมงคล และ รศ.ดร.ฉวีวรรณ รัตนจามิตร

---

## 1. บทคัดย่อ

ผลิตภัณฑ์จากกัญชา EPIDIOLEX<sup>®</sup> ซึ่งมีสารออกฤทธิ์คือ cannabidiol (CBD) ในรูปสารละลายให้โดยวิธีรับประทาน ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา สำหรับใช้เป็นยาเสริมในการรักษาอาการชักที่สัมพันธ์กับ Lennox-Gastaut syndrome (LGS) หรือ Dravet syndrome (DS) ในผู้ป่วยที่มีอายุ 2 ปีขึ้นไป เริ่มต้นให้ขนาด 2.5 mg/kg วันละ 2 ครั้ง (5 mg/kg/วัน) หลังจากสัปดาห์แรก สามารถปรับเพิ่มเป็นขนาดที่ใช้ควบคุมอาการ 5 mg/kg วันละ 2 ครั้ง (10 mg/kg/วัน) หลังจากบริหารยา CBD โดยวิธีรับประทานพบว่า เวลาที่ระดับความเข้มข้นของ CBD สูงสุด (Tmax) ในพลาสมา ประมาณ 2.5-5 ชั่วโมง CBD และเมแทบอลิต์จับกับโปรตีนในพลาสมาได้มากกว่า 94% CBD ถูกแปรสภาพ (metabolized) โดย CYP3A4 และ CYP2C19 isoenzymes ที่ตับ แล้วขับออกทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่ มีเพียงส่วนน้อยที่กำจัดออกทางปัสสาวะ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัด CBD ในพลาสมา มีค่าประมาณ 56-61 ชั่วโมง การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่เป็น LGS และ DS พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ CBD ขนาด 20 mg/kg/วัน เป็นเวลา 14 สัปดาห์ มีค่าความถี่ของการชักลดลงจากเริ่มต้น (baseline) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อาการไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่ คือ ง่วงซึม ท้องเสีย อ่อนเพลีย และความอยากอาหารลดลง

## 2. คำสำคัญ

EPIDIOLEX, Cannabidiol, Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, ฤทธิ์ต้านการชัก

### 3. เนื้อหาบทความ

#### 3.1 วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

3.1.1 ทราบการออกฤทธิ์ต้านการชักของ cannabidiol

3.1.2 ทราบเภสัชจลนศาสตร์ของ cannabidiol

3.1.3 ทราบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ cannabidiol ในการศึกษาทางคลินิก รวมทั้งการเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา

#### 3.2 เนื้อหา

##### 1. บทนำ

โรคลมชักเป็นความผิดปกติของระบบประสาทแบบเรื้อรัง มีการคิดค้นและสังเคราะห์ยาต้านการชักต่าง ๆ ออกมาหลายชนิด เพื่อนำมาใช้รักษาหรือควบคุมอาการชักในผู้ป่วยโรคลมชักชนิดต่าง ๆ แต่อย่างไรก็ตามก็ยังพบว่า ยาต้านการชักไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ โดยจะมีอาการชักกลับมาอีก (drug-resistant seizures หรือ treatment-resistant epilepsy) ซึ่งพบประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วย ซึ่งส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เช่น กลุ่มอาการ Lennox-Gastaut syndrome (LGS) และ Dravet syndrome (DS) ซึ่งเป็นโรคลมชักที่มีพยาธิภาวะทางสมอง (epileptic encephalopathy) ในเด็ก(1)

LGS เป็นหนึ่งในโรคลมชักที่มีพยาธิภาวะทางสมองที่รุนแรงที่สุด โดยมีอาการในวัยเด็ก พบประมาณ 0.1 ถึง 0.28 ต่อ 100,000 ราย มีลักษณะอาการเด่น 3 อย่าง คือ มีการชักหลายชนิด (เช่น tonic, atonic, atypical absence, myoclonic, focal seizures และ generalized tonic clonic seizures) พบ slow spike-wave complexes บนคลื่นไฟฟ้าสมอง และมีความบกพร่องด้านการเรียนรู้ (cognitive impairment)(2)

สำหรับ DS เป็นกลุ่มอาการชักในเด็กที่รักษาค่อนข้างยาก (intractable) ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิด mutation ใน gene encoding  $\alpha 1$  subunit ของ voltage gated sodium channel (SCN1A)(3) มักเริ่มมีอาการในเด็ก พบความชุกประมาณ 1 ต่อ 15,700 ราย ในประเทศสหรัฐอเมริกา หรือ 0.0064% ของประชากร มีลักษณะชักเป็นเวลานาน พัฒนาการช้า บกพร่องในการพูด เดินเซ (ataxia), กล้ามเนื้อมีความตึงตัวน้อย (hypotonia), รบกวนการนอน และมีปัญหาสุขภาพอื่น ๆ นอกจากนั้นแล้วยังมีภาวะร่วมอื่น ๆ ที่รุนแรง DS เป็นหนึ่งในโรคลมชักในเด็กที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงสุด โดยจะเสียชีวิตอย่างเฉียบพลัน(4)

ทั้ง LGS และ DS แม้จะเป็นกลุ่มอาการชักที่พบได้น้อย แต่การรักษาทั้ง LGS และ DS ด้วยยาต้านการชักค่อนข้างยากและซับซ้อน แนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วย LGS ค่อนข้างจำกัด เนื่องจากมักต้องทำการรักษาด้วยยานอกจากนั้น LGS ยังสัมพันธ์กับการชักหลายชนิด ซึ่งมักจำเป็นต้องได้ยาต้านการชักที่ออกฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum) และ/หรือต้องใช้ยาต้านการชักหลายชนิด เช่น ยา felbamate, ยา clobazam, ยา topiramate, และยา lamotrigine

ผู้ป่วยที่เป็น DS มักมีความจำเป็นต้องได้ยาต้านการชักหลายชนิด โดยมักจะต้องการรักษา ยาที่แนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรกสำหรับรักษา DS คือ ยา valproate และยา clobazam อาจมีการให้ยาเสริม คือ ยา topiramate และยา levetiracetam อย่างไรก็ตามก็ยังไม่สามารถควบคุมการชักได้สมบูรณ์

