

ยาใหม่สำหรับรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรน

New Drugs for Migraine Treatment

รัฐพร โลหะวิศวพานิช, ภ.บ., ภ.ม.(เภสัชกรรมคลินิก)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
e-mail: rathaporn.l@chulahospital.org

Rathaporn Lohavisavapanich, B.Pharm.,
M.Sc. in Pharm. (Clinical Pharmacy)
Pharmacy Department,
King Chulalongkorn Memorial Hospital
e-mail: rathaporn.l@chulahospital.org

บทคัดย่อ

ไมเกรนเป็นความผิดปกติทางระบบประสาทที่พบได้บ่อย มักจะมีการปวดศีรษะแบบตุบ ๆ ระดับปานกลางจนถึงรุนแรง ยาที่ใช้รักษามีหลายกลุ่ม เช่น อะเซตาไมโนเฟน ยากลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ยากลุ่ม triptans หรือ ergots ปัจจุบันพบว่าสาร calcitonin gene-related peptide (CGRP) มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดอาการปวดศีรษะไมเกรน จึงมีการพัฒนายาที่มีผลจำเพาะเจาะจงกับการทำงานของสารนี้ได้แก่ anti-CGRP monoclonal antibodies ในรูปแบบยาฉีด และ CGRP receptor antagonist (gepants) ในรูปแบบยารับประทานและยาพ่นจมูก ซึ่งรูปแบบพ่นจมูกเป็นรูปแบบยาล่าสุดที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในการรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรน ชนิดมีหรือไม่มีอาการนำในผู้ใหญ่ และถือเป็นทางเลือกใหม่สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยากลุ่มเดิมหรือทนต่อผลไม่พึงประสงค์ของยาไม่ได้

Abstract

Migraine is a common neurologic disorder that usually characterized by moderate to severe attack of pulsating headache. Drugs such as acetaminophen, non-steroidal anti-inflammatory drugs, triptans or ergots are used for migraine treatment. At present, calcitonin gene-related peptide (CGRP) is believed to be crucial for migraine pathogenesis. This provided the rationale for developing CGRP-targeted therapies for treatment of migraine including anti-CGRP monoclonal antibodies in injection form and CGRP receptor antagonist (gepants) in oral form and nasal spray. Nasal spray is the latest dosage form received the approval from US-FDA for the acute treatment of migraine with or without aura in adults and it is another option in patients with migraine who does not respond to or having a contraindication or cannot tolerate with conventional anti migraine drug.

คำสำคัญ: ไมเกรน; ยารักษาโรคไมเกรน; selective serotonin_{1F} receptor agonist; CGRP; zavegepant

Keyword: migraine; drugs for migraine treatment; selective serotonin_{1F} receptor agonist; CGRP; zavegepant

การอ้างอิงบทความ:

รัฐพร โลหะวิศวพานิช. ยาใหม่สำหรับรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรน.
วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(1):52-68.

Citation:

Lohavisavapanich R. New drugs for migraine treatment.
Thai J Hosp Pharm. 2024;34(1):52-68.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถระบุได้ถึงประเภทของการปวดศีรษะไมเกรน
2. สามารถระบุได้ถึงชนิด ขนาดการรักษา และผลข้างเคียงของยารักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนกลุ่มต่าง ๆ
3. สามารถอธิบายการออกฤทธิ์ รวมถึงรูปแบบยารักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนกลุ่ม selective serotonin_{1F} receptor agonist และกลุ่ม calcitonin gene-related peptide receptor antagonist ได้
4. สามารถเลือกใช้ยารักษาและป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรนได้อย่างเหมาะสม

บทนำ

โรคปวดศีรษะไมเกรน(migraine)เป็นปัญหาทางสาธารณสุขปัญหาหนึ่ง ซึ่งรบกวนความสามารถในการทำงาน ทำให้ผู้ป่วยทำกิจวัตรประจำวันได้อย่างไม่มีประสิทธิภาพ และทำให้คุณภาพชีวิตลดลง ส่งผลกระทบต่อครอบครัวและสังคม โดยโรคปวดศีรษะไมเกรนถูกจัดให้เป็นสาเหตุอันดับหนึ่งที่ทำให้ความสามารถในการดำเนินชีวิตลดลงในกลุ่มประชากรที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี¹ และมักพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย โดยเฉพาะในผู้หญิงวัยทำงาน

โรคปวดศีรษะไมเกรนเป็นความผิดปกติทางระบบประสาทที่มีความซับซ้อนและพบได้บ่อย อาการสำคัญคือ ปวดศีรษะแบบตุบ ๆ ซึ่งมักปวดข้างเดียว ปวดระดับปานกลางจนถึงรุนแรง โดยอาการที่พบร่วมด้วย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ไวต่อแสง เสียง หรือกลิ่น อาการที่เกิดขึ้นอาจอยู่นานไม่ถึงชั่วโมงหรือนานถึง 3 วัน ผู้ป่วย 1 ใน 3 มักมีอาการนำ (aura) มาก่อน เช่น การมองเห็นผิดปกติตามร่างกาย พูดสื่อสารผิดปกติ เป็นต้น ปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดอาการมีหลายอย่าง เช่น ภาวะนอนไม่หลับ ความเครียด ความอ่อนล้า อาหารบางชนิด และการดื่มสุรา²⁻³

ประเภทของโรคปวดศีรษะไมเกรน

หากพิจารณาจากความถี่ของอาการปวด จะแบ่งผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนได้เป็น 2 กลุ่ม อ้างอิงตาม

เกณฑ์การวินิจฉัยที่ระบุใน International Classification of Headache Disorders-3 (ICHD-3) ของ International Headache Society²⁻⁴ ดังนี้

1. Episodic migraine³ คือ โรคปวดศีรษะไมเกรนที่มีความถี่ของอาการปวดเดือนละไม่เกิน 15 วัน แบ่งย่อยเป็น

1.1 Common migraine หรือ migraine without aura คือ โรคปวดศีรษะไมเกรนที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทใด ๆ นำมาก่อนอย่างชัดเจน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเป็นกลุ่มนี้ อาการที่พบได้แก่ ปวดศีรษะซีกเดียว ปวดแบบตุบ ๆ หรือปวดตามซีกจร อาการปวดอยู่ในระดับปานกลางหรือมาก อาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนร่วมด้วย และจะรุนแรงขึ้นโดยสัมพันธ์กับกิจวัตรประจำวัน ทำให้ต้องหลีกเลี่ยงกิจวัตรนั้น ๆ

1.2 Classical migraine หรือ migraine with aura คือโรคปวดศีรษะไมเกรนที่มีอาการทางระบบประสาทนำมาก่อน อาการเป็นอยู่ชั่วคราวและสามารถกลับเป็นปกติได้เอง อาการที่พบได้บ่อย คือ ความผิดปกติทางการมองเห็น เช่น เห็นเป็นแสงระยิบระยับ หรือเป็นเงามืด ความผิดปกติทางการรู้สึกสัมผัส เช่น ชาตามส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกายโดยเฉพาะบริเวณมือและปาก ความผิดปกติทางภาษา เช่น พูดช้าลง พูดติดขัด

2. Chronic migraine³ คือ โรคปวดศีรษะไมเกรนที่มีอาการปวดมากกว่าหรือเท่ากับ 15 วันต่อเดือน

เป็นเวลามากกว่า 3 เดือน และจะต้องมีอย่างน้อย 8 วันต่อเดือนที่มีลักษณะการปวดเข้าได้กับเกณฑ์การปวดศีรษะไมเกรน

สาเหตุของโรคปวดศีรษะไมเกรน

ปัจจุบันสาเหตุของโรคยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากปัจจัยภายในตัวผู้ป่วยเอง เช่น พันธุกรรม ฮอร์โมน ปริมาณสารสื่อประสาทที่เปลี่ยนแปลงไป โรคหรือความเจ็บป่วยทางระบบประสาท เช่น ภาวะซึมเศร้า ความวิตกกังวล นอกจากนี้ยังเกิดจากปัจจัยจากสิ่งแวดล้อมได้ด้วย มีแนวคิดที่ใช้อธิบายสาเหตุของการปวดหลายแนวคิด เช่น ทฤษฎีเกี่ยวกับการขยายตัวของหลอดเลือด (vascular hypothesis)⁶ ซึ่งเชื่อว่าการปวดศีรษะไมเกรนเกิดจากการขยายตัวของหลอดเลือดสมอง (cranial vasodilation) จึงเป็นที่มาของการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์หดหลอดเลือดได้โดยตรง เช่น ยากลุ่ม triptans, ergots ส่วนอีกแนวคิดหนึ่ง คือ ทฤษฎีการอักเสบของเส้นประสาท (neurogenic inflammation) ซึ่งเชื่อว่าการกระตุ้น neuron ที่ trigeminal vascular system ทำให้มีการปลดปล่อย neuropeptides หลายชนิด เช่น substance P, calcitonin gene-related peptide

