

การใช้ยาอีลิทริปแทนในการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนชนิดเฉียบพลัน

สุรีณี จิรเกียรียงไกร¹, วีรวิทย์ โตใหญ่²

¹งานบริการผู้ป่วยนอก ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

²งานพัฒนาและบริหารข้อมูล ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้รับผิดชอบบทความ : สุรีณี จิรเกียรียงไกร งานบริการผู้ป่วยนอก ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช บางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร E-mail: surinee.jir@mahidol.edu

บทคัดย่อ

โรคปวดศีรษะไมเกรน (migraine) เป็นกลุ่มโรคทางระบบประสาทที่ทำให้เกิดความสูญเสียอันเนื่องมาจากภาวะทุพพลภาพมากเป็นอันดับที่ 2 รองมาจากโรคหลอดเลือดสมอง อาจเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมที่ทำให้ระบบประสาทมีความไวต่อสิ่งกระตุ้นมากกว่าปกติ ทำให้สมองส่วนต่าง ๆ เกิดการทำงานที่ผิดปกติขึ้นทำให้เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรน คาดว่า serotonin ที่ถูกปล่อยจาก serotonin nuclei ที่ก้านสมอง มีผลต่อพยาธิกำเนิดของโรคไมเกรน มีผลต่อหลอดเลือดในสมองและมีบทบาทต่อการควบคุมความเจ็บปวดในสมอง ในปัจจุบันมีการใช้ยารักษาไมเกรนหลายกลุ่ม โดยหนึ่งในการรักษาคือยาในกลุ่ม Triptans โดยในบทความนี้จะกล่าวถึง ยา eletriptan ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นอย่างเฉพาะเจาะจงต่อ serotonin receptor subtype 1B (5-HT_{1B} receptor) ที่หลอดเลือด และ serotonin receptor subtype 1D (5-HT_{1D} receptor) ที่เซลล์ประสาท ทำให้ cranial blood vessels หดตัวและยับยั้งการหลั่ง CGRP ลดการกระตุ้นเส้นประสาทสมองคู่ที่ 5 (Trigeminal nerve) องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) อนุมัติการขึ้นทะเบียนของยา eletriptan ในวันที่ 26 ธันวาคม พ.ศ.2545 โดยมีข้อบ่งใช้เพื่อเป็นยารักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนเฉียบพลันปานกลางหรือรุนแรง ทั้งที่มีหรือไม่มีอาการเตือน (migraine with or without aura) โดยบทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา eletriptan ในการรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดเฉียบพลัน ตลอดจนงานการศึกษาทางคลินิกในข้อบ่งใช้ของ

ยา eletriptan ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย เพื่อเป็นประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดเฉียบพลัน ต่อไป **คำสำคัญ** eletriptan, acute migraine, serotonin receptor subtype 1B (5-HT_{1B} receptor), serotonin receptor subtype 1D (5-HT_{1D} receptor)

บทนำ

โรคปวดศีรษะไมเกรน (migraine)¹ โรคปวดศีรษะไมเกรนเป็นโรคทางระบบประสาทที่พบได้บ่อยจัดอยู่ในกลุ่มโรคปวดศีรษะแบบปฐมภูมิ อาการปวดศีรษะแต่ละครั้งมีระยะเวลาประมาณ 4-72 ชั่วโมง มักมีอาการปวดศีรษะครึ่งซีกเป็นพัก ๆ ปวดแบบตบ ๆ หรือปวดตามจังหวะชีพจร (throbbing pain) อาจมีอาการคลื่นไส้อาเจียนร่วมด้วย อาการมักรุนแรงขึ้นเมื่ออยู่ในที่ที่มีแสงจ้า (photophobia) หรือที่ที่มีเสียงดัง (phonophobia) โรคปวดศีรษะไมเกรนมีความชุกของโรคประมาณ 14-15%² พบความชุกในเพศหญิงได้มากกว่าเพศชายประมาณ 2-3 เท่า (เพศหญิง 18.9% เพศชาย 9.8%) ในขณะที่มีอาการปวดศีรษะ ผู้ป่วยประมาณ 90% จะมีอาการปวดรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก ผู้ป่วยประมาณ 75% มีผลกระทบต่อประสิทธิภาพในการทำงาน ผู้ป่วยมากกว่า 50% จะมีผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน ในขณะที่มีอาการมักจำเป็นต้องนอนพัก ไมเกรนจึงส่งผลกระทบต่อทั้งด้านสุขภาพ การเรียน การทำงาน ครอบครัว เศรษฐกิจและสังคมเป็นอย่างมาก จากการศึกษา Global burden of disease study 2016³ พบว่าโรคปวดศีรษะไมเกรนเป็นกลุ่มโรคทางระบบประสาท