มีการนำกัญชามาใช้เป็น homeopathic agent มาเป็นเวลานานแล้ว ในกัญชามีสารจำพวก cannabinoids เช่น cannabidiol (CBD) และ cannabidivarin ซึ่งพบว่ามีศักยภาพที่จะนำมารักษาโรคลมชักได้ จากการศึกษาในโมเดลการชักในสัตว์ทดลองและผลการศึกษาทางคลินิก(5) พบว่า CBD มีประสิทธิผลดีในผู้ป่วย LGS และ DS ที่ต้องต่อยาต้านการชักอื่น ๆ หรือควบคุมอาการชักค่อนข้างยาก(6) จึงได้มีการพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์จากกัญชา คือ CBD oral solution ซึ่งมีชื่อการค้า EPIDIOLEX<sup>®</sup> บริษัทผู้ผลิต Greenwich Biosciences, Inc. ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนมิถุนายน ปี พ.ศ. 2561 โดยใช้เป็นยาเสริมสำหรับรักษาอาการชักที่สัมพันธ์กับ LGS หรือ DS ในผู้ป่วยที่มีอายุ 2 ปี ขึ้นไป(7)

## 2. กลไกการออกฤทธิ์(1)

กลไกการออกฤทธิ์ต้านการชักของ CBD ในคน ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ CBD อาจออกฤทธิ์ต้านการชักโดยไม่ได้ผ่าน interaction กับ cannabinoid receptor(1,8)

CBD มี affinity ต่ำ สำหรับ endocannabinoid receptors และออกฤทธิ์โดยการ interact กับ molecular targets อื่น ๆ เช่น ion channel targets ซึ่ง CBD จะมี affinity สูง คือ Transient Receptor Potential Vanilloid (TRPV) ปกติ TRPV1 เป็น non-selective channel ซึ่งทำให้มี  $Ca^{2+}$  permeability สูง และเกี่ยวข้องกับการทำให้เกิดการชักและโรคลมชัก เมื่อมีการกระตุ้นจะทำให้มีการหลั่ง glutamate และเพิ่ม  $Ca^{2+}$  ผลที่ตามมาคือเกิด neuronal excitability ฤทธิ์ต้านการชักของ CBD ไม่ได้ interact โดยตรงกับ molecular targets เหล่านี้ แต่พบว่า CBD จะมีผลที่ TRPV1 โดยการ desensitization channels เหล่านี้ และส่งผลให้  $Ca^{2+}$  ภายในเซลล์กลับเข้าสู่ปกติ

T-Type  $Ca^{2+}$  เป็นอีกกลุ่มของ ion channels ซึ่ง CBD จะไป interact โดย channels เหล่านี้ จะควบคุม  $Ca^{2+}$  peaks ในเซลล์ประสาท และเกี่ยวข้องกับการควบคุม cell excitability ซึ่ง T-Type  $Ca^{2+}$  channels จะเพิ่ม excitability ของเซลล์ประสาท โดยกลไกนี้ มักพบในโรคลมชัก การ interaction ของ CBD ที่ T-type  $Ca^{2+}$  channels ทำให้ยับยั้ง channels เหล่านี้ กลไกนี้อาจเป็นฤทธิ์ต้านการชัก

Serotonin receptor (5-hydroxytryptamine, 5-HT) จัดอยู่ในกลุ่ม G protein-coupled receptors แบ่งย่อยเป็น 5-HT1 ถึง 5-HT7 โดย receptors เหล่านี้ อาจจะ depolarize หรือ hyperpolarize เซลล์ประสาท โดยอาจจะ modify conductance และ/หรือ ความเข้มข้นของ ion ภายในเซลล์ ซึ่ง 5-HT receptors อาจเกี่ยวข้องกับโรคลมชัก CBD มี affinity สูง ที่ serotonin receptors: 5-HT1A และ 5-HT2A การกระตุ้น 5HT1 receptors บริเวณสมอง hippocampus ทำให้เพิ่ม neurotransmission ส่วนที่บริเวณ raphe nuclei การกระตุ้น

5-HT<sub>1A</sub> receptors จะยับยั้ง serotonergic neurons สภาวะที่มีความบกพร่องของการควบคุมการส่งสัญญาณประสาทที่ผ่านทาง 5-HT<sub>2</sub> อาจสัมพันธ์กับการเกิดภาวะซึมเศร้าและโรคลมชัก แต่อย่างไรก็ตามบทบาทของ serotonin receptors ในโรคลมชัก ยังไม่ชัดเจน

Opioid receptors เป็น G-protein-coupled receptors ที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติต่าง ๆ ในสมอง เช่น โรคลมชัก CBD ที่ความเข้มข้นสูงระดับ micromolar จะมีผลยับยั้ง  $\mu$  และ  $\delta$  opioid receptors และการยับยั้งนี้อาจจะต้านการชักได้

CBD มี affinity ดีที่ orphan G-protein-coupled receptor (GPR55) ซึ่งเป็นกลุ่มของ receptors ที่เกี่ยวข้องกับการปรับเปลี่ยนการนำส่งสัญญาณประสาทที่บริเวณไซแนปส์ (modulate synaptic transmission) การที่ CBD ออกฤทธิ์ยับยั้งที่ receptors เหล่านี้ อาจช่วยลดการนำส่งสัญญาณประสาทที่บริเวณไซแนปส์ ซึ่งมีผลต้านการชัก

นอกจากนั้น CBD อาจมีกลไกอื่น ๆ ในการต้านการชัก เช่น ผ่านทาง gamma-aminobutyric acid (GABA) ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทชนิดยับยั้ง หรือผลต้านการอักเสบของ CBD ซึ่งอาจลดการหลั่ง TNF-alpha หรือยับยั้ง adenosine reuptake(9)

### 3. เกสซ์จลนศาสตร์(8,10,11)

การศึกษาโดย Devinsky และคณะ (10) เพื่อประเมินด้านความปลอดภัยและเกสซ์จลนศาสตร์ของ CBD ในเด็กที่เป็น DS การให้ CBD ในขนาดเพิ่มขึ้น จะเป็นสัดส่วนกับ metabolites ที่เพิ่มขึ้น พบความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาระหว่าง 2-3 ชั่วโมงแรกหลังจากให้ CBD โดยวิธีรับประทาน ที่ขนาด 5 ถึง 20 mg/kg/วัน ในผู้ป่วย