(CGRP) โดย CGRP มีบทบาทในการกระตุ้น ขยาย และส่งสัญญาณความเจ็บปวดอย่างต่อเนื่อง ทำให้อาการปวดรุนแรงขึ้น จากแนวคิดดังกล่าวจึงทำให้มีการพัฒนายาที่ไปยับยั้งการทำงานของ neuron ใน trigeminal system โดยไม่มีกลไกเกี่ยวข้องกับหลอดเลือด ซึ่งอาจนำยานี้ไปใช้ได้กับผู้ป่วยโรคหัวใจหลอดเลือดที่มีข้อห้ามในการใช้ยากลุ่ม triptans และ ergots⁶⁻⁸

ยารักษาโรคปวดศีรษะไมเกรน

ยารักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนที่ใช้ในปัจจุบันสามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภทหลัก ได้แก่

1. ยาป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรน (prophylaxis migraine therapy) มีเป้าหมายเพื่อป้องกันหรือลดจำนวนครั้งของอาการปวดศีรษะไมเกรนกำเริบ พิจารณาใช้ในผู้ป่วยเป็นรายบุคคลโดยจะพิจารณาให้ในผู้ที่มีอาการปวดศีรษะบ่อยครั้ง มีแนวโน้มใช้ยาแก้ปวดมากขึ้น ซึ่งทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดโรคปวดศีรษะจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด หรือในผู้ที่มีอาการปวดศีรษะรุนแรงจนมีผลกระทบต่อการใช้ชีวิต^{2,3} ทั้งนี้ ควรเริ่มให้ยาป้องกันไมเกรนเมื่อใดนั้นมีแนวทางกาพิจารณา ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แนวทางการพิจารณาเริ่มให้ยาป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรน³

1. ผู้ป่วยไมเกรนที่มีอาการปวดศีรษะหรืออาการร่วม ส่งผลกระทบต่อการศึกษา การทำงาน และคุณภาพชีวิตด้านอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญ
2. ผู้ที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความเหมาะสม (ใช้ยาแก้ปวดพาราเซตามอล ยาลดอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์มากกว่า 15 วันต่อเดือน หรือ triptans มากกว่า 10 วันต่อเดือน)
3. ผู้ที่มีความถี่ของอาการปวดศีรษะเพิ่มขึ้น มีความจำเป็นต้องใช้ยาแก้ปวดบ่อยครั้ง ทำให้มีความเสี่ยงในการใช้ยาแก้ปวดเกินความเหมาะสม
4. ผู้ที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรน และไม่ตอบสนองต่อยาแก้ปวดมากกว่าหรือเท่ากับ 3 วันต่อเดือน
5. ผู้ที่มีความถี่ของอาการปวดศีรษะไมเกรนมากกว่าหรือเท่ากับ 4 วันต่อเดือน
6. ผู้ที่ไม่สามารถใช้ยาแก้ปวดได้ เช่น ใช้ไม่ได้ผล มีผลข้างเคียง หรือข้อห้ามในการใช้ยา
7. ผู้ที่เป็นไมเกรนชนิดที่มีความทุพพลภาพสูง เช่น ไมเกรนที่มีอาการอ่อนแรงครึ่งซีก ไมเกรนที่มีอาการเตือนจากก้านสมอง
8. ผู้ที่มีอาการเตือน (aura) ที่มีความถี่มาก หรือมีอาการเตือนเป็นระยะเวลานาน

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ กลุ่ม anticonvulsants เช่น topiramate, valproic acid กลุ่ม β -adrenergic antagonists เช่น atenolol, propranolol, metoprolol กลุ่ม tricyclic antidepressants (TCAs) เช่น amitriptyline กลุ่ม serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors เช่น venlafaxine กลุ่ม calcium channel blockers เช่น flunarizine กลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) เช่น lisinopril และ กลุ่ม angiotensin II receptor blockers (ARB) เช่น candesartan³⁻⁵ โดยในตารางที่ 2 ได้แสดงขนาดยา ข้อห้ามใช้ และผลไม่พึงประสงค์ของยาเหล่านี้ที่ใช้ป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรน

2. ยารักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน (acute migraine therapy) มีเป้าหมายเพื่อบรรเทาอาการปวดศีรษะเฉียบพลันที่เกิดขึ้น รวมทั้งอาการอื่นที่เกิดขึ้นร่วมด้วยในทันที เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถกลับมาดำเนินกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติ ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ acetaminophen ยาในกลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) เช่น ibuprofen, naproxen, diclofenac ยาที่มีส่วนประกอบของอนุพันธ์ ergotamine และยาในกลุ่ม triptans เช่น sumatriptan, eletriptan³⁻⁶ ขนาดยา ข้อควรระวัง และผลไม่พึงประสงค์ของยาเหล่านี้ แสดงในตารางที่ 3

การรักษาและป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรนโดยใช้ยาในปัจจุบันยังมีข้อจำกัดบางเรื่อง ได้แก่ ประสิทธิภาพการรักษาที่ไม่แน่นอน ผลไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ค่อนข้างรุนแรง เช่น การใช้ ergotamine มีความเสี่ยงทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดส่วนปลายขาดเลือด^{3,4} การใช้ยาในกลุ่ม triptans แม้ว่าจะมีประสิทธิภาพการรักษาค่อนข้างดี แต่มีความเสี่ยงทำให้เกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดเช่นกัน⁸ รวมทั้งการใช้ยาเพื่อป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรนต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้ป่วยค่อนข้างมาก เนื่องจากผู้ป่วยต้องรับประทานยาทุกวันต่อเนื่องกันอย่างน้อย 6 เดือนขึ้นไปจึงจะเห็นผลการรักษา³⁻⁶ อีกทั้งยังมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรนในระดับปานกลาง และพบผลไม่พึงประสงค์ในระดับ

ปานกลางถึงสูง นอกจากนี้ยังมีข้อห้ามใช้ยาและปัญหาด้านการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่ใช้ร่วมกัน จากข้อจำกัดดังกล่าวจึงนำไปสู่แนวทางในการพัฒนายาใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการรักษามากขึ้น และมีผลไม่พึงประสงค์น้อยลง คือ ยาในกลุ่ม selective serotonin_{1F} receptor agonists เช่น lasmiditan และยาในกลุ่ม calcitonin gene-related peptide receptor antagonists เช่น ubrogepant, rimegepant, atogepant, zavegepant³⁻⁶ ซึ่งยาเหล่านี้ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2566

กลุ่มยากระตุ้นตัวรับซีโรโทนิน 5-HT_{1F} (5-HT_{1F} receptor agonists)

ยาตัวแรกในกลุ่มนี้คือ lasmiditan มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลันทั้งชนิดที่มีและไม่มีอาการนำในผู้ใหญ่ ยาออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นตัวรับซีโรโทนินชนิด 5-HT_{1F} ทำให้เกิดการยับยั้งกระบวนการอักเสบของเซลล์ประสาทซึ่งเป็นสาเหตุของอาการปวดศีรษะไมเกรน โดยการยับยั้งของ lasmiditan เกิดที่ trigeminal nerve pathway โดยตรง ยาสามารถเข้าสู่สมองได้ดีและไม่มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดสมองหดตัว จึงทำให้มีข้อดีกว่ายาในกลุ่ม triptans เช่น ใช้รักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนในผู้ป่วยกลุ่มที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดได้^{4,5,17}

Lasmiditan มี 2 ความแรง คือ 50 และ 100 มิลลิกรัม ขนาดยาที่แนะนำคือ 50-100 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ไม่แนะนำให้รับประทานวันละ 2 ครั้ง เนื่องจากประสิทธิภาพในการลดอาการปวดศีรษะไมเกรนไม่ต่างจากการรับประทานวันละ 1 ครั้ง

จากการที่ยาสามารถผ่านเข้าสู่สมองได้จึงทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น เวียนศีรษะ อ่อนล้า ง่วง กดประสาทส่วนกลาง ควรหลีกเลี่ยงการขับรถหรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกลที่เสี่ยงต่ออันตรายในช่วง 8 ชั่วโมงหลังรับประทานยา และไม่ควรรับประทานยาเกินขนาด เพราะอาจทำให้ปวดศีรษะรุนแรงและปวดถึงขั้นได้^{4,5,17}

ตารางที่ 2 ชนิด ขนาดยา ข้อห้ามใช้ และผลไม่พึงประสงค์ของยาที่ใช้ป้องกันโรคปวดศีรษะไม่เกรน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3)