รับต้นฉบับ 15 พฤศจิกายน 2566, ปรับปรุงต้นฉบับ 29 กุมภาพันธ์ 2567, ตอรับต้นฉบับตีพิมพ์ 1 มีนาคม 2567

ที่ทำให้เกิดความสูญเสียอันเนื่องมาจากภาวะทุพพลภาพมากเป็นอันดับที่ 2 รองมาจากโรคหลอดเลือดสมอง **พยาธิสรีรวิทยาของไมเกรน¹**

การศึกษาพยาธิสรีรวิทยาของไมเกรนได้รับความสนใจอย่างกว้างขวาง แต่ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด อาจเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมที่ทำให้ระบบประสาทมีความไวต่อสิ่งกระตุ้นมากกว่าปกติ (cortical hyperexcitability) เมื่อมีสิ่งกระตุ้นที่มากพอจะทำให้สมองส่วนต่าง ๆ เกิดการทำงานผิดปกติขึ้น เช่น สมองส่วน hypothalamus (posterolateral), brain stem (midbrain ventral tegmentum, dorsal pons), occipital cortex การทำงานที่ผิดปกติของสมองส่วนดังกล่าวทำให้เกิดอาการ prodrome อาการคลื่นไส้เพิ่มความไวต่อเสียงและแสง ซึ่งเกิดจากการ depolarization ของ glia cell และ neuronal cell membrane ผ่านผิวสมอง ทำให้เกิด aura รวมทั้งการกระตุ้นของ Trigemino-vascular system ส่งผลให้เกิดการหลั่งสารที่สำคัญ ได้แก่ calcitonin gene-related peptide (CGRP), pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38 (PACAP-38), substance P, glutamate และ nitric oxide ผลของ CGRP และ PACAP-38 ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด เกิดการแตกตัวของ mast cell และกระตุ้น meningeal nociceptors ทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ serotonin สำคัญต่อการรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน อย่างไรก็ตามบทบาทยังไม่ชัดเจน คาดว่า serotonin ที่ถูกปล่อยจาก serotonin nuclei ที่ก้านสมอง มีผลต่อพยาธิกำเนิดของโรคไมเกรน มีผลต่อหลอดเลือดในสมองและมีบทบาทต่อการควบคุมความเจ็บปวดในสมอง ปัจจุบันยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับของ serotonin ไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการกำเริบของไมเกรน และยังพบว่า serotonin ที่ลดลงมีผลลดระดับ serotonin ที่ระบบยับยั้งการปวดส่วนปลายและเพิ่มการกระตุ้น Trigemino-vascular nociceptive pathways ซึ่งเชื่อมต่อกับปรากฏการณ์ cortical spreading depression ในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนอีกด้วย ความเครียด ช่วงที่มีประจำเดือน แสงจ้า การเปลี่ยนแปลงของสภาพอากาศ อาหารที่มีไนเตรต การอด