#### การดูดซึม

สาร CBD มี bioavailability ประมาณ 6% เมื่อให้โดยวิธีรับประทาน เวลาที่ระดับความเข้มข้นสูงสุด (T<sub>max</sub>) ในพลาสมา มีค่าประมาณ 2.5-5 ชั่วโมง ที่ steady state การรับประทาน CBD ภายใต้อาหารที่มีไขมันสูงและแคลอรีสูงในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่าความเข้มข้นสูงสุด (C<sub>max</sub>) เพิ่มประมาณ 5 เท่า, AUC เพิ่มประมาณ 4 เท่า และความแปรปรวนทั้งหมด (total variability) ของ C<sub>max</sub> และ AUC ของทั้ง CBD และ metabolites ลดลง (8,11)

#### การกระจายยา

การศึกษาในหลอดทดลอง พบว่า CBD และ metabolites (7-hydroxy CBD) จับกับโปรตีนในพลาสมา มากกว่า 94% ปริมาตรการกระจายในอาสาสมัครสุขภาพดีมีค่าประมาณ 20,963 ถึง 42,849 ลิตร การที่ CBD มีปริมาตรการกระจายสูงมาก เนื่องจากคุณสมบัติของ CBD ที่มีความชอบไขมัน (lipophilicity) สูง

#### กระบวนการแปรสภาพยา (metabolism)

CBD ส่วนใหญ่ถูกแปรสภาพที่ตับโดยเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2C19 และส่วนน้อยที่ทางเดินอาหารโดยเอนไซม์ uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase (UGT) UGT1A7, UGT1A9 และ UGT2B7 isoforms

ได้ metabolite ที่มีฤทธิ์ คือ 7-hydroxy-cannabidiol (7-hydroxy CBD) หลังจากได้รับ CBD ต่อเนื่อง 7-hydroxy CBD metabolite จะถูกเปลี่ยนเป็น 7-carboxy-cannabidiol (7-carboxy CBD) ซึ่งเป็น metabolite ที่ไม่มีฤทธิ์ โดยมี AUC สูงกว่า parent drug 40 เท่า CYP3A4 และ CYP2C19 สามารถถูกเหนี่ยวนำด้วยยาต้านการชักหลายตัว เช่น phenytoin, topiramate, carbamazepines และยาฆ่าเชื้อ rifampicin และถูกยับยั้งด้วยยาอื่น ๆ เช่น ยา valproate

#### **การจัดยา**

CBD ถูกขับออกทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่ และส่วนน้อยถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดของ CBD ในพลาสมา มีค่าประมาณ 56-61 ชั่วโมง หลังจากได้รับ CBD วันละ 2 ครั้งทุกวัน เป็นเวลา 7 วัน ในอาสาสมัครสุขภาพดี และค่า plasma clearance ของ CBD คือ 1,111 ลิตร/ชั่วโมง หลังจากได้รับ CBD ครั้งเดียวที่ขนาด 1,500 mg (1.1 เท่า ของขนาดสูงสุดที่แนะนำ)

#### **4. ข้อมูลด้านความปลอดภัย(8,11)**

ในการศึกษาในคนที่มีแนวโน้มจะใช้สารในทางที่ผิด การให้ CBD แบบเฉียบพลัน (acute) ในผู้ใหญ่ที่มีการใช้สารเพื่อความบันเทิงที่ไม่ติดยา (nondependent) ในขนาดการรักษาและขนาดสูงกว่าการรักษาในสภาวะอดอาหาร โดยวัด positive subjective symptoms พบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษามีความพอใจใน CBD และเต็มใจที่จะได้รับอีก ซึ่งอยู่ในช่วง acceptable placebo เปรียบเทียบกับยาอื่น ๆ เช่น ยา dronabinol และยา alprazolam พบว่ามี positive subjective มากขึ้น ซึ่งมากกว่าในผู้ที่ได้รับ CBD ในการศึกษาในคนที่ติดยาที่เป็นผู้ใหญ่ โดยการให้ CBD ขนาด 1,500 mg/วัน (750 mg วันละ 2 ครั้ง) เป็นเวลา 28 วัน พบว่าไม่มีอาการหรืออาการแสดงของการถอนยา ในช่วง 6 สัปดาห์หลังการหยุดยา บ่งชี้ว่า CBD ไม่ทำให้เกิดการติดยาทางร่างกาย (physical dependence) โดยรวม ยังไม่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการใช้ยาในทางที่ผิด หรือการติดยาทางร่างกายที่สัมพันธ์กับการได้รับ CBD

#### **เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์(8)**

ประเมินความปลอดภัยของ CBD ในการศึกษาแบบ placebo-controlled trial ในผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 323 ราย ที่เป็น LGS หรือ DS ระยะเวลาการรักษาไม่เกิน 14 สัปดาห์ โดยผู้ป่วย 46% เป็นเพศหญิง, 83% เป็นคนขาว (Caucasian) และอายุเฉลี่ย 14 ปี (ช่วงอายุ 2-48 ปี ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาต้านการชักอื่น ๆ ในการศึกษานี้ อัตราการออกจากการศึกษาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ พบ 2.7% ในผู้ป่วยที่ได้รับ CBD ขนาด 10 mg/kg/วัน, พบ 11.8% ในผู้ป่วยที่ได้รับ CBD ขนาด 20 mg/kg/วัน และ 1.3% สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ placebo สาเหตุที่ออกจากการศึกษาที่พบบ่อยที่สุด คือ ระดับเอนไซม์ transaminase เพิ่มขึ้น คิดเป็นอุบัติการณ์ 1.3%, 5.9%, และ 0.4% ตามลำดับ เป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับยาต้านการชักอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ยา valproate

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยและสัมพันธ์กับ CBD ได้แก่ ง่วงซึม (23–25%), ความอยากอาหารลดลง (16–22%), ท้องเสีย (9–20%), ระดับเอนไซม์ transaminase เพิ่มขึ้น (8–16%), อ่อนเพลีย รู้สึกไม่สบาย (malaise),

