

บทความพิเศษ

Erenumab สำหรับการป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรน

รุ่งรัตน์ ปิยนันท์จรัสศรี และ จันทพร ก้องวัชรพงศ์

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

ในปี พ.ศ. 2558 มีข้อมูลโครงการวิจัย The Prevalence and Burden of Migraine and Severe Headache in the United States: Updated Statistics From Government Health Surveillance Studies พบว่าในปี พ.ศ. 2552-2553 โรคปวดศีรษะไมเกรน จัดเป็นโรคปวดศีรษะที่พบได้บ่อยเป็นอันดับที่ 4 ที่ทำให้ผู้ป่วยต้องมาพบแพทย์ที่ห้องฉุกเฉิน ซึ่งพบได้ในทุกช่วงอายุในประเทศสหรัฐอเมริกา และจากการสำรวจในปี พ.ศ. 2555 National Health Interview Survey (NHIS) พบว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป คิดเป็นร้อยละ 14.2 ของประชากรอเมริกันทั้งหมด และพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (ร้อยละ 19.1 และร้อยละ 9 ตามลำดับ)^{1,2} โดยพบโรคปวดศีรษะไมเกรนได้ทั้งแบบชนิดปวดชั่วคราวหรือแบบเรื้อรัง (episodic or chronic migraine) สำหรับสาเหตุของโรคปวดศีรษะไมเกรนนี้นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตามปัจจุบันมีแนวคิดที่ใช้อธิบายสาเหตุของอาการปวดศีรษะไมเกรน 2 แนวคิด คือ vascular theory ที่เชื่อว่าสาเหตุจากภาวะหลอดเลือดขยายตัวจึงทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ และ inflammation hypothesis ซึ่งเชื่อว่าอาการปวดเกิดจากสารก่อการอักเสบบางชนิด เช่น calcitonin gene related peptide (CGRP) และ substance P (SP) โดยมีสาเหตุจากทางกรรมพันธุ์หรือปัจจัยกระตุ้นจากสิ่งแวดล้อมภายนอก เช่น ความเครียด การเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ การมีประจำเดือน เป็นต้น³

ปัจจุบันยารักษาโรคปวดศีรษะไมเกรน สามารถแบ่งตามวัตถุประสงค์ในการรักษาเป็น 3 กลุ่ม³ ได้แก่

กลุ่มยาที่ใช้สำหรับการรักษาในระยะอาการปวดศีรษะไมเกรนเฉียบพลัน (abortive treatment) ได้แก่ ยาพาราเซตามอล กลุ่มยาแก้อักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) และยาหดหลอดเลือดกลุ่ม triptans

กลุ่มยาที่ใช้สำหรับการรักษาเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (prophylactic treatment) ได้แก่ ยากันชักบางชนิด เช่น ยา valproic acid และ topiramate ยาในกลุ่ม beta-blockers เช่น ยา metoprolol และ propranolol เป็นต้น

กลุ่มยาที่ใช้เสริมการรักษา ในกรณีนี้ที่ผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องใช้ เช่น ยาในกลุ่ม opioids, D₂ antagonist, ยาแก้คลื่นไส้อาเจียน และ “ยาในกลุ่มสเตียรอยด์” เป็นต้น

ปัจจุบันยาที่ใช้สำหรับป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคปวดศีรษะไมเกรนยังมีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของยาในปัจจุบันต้องใช้ระยะเวลานาน ผู้ป่วยจำเป็นต้องรับประทานยาอย่างต่อเนื่องหลายเดือน ยาจึงจะมีประสิทธิภาพดังกล่าว นอกจากนี้ ยาบางชนิด เช่น กลุ่มยากันชัก อาจมีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบบ่อย ได้แก่ มึนงง ง่วง ซึม น้ำหนักเพิ่ม เป็นต้น⁴ ซึ่งข้อจำกัดเหล่านี้นำมาสู่ปัญหาสำคัญเรื่องของการร่วมมือในการใช้ยาได้ นอกจากนี้ยังมีข้อควรระวังอื่นๆ ได้แก่ การเกิดภาวะ medication overuse headache (MOH) หรือยา domperidone อาจทำให้เกิด QTc interval prolongation และยา metoclopramide อาจทำให้เกิด extrapyramidal symptom (EPS) เป็นต้น อีกทั้งยาส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP450 และบางส่วนถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ monoamine oxidase (MAO) จึงต้องระมัดระวังปฏิกิริยาระหว่างยาและการปรับขนาดยาในขนาดสูง เป็นต้น³