อาหาร ไวน์ น่าจะเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนได้ และพบว่าการนอนหลับที่ไม่มีประสิทธิภาพ และ aspartame ที่ใช้เป็นสารให้ความหวานแทนน้ำตาล มีความเป็นไปได้ที่จะทำให้เกิดการกำเริบของไมเกรน และมีการศึกษาแบบ retrospective study ในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรน 1,750 ราย พบว่า 75% ของผู้ป่วยมีปัจจัยกระตุ้นให้เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนอย่างน้อย 1 ปัจจัย โดยพบความถี่ ดังนี้

ความเครียด (80%) การเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนในเพศหญิง (65%) การอดอาหาร (57%) การเปลี่ยนแปลงของสภาพอากาศ (53%) การถูกรบกวนการนอนหลับ (50%) กลิ่น (44%) อาการปวดคอ (38%) แสงจ้า (38%) แอลกอฮอล์ (38%) ควันบูห์รี (36%) การนอนดึก (32%) ความร้อน (30%) อาหาร (27%) การออกกำลังกาย (22%) กิจกรรมทางเพศ (5%) จากการศึกษาข้างต้นยังพบว่าความผิดปกติในการนอนหลับสามารถกระตุ้นให้เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนได้ และยังมีการศึกษาที่พบว่านอนหลับที่ไม่มีคุณภาพสามารถกระตุ้นให้เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนถี่ขึ้นและรุนแรงขึ้นได้ อาการปวดศีรษะไมเกรนมักจะแย่งหากมีการเคลื่อนไหวศีรษะอย่างรวดเร็ว การจาม การเบ่งอุจจาระ การเคลื่อนไหวอย่างต่อเนื่อง และการออกกำลังกาย

อาการของไมเกรนแบ่งได้เป็น 4 ระยะ ได้แก่⁴

1. Premonitory phase หรือ prodrome อาจเกิดขึ้นเป็นชั่วโมงหรือเป็นวันก่อนมีอาการปวดศีรษะไมเกรน โดยมีอาการได้หลากหลายรูปแบบ เช่น หาวบ่อย ง่วงนอน ไม่มีสมาธิ อารมณ์เปลี่ยนแปลง คอแข็ง อ่อนเพลีย หิวน้ำบ่อย ตื่นน้ำบ่อย และปัสสาวะบ่อย

2. Aura เป็นอาการผิดปกติทางระบบประสาทพบได้ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรน พบในเพศหญิงได้มากกว่าเพศชาย มักมีอาการ 30-60 นาที ก่อนการปวดศีรษะไมเกรนหรืออาจพบได้ระหว่างที่มีการปวดศีรษะไมเกรน อาการผิดปกติที่อาจพบได้บ่อย ได้แก่ ความผิดปกติด้านการมองเห็น (90%) รองลงมาคือความผิดปกติของการรับรู้ความรู้สึก (30-54%) และความผิดปกติทางด้านภาษา (31%)

3. Headache หรือระยะที่มีอาการปวดศีรษะ

ไมเกรน เกิดจากการกระตุ้น Trigeminal sensory pathways ส่งผลให้เกิดอาการปวดศีรษะตามจังหวะชีพจร (throbbing pain) หรือปวดตื้อ ๆ อาการปวดมักจะค่อย ๆ รุนแรงขึ้นจนรบกวนชีวิตประจำวัน และมักจะแย่ลงเมื่อทำกิจกรรมที่มีการเคลื่อนไหวของศีรษะ อาการร่วมที่พบได้ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน กลัวแสง (photophobia) กลัวเสียง (phonophobia) สัมผัสแล้วมีอาการเจ็บ (allodynia) กลัวกลิ่น (osmophobia)