และอ่อนแรง (asthenia) (11–12%), ผื่นแดง (7–13%), นอนไม่หลับ (5–11%), และติดเชื้อ (40–41%) ถึงแม้ว่าอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ เช่น การถอนยา (withdrawal) พฤติกรรมและความคิดฆ่าตัวตาย มีรายงานในยาต้านการชักอื่น ๆ แต่ผลเหล่านี้ยังไม่สามารถยืนยันจากการศึกษาอื่น ๆ ที่มีการใช้ CBD

## 5. ปฏิกริยาต่อกันระหว่างยา(8)

CBD ถูกแปรสภาพโดย CYP3A4 และ CYP2C19 isoenzymes ดังนั้นจึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาที่เป็นตัวยับยั้ง หรือตัวเหนี่ยวนำของ CYP3A4 และ CYP2C19 ระดับแรงและปานกลาง ข้อมูลจากการศึกษาในหลอดทดลองทำนายการเกิดปฏิกริยาต่อกันระหว่างยา CBD กับ substrates ของ CYP1A2, CYP2B6, UGT1A9 และ UGT2B7 เมื่อให้ร่วมกัน ยังมีรายงานการเกิดปฏิกริยาต่อกันที่มีความสำคัญทางคลินิกกับยาที่เป็น substrates ของ CYP2C8 และ CYP2C9 จึงควรลดขนาดยาเหล่านี้เมื่อใช้ร่วมกัน อันเป็นผลมาจากฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ของ CBD

การให้ยาที่ถูก metabolized โดย CYP2C19 เช่น ยา diazepam และยา clobazam ร่วมกับ CBD จะเพิ่มความเข้มข้นของยาเหล่านี้ในพลาสมา และอาจเพิ่มความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์ของ substrates เหล่านี้ CBD จะเพิ่ม active metabolite ของ clobazam (N-desmethylclobazam) ประมาณ 3 เท่า ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยา clobazam

การให้ CBD ร่วมกับยา valproate จะสัมพันธ์กับการที่ระดับเอนไซม์ transaminases (ALT และ AST) เพิ่มขึ้น ควรพิจารณาหยุด หรือลดขนาด CBD และ/หรือการให้ร่วมกับยา valproate ควรระวังการให้ CBD ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์กระบบประสาทส่วนกลางเช่นกัน เนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงต่ออาการง่วงนอนและง่วงซึมมากขึ้น

CBD เป็นตัวยับยั้งที่แรงของ CYP2C19, CYP2D6 และ CYP2C9 การให้ CBD ร่วมกับยาต้านการชัก เช่น topiramate, eslicarbazepine, zonisamide, rufinamide อาจทำให้ระดับยาเหล่านี้ในซีรัมเพิ่มขึ้น(9)

## 6. ข้อห้ามใช้ (8,11)

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา (hypersensitivity reactions) CBD หรือส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์ EPIDIOLEX เช่น น้ำมันจากเมล็ดงา แนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยาและไม่กลับมาใช้ EPIDIOLEX และรีบไปพบแพทย์ทันทีถ้าเกิดอาการแพ้ยา

## 7. การใช้ในประชากรเฉพาะ (8)

ยังไม่มีการศึกษาควบคุมที่ดีในการศึกษาการใช้ CBD ในสตรีมีครรภ์และสตรีที่ให้นมบุตร การให้ CBD ในสัตว์ทดลองที่ตั้งท้อง พบความเป็นพิษต่อพัฒนาการ เช่น การตายของตัวอ่อนเพิ่มขึ้นในหนูแรด และน้ำหนักตัวของตัวอ่อนลดลงในกระต่าย ความเป็นพิษอื่น ๆ เช่น การเจริญเติบโตลดลง การเจริญเต็มที่ของระบบสืบพันธุ์ช้าลง (delayed sexual maturation) และมีการเปลี่ยนแปลงทางประสาทพฤติกรรมในระยะยาว (long-term neurobehavioral changes)

ยังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของ CBD ในผู้ป่วยเด็กที่อายุน้อยกว่า 2 ปี นอกจากนี้ การศึกษาการใช้ CBD สำหรับรักษา LGS และ DS ไม่ได้รวมผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 55 ปี

การให้ CBD ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ ALT/AST จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง และหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับรุนแรง การศึกษาทางคลินิกของ CBD ไม่ได้รวมผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง แต่อย่างไรก็ตาม CBD ส่วนใหญ่ถูกขับออกทางอุจจาระ และมีส่วนน้อยเท่านั้นที่ถูกกำจัดออกทางไต

## 8. ขนาดยาและการบริหารยา (11)

ผลิตภัณฑ์ CBD oral solution สำหรับบริหารยาโดยวิธีรับประทาน ขนาดความแรง 100 mg/mL เป็นสารละลายใส ไม่มีสีจนถึงมีสีเหลือง แต่งกลิ่นสตอร์วเบอร์รี่ บรรจุในขวดแก้วสีชาความจุ 105 mL ประกอบด้วยสารละลาย 100 mL (100 mg CBD/mL) พร้อมกระบอกฉีดยาขนาด 5-mL จำนวน 2 ชิ้น และ bottle adapter หลังจากเปิดใช้ EPIDIOLEX<sup>®</sup> 12 สัปดาห์ หากเหลือแนะนำให้ทิ้ง

เริ่มต้นให้ EPIDIOLEX<sup>®</sup> ขนาด 2.5 mg/kg วันละ 2 ครั้ง (5 mg/kg/วัน) หลังจากสัปดาห์แรก สามารถปรับเพิ่มเป็นขนาด maintenance 5 mg/kg วันละ 2 ครั้ง (10 mg/kg/วัน) ผู้ป่วยที่ทนต่อ EPIDIOLEX ที่ขนาด 5 mg/kg วันละ 2 ครั้ง ถ้าจำเป็นต้องลด/ควบคุมอาการชัก อาจปรับเพิ่มได้ไม่เกินขนาด maintenance สูงสุดที่แนะนำ คือ 10 mg/kg วันละ 2 ครั้ง (20 mg/kg/วัน) การปรับขนาดยาขึ้นกับการตอบสนองทางคลินิกและความทนต่อยา อาจเพิ่มขนาด 2.5 mg/kg วันละ 2 ครั้ง (5 mg/kg/วัน) ทุกสัปดาห์ เท่าที่จะทนได้ สำหรับในผู้ป่วยที่มีการปรับขนาดยาเร็วขึ้นจากขนาด 10 mg/kg/วัน เป็น 20 mg/kg/วัน ระยะห่างของการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น ไม่ควรบ่อยเกินกว่าวันเว้นวัน การให้ขนาด 20 mg/kg/วัน อาจลดอัตราการชักได้มากกว่าขนาด maintenance ที่แนะนำ คือ 10 mg/kg/วัน แต่อาจเพิ่มอาการไม่พึงประสงค์