จึงมีการศึกษาหาอีกที่มีประสิทธิภาพในการรักษาหรือป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรน ซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอทางเลือกใหม่สำหรับผู้ป่วยปวดศีรษะไมเกรน ดังนั้นบทความนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลยา erenumab ซึ่งเป็นยาใหม่สำหรับป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคปวดศีรษะไมเกรน ซึ่งเป็นยาชีววัตถุ monoclonal antibody โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาได้รับรองยา erenumab สำหรับใช้ป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรนในเดือนพฤษภาคม ปี พ.ศ. 2561 โดยยามีประสิทธิภาพในการลดความถี่ของการปวดศีรษะไมเกรน และลดการใช้ยารักษาอาการไมเกรนเฉียบพลันได้²

ข้อมูลทั่วไป^{2,5-6}

ชื่อสามัญ Erenumab

ชื่อพ้อง AMG-334

สูตรโมเลกุล $C_{6472}H_{9964}N_{1728}O_{2018}S_{50}$

น้ำหนักโมเลกุล 150 kDa

รูปแบบยา^{2,5-8}

เป็นรูปแบบยาปราศจากเชื้อ ไม่มีสี หรือสีเหลืองอ่อน บรรจุในหลอดยาฉีดพร้อมใช้สำหรับให้ครั้งเดียว (single-dose prefilled syringe และ single-dose prefilled autoinjector) ความแรง 70 มิลลิกรัม ต่อ มิลลิลิตร สำหรับฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนัง มี 2 รูปแบบ คือ prefilled syringe และ prefilled autoinjector ยาต้องเก็บรักษาในตู้เย็น 2-8 °C (36-46 °F) ในกล่องบรรจุยาฉีดยาเดิมของบริษัท ควรเก็บให้พ้นแสง และไม่ควรถ่ายกล่องยา และก่อนฉีดให้นำออกมาไว้ที่อุณหภูมิห้องอย่างน้อย 30 นาที

ส่วนประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์^{5,8} ตัวยาไม่สำคัญในยา erenumab ประกอบด้วย sucrose, polysorbate 80, sodium hydroxide (สำหรับปรับค่า pH), glacial acetic acid และ water for injections

เภสัชพลศาสตร์^{2,5,9}

Erenumab จัดเป็นยาชีววัตถุในกลุ่ม human monoclonal antibody ยับยั้งแบบจำเพาะเจาะจงต่อการทำงานของตัวรับ calcitonin gene-related peptide (CGRP receptor)^{2,5} โดย CGRP จัดเป็นสารสื่อประสาทชนิดโพลีเปปไทด์ (neuropeptide) ซึ่งมีบทบาทในการนำสัญญาณประสาทระหว่างเซลล์ประสาท โดยถูกสร้างขึ้นจากเซลล์ประสาททั้งส่วนกลางและส่วนปลาย เมื่อมีการหลั่งสาร CGRP ออกมาจากเซลล์ประสาทที่ถูกกระตุ้น สาร CGRP ออกฤทธิ์โดยการจับกับ CGRP receptor ที่อยู่บริเวณเนื้อเยื่อระบบประสาทและหลอดเลือดที่มาเลี้ยงระบบประสาทเป็นส่วนใหญ่ นอกจากนี้ยังพบ CGRP receptor แสดงออกในเซลล์ระบบภูมิคุ้มกัน เช่น mast cell เป็นต้น⁹

CGRP และ CGRP receptor พบมากบริเวณ trigemino-vascular system โดยการจับกันระหว่าง CGRP และ CGRP receptor จะทำให้เกิดฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแดง โดย CGRP ซึ่งถูกหลั่งจากเซลล์ประสาท trigeminal จะจับกับตัวรับบนกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดงแล้วทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ และนำส่งสัญญาณรับรู้ความเจ็บปวด โดย CGRP ถูกหลั่งจากปลายประสาท trigeminal จะจับกับตัวรับบนเซลล์ประสาทรับรู้ความเจ็บปวดใน spinal trigeminal nucleus บริเวณก้านสมอง ซึ่งจะนำส่งสัญญาณรับรู้ความเจ็บปวดต่อไปยัง thalamus และสมอง