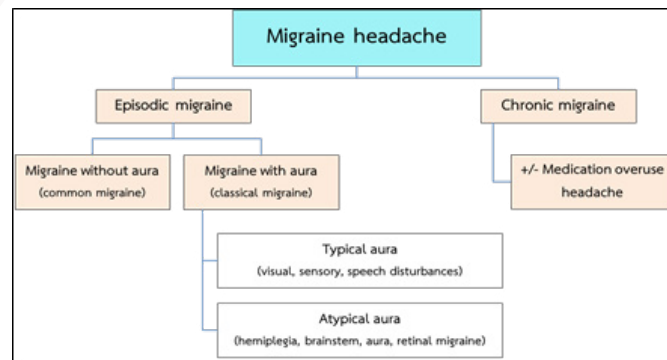
4. Postdrome เป็นระยะหลังผ่านการปวดศีรษะ รุนแรงไปแล้ว อาการที่พบได้บ่อย เช่น อ่อนเพลีย ง่วงนอน ไม่มีสมาธิ ไวต่อเสียงรบกวน ยิ่งความเจ็บปวดรุนแรงมากเท่าใด อาการเหล่านี้ก็จะยิ่งรุนแรงและยาวนานมากขึ้นเท่านั้น มีระยะเวลาได้ตั้งแต่หลักชั่วโมงจนถึงเป็นวัน ระยะนี้มีอีกชื่อเรียกว่า “migraine hangover”

ประเภทของโรคปวดศีรษะไมเกรน¹

หากพิจารณาจากความถี่ของการปวดศีรษะ ผู้ป่วยไมเกรนแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

1. Episodic migraine คือผู้ป่วยที่มีความถี่ของการปวดศีรษะเดือนละไม่เกิน 15 วัน ทั้งนี้ episodic migraine ยังแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ migraine without aura หรือ common migraine คือผู้ป่วยที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทใด ๆ นำมาก่อนอาการปวดศีรษะอย่างชัดเจนซึ่งพบได้บ่อยกว่า และ migraine with aura หรือ classic migraine คือผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทนำมาก่อน

2. Chronic migraine คือผู้ป่วยที่มีความถี่ของการปวดศีรษะมากกว่าหรือเท่ากับ 15 วันต่อเดือนมาเป็นเวลามากกว่า 3 เดือน



รูปที่ 1 การจำแนกโรคปวดศีรษะไมเกรน¹

การรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนด้วยการใช้ยา

เมื่อแบ่งประเภทตามวัตถุประสงค์ สามารถแบ่งประเภทของยารักษาไมเกรนได้ดังนี้

1. ยาป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรน¹

มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ความรุนแรงหรือความถี่ของอาการปวดศีรษะลดลง ลดระยะเวลาขณะที่มีอาการปวดศีรษะเฉียบพลัน ทำให้การใช้ยาแก้ปวดลดลง รวมทั้งทำให้การออกฤทธิ์ของยาแก้ปวดดีขึ้น

2. ยารักษาขณะมีอาการปวดศีรษะไมเกรน¹

เนื่องจากไมเกรน เป็นโรคที่ทำให้เกิดภาวะทุพพลภาพ โดยเฉพาะขณะที่มีอาการปวดศีรษะที่อาการส่วนใหญ่มักจะมีอาการรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก มักมีอาการร่วม เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน กลัวแสง กลัวเสียง อีกทั้งรบกวนการทำกิจวัตรประจำวัน การให้

ยาแก้ปวดไมเกรนจึงมีเป้าหมายดังนี้¹

1. เพื่อให้หายปวดศีรษะและอาการร่วมอย่างรวดเร็วภายใน 2 ชั่วโมง และไม่กลับมาปวดศีรษะอีกภายใน 24 ชั่วโมง

2. เพื่อให้กลับมาทำกิจวัตรประจำวันได้อย่างมีประสิทธิภาพตามปกติ

3. เพื่อลดการใช้ยาแก้ปวดซ้ำหรือต้องเพิ่มการใช้ยาแก้ปวดมากขึ้น

4. เพื่อลดการปวดจนต้องไปห้องฉุกเฉิน หรือการมาตรวจก่อนนัด เนื่องจากอาการปวดศีรษะไม่ตอบสนองต่อการรักษา