เมื่อต้องการหยุดใช้ EPIDIOLEX<sup>®</sup> ควรค่อย ๆ ลดขนาดยาอย่างช้า ๆ เช่นเดียวกับยาต้านการชักทุกตัว หลีกเลี่ยงการหยุดยาทันที เท่าที่จะทำได้ เพื่อลดความเสี่ยงของการเพิ่มความถี่การชัก และ status epilepticus แต่กรณีที่ต้องหยุดยา เนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง สามารถพิจารณาหยุดยาอย่างรวดเร็วได้

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง แนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลาง (Child-Pugh B) หรือระดับรุนแรง (Child-Pugh C) จำเป็นต้องค่อย ๆ ปรับขนาดยาเพิ่มช้า ๆ ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลาง หรือระดับรุนแรง มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการทำงานของตับบกพร่อง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับอ่อน (Child-Pugh A) การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง แสดงในตารางที่ 1

## 9. คำเตือนและข้อควรระวัง(11)

ความเป็นพิษต่อตับ (Hepatocellular Injury) EPIDIOLEX<sup>®</sup> อาจมีผลทำให้มีระดับเอนไซม์ตับ transaminase เพิ่มขึ้น ขึ้นกับขนาดที่ได้รับ ในการศึกษาทางคลินิกแบบมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วย LGS และ DS อุบัติการณ์ของเอนไซม์ ALT เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่า ของค่าปกติพบ 13% ในผู้ป่วยที่ได้รับ EPIDIOLEX<sup>®</sup> เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ placebo พบ 1%

ตารางที่ 1 การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ตับบกพร่อง	ขนาดเริ่มต้น	ขนาด Maintenance	ขนาดสูงสุดที่แนะนำ
ระดับอ่อน	2.5 mg/kg วันละ 2 ครั้ง (5 mg/kg/วัน)	5 mg/kg วันละ 2 ครั้ง (10 mg/kg/วัน)	10 mg/kg วันละ 2 ครั้ง (20 mg/kg/วัน)
ระดับปานกลาง	1.25 mg/kg วันละ 2 ครั้ง (2.5 mg/kg/วัน)	2.5 mg/kg วันละ 2 ครั้ง (5 mg/kg/วัน)	5 mg/kg วันละ 2 ครั้ง (10 mg/kg/วัน)
ระดับรุนแรง	0.5 mg/kg วันละ 2 ครั้ง (1 mg/kg/วัน)	1 mg/kg วันละ 2 ครั้ง (2 mg/kg/วัน)	2 mg/kg วันละ 2 ครั้ง (4 mg/kg/วัน)

และน้อยกว่า 1% ของผู้ป่วยที่ได้รับ EPIDIOLEX<sup>®</sup> มีระดับ ALT หรือ AST มากกว่า 20 เท่า ของค่าปกติในการศึกษาทางคลินิก ระดับเอนไซม์ transaminase ที่เพิ่มขึ้น มักพบในช่วง 2 เดือนแรกของการเริ่มรักษา แต่มีบางรายอาจพบภายใน 18 เดือน หลังจากเริ่มรักษา โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับ EPIDIOLEX<sup>®</sup> ร่วมกับยา valproate ระดับเอนไซม์ transaminase ที่เพิ่มขึ้น จะเข้าสู่ปกติหลังจากหยุด EPIDIOLEX<sup>®</sup> หรือลดขนาด EPIDIOLEX<sup>®</sup> และ/หรือ valproate ที่ได้รับร่วม ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วย และประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วย ระดับเอนไซม์ transaminase ที่เพิ่มขึ้น กลับเข้าสู่ปกติในระหว่างการรักษาต่อเนื่องด้วย EPIDIOLEX<sup>®</sup> โดยที่ไม่ได้ลดขนาดยา

ระดับ ALT ที่เพิ่มขึ้นส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่ได้รับร่วมกับยา valproate การได้รับร่วมกับยา clobazam พบอุบัติการณ์ระดับเอนไซม์ transaminase เพิ่มขึ้นเช่นกัน ถึงแม้ว่าจะพบน้อยกว่าในกรณีที่ได้รับร่วมกับยา valproate ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ EPIDIOLEX<sup>®</sup> พบอุบัติการณ์ระดับเอนไซม์ ALT เพิ่มขึ้น มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพบ 30% ของผู้ป่วยที่ได้รับ EPIDIOLEX<sup>®</sup> ร่วมกับทั้งยา valproate และยา clobazam, พบ 21% ในผู้ป่วยที่ได้รับร่วมกับยา valproate (ไม่ได้รับยา clobazam), พบ 4% ในผู้ป่วยที่ได้รับร่วมกับยา clobazam (ไม่ได้รับยา valproate) และพบ 3% ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาร่วมใดเลย และควรพิจารณาหยุดยา หรือปรับขนาดยา valproate หรือยา clobazam ถ้าระดับเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น



ระดับเอนไซม์ transaminase ที่เพิ่มขึ้น สัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ ระดับเอนไซม์ ALT เพิ่มขึ้น มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติพบ 17% ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ EPIDIOLEX<sup>®</sup> ขนาด 20 mg/kg/วัน และพบ 1% ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ EPIDIOLEX<sup>®</sup> ขนาด 10 mg/kg/วัน