ส่วน somatosensory cortex ตามลำดับ สุดท้ายทำให้เกิดการหลั่งสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับความเจ็บปวด เช่น substance P และกระตุ้นให้เกิดการอักเสบของเซลล์ประสาท (neurogenic inflammation) เนื่องจากผลจากการขยายตัวของหลอดเลือดร่วมกับการเพิ่มการหลั่ง substance P นอกจากนี้ CGRP ที่หลั่งจากเซลล์ประสาท trigeminal ยังมีกระตุ้นการทำงานของ mast cell และ satellite glial cell ให้หลั่งสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบอีกด้วย ส่งผลให้เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนกำเริบ⁹

เภสัชจลนศาสตร์^{2,5-8}

การดูดซึมของยา ยา erenumab มีค่าชีวประสิทธิผล (bio-availability) ประมาณร้อยละ 82 และมีระดับยาสูงสุดในเลือดภายหลังจากการฉีดยาประมาณ 6 วัน และมีระดับยาในเลือดคงที่ (steady state) ภายใน 3 เดือน ภายหลังจากได้รับยาขนาด 70 มิลลิกรัม หรือ 140 มิลลิกรัม เข้าใต้ผิวหนัง เดือนละ 1 ครั้ง นอกจากนี้ ยา มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ที่ระดับยาในเลือดคงที่ประมาณ 28 วัน

การกระจายของยา ค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจายตัวของยาเมื่อระดับยาในเลือดคงที่ (Vd) ประมาณ 3.86 ± 0.77 ลิตร ภายหลังจากได้รับยาขนาด 140 มิลลิกรัม จำนวน 1 ครั้ง และไม่มีข้อมูลการจับกับโปรตีนในร่างกาย

การเปลี่ยนแปลงของยา เนื่องจากยาอยู่ในรูปแบบของ human monoclonal antibody ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง โดยเอนไซม์ CYP450 จึงทำให้ยาก่อให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและมีความเป็นพิษต่อดังได้น้อย และยา erenumab จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็นสายเปปไทด์และกรดอะมิโน โดยผ่านกระบวนการในขั้นตอนการกำจัดยาต่อไป

การกำจัดของยา ยา erenumab มีกระบวนการกำจัดยา 2 รูปแบบ ได้แก่

1. กรณีระดับยาในเลือดต่ำ ยาส่วนใหญ่ถูกกำจัดโดยผ่านกระบวนการการจับกับ CGRP receptor ซึ่งเป็นกระบวนการที่มีจุดอิ่มตัว (saturable binding to target receptor)
2. กรณีระดับยาในเลือดสูง ยาส่วนใหญ่จะถูกกำจัดโดยผ่านกระบวนการ non-specific, non-saturable proteolytic pathway ได้แก่
 - a. กระบวนการกำจัดแบบไม่เจาะจงอย่างช้า (slow non-specific elimination pathway) ผ่านระบบ hepatic reticuloendothelial และ

b. กระบวนการกำจัดแบบอิ่มตัวอย่างรวดเร็ว (rapid saturable elimination pathway) โดยการทำลายหรือเกิดกระบวนการ internalization ของ erenumab-receptor complex ภายในเซลล์

โดยการกำจัดยาที่มีรูปแบบ linear ไม่ขึ้นกับระดับยาในเลือด จะมีอัตราการกำจัดประมาณ 0.21 ลิตรต่อวัน และการกำจัดยาแบบ non-linear จะขึ้นกับจำนวนของ CGRP receptor และปริมาณยาที่จับกับตัวรับ จะมีอัตราการกำจัดประมาณ 1.84 ลิตร ต่อวัน

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ไม่มีข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องระดับไม่รุนแรง ปานกลาง และระดับรุนแรง (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²)

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง แต่เนื่องจากยานี้ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP450 จึงอาจไม่จำเป็นในการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

หญิงตั้งครรภ์ และหญิงให้นมบุตร

ไม่มีข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ ของยา erenumab ในหญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา erenumab ในหญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร

ข้อบ่งใช้^{2,5,7,8}

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ได้รับรองยา erenumab เพื่อป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรนที่มีการปวดศีรษะไมเกรนอย่างน้อย 4 วันต่อเดือน เฉพาะผู้ใหญ่อายุ 18 ปีขึ้นไปเท่านั้น โดยยามีประสิทธิภาพในการลดความถี่ของการปวดศีรษะไมเกรน และลดการใช้ยาบรรเทาอาการไมเกรนเฉียบพลันได้