ชนิดของยาแก้ปวดศีรษะไมเกรน

1. ยาแก้ปวดทั่วไป acetaminophen หรือ paracetamol

2. ยากลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) เช่น aspirin, diclofenac potassium, ibuprofen, naproxen
3. ยาแก้ปวดเฉพาะไมเกรน ergotamine
4. ยากลุ่มทริปแทน (triptans) เช่น sumatriptan, eletriptan
5. ยากลุ่มต้านฤทธิ์ตัวรับโมเลกุลเล็กซีจีอาร์พี (calcitonin gene-related peptide receptor antagonist) มี 2 ชนิด ได้แก่ ubrogepant, rimegepant
6. ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์จำเพาะเจาะจงต่อตัวรับเซโรโทนิน วันเอฟ (selective serotonin1F receptor agonist) ได้แก่ lasmiditan

ตารางที่ 1 ข้อควรระวังและผลข้างเคียงของการใช้ยาแก้ปวดชนิดต่าง ๆ¹

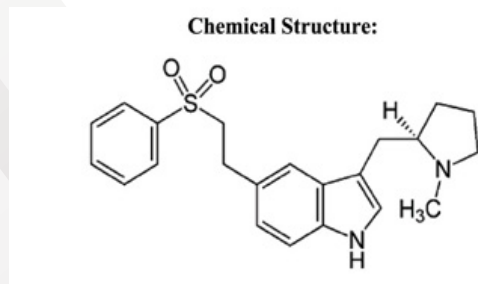
| ยาแก้ปวด | ข้อห้าม | ข้อควรระวัง | ผลข้างเคียง |
|---|---|--|--|
| Acetaminophen | - โรคตับ | ไม่ควรรับประทานเกิน 3,000 มก. ต่อวัน | ปวดท้อง คลื่นไส้ เบื่ออาหาร |
| ยากลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ | - ประวัติเลือดออกในกระเพาะอาหาร แผลในกระเพาะอาหาร กระเพาะอาหารทะลุ - โรคไต โรคหอบหืด - ความดันโลหิตสูงที่ยังควบคุมไม่ได้ | ความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ทางโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular events) ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด | ปวดท้อง ท้องอืด คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูกหรือท้องเสีย เวียนศีรษะ หน้ามืด |
| Ergotamine | - ประวัติโรคหลอดเลือดสมองตีบ หลอดเลือดหัวใจตีบ หลอดเลือดปลายมือปลายเท้าตีบ - ความดันโลหิตสูงที่ยังควบคุมไม่ได้ - ปัจจุบันหรือเคยใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดอื่น ๆ - ไมเกรนที่มีอาการเตือนชนิดอ่อนแรงครึ่งซีก (hemiplegic migraine) หรือไมเกรนมีอาการเตือนก้านสมอง (migraine with brainstem aura) | สำหรับ ergotamine และ eletriptan การใช้ยาร่วมกับยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียในกลุ่มแมคโครไลด์ (macrolides) ยาฆ่าเชื้อรา (antifungal drugs) และยากดเอนไซม์โปรตีเอส (protease inhibitors) อาจใช้ยา ergotamine หรือ eletriptan ต้องหยุดยาดังกล่าวข้างต้นเป็นเวลาอย่างน้อย 72 ชั่วโมง | ปวดท้อง เวียนศีรษะ |
| ยากลุ่มทริปแทน | | | Sumatriptan: เวียนศีรษะ ง่วงนอน ปวดกล้ามเนื้อ เหนื่อยล้า คลื่นไส้ อาเจียน Eletriptan: paresthesia เวียนศีรษะ ง่วงนอน หน้าแดง แสบหน้าอก ปวดท้อง คลื่นไส้ ปากแห้ง อ่อนเพลีย |
| ยากลุ่มต้านฤทธิ์ตัวรับโมเลกุลเล็กซีจีอาร์พี | ร่วมกับยากลุ่มยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (CYP450) ชนิด 3 เอ