ยา	ขนาดยาที่แนะนำ	ภาวะที่ควรหลีกเลี่ยงหรือห้ามใช้	โรคร่วมที่เหมาะสม*	ผลไม่พึงประสงค์
กลุ่ม anticonvulsants				
Valproic acid / sodium valproate	750-1500 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งเป็น 2 ครั้ง	โรคตับ โรคเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด-เลือด โรคไตตื้นเรื้อรัง โรคอ้วน หลีกเลียงในสตรีวัยเจริญพันธุ์ ห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์	โรคลมชัก mania วิตกกังวล	- คลื่นไส้ อาเจียน ลม แน่นท้อง น้ำหนักขึ้น ผมร่วง ค่าตับ AST/ALT สูงขึ้น ภาวะหลอดเลือดประสาทไม่เปิด (neural tube defects) ในทารกหากใช้ในสตรีขณะตั้งครรภ์ - เพิ่ม encephalopathy เล็กน้อยเมื่อใช้ร่วมกับ topiramate
Topiramate	100 มิลลิกรัมต่อวัน ก่อนนอน หรือ 50 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ขนาดสูงสุด 200 มิลลิกรัมต่อวัน	นิวไนต์ ไตวาย ต้อหินเฉียบพลัน หลีกเลียงการใช้ในสตรีมีครรภ์	โรคลมชัก โรควัณ mania วิตกกังวล essential tremor ตีตสรา	- คลื่นไส้ เบื่ออาหาร น้ำในไต ชา ต้อหินเฉียบพลัน เวียนศีรษะ ง่วงซึม ความจำลดลง ลม ซึมเศร้า น้ำหนักลด เลือดเป็นกรด - เพิ่ม encephalopathy เล็กน้อยเมื่อใช้ร่วมกับ valproate
กลุ่ม beta-adrenergic antagonists (beta blockers)				
Propranolol	80-160 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่ง เป็น 2 ครั้ง หรือวันละ 1 ครั้ง กรณียาออกฤทธิ์ยาว	หอบหืด heart block ภาวะหัวใจล้มเหลว ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นช้า โรคหลอดเลือด-เลือดส่วนปลาย (Raynaud's disease)	ความดันโลหิตสูง angina pectoris หรือ coronary heart disease	อ่อนเพลีย หัวใจเต้นช้า หัวใจล้มเหลว ความดันโลหิตต่ำ หลอดลมหดเกร็ง เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ รับประทานยาก
Metoprolol	100-200 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่ง เป็น 2 ครั้ง หรือวันละ 1 ครั้ง กรณียาออกฤทธิ์ยาว	เบาหวาน ซึมเศร้า		
Atenolol	50-100 มิลลิกรัมต่อวัน			
กลุ่ม antidepressants				
TCAs: Amitriptyline หรือ Nortriptyline	20-40 มิลลิกรัม ก่อนนอน เพิ่ม ได้ถึง 100-150 มิลลิกรัมต่อวัน	Heart block โรคหัวใจและหลอดเลือด ปัสสาวะไม่ออก ต้อหินที่ควบคุมไม่ได้ โรคต่อมลูกหมาก mania	นอนไม่หลับ ซึมเศร้า วิตก กังวล neuropathic pain ปวดศีรษะจากกล้ามเนื้อตึงตัว (tension-type headache)	น้ำหนักเพิ่ม ง่วงนอน ลม ปากแห้ง ท้องผูก สมรรถภาพทางเพศลดลง prolonged QT interval และ seizure threshold ลดลง

ตารางที่ 2 ชนิด ขนาดยา ข้อห้ามใช้ และผลไม่พึงประสงค์ของยาที่ใช้ป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรน (ได้แปลจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3) (ต่อ)

ยา	ขนาดยาที่แนะนำ	ภาวะที่ควรหลีกเลี่ยงหรือห้ามใช้	โรคร่วมที่เหมาะสม*	ผลไม่พึงประสงค์
SNRIs: Venlafaxine exten- ded release	150 มิลลิกรัมต่อวัน	ความดันโลหิตสูง ไตวาย	ซึมเศร้า วิดกกังวล	• คลื่นไส้ อาเจียน สมรรถภาพทางเพศลดลง ง่วงนอน เวียนศีรษะ ตาพร่ามัว
กลุ่ม calcium channel blockers				
Flunarizine	10 มิลลิกรัมต่อวัน ก่อนนอน	ซึมเศร้า พาร์กินสัน	มีนงง เวียนศีรษะ	• น้ำหนักเพิ่ม ซึมเศร้า extrapyramidal effect
กลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors				
Lisinopril	20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	ความดันโลหิตต่ำ ตั้ดครรภ์ (โดยเฉพาะไตรมาสที่ 2 และ 3) ควรติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือดหากใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะกลุ่ม potassium sparing	ความดันโลหิตสูง	• ความดันโลหิตต่ำ เวียนศีรษะ อ่อนเพลีย ไอแห้ง angioedema
กลุ่ม angiotensin II receptor blockers				
Candesartan	8 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เพิ่มได้ถึง 16 มิลลิกรัมต่อวันใน 1 สัปดาห์	ความดันโลหิตต่ำ ตั้ดครรภ์ (โดยเฉพาะไตรมาสที่ 2 และ 3) ควรติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือดหากใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะกลุ่ม potassium sparing	ความดันโลหิตสูง	• ความดันโลหิตต่ำ เวียนศีรษะ อ่อนเพลีย ไอแห้ง angioedema

* หมายถึง โรคหรืออาการที่ควรพิจารณาเลือกใช้อย่างกันโรคปวดศีรษะไมเกรนในแต่ละกลุ่ม
AST= aspartate transaminase; ALT = alanine aminotransferase; SNRIs = serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; TCAs = tricyclic antidepressants

กลุ่มยาที่มีเป้าหมายออกฤทธิ์ต่อ calcitonin gene related-peptide

Calcitonin gene related-peptide (CGRP) เป็นเปปไทด์ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 37 ตัว จัดเป็น neuropeptide ชนิดหนึ่ง CGRP ประกอบด้วย 2 ชนิดหลัก^{8,10-12,18} ได้แก่ α -CGRP และ β -CGRP

α -CGRP พบมากที่บริเวณระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย มีบทบาทเกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาของโรคปวดศีรษะไมเกรน และทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการส่งกระแสความเจ็บปวด

β -CGRP พบมากที่บริเวณระบบประสาท enteric CGRP ออกฤทธิ์โดยการจับกับ CGRP receptor ที่จำเพาะซึ่งเป็นตัวรับชนิด G-protein coupled receptor ประกอบด้วยหน่วยย่อยคือ calcitonin-like receptor และ receptor activity-modifying protein 1 โดย CGRP receptor จะอยู่ที่บริเวณเนื้อเยื่อระบบประสาทและหลอดเลือดที่มาเลี้ยงระบบประสาทเป็นส่วนใหญ่ นอกจากนี้ยังพบ CGRP receptor ภายในเซลล์ระบบภูมิคุ้มกัน เช่น mast cell^{8,10-12,18}

การจับกันระหว่าง CGRP กับ CGRP receptor มีผลเกี่ยวข้องกับโรคปวดศีรษะไมเกรน ดังนี้^{12,13}

1. การกระตุ้น CGRP receptor ของหลอดเลือดแดงนอกสมอง (dura vessel หรือ meningeal blood vessel) ทำให้หลอดเลือดขยายตัว และกระตุ้น peripheral meningeal pain receptor จากนั้นจะนำส่งสัญญาณความเจ็บปวดสู่ trigeminal ganglion และ trigeminal nucleus caudalis

2. การกระตุ้น CGRP receptor ที่อยู่บน mast cell ทำให้มีการหลั่งสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ ทำให้หลอดเลือดขยายตัว และทำให้เกิดการอักเสบของเซลล์ประสาท

3. CGRP ที่หลังจาก trigeminal ganglion จะจับกับตัวรับบนเซลล์ประสาทรับรู้ความเจ็บปวดตัวที่ 2 (second-order sensory neurons) ในก้านสมอง และนำสัญญาณความเจ็บปวดต่อไปยัง thalamus และ somatosensory cortex ต่อไป

ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CGRP แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ CGRP receptor antagonists และ CGRP function-blocking monoclonal antibodies¹³⁻¹⁶ โดยมีรายละเอียดของแต่ละกลุ่ม ดังนี้