ก่อนเริ่มรักษาด้วย EPIDIOLEX<sup>®</sup> ให้วัดระดับเอนไซม์ ALT และ AST และ total bilirubin ในซีรัม และแนะนำให้ติดตามที่ 1 เดือน 3 เดือน และ 6 เดือน หลังจากเริ่มการรักษาด้วย EPIDIOLEX<sup>®</sup> และหลังจากนั้นควรตรวจเป็นช่วง หรือเมื่อมีอาการทางคลินิก และควรติดตามระดับเอนไซม์ ALT และ AST และ total bilirubin ในซีรัมภายใน 1 เดือน หลังจากมีการปรับขนาด EPIDIOLEX<sup>®</sup> และการเพิ่มยาหรือเปลี่ยนแปลงยาที่มีผลต่อดัชนีพิจารณาตรวจวัดระดับเอนไซม์ ALT และ AST และ total bilirubin ในซีรัมบ่อยขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา valproate หรือผู้ที่มีระดับเอนไซม์ระดับสูงที่ baseline

ถ้าผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงทางคลินิกที่บ่งบอกภาวะตับบกพร่อง เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง บริเวณซี่โครงขวา อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร หรือมีภาวะดีซ่าน และ/หรือปัสสาวะเข้ม ให้ปรับระดับเอนไซม์ ALT และ AST และ total bilirubin ในซีรัมทันที และหยุดให้ EPIDIOLEX<sup>®</sup> ตามความเหมาะสม หยุดให้ EPIDIOLEX<sup>®</sup> ในผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ระดับเพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่า ของค่าปกติ และระดับ bilirubin เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่า ของค่าปกติ ผู้ป่วยที่ยังคงมีระดับเอนไซม์ระดับเพิ่มขึ้นมากกว่า 5 เท่า ของค่าปกติ ควรหยุดการรักษาเช่นกัน ผู้ป่วยที่ยังคงมีระดับเอนไซม์ระดับสูงเป็นระยะเวลานาน ควรประเมินหาสาเหตุที่เป็นไปได้อื่น ๆ ด้วย พิจารณาปรับยาที่ให้ร่วมกันที่มีผลต่อดัชนี เช่น ยา valproate และยา clobazam

## 10. การทดลองทางคลินิก

### การศึกษา cannabidiol ในผู้ป่วยที่มีอาการชักสัมพันธ์กับ Lennox-Gastaut Syndrome (GWPCARE4) (12)

รูปแบบการศึกษาคือ Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial (GWPCARE4 study) เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของ CBD เปรียบเทียบกับ placebo โดยการให้ CBD เสริมยาต้านการชักเดิมในการรักษาอาการชักที่สัมพันธ์กับ LGS ในผู้ป่วย จำนวน 171 ราย ที่เป็น LGS อายุระหว่าง 2-55 ปี เปรียบเทียบระหว่าง CBD ขนาด 20 mg/kg/วัน (n = 86) กับ placebo (n = 85) ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น LGS และไม่สามารถคุมการชักด้วยยาต้านการชักอย่างน้อย 2 ชนิด รวมทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการกระตุ้น vagus nerve และ ketogenic diets ผู้ป่วยมี drop seizures อย่างน้อย 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ในช่วงเริ่มต้นการศึกษา (baseline) 4 สัปดาห์ โดยคัดออกผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้สารในทางที่ผิด เช่น กัญชา และ corticotrophin ภายใน 6 เดือนก่อนการศึกษา หรือได้รับยาต้านการชัก felbamate ภายใน 1 ปี, ผู้ป่วยที่ตรวจ tetrahydrocannabinol ในปัสสาวะได้ผลบวก, และผู้ป่วยหญิงที่ตั้งครรภ์ ให้นมบุตร หรือวางแผนจะตั้งครรภ์ภายใน 3 เดือนหลังการศึกษาเสร็จสิ้น ผู้ป่วยถูกกำหนดการได้รับยาโดยวิธีสุ่มแยกตามกลุ่มอายุ โดยให้ได้รับ CBD ขนาด 20

mg/kg/วัน หรือ matched placebo ช่วง baseline ตามด้วยช่วงการรักษา 14 สัปดาห์ โดยภายใน 2 สัปดาห์ จะค่อย ๆ ปรับขนาดยา (titration) และช่วง maintenance 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยได้รับการปรับลดขนาดยา (tapering) เช่นกันเป็นเวลา 10 วัน และติดตามข้อมูลด้านความปลอดภัย 4 สัปดาห์

ผลลัพธ์หลัก (primary endpoint) คือ ค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงจาก baseline ของความถี่ต่อเดือนของ drop seizures ที่ 14 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษา ผลลัพธ์รองหลัก (key secondary endpoint) คือ สัดส่วนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม ที่มีความถี่ต่อเดือนของ drop seizures ลดลงอย่างน้อย 50%, และ ร้อยละการเปลี่ยนแปลงจาก baseline ของความถี่ total seizures ตลอดช่วงการรักษา ส่วน secondary endpoint อื่น ๆ ได้แก่ สัดส่วนผู้ป่วยที่มีการลดของความถี่ต่อเดือนของ drop seizures  $\geq 25%$ ,  $\geq 50%$ ,  $\geq 75%$  หรือ  $100%$  เทียบกับ baseline และค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงในความถี่ของ non-drop seizures

ผลการศึกษา ในกลุ่มที่ได้รับ CBD พบว่าความถี่ต่อเดือนของ drop seizures ที่ 14 สัปดาห์ ลดลงจาก baseline (ค่ามัธยฐาน drop seizures ที่ baseline คือ 71.4 ต่อคนต่อเดือน [IQR 47.3-144.0] ลดลง โดยค่ามัธยฐานที่ 14 สัปดาห์คือ 56.3 [IQR 29.7-129.3] นั่นคือ ค่ามัธยฐานลดลง 43.9% [IQR -69-(-1.9)]) มากกว่าในกลุ่ม placebo (ค่ามัธยฐาน drop seizures ที่ baseline คือ 74.7 ต่อคนต่อเดือน [IQR 27.0-156.0] ลดลง โดยค่ามัธยฐานที่ 14 สัปดาห์คือ 31.4 [IQR 14.4-92.0] นั่นคือ ค่ามัธยฐานลดลง 21.8% [IQR -45- 1.7]) ผลต่างระหว่างกลุ่มของค่ามัธยฐานที่ 14 สัปดาห์ คือ -17.21 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% -30.32 – (-4.09), p 0.0135)