ขนาดให้ยาและวิธีการให้ยา^{2,5,7,8}

ขนาดที่แนะนำคือ 70 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนัง เดือนละ 1 ครั้ง ผู้ป่วยบางรายอาจต้องให้ยาขนาด 140 มิลลิกรัม ผู้ป่วยสามารถเรียนการฉีดเองได้จากผู้ชำนาญที่ผ่านการอบรมมาแล้ว ด้วยเทคนิคปลอดเชื้อ (aseptic technique) โดยก่อนฉีดยา ควรนำหลอดยาออกมาไว้ที่อุณหภูมิห้องก่อน อย่างน้อย 30 นาที ไม่ให้อุ่นโดยใช้ความร้อน เช่น น้ำร้อนหรือเครื่องไมโครเวฟ และควรป้องกันไม่ให้หลอดยาโดนแสงแดดโดยตรง ไม่ควรเขย่าหลอดยา ไม่ควรใช้ยากรณีที่มีของยาเปลี่ยน หรือมีสิ่งแปลกปลอม ตำแหน่งสำหรับฉีดยา ได้แก่ บริเวณต้นแขน ท้อง และต้นขา โดยรูปแบบ

autoinjector ควรทำมุม 90 องศา และสำหรับรูปแบบ prefilled syringe ทำมุม 45-90 องศา ขณะฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง ไม่ควรฉีดบริเวณที่ซ้ำ มีรอยแดง หรือผิวหนังแข็ง และกรณีลืมฉีดยา ควรฉีดยาให้เร็วที่สุดเมื่อนึกได้และสำหรับการฉีดครั้งถัดไปให้ฉีดในอีก 1 เดือนข้างหน้า โดยนับจากวันสุดท้ายที่ฉีดยาเข็มใหม่

การศึกษาทางคลินิก^{5,10,11,12}

การศึกษาทางคลินิกที่แสดงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา erenumab ในการป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรนทั้งชนิดปวดชั่วคราวหรือแบบเรื้อรัง (episodic or chronic migraine) เป็นรูปแบบการศึกษาแบบสุ่มแบบปกปิดเปรียบเทียบกับยาหลอก ทั้งสิ้นจำนวน 3 การศึกษา โดยมี 2 การศึกษา (การศึกษาที่ 1 และการศึกษาที่ 2) ทำในผู้ป่วยที่เป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดปวดชั่วคราว หรือ episodic migraine (จำนวนวันปวดศีรษะไมเกรน 4-14 วันต่อเดือน) จำนวนวันปวดศีรษะไมเกรนเฉลี่ยในการศึกษาประมาณ 8 ครั้งต่อเดือน และการศึกษาที่ 3 ทำในผู้ป่วยที่เป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดเรื้อรัง หรือ chronic migraine (จำนวนวันปวดศีรษะไมเกรนตั้งแต่ 15 วันต่อเดือนขึ้นไป) จำนวนวันปวดศีรษะไมเกรนเฉลี่ยในการศึกษาประมาณ 18 ครั้งต่อเดือน ผู้ป่วยทั้งหมดสามารถใช้ยาเพื่อบรรเทาอาการปวดศีรษะเฉียบพลันได้ โดยเป็นยาในกลุ่ม triptans ยา ergotamine หรือยาในกลุ่ม NSAIDs และให้ยา erenumab โดยฉีดยาแบบใต้ผิวหนัง ขนาด 70 มิลลิกรัม หรือ 140 มิลลิกรัม เดือนละ 1 ครั้ง ซึ่งมีการละเอียดดังต่อไปนี้⁵

การศึกษา 1^{5,10} เป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดปวดชั่วคราว หรือ episodic migraine จำนวน 955 คน ซึ่งแบ่งเป็น 3 กลุ่ม โดยสุ่มให้ผู้ป่วยได้รับยา erenumab 70 มิลลิกรัม (จำนวน 317 คน) ยา erenumab 140 มิลลิกรัม (จำนวน 319 คน) หรือยาหลอก (จำนวน 319 คน) ระยะการติดตามการรักษา 6 เดือน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา erenumab 70 มิลลิกรัม และ 140 มิลลิกรัม มีค่าเฉลี่ยวันที่เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนลดลง 3.2 วัน และ 3.7 วัน ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยเดิมของผู้ป่วย และความแตกต่างของค่าเฉลี่ยวันที่เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนลดลงจากค่าเฉลี่ยเดิมของผู้ป่วย เท่ากับ 1.4 วัน และ 1.9 วัน ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (p < 0.001) นอกจากนี้พบว่าจำนวนของผู้ป่วยที่มีจำนวนวันปวดศีรษะไมเกรนต่อเดือนลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 ในกลุ่มที่ได้รับยา erenumab 70 มิลลิกรัม และ