CGRP receptor antagonists (ยากลุ่ม gepants)^{4,5,16,17}

ยากลุ่ม gepants มีเป้าหมายในการพัฒนาเพื่อรักษาหรือป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน โดยยาเป็น small molecule CGRP receptor antagonist จับกับ CGRP receptor แล้วยับยั้งกระบวนการอักเสบของเซลล์ประสาท ลดการขยายตัวของหลอดเลือดและยับยั้งการส่งสัญญาณความเจ็บปวด^{4,5,16}

ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ rimegepant, ubrogepant และ atogepant

Rimegepant^{3,4,5,16}

รูปแบบเป็นยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในปาก ใช้สำหรับรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนเฉียบพลันทั้งชนิดมีและไม่มีอาการนำในผู้ใหญ่¹³

ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกใน phase 3 ซึ่งมีวัตถุประสงค์ในการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ rimegepant 75 มิลลิกรัม เทียบกับยาหลอกในการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ rimegepant มีจำนวนผู้ที่หายปวดศีรษะไมเกรนหลังได้รับยา 2 ชั่วโมง มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 21 และ 11 ตามลำดับ) และหายจากอาการร่วมอื่น ๆ ของไมเกรน 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 35 และ 27 ตามลำดับ) และไม่พบความเป็นพิษต่อดับ^{4,13,17}

ด้านเภสัชจลนศาสตร์ พบว่ายาลูกกลืนดูดซึมเข้ากระแสเลือดได้ดี 1.5 ชั่วโมง โดยมีค่า absolute bioavailability ร้อยละ 64 อาหารไขมันสูงจะทำให้ยาถูกดูดซึมช้าลง ยามีค่าปริมาตรการกระจายตัวเท่ากับ 120 ลิตร และจับกับโปรตีนในเลือดร้อยละ 96 ยาถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP3A4 และ CYP2C9 ให้อยู่ในรูปแบบที่ออกฤทธิ์ได้ลดลง พบยาในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะร้อยละ 51

และอุจจาระร้อยละ 42^{13,17}

ขนาดยาที่แนะนำในการรักษา คือ 75 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียวเมื่อมีอาการปวด ขนาดสูงสุดไม่ควรเกิน 75 มิลลิกรัมต่อวัน รับประทานโดยการวางบนลิ้นหรือใต้ลิ้นและยาจะแตกตัวโดยใช้น้ำลาย ขนาดยาที่ใช้ในการป้องกัน คือ 75 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตและตับบกพร่องน้อยถึงปานกลาง แต่ให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง เนื่องจากพบว่าระดับยาในเลือดจะสูงขึ้นยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและผู้ป่วยฟอกเลือด จึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยโรคไตที่มีค่า CrCl<15 มิลลิลิตรต่อนาที^{4,5}

ผลไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ ทิดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ^{4,5}

Ubrogepant^{3-5,16}

Ubrogepant เป็น potent highly selective competitive CGRP receptor antagonist มีความจำเพาะเจาะจงกับ CGRP receptors โดยในความเข้มข้นที่ให้ผลรักษาพบว่า ยาไม่ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด coronary, cerebral และ middle meningeal artery นอกจากนี้ ubrogepant ยังต้านฤทธิ์ของ CGRP ที่ทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดสมองแรงกว่าหลอดเลือดที่หัวใจ กลไกการออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ rimegepant^{4,5}

จากการศึกษาทางคลินิกใน phase 3 (ACHIEVE-1 และ ACHIEVE-2) ซึ่งศึกษาประสิทธิภาพของ ubrogepant ขนาด 50 มิลลิกรัม และ 100 มิลลิกรัมเทียบกับยาหลอกในการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน ทั้ง 2 การศึกษาอนุญาตให้รับประทานยาเพื่อบรรเทาอาการปวดศีรษะแบบเฉียบพลันได้ตามต้องการหลังจากรับประทานยาครั้งแรก 2-48 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ ubrogepant มีจำนวนผู้ที่หายปวดศีรษะไมเกรนหลังได้รับยา 2 ชั่วโมง มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 19.2, 21.2 และ 11.8 หลังได้รับยาขนาด 50, 100 มิลลิกรัม และยาหลอก ตามลำดับ) และหายจากอาการร่วมอื่น ๆ ของ

ไมเกรน 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 38.6, 37.7 และ 27.8 หลังได้รับยาขนาด 50, 100 มิลลิกรัม และ ยาหลอกตามลำดับ)^{4,13}

ด้านเภสัชจลนศาสตร์ พบว่ายากถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วจากทางเดินอาหาร โดยมีความเข้มข้นสูงสุดที่ 1.5 ชั่วโมง อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา ยามีค่าปริมาตรการกระจายตัวเท่ากับ 350 ลิตร และจับกับโปรตีนในเลือดร้อยละ 87 ยาถูกเปลี่ยนแปลงสภาพโดย CYP3A4 และถูกขจัดออกจากทางอุจจาระและทางเดินน้ำดี ส่วนน้อยขจัดออกทางไต^{13,17}

ขนาดยาที่แนะนำคือ 50-100 มิลลิกรัม ครั้งเดียว รับประทานก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ รับประทานซ้ำเป็นขนาดยาที่สองได้โดยให้รับประทานห่างจากขนาดแรกอย่างน้อย 2 ชั่วโมงโดยขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 200 มิลลิกรัมใน 24 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่องรุนแรงขนาดยาแรกที่แนะนำคือ 50 มิลลิกรัมครั้งเดียวและรับประทานซ้ำเป็นขนาดยาที่สองได้ในขนาด 50 มิลลิกรัมห่างจากขนาดแรกอย่างน้อย 2 ชั่วโมงโดยขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 100 มิลลิกรัมใน 24 ชั่วโมง^{4,5,16}

ผลไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ ปากแห้ง และง่วงซึม^{4,5}

Atogepant^{4,5,16}

Atogepant เป็นยาในกลุ่ม gepant ที่ออกฤทธิ์เป็น CGRP receptor antagonist มีข้อบ่งใช้ในการป้องกันไมเกรนชนิด episodic migraine และ chronic migraine ในผู้ใหญ่

ข้อบ่งใช้ของ atogepant ในการป้องกันไมเกรนเรื้อรังอ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial จำนวน 2 การศึกษา ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนแบบมีหรือไม่มีอาการนำและเป็นมาไม่น้อยกว่า 1 ปี

การศึกษาที่ 1 แบ่งผู้ป่วย 910 คน (1:1:1:1) ออกเป็น 4 กลุ่ม เพื่อให้ atogepant ขนาด 10 มิลลิกรัม (n=222) 30 มิลลิกรัม (n=230) 60 มิลลิกรัม (n=235)

และยาหลอก (n=223) รับประทานวันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 12 สัปดาห์ การศึกษาที่ 2 แบ่งผู้ป่วย 652 คน (1:2:2) ออกเป็น 4 กลุ่ม เพื่อให้ atogepant ขนาด 10 มิลลิกรัม (n=94) 30 มิลลิกรัม (n=185) 60 มิลลิกรัม (n=187) และยาหลอก (n=186) รับประทานวันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ทั้งสองการศึกษาอนุญาตให้รับประทานยาเพื่อบรรเทาอาการปวดศีรษะแบบเฉียบพลันได้ตามต้องการ (ได้แก่ triptans, ergotamine derivatives, NSAIDs, paracetamol และ opioids) แต่ไม่อนุญาตให้ใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อ CGRP pathway ในทั้งสองการศึกษา ประเมิน primary efficacy endpoint ด้วยค่าเฉลี่ยจำนวนวันที่มีอาการของโรคไมเกรนต่อ 1 เดือน (monthly migraine days; MMD) ตลอดช่วง 12 สัปดาห์ที่เปลี่ยนแปลงจาก baseline นอกจากนี้ยังประเมินเพิ่มเติมด้วยค่าเฉลี่ยจำนวนวันที่มีอาการปวดศีรษะต่อ 1 เดือน (monthly headache days; MHD) ตลอดช่วง 12 สัปดาห์ที่เปลี่ยนแปลงจาก baseline พบว่ากลุ่มที่ได้รับ atogepant ทุกขนาดในทั้งสองการศึกษามีค่าเฉลี่ย MMD และ MHD ที่ลดลงจาก baseline มากกว่ากลุ่มยาหลอก (*p*-value มีค่าตั้งแต่ 0.039 จนถึง <0.001) นอกจากนี้ในการศึกษาที่ 1 ยังประเมินค่าอื่น ๆ เช่น ค่าเฉลี่ยจำนวนวันที่ต้องการใช้ยาแบบเฉียบพลันต่อ 1 เดือนตลอดช่วง 12 สัปดาห์ที่ลดลงจาก baseline จำนวนผู้ป่วยที่มีค่า MMD ลดลง $\geq$ ร้อยละ 50 ตลอดช่วง 12 สัปดาห์ ซึ่งพบว่า atogepant ทุกขนาดให้ผลดีกว่ายาหลอก (ยาทุกขนาดให้ค่า *p*-value <0.001) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยมากกว่าร้อยละ 4 และมากกว่ายาหลอก¹⁹