secondary endpoint หลัก คือ สัดส่วนผู้ป่วยที่ความถี่ของ drop-seizure ลดลงอย่างน้อย 50% พบว่า สัดส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ CBD (44%, 38/86 ราย) มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ placebo (24%, 20/85 ราย) OR 2.57, ช่วงความเชื่อมั่น 95% 1.33-4.97, p = 0.0043 นอกจากนี้ สัดส่วนผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ CBD และ placebo, ตามลำดับ, ที่ความถี่ต่อเดือนของ drop seizures ลดลงจาก baseline  $\geq 25%$  (64% vs 44%, OR 2.30, p = 0.0081), หรือ  $\geq 75%$  (20% vs 8%, OR 2.75, p = 0.0273) ในช่วงการปรับขนาดการรักษา (2 สัปดาห์แรก) และในช่วง maintenance (ตลอด 12 สัปดาห์ถัดมา) (64% vs 47%, OR 1.96, p = 0.0347) หรือ  $\geq 75%$  (24% vs 8%, OR 3.43, p = 0.0056) ซึ่งจะเห็นว่าผู้ป่วยได้ผลเต็มที่ในการควบคุมการชักตั้งแต่ช่วง 2 สัปดาห์แรก

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่สัมพันธ์กับการรักษาด้วย CBD (พบ > 3%) ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของ AST (4 ราย), การเพิ่มขึ้นของ GGT (3 ราย) นอกจากนี้ ยังพบ ภาวะปอดอักเสบและภาวะการหายใจล้มเหลวเฉียบพลันในผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับ CBD ร่วมกับ clobazam และมีรายงานผู้ป่วยที่เกิดภาวะปอดอักเสบอย่างเดียว ในกลุ่ม CBD 3 ราย (2 ใน 3 ได้รับ clobazam ร่วม) และกลุ่ม placebo ที่ได้รับ clobazam ร่วม 1 ราย และยังคงพบภาวะการหายใจล้มเหลวเฉียบพลันอย่างเดียวในผู้ป่วยที่ได้รับ CBD ร่วมกับ clobazam 1 ราย

**การศึกษา CBD สำหรับอาการชักที่ดื้อต่อยาต้านการชัก (Drug-Resistant Seizures) ในผู้ป่วย Dravet Syndrome (10)**

ประเมินประสิทธิผลของ CBD oral solution สำหรับรักษาอาการชักที่สัมพันธ์กับ DS โดยการศึกษาแบบ multinational, randomized, double-blind, placebo controlled trial ในผู้ป่วยจำนวน 120 ราย อายุในช่วง

2-18 ปี ซึ่งมีอาการชักที่ยังควบคุมได้ไม่เพียงพอด้วยยาต้านการชัก การศึกษานี้เปรียบเทียบ CBD ขนาด 20 mg/kg/วัน กับ placebo ผู้ป่วยที่เข้าร่วมนี้ได้รับการวินิจฉัยเป็น DS ได้รับยาต้านการชักอย่างน้อย 1 ชนิด และมีประวัติอาการชักอย่างน้อย 4 ครั้งในช่วง 28 วันก่อนการคัดกรองเข้าสู่การศึกษา ซึ่งเป็นช่วง 4 สัปดาห์ที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านการชักแบบคงที่ (stable AED therapy) รวมทั้งการให้ interventions อื่น ๆ เช่น ketogenic diet และ vagus nerve stimulation ต้องคงที่ตลอดการศึกษา ขนาดยา CBD ถูกแนะนำโดยคณะกรรมการอิสระที่ติดตามข้อมูลและความปลอดภัยผู้เข้าร่วมวิจัย (independent DSMB) ซึ่งกำหนดขนาดยาสูงสุดที่ปลอดภัยต่อผู้ป่วยตามด้วยการปรับเพิ่มขนาดยา (dose escalation) สูงสุดคือ 20 mg/kg/day โดยใช้เวลา 2 สัปดาห์ ตามด้วยช่วง maintenance 12 สัปดาห์ รวมช่วงเวลาทั้งหมด 14 สัปดาห์ เมื่อสิ้นสุดช่วงรักษา ก็ปรับลดขนาดยา (taper) ลงวันละ 10% เป็นเวลา 10 วัน จนกระทั่งหยุดยา และช่วงติดตามด้านความปลอดภัยเป็นเวลา 4 สัปดาห์

primary efficacy endpoint ในศึกษานี้ จะวัดร้อยละการเปลี่ยนแปลงความถี่ของการชักต่อ 28 วัน เทียบกับช่วง baseline 4 สัปดาห์ ตลอดช่วงการรักษา 14 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ได้รับ CBD เปรียบเทียบกับ placebo

ประเมิน secondary endpoint โดยใช้คะแนนการเปลี่ยนแปลง (Caregiver Global Impression of Change (CGIC) score) โดยวัดด้วย seven-point Likert scale ประกอบด้วย improvements 3 หมวด (ดีขึ้นเล็กน้อย ดีขึ้นมาก หรือดีขึ้นอย่างมาก) และอาการที่แย่ลง 3 หมวด (แย่ลงเล็กน้อย แย่ลงมาก หรือแย่ลงมาก ๆ) อีกหมวดที่เหลือคือ ไม่เปลี่ยนแปลง นอกจากนั้นยังมีการวัด secondary endpoints อื่น ๆ คือ จำนวนผู้ป่วยที่มีอัตราการชักลดลงอย่างน้อย 25%, 50%, 75% หรือ 100% ของความถี่การชักทั้งหมด และความถี่ของการชักชนิดย่อย (subtypes) ระยะเวลาของการชักแบบต่าง ๆ การรบกวนการนอน ประเมินโดยมาตราส่วน (numerical rating scale) ตั้งแต่ 0 ถึง 10 หากค่าสูง แสดงว่ามีการรบกวนมาก ประเมินคุณภาพชีวิตในเด็กที่เป็นโรคลมชักโดยใช้คะแนนแบบสอบถามคุณภาพชีวิต (the Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) questionnaire score) ช่วงตั้งแต่ 0 ถึง 100 หากคะแนนสูงกว่า แสดงว่าคุณภาพชีวิตดีกว่า จำนวนครั้งที่ต้องเข้ารับการรักษาด้วยโรคลมชัก จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการชักชนิดต่าง ๆ ซึ่งไม่พบในช่วง baseline และการใช้ยาที่ช่วย (rescue medication)