140 มิลลิกรัม มีอัตราที่สูงกว่ายาหลอกเป็น 2.1 และ 2.8 เท่าตามลำดับ ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) อีกทั้งการศึกษานี้ยังแสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา erenumab มีจำนวนวันที่ใช้ยารักษาอาการแบบเฉียบพลันลดลง 1-2 วัน เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยเดิมของผู้ป่วย

การศึกษา 2^{5,11} เป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดปวดชั่วคราว หรือ episodic migraine จำนวน 577 คน ซึ่งแบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยสุ่มให้ผู้ป่วยได้รับยา erenumab 70 มิลลิกรัม (จำนวน 286 คน) หรือยาหลอก (จำนวน 291 คน) ระยะเวลาติดตามการรักษา 3 เดือน ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา erenumab 70 มิลลิกรัม มีค่าเฉลี่ยวันที่เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนลดลง 2.9 วัน จากค่าเฉลี่ยเดิมของผู้ป่วย และความแตกต่างของค่าเฉลี่ยวันที่เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนลดลงจากค่าเฉลี่ยเดิมของผู้ป่วย ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา erenumab กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก เท่ากับ 1 วันต่อเดือน ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) อย่างไรก็ตามสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา erenumab 70 มิลลิกรัม เมื่อประเมินด้วย migraine physical function impact diary (MPFID) score พบว่าไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก การศึกษานี้ยังแสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา erenumab มีจำนวนวันที่ใช้ยารักษาอาการแบบเฉียบพลันลดลง 1 วัน เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยเดิมของผู้ป่วย

การศึกษา 3^{5,12} เป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดเรื้อรัง หรือ chronic migraine จำนวน 667 คน ซึ่งแบ่งเป็น 3 กลุ่ม โดยสุ่มให้ผู้ป่วยได้รับยา erenumab 70 มิลลิกรัม (จำนวน 191 คน) และขนาด 140 มิลลิกรัม (จำนวน 190 คน) หรือยาหลอก (จำนวน 286 คน) ระยะเวลาติดตามการรักษา 3 เดือน ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา erenumab 70 มิลลิกรัม และ 140 มิลลิกรัม มีค่าเฉลี่ยวันที่เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนลดลง 6.6 วัน ทั้ง 2 ขนาด จากค่าเฉลี่ยเดิมของผู้ป่วย และความแตกต่างของค่าเฉลี่ยวันที่เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนลดลงจากค่าเฉลี่ยเดิมของผู้ป่วย ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา erenumab กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก เท่ากับ 2.5 วันทั้ง 2 ขนาด ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.0001$) นอกจากนี้พบว่า จำนวนของผู้ป่วยที่มีจำนวนวันปวดศีรษะไมเกรนต่อเดือนลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 ในกลุ่มที่ได้รับยา erenumab 70 มิลลิกรัม และ 140 มิลลิกรัม มีอัตราที่สูงกว่ายาหลอกเป็น 2.2 และ 2.3 เท่าตามลำดับ ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.0001$) การศึกษา

นี้แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา erenumab มีจำนวนวันที่ใช้ยารักษาอาการแบบเฉียบพลันลดลง 3-4 วัน เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยเดิมของผู้ป่วย

การประเมินผล primary efficacy endpoint โดยดูจำนวนวันที่เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนต่อเดือน (monthly migraine days) ที่ลดลงจากเดิมก่อนการรักษาในเดือนที่สิ้นสุดการรักษา ยกเว้น การศึกษาที่ 1 ที่ประเมินโดยดูค่าเฉลี่ยของเดือนที่ 4-6 ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา erenumab 70 มิลลิกรัมและ 140 มิลลิกรัม มีจำนวนวันที่ปวดศีรษะไมเกรนต่อเดือนลดลงจากเดิมได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อาการไม่พึงประสงค์^{2,5,7,8}

จากการศึกษาทางคลินิกทั้ง 3 การศึกษา มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 2,184 ราย พบผู้ป่วยร้อยละ 1.3 ที่จำเป็นต้องหยุดรับการรักษา เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยมีอาการปวดเวลาฉีดยา รอยแดง และอาการคัน⁵ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ อาการปวดเวลาฉีดยา หรือบริเวณที่ฉีดยามีรอยแดง (erythema) พบได้ร้อยละ 4.5-5.6 อาการคัน พบได้ร้อยละ 5-6 และอาการท้องผูก พบได้ร้อยละ 1-3 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อย ได้แก่ อาการตะคริว พบได้ร้อยละ 0.7-2