ด้านเภสัชจลนศาสตร์ พบว่ายาถูกดูดซึมจนมีความเข้มข้นสูงสุดที่ 1-2 ชั่วโมง อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา ยามีค่าปริมาตรการกระจายตัวเท่ากับ 292 ลิตร ยาถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP3A4 พบยาในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงในอุจจาระร้อยละ 42 และปัสสาวะร้อยละ 5

ขนาดยาใช้ป้องกันคือ 10, 30 หรือ 60 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ปรับตามการใช้ร่วมกับยาอื่น โดยหากใช้ร่วมกับยาที่เป็น strong CYP3A4 inhibitors (เช่น ketoconazole, itraconazole, clarithromycin) ขนาดที่

แนะนำคือ 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง หากใช้ร่วมกับยาที่เป็น CYP3A4 inducers (rifampicin, carbamazepine, phenytoin, efavirenz) ขนาดที่แนะนำคือ 30 หรือ 60 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และหากใช้ร่วมกับยาที่เป็น OATP (organic anion transporting polypeptide) inhibitors (เช่น rifampicin) ขนาดที่แนะนำคือ 10 หรือ 30 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคตับรุนแรงและผู้ป่วยไตที่มี CrCl<15 มิลลิลิตรต่อนาที¹⁹

ผลไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ ท้องผูก อ่อนล้า^{4,19}

ข้อดีของยาในกลุ่มนี้ในรูปแบบยารับประทานคือ สามารถยับยั้งอาการปวดศีรษะไมเกรนได้อย่างมีประสิทธิภาพ มีฤทธิ์ลดหลอดเลือดบริเวณอื่นน้อย มีความเสี่ยงต่อโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่ายาในกลุ่ม triptans ส่วนข้อจำกัดที่สำคัญคือ หากยาถูกแปรสภาพผ่านตับแล้วทำให้เกิดอนุโมลอิสระ ซึ่งเป็น reactive metabolites อาจทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับได้^{13,15} จึงได้มีการพัฒนายาตัวใหม่เพื่อลดข้อจำกัดดังกล่าวขึ้นมา คือ zavegepant รูปแบบพ่นจมูก ซึ่งได้รับอนุมัติให้เป็นยาใหม่ล่าสุดในการรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรน

Zavegepant รูปแบบพ่นจมูก

Zavegepant เป็นยาในกลุ่ม CGRP receptor antagonist ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศสหรัฐอเมริกาในการรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนทั้งแบบมีและไม่มีอาการนำในผู้ใหญ่ เมื่อวันที่ 9 มีนาคม พ.ศ. 2566 โดยเป็นรูปแบบพ่นจมูกในอุปกรณ์พร้อมใช้ แบบใช้ครั้งเดียวทิ้ง ใน 1 กล่องบรรจุยา 6 อัน²⁰⁻²³

การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนทั้งแบบมีอาการนำและไม่มีอาการนำในผู้ใหญ่ของ zavegepant มี 2 การศึกษา โดยทั้ง 2 การศึกษาเป็นแบบ randomized, double blind, placebo-controlled trials

การศึกษาที่ 1 (NCT04571060)²¹⁻²³ เป็นการศึกษาใน phase 3 ผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุ $\geq$ 18 ปี มีอาการปวดศีรษะไมเกรนปานกลางถึงรุนแรง 2-8 ครั้งต่อเดือน มีประวัติปวดศีรษะไมเกรนทั้งแบบมีอาการและไม่มี

อาการนำมาแล้วอย่างน้อย 1 ปี มีอาการปวดศีรษะก่อนอายุ 50 ปี และมีอาการปวดศีรษะไมเกรนน้อยกว่า 15 วันต่อเดือน หรือไม่มีอาการปวดเลย 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา ผู้ร่วมการศึกษากลุ่มเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ zavegepant ชนิดพ่นจมูก 10 มิลลิกรัม (n=623) และได้รับยาหลอก (n=646) ผลลัพธ์หลักร่วม (coprimary endpoints) ของการศึกษา คือ freedom of pain (คือการที่อาการปวดศีรษะไมเกรนลดลงจากปวดปานกลางถึงรุนแรงเป็นไม่ปวดเลย score 0-4) และ freedom from the most bothersome symptom; MBS (คือไม่มีอาการร่วมที่ทำให้รบกวนผู้ป่วย เช่น อาการกลัวแสง กลัวเสียง คลื่นไส้ อาเจียน) หลังได้รับยา 2 ชั่วโมง โดยอาการ MBS ที่พบบ่อยก่อนผู้ป่วยได้รับยาในการศึกษานี้คือ กลัวแสง (photophobia) ร้อยละ 55 คลื่นไส้ อาเจียน ร้อยละ 28 และกลัวเสียง (phonophobia) ร้อยละ 16

ระหว่างการศึกษา ผู้ป่วยต้องบันทึกความรุนแรงของอาการปวดศีรษะ (4 ระดับความรุนแรง) อาการร่วมรุนแรง (MBS) และระดับของอาการที่ทำอะไรไม่ได้ (functional disability) ทันทีที่เกิด โดยบันทึกก่อนใช้ยาและหลังพ่นยาไปแล้ว 2 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม zavegepant ไม่รู้สึกปวดศีรษะเลย (pain freedom) 147 คน จาก 623 คน คิดเป็นร้อยละ 24 ขณะที่กลุ่มยาหลอกมี pain freedom 96 คน จาก 646 คน คิดเป็นร้อยละ 15 [risk difference ร้อยละ 8.8; 95% CI 4.5-13.1; p -value < 0.0001] และผู้ป่วยในกลุ่ม zavegepant ไม่มีอาการ MBS 247 คน คิดเป็นร้อยละ 40 ขณะที่กลุ่มยาหลอกไม่มีอาการ MBS 201 คน คิดเป็นร้อยละ 31 [risk difference ร้อยละ 8.7; 95% CI 3.4-13.9; p -value = 0.0012] การศึกษานี้ยังแสดงผลลัพธ์รอง (secondary endpoints) ว่าผู้ป่วยที่ได้รับ zavegepant จะมีอาการดีขึ้นภายใน 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา (ร้อยละ 58.7 ในกลุ่มที่ได้รับยาเปรียบเทียบกับ ร้อยละ 49.7 ในกลุ่มยาหลอก; p -value < 0.001) อาการปวดกลับสู่สภาวะปกติภายใน 2 ชั่วโมง (ร้อยละ 35.8 ในกลุ่มที่ได้รับยาเปรียบเทียบกับ ร้อยละ 25.6 ในกลุ่มยาหลอก; p -value < 0.001) และอาการปวดศีรษะหาย

ไปนาน 2-48 ชั่วโมง (ร้อยละ 12.4 ในกลุ่มที่ได้รับยาเปรียบเทียบกับ ร้อยละ 8.7 ในกลุ่มยาหลอก; p -value = 0.031)

ผลไม่พึงประสงค์ที่พบ คือ การรับรสผิดเพี้ยน (dysgeusia) ร้อยละ 20.5 ระคายเคืองในโพรงจมูก ร้อยละ 3.7 และคลื่นไส้ ร้อยละ 3.2

การศึกษาที่ 2 (NCT03872453)²¹⁻²³ เป็นการศึกษา phase 2/3 ผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุ ≥ 18 ปี มีประวัติปวดศีรษะไมเกรนทั้งแบบมีอาการและไม่มีอาการนำมาแล้วอย่างน้อย 1 ปี มีอาการปวดศีรษะไมเกรนมาแล้วอย่างน้อย 4-72 ชั่วโมง ไม่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนปานกลางถึงรุนแรงมากกว่า 8 ครั้งต่อเดือนภายใน 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา มีอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบปานกลางถึงรุนแรง ≥ 2 ครั้ง แต่ไม่เกิน 15 ครั้งต่อเดือนภายใน 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา ผู้ร่วมการศึกษากลุ่มเป็น 4 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ zavegepant ชนิดพ่นจมูกขนาด 5 มิลลิกรัม (n = 387) ขนาด 10 มิลลิกรัม (n=391) ขนาด 20 มิลลิกรัม (n = 402) และได้รับยาหลอก (n=401) ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม zavegepant ที่ได้รับยาขนาด 10 มิลลิกรัม และ 20 มิลลิกรัมมี freedom pain มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 22.5 และ ร้อยละ 23.1 เปรียบเทียบกับร้อยละ 15.5; p -value = 0.0113 และ 0.0055 ตามลำดับ) และผู้ป่วยในกลุ่ม zavegepant ที่ได้รับยาขนาด 10 มิลลิกรัม และ 20 มิลลิกรัมมี MBS มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 41.9 และ ร้อยละ 42.5 เปรียบเทียบกับร้อยละ 33.7; p -value = 0.0155 และ 0.0094 ตามลำดับ) ในขณะที่การให้ zavegepant ในขนาด 5 มิลลิกรัม ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในด้าน freedom pain (ร้อยละ 19.6 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 15.5) และ MBS (ร้อยละ 39.0 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 33.7) ในด้านผลลัพธ์รองเรื่องอาการปวดกลับสู่สภาวะปกติภายใน 2 ชั่วโมง พบว่าการใช้ zavegepant ในขนาด 5, 10, 20 มิลลิกรัม ให้ผลไม่แตกต่างกับการใช้ยาหลอก (ร้อยละ 57.6, 60.6, 61.6 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 53.6)

ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า zavegepant ชนิดพ่นเข้าจมูก ขนาด 10 มิลลิกรัม สามารถรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนเฉียบพลันได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ด้านเภสัชจลนศาสตร์ พบว่ายาลูกกลืนดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว โดยระดับยาในเลือดจะสูงสุดหลังให้ยาประมาณ 30 นาทีหลังพ่นจมูก absolute bioavailability ประมาณร้อยละ 5 จากการทดลองใช้ zavegepant ชนิดพ่นจมูก วันละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 14 วัน ไม่พบการสะสมของยามีค่าปริมาตรการกระจายตัวเท่ากับ 1,774 ลิตร และจับกับโปรตีนในเลือดร้อยละ 90 ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกทางอุจจาระและทางเดินน้ำดี และส่วนน้อยขับออกทางไต

ยาถูกเปลี่ยนแปลงส่วนใหญ่โดย CYP3A4, CYP2D6 (ส่วนน้อย), OATP1B3 และ NTCP (sodium taurocholate co-transporting polypeptide) พบว่า metabolites ที่ได้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ หากมีการใช้ร่วมกับยาที่เป็น strong CYP3A4 inducer (เช่น carbamazepine, phenytoin, rifampicin) ระดับ zavegepant ในเลือดอาจลดลงและส่งผลให้ประสิทธิภาพยาลดลง จึงควรมีการติดตามผลการรักษาอย่างใกล้ชิด²⁰

ขนาดที่แนะนำในการรักษาคือพ่นจมูกข้างใดข้างหนึ่ง 1 ครั้ง (จะได้ขนาดยา 10 มิลลิกรัม) การใช้ร่วมกับยาพ่นจมูกอื่นอาจลดการดูดซึม zavegepant ดังนั้น ควรใช้ยาพ่นจมูกอื่นห่างจาก zavegepant อย่างน้อย 1 ชั่วโมง ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคตับที่มีอาการรุนแรง (Child-Pugh C) หรือผู้ป่วยไตบกพร่องที่มีค่า CrCl < 15 มิลลิตรต่อนาที²⁰

ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยในการใช้ zavegepant มากกว่า 8 ครั้งใน 30 วัน ส่วนรูปแบบยารับประทานยังอยู่ในระหว่างการศึกษาใน phase 2/3²¹⁻²³

ผลไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ การรับรสผิดปกติ (dysgeusia) หรือสูญเสียการรับรส (ageusia) คลื่นไส้ คัดจมูก และ อาเจียน²⁰⁻²³

ชนิด ขนาดยา ข้อควรระวัง และผลไม่พึงประสงค์ของยาที่ใช้รักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลันที่กล่าวมาข้างต้น แสดงใน **ตารางที่ 3**

CGRP function-blocking monoclonal antibodies (CGRP mAbs)¹³⁻¹⁶

ยาในกลุ่มนี้มีข้อบ่งใช้สำหรับป้องกันไมเกรน มีจุดเด่นที่สำคัญคือ มีความจำเพาะต่อ CGRP หรือ CGRP receptor สูง ทำให้ CGRP ออกฤทธิ์ไม่ได้ และมีผลไม่พึงประสงค์น้อย ยาเป็นชีววัตถุ (biological drugs) ที่ถูกทำลายฤทธิ์ในทางเดินอาหารจึงต้องบริหารยาโดยการฉีดเท่านั้น ไม่สามารถผ่าน blood brain barrier ได้เนื่องจากมีขนาดใหญ่ คาดว่าตำแหน่งของการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มนี้ จะอยู่บริเวณ trigeminal system โดยเฉพาะ dura vessel ซึ่งอยู่นอก blood brain barrier

จากข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม mAbs ที่ให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง พบว่า ระยะเวลาที่ทำให้ระดับยามีความเข้มข้นสูงสุดในกระแสเลือดนานประมาณ 1-8 วัน และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 20-45 วัน^{13,15} ทำให้ยาในกลุ่มนี้มีข้อบ่งใช้สำหรับการป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรน โดยมีข้อดีกว่ายาป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนในปัจจุบันคือ ไม่จำเป็นต้องบริหารยาบ่อยครั้ง สามารถบริหารยาด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังเพียงเดือนละ 1 ครั้ง หรือทุก 3 เดือน และเนื่องจากยาถูกกำจัดด้วยกระบวนการย่อยสลายโปรตีนเป็นกรดอะมิโน โดยอาศัย reticulo-endothelial cell ยาจะถูกย่อยกลายเป็นเปปไทด์ขนาดเล็กและกรดอะมิโนตามลำดับผ่านทาง catabolism pathway เช่นเดียวกับ IgG ที่อยู่ในร่างกาย จึงพบอันตรกิริยาระหว่างยาในกลุ่มนี้กับยาอื่นน้อยมากหรือไม่พบเลย ทำให้สามารถให้ยาในกลุ่ม CGRP mAbs เพิ่มเข้าไปได้เลยในกรณีที่ผู้ป่วยกำลังรับการรักษาด้วยยาป้องกันไมเกรนชนิดรับประทานอยู่แล้ว

เนื่องจากกรรมวิธีการผลิตที่ต่างกัน ทำให้ยามีโครงสร้างของ antibody ต่างกัน โดยส่วนโครงสร้างของ antibody อาจเป็น fully human mAbs (ส่วนที่เป็น variable domain เหมือนของคนมากกว่าร้อยละ 90) หรือ humanized mAbs (ส่วนที่เป็น variable domain เหมือนของคน > ร้อยละ 85 แต่ไม่ถึง ร้อยละ 90)

ปัจจุบันยาในกลุ่มนี้มี 4 ชนิด ได้แก่ erenumab, fremanezumab, galcanezumab และ eptinezumab

ตารางที่ 3 ชนิด ขนาดยา ข้อควรระวัง และผลไม่พึงประสงค์ของยาที่ใช้รักษาหรือป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน³⁻⁶

ชนิดของยา	ขนาดที่ใช้ต่อครั้ง	ขนาดยาสูงสุดต่อวัน	ข้อควรระวัง	ผลไม่พึงประสงค์
ยาแก้ปวดทั่วไป				
Acetaminophen (พาราเซตามอล)	1,000 มิลลิกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมง	- ไม่เกิน 4,000 มิลลิกรัม - ผู้ป่วยโรคตับ หรือขาดสารอาหาร ไม่ควรใช้ยาเกิน 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน	- หากใช้ติดต่อกันนาน ๆ อาจทำให้เกิดพิษต่อตับ - ระวังการได้รับยาเกินขนาด หากมีการใช้ยาสูตรผสมที่มียาอื่นเป็นส่วนประกอบอยู่แล้ว	ปวดท้อง คลื่นไส้ เบื่ออาหาร
ยากลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)				
Aspirin	97-1,000 มิลลิกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมง	ไม่เกิน 5,400 มิลลิกรัม	ไม่ควรใช้เพื่อรักษาอาการปวดแบบเรื้อรัง	ระคายเคืองทางเดินอาหาร
Ibuprofen	400 มิลลิกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมง	ไม่เกิน 2,400 มิลลิกรัม	ห้ามใช้ในผู้ที่มีการติดเชื้อหรือมีแผลในกระเพาะอาหาร กระเพาะอาหารทะลุ	ปวดท้อง ท้องอืด คลื่นไส้
Naproxen sodium	500-550 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ไม่เกิน 1,375 มิลลิกรัม	ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคไต หอบหืด ความดันโลหิตสูง ที่ยังคงควบคุมไม่ได้	อาเจียน ท้องผูก หรือท้องเสีย
Diclofenac	50 มิลลิกรัม วันละ 3-4 ครั้ง	ไม่เกิน 150 มิลลิกรัม	ระมัดระวังการใช้ในผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบและหลอดเลือด	เวียนศีรษะ หนาวมีด
อนุพันธ์ ergotamine				
Ergotamine/caffeine (1/100 มิลลิกรัม)	0.5-2 มิลลิกรัม รับประทานทันที เมื่อมีอาการ หาก 30 นาทียังไม่หายปวดสามารถรับประทานได้อีก 1 มิลลิกรัม	- ไม่เกิน 6 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ - ไม่เกิน 10 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์	- ห้ามใช้ในผู้ที่มีการติดเชื้อหรือมีแผลในกระเพาะอาหาร และหลอดเลือดแดงตีบตัน - ห้ามใช้ในผู้ที่มีความดันโลหิตสูงที่ยังควบคุมไม่ได้ - ควรใช้ห่างจากยาในกลุ่ม triptans อย่างน้อย 24 ชั่วโมง - หากจะใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม macrolides ยาต้านเชื้อรา และยาในกลุ่ม protease inhibitors ต้องหยุดยาตั้งกล่าวอย่างน้อย 72 ชั่วโมงก่อน จึงจะเริ่มใช้ ergotamine	คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง เวียนศีรษะ อ่อนเพลีย ชาตามแขนขา