primary endpoint ของความถี่การชัก จะสังเกตในเดือนแรกของช่วง maintenance ค่ามัธยฐานร้อยละของความถี่ของการชักที่ลดลงจาก baseline ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ CBD ขนาด 20 mg/kg/วัน มีค่ามากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ placebo โดยกลุ่ม CBD มีค่ามัธยฐานความถี่การชัก 12.4 ครั้งต่อเดือน ที่ baseline (ช่วง 3.9–1,717 ครั้งต่อเดือน) ลดลงเป็น 5.9 (ช่วง 0.0–2,159) ตลอดช่วงการรักษา คิดเป็นร้อยละค่ามัธยฐานที่เปลี่ยนแปลงจาก baseline ในกลุ่ม CBD คือ -38.9% (interquartile range (IQR) -69.5% – (-4.8%)) ค่ามัธยฐานความถี่การชักในกลุ่ม placebo คือ 14.9 ครั้งต่อเดือน (ช่วง 3.7–718) ที่ baseline ลดลงเป็น 14.1 ครั้งต่อเดือน (ช่วง 0.9–709) ตลอดช่วงการรักษา คิดเป็นค่ามัธยฐานที่เปลี่ยนแปลง -13.3% (IQR -52.5 – 20.2) ค่าความแตกต่างระหว่างกลุ่มของค่ามัธยฐานที่ปรับแล้ว (adjusted median difference) ในการเกิดการชักระหว่างกลุ่ม CBD และกลุ่ม placebo คิดเป็น -22.8% (95% confidence interval -41.1 – -5.4; p = 0.01)

secondary endpoint สัดส่วนผู้ป่วยที่ลดลงในความถี่ของการชักลดลงอย่างน้อย 50% พบในผู้ป่วยในกลุ่ม CBD 43% ส่วนในผู้ป่วยกลุ่ม placebo มี 27% (OR, 2.0; 95% CI, 0.93–4.30; P = 0.08) ในกลุ่ม CBD ค่ามัธยฐานความถี่การชักต่อเดือนลดลงจาก 24 ครั้งต่อเดือน เป็น 13.7 ครั้งต่อเดือน สำหรับการชักทั้งหมด ในขณะที่ในกลุ่ม placebo ลดลงจาก 41.5 ครั้งต่อเดือน เป็น 31.1 ครั้งต่อเดือน (adjusted reduction, 28.6% ในกลุ่ม CBD vs. 9% ในกลุ่ม placebo)

โดยรวม 5% ของผู้ป่วยในกลุ่ม CBD ไม่มีการชักเลย (seizure-free) เปรียบเทียบกับ 0% ของผู้ป่วยในกลุ่ม placebo ผู้ป่วยกลุ่ม CBD ได้รับยาช่วย 36 ราย (59%) ส่วนกลุ่ม placebo ได้รับยาช่วย 41 ราย (69%) การประเมินโดยใช้ CGIC scale พบว่า ผู้ดูแลประเมินสภาวะผู้ป่วยเด็กโดยรวมดีขึ้น ในกลุ่ม CBD 62% (37/60) ขณะที่ในกลุ่ม placebo มีเพียง 34% (20/58) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มในคะแนนการรบกวนการนอน ซึ่งชี้ว่าไม่มีผลทางลบต่อการนอนในกลุ่มที่ได้รับ CBD ค่าคะแนน QOLCE และ Vineland-II scores พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่ม CBD และกลุ่ม placebo

### 3.3 บทสรุป

ผลิตภัณฑ์ EPIDIOLEX ซึ่งมีตัวยา CBD ในรูปสารละลายให้โดยวิธีรับประทาน CBD จัดเป็นยาต้านการชักกลุ่มใหม่ และเป็นผลิตภัณฑ์ชนิดแรกที่ได้มาจากพืช ซึ่งได้รับการรับรองให้ใช้เป็นยาเสริมสำหรับรักษาอาการชักที่สัมพันธ์กับ LGS หรือ DS ในผู้ป่วยที่มีอายุ 2 ปี ขึ้นไป การศึกษาที่ใช้ยา CBD เป็นเวลา 14 สัปดาห์พบว่า สามารถลดความถี่การชักได้อย่างมีนัยสำคัญในเด็กที่มีอาการชักที่สัมพันธ์กับ LGS หรือ DS และดื้อต่อยาต้านการชัก อาการไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่ คือ ง่วงซึม ท้องเสีย อ่อนเพลีย และความอยากอาหารลดลง

### 3.4 เอกสารอ้างอิง

- (1) Silvestro S, Mammana S, Cavalli E, Bramanti P, Mazzon E. Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. *Molecules* 2019 Apr 12;24(8):molecules24081459.
- (2) Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009 Jan;8(1):82-93.
- (3) Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, Baulac S, Huberfeld G, An-Gourfinkel I, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 2000 Apr;24(4):343-5.
- (4) Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS, Meisler MH, Walsh EM, Li SX, et al. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. *Pediatrics* 2015 Nov;136(5):e1310-e1315.
- (5) Rosenberg EC, Patra PH, Whalley BJ. Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. *Epilepsy Behav* 2017 May;70(Pt B):319-27.
- (6) Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics* 2015 Oct;12(4):747-68.
- (7) Cannabidiol (Epidiolex) for epilepsy. *Med Lett Drugs Ther* 2018 Nov 5;60(1559):182-4.
- (8) Lazaridis D, Eraikhuemen N, Williams K, Lovince J. Treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut and Dravet syndromes: a focus on cannabidiol oral solution. *Pharmacy & Therapeutics* 2019;44(5):255-8-266.
- (9) Samanta D. Cannabidiol: A Review of Clinical Efficacy and Safety in Epilepsy. *Pediatr Neurol* 2019 Jul;96:24-29. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.014. Epub@2019 Mar 22.:24-9.
- (10) Devinsky O, Cross J, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017;376(21):2011-20.

(11) FDA. Epidiolex (cannabidiol) oral solution prescribing information.

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/210365lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf). 2018. 18-9-2019.

(12) Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018 Mar 17;391(10125):1085-96.