ปฏิกริยาระหว่างยา^{5,8}

เอนไซม์ CYP450⁵ ยา erenumab ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพ โดย CYP450 enzymes ดังนั้น ยาอื่นที่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP450 จะไม่มีผลต่อระดับยา erenumab จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา erenumab ในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP450

Oral Contraceptives^{5,8} จากการศึกษานี้อาสาสมัครเพศหญิงสุขภาพดีที่ได้รับยาคุมกำเนิดที่มีส่วนประกอบ ethinyl estradiol และ norgestimate ร่วมกับยา erenumab ในขนาด 140 mg เดือนละ 1 ครั้ง พบว่าไม่ได้ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา erenumab

Sumatriptan^{5,8} จากการศึกษานี้อาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยา sumatriptan ร่วมกับรับยา erenumab พบว่า ยา erenumab ไม่ได้ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ ของยา sumatriptan

ข้อควรระวังในการใช้ยา^{2,5} ส่วนประกอบของฝักรอบเข็มฉีดยา มีส่วนประกอบยางธรรมชาติ อาจทำให้เกิดอาการแพ้ในผู้ป่วยที่แพ้ยางได้

สรุป

ยา erenumab เป็นยาในกลุ่ม human monoclonal antibody สำหรับการป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนกำเริบ โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของตัวรับ calcitonin gene-related peptide (CGRP receptor) ซึ่งเป็นเป้าหมายใหม่ของการรักษาและป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรน ซึ่ง CGRP เป็นสารสื่อประสาทสำคัญที่ถูกสร้างขึ้นจากเซลล์ประสาททั้งส่วนกลางและส่วนปลาย ออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดเกิดการขยายตัวและเกิดการส่งกระแสประสาทที่ทำให้เกิดการกระตุ้นการอักเสบของเซลล์ประสาท ส่งผลให้เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนกำเริบ จากการศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นว่า ยา erenumab จัดเป็นยาทางเลือกกลุ่มใหม่ สำหรับการป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนกำเริบทั้งชนิดปวดชั่วคราวหรือแบบเรื้อรัง มีประสิทธิภาพในการลดความถี่ของการปวดศีรษะไมเกรน และลดการใช้ยารักษาอาการไมเกรนเฉียบพลันได้ อีกทั้งข้อดีของยาในกลุ่มนี้คือ ยามีค่าครึ่งชีวิตที่ยาว ทำให้บริหารเพียงเดือนละ 1 ครั้ง เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ลดการใช้ยารักษาอาการไมเกรนเฉียบพลันได้ ยาไม่ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ CYP450 ทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้น้อย และพบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาน้อย ทำให้ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี

เอกสารอ้างอิง

- Burch RC, Loder S, Loder E, Smitherman TA. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache*. 2015;55(1):21-34.
- Mospan C, Mospan G, Byland E, Whitaker WB, Xiong L, Dunlap J, et al. Drug updates and approvals: 2018 in review. *Nurse Pract*. 2018;43(12):23-32.
- Woottiwong B. Migraine headaches [Internet]. Nonthaburi: Center for Continuing Pharmaceutical Education. The Pharmacy Council of Thailand; 2017 [cited 2019 Jan 4]. Available from: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=306
- Jaiklom C, Ausavutlugkul T, Bunyapat N, Prasat Neurological Institute. Effect of pharmaceutical care in epileptic patients at Prasat Neurological Institute. *J Dept Med Service*. 2016;41(1):110-9.
- Amgen Inc. AIMOVIG™ (erenumab-aooe) injection [Internet]. Thousand Oaks, CA: One Amgen Center Drive; 2018 [cited 2019 Jan 4]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2018/761077s000lbl.pdf
- DrugBank. Erenumab [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 4]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14039>
- Micromedex. Erenumab-aooe [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 15]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com>
- Ema.europa.eu [Internet]. Amsterdam: Aimovig; c1995-2019 [updated 2019 May 6; cited 2019 Jan 15]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_en.pdf
- Raddant AC, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Rev Mol Med*. 2011;13:e36.
- Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2123-32.
- Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1026-37.
- Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Dolezil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):425-34.