ตารางที่ 3 ชนิด ขนาดยา ข้อควรระวัง และผลไม่พึงประสงค์ของยาที่ใช้รักษาหรือป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน³⁻⁶ (ต่อ)

ชนิดของยา	ขนาดที่ใช้ต่อครั้ง	ขนาดยาสูงสุดต่อวัน	ข้อควรระวัง	ผลไม่พึงประสงค์
ยากลุ่ม triptans				
Sumatriptan	50 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว หากรับประทานซ้ำต้องห่างจากครั้งแรก 2 ชั่วโมง	ไม่เกิน 200 มิลลิกรัม	- ห้ามใช้ในผู้ที่ที่มีประวัติโรคหลอดเลือดสมอง หลอดเลือดหัวใจ และหลอดเลือดปลายมือปลายเท้าตีบ - ห้ามใช้ในผู้ที่มีความดันโลหิตสูงที่ยังควบคุมไม่ได้ - หากจะใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม macrolides ยาฆ่าเชื้อรา และยาในกลุ่ม protease inhibitors ต้องรับประทานห่างกับ eletriptan อย่างน้อย 72 ชั่วโมง	เวียนศีรษะ ง่วงนอน ปวดกล้ามเนื้อ เหนื่อยล้า คลื่นไส้ อาเจียน
Eletriptan	20-40 มิลลิกรัม	ไม่เกิน 40-80 มิลลิกรัม		เวียนศีรษะ หน้าแดง ง่วงนอน แน่นหน้าอก ปวดท้อง คลื่นไส้ ปากแห้ง อ่อนเพลีย
ยาชนิดใหม่ที่ยังไม่มีในประเทศไทย				
ยากลุ่ม calcitonin gene-related peptide receptor antagonists				
Ubrogepant	ขนาดรักษา: 50-100 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว หากรับประทานซ้ำต้องห่างจากครั้งแรก 2 ชั่วโมง	ไม่เกิน 200 มิลลิกรัม	- ห้ามใช้ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย - ระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคตับและไตบกพร่องรุนแรง	คลื่นไส้ อ่อนเพลีย เวียนศีรษะ ง่วงนอนหรือนอนไม่หลับ ปากแห้ง
Rimegepant	ขนาดรักษา: 75 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว	ไม่เกิน 75 มิลลิกรัม	ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับบกพร่องรุนแรง	คลื่นไส้
Atogepant	ขนาดป้องกัน: 10, 30 หรือ 60 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง รับประทานการร่วมกับยาอื่น	ไม่เกิน 60 มิลลิกรัม โดยรับประทานการร่วมกับยาอื่น	ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคตับบกพร่องรุนแรงและผู้ป่วยไตที่มี CrCl<15 มิลลิลิตรต่อนาที	คลื่นไส้ ท้องผูก อ่อนล้า
ยากลุ่มกระตุ้นตัวรับซีโรโทนิน 5-HT_{1F} (selective serotonin_{1F} receptor agonist)				
Lasmiditan	50-100 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว ไม่ควรรับประทานยาซ้ำภายใน 24 ชั่วโมง	ไม่เกิน 100 มิลลิกรัม	- ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับบกพร่องรุนแรง - Child-Pugh C - ระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์กดประสาทส่วนกลาง	เวียนศีรษะ ง่วงนอน อ่อนเพลีย คลื่นไส้

โดย fremanezumab, galcanezumab และ eptinezumab (ตารางที่ 4) เป็น humanized mAbs ที่จำเพาะต่อ CGRP ออกฤทธิ์จับกับ CGRP ligand ในขณะที่ erenumab เป็น fully human mAbs ที่จำเพาะต่อ CGRP receptor การศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นว่ายาลเหล่านี้มีประสิทธิภาพดี โดยมีผลลดจำนวนวันที่เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนทั้งในแบบเป็นครั้งคราวและเรื้อรังเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก¹³⁻¹⁷ และจากการศึกษาในหนูทดลองพบว่า CGRP mAbs สามารถยับยั้ง neurogenic vasodilatation โดยไม่มีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจและระดับความดันโลหิตด้วย^{3,13,15,17}

ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยในการใช้ยา กลุ่ม CGRP mAbs ในสตรีตั้งครรภ์และมารดาให้นมบุตร ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา กลุ่มนี้ในสตรีตั้งครรภ์หรือมารดาให้นมบุตร และระมัดระวังการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงโรคหลอดเลือด เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง โรคหลอดเลือดส่วนปลาย และความดันโลหิตสูง^{3,15}

เนื่องจากยา กลุ่มนี้มีราคาสูง ดังนั้นในการเลือกใช้ยา

เพื่อให้ได้ประโยชน์คุ้มค่าและสมเหตุผลต้องพิจารณาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย โดยแนวทางการพิจารณาผู้ที่เหมาะสมในการรักษาด้วย CGRP mAbs แสดงในตารางที่ 5

สรุป

โรคปวดศีรษะไมเกรนเป็นโรคที่รบกวนความสามารถในการทำงานและทำให้คุณภาพชีวิตลดลง ปัจจุบันมียาหลายกลุ่มที่ใช้ในการรักษาและป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรน ซึ่งกลุ่มยาใหม่ที่กำลังพัฒนาขึ้นมาเพื่อรักษาและป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนได้อย่างมีประสิทธิภาพคือยา กลุ่ม CGRP receptor antagonist ยามีทั้งรูปแบบรับประทาน ฉีด และพ่นจมูก จึงถือเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา กลุ่มเดิมคือ ยา กลุ่ม triptans และ ergots ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ยา หรือทนต่อผลไม่พึงประสงค์ของยาไม่ได้ แต่เนื่องจากยังเป็นยาใหม่ ยังไม่มีข้อมูลในเรื่องความปลอดภัยในการใช้ระยะยาวมากนัก จึงมีความจำเป็นต้องศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา กลุ่มนี้ต่อไป

ตารางที่ 4 ข้อมูลยา กลุ่ม CGRP monoclonal antibodies ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย^{4,5,17} (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 17)

ชื่อสามัญ	Erenumab	Galcanezumab	Fremanezumab
ชื่อการค้า	Aimovig®	Pontevia®	Ajovy®
ข้อบ่งใช้	ป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนในผู้ใหญ่	ป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนในผู้ใหญ่ ป้องกันอาการปวดศีรษะคลัสเตอร์แบบเป็นครั้งคราว	ป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนในผู้ใหญ่
เป้าหมายการออกฤทธิ์	CGRP receptor	α -CGRP และ β -CGRP	α -CGRP และ β -CGRP
กลุ่มยาและกลไกการออกฤทธิ์	เป็น fully humanized monoclonal antibodies ออกฤทธิ์โดย antagonize ที่ CGRP receptor	เป็น humanized monoclonal antibodies ออกฤทธิ์โดยจับกับ CGRP ligand	เป็น humanized monoclonal antibodies ออกฤทธิ์โดยจับกับ CGRP ligand
Tmax	6 วัน	5 วัน	5 วัน
Half life	28 วัน	27 วัน	32 วัน
การเปลี่ยนแปลงสภาพ	proteolytic pathway ที่ตับ	proteolytic pathway ที่ตับ	proteolytic pathway ที่ตับ

ตารางที่ 4 ข้อมูลยาในกลุ่ม CGRP monoclonal antibodies ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย (ต่อ)

ชื่อสามัญ	Erenumab	Galcanezumab	Fremanezumab
การบริหารยา	subcutaneous	subcutaneous	subcutaneous
รูปแบบเภสัชภัณฑ์	เข็มฉีดยาพร้อมฉีดยา (pre-filled syringe) หรือ เข็มฉีดยาอัตโนมัติ หรือแบบปากกาพร้อมฉีดยา (pre-filled autoinjector) ในขนาด 70 และ 140 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร	ปากกาพร้อมฉีดยาสำหรับใช้ครั้งเดียว ขนาด 120 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร	ปากกาพร้อมฉีดยาสำหรับใช้ครั้งเดียว ขนาด 225 มิลลิกรัม/1.5 มิลลิลิตร
ขนาดยาที่ใช้	70 มิลลิกรัม บางรายอาจต้องให้ 140 มิลลิกรัม เดือนละ 1 ครั้ง	เริ่มด้วย 240 มิลลิกรัม จากนั้นให้ขนาด 120 มิลลิกรัม เดือนละ 1 ครั้ง	225 มิลลิกรัม เดือนละ 1 ครั้ง หรือ 675 มิลลิกรัม (ฉีดยา 225 มิลลิกรัมต่อเนื่องกัน 3 ครั้ง ทุก 3 เดือน)
การปรับขนาดยาในโรคตับ ไต	ไม่ต้องปรับขนาดยา	ไม่ต้องปรับขนาดยา	ไม่ต้องปรับขนาดยา
Adverse effects	ติดเชื้อทางเดินหายใจ มีการอักเสบของเยื่อโพรงจมูก ปวดข้อ ปวดหลัง อ่อนเพลีย มีอาการคล้ายเป็นหวัด ปฏิกิริยาตรงตำแหน่งที่ฉีดยา (ปวดบวม แดง) ช่องจมูกอักเสบ ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน ท้องผูก	ปฏิกิริยาตรงตำแหน่งที่ฉีดยา (ปวดบวม แดง) ช่องจมูกอักเสบ ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน	ติดเชื้อทางเดินหายใจ ปวดหลัง ผื่นลมพิษ ปฏิกิริยาตรงตำแหน่งที่ฉีดยา (ปวดบวม แดง)

ตารางที่ 5 แนวทางการพิจารณาผู้ที่เหมาะสมในการรักษาด้วย CGRP monoclonal antibodies³

1. ผู้ที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนมากกว่า หรือเท่ากับ 8-14 วันต่อเดือน หรือผู้ที่ปวดศีรษะไมเกรนเรื้อรัง
2. ได้รับยาป้องกันปวดศีรษะไมเกรนมาแล้วอย่างน้อย 2 ชนิด เป็นเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์ แต่ไม่สามารถควบคุมอาการปวดศีรษะได้ หรือมีข้อห้ามในการใช้ยาป้องกันอื่น ๆ
3. ในผู้ที่ได้รับยาป้องกันชนิดรับประทานอยู่ แต่ตอบสนองต่อการรักษาบางส่วน ให้เริ่มการรักษาด้วย CGRP monoclonal antibodies แล้วประเมินว่าสามารถหยุดยารับประทานชนิดป้องกันได้หรือไม่
4. ในผู้ที่เป็นไมเกรนชนิดเรื้อรังและได้รับการรักษาด้วย onabotulinum toxin A แต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา แนะนำให้หยุด onabotulinum toxin A ก่อนเริ่มการรักษาด้วย CGRP monoclonal antibodies
5. ในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด แนะนำให้หยุดยาแก้ปวดก่อนหรือระหว่างการรักษาด้วย CGRP monoclonal antibodies
6. แนะนำให้รักษาต่อเนื่องเป็นเวลา 6-12 เดือน แล้วพิจารณาหยุดการรักษา และให้ประเมินความถี่และความรุนแรงของไมเกรน
7. ในผู้ที่มีจำนวนวันที่ปวดศีรษะต่อเดือนลดน้อยกว่าร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน ถือว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษา ให้พิจารณาหยุดการรักษาด้วย CGRP monoclonal antibodies
8. ไม่แนะนำให้ใช้ในสตรีตั้งครรภ์หรือมารดาให้นมบุตร ผู้ที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมอง ผู้ที่มีโรคหลอดเลือดส่วนปลาย ผู้ที่มีภาวะติดเชื้อหรือใช้สารเสพติด และผู้ที่มีโรคทางจิตเวชรุนแรง

เอกสารอ้างอิง

- Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*. 2018;19(1):17. doi: 10.1186/s10194-018-0846-2.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd ed. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
- ชมรมศึกษาโรคปวดศีรษะภายใต้สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยและการรักษาปวดศีรษะไมเกรน. 1st ed. กรุงเทพมหานคร: สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย; 2565.
- Schwedt TJ, Garza I. Acute treatment of migraines in adults [internet]. n.p.: UpToDate, Inc.; 2023 [cited 2023 May 30]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults/print>
- Ong JY, De Felice M. Migraine treatment: current acute medications and their potential mechanism of action. *Neurotherapeutics*. 2018;15(2):274-90. doi: 10.1007/s13311-017-0592-1.
- Jacobs B, Dussor G. Neurovascular contributions to migraine: moving beyond vasodilation. *Neuroscience*. 2016;338:130-44. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.012.
- Holland PR, Goadsby PJ. Targeted CGRP small molecule antagonist for acute migraine therapy. *Neurotherapeutics*. 2018; 15(2):304-12. doi: 10.1007/s13311-018-0617-4.
- Edvinsson L. The trigeminovascular pathway: role of CGRP and CGRP receptors in migraine. *Headache*. 2017;57(Suppl 2):47-55. doi: 10.1111/head.13081.
- Pringsheim T, Becker W. Triptans for symptomatic treatment of migraine headache. *BMJ*. 2014;348:g2285. doi: 10.1136/bmj.g2285.
- Yuan H, Lauritsen CG, Kaiser EA, Silberstein SD. CGRP monoclonal antibodies for migraine: rationale and progress. *BioDrugs*. 2017;31(6):487-501. doi: 10.1007/s40259-017-0250-5.
- Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(2):193-9. doi: 10.1111/bcp.12618.
- Giamberardino MA, Affaitati G, Costantini R, Cipollone F, Martelletti P. Calcitonin gene-related peptide receptor as a novel target for the management of people with episodic migraine: current evidence and safety profile of erenumab. *J Pain Res*. 2017;10:2751-60. doi: 10.2147/JPR.S128143.
- Henson B, Hollingsworth H, Nevois E, Herndon C. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonists and their use in migraines. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2020;34(1):22-31. doi: 10.1080/15360288.2019.1636028.
- Mohanty D, Lippmann S. CGRP inhibitors for migraine. *Innov Clin Neurosci*. 2020;17(4-6):39-40. PMID: 32802591.
- Scuteri D, Adornetto A, Rombolà L, Naturale MD, Morrone LA, Bagetta G, et al. New trends in migraine pharmacology: targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP) with monoclonal antibodies. *Front Pharmacol*. 2019;10:363. doi: 10.3389/fphar.2019.00363.
- Yuan H, Spare NM, Silberstein SD. Targeting CGRP for the prevention of migraine and cluster headache: a narrative review. *Headache*. 2019;59(Suppl 2):20-32. doi: 10.1111/head.13583.
- ปจวริย์ ศรีอุทธา. ยาปัจจุบันและยาใหม่ที่ใช้ป้องกันไมเกรน [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม; 2564 [สืบค้นเมื่อ 4 มิ.ย. 2566]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=1044
- Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brian SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014;94(4):1099-142. doi: 10.1152/physrev.00034.2013.
- Allergan Pharmaceuticals International Limited, an AbbVie company. Qulipta (atogepant) tablets, for oral use. n.p.: U.S. Food and Drug Administration; 2021 [cited 2023 Dec 1]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215206Orig1s000lbl.pdf

20. Pfizer Labs division of Pfizer Inc. ZAVZPRET™ (zavegepant) nasal spray: n.p.: U.S. Food and Drug Administration; 2023. [cited 2023 May 31]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216386s000lbl.pdf
21. Dhillon S. Zavegepant: first approval. *Drugs*. 2023; 83(9):825-31. doi: 10.1007/s40265-023-01885-6.
22. Lipton RB, Croop R, Stock DA, Madonna J, Forshaw M, Lovegren M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of zavegepant 10 mg nasal spray for the acute treatment of migraine in the USA: a phase 3, double blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Lancet Neurol*. 2023;22(3):209-17. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00517-8.
23. Croop R, Madonna J, Stock DA, Thiry A, Forshaw M, Murphy A, et al. Zavegepant nasal spray for the acute treatment of migraine: a phase 2/3 double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Headache*. 2022;62(9):1153-63. doi: 10.1111/head.14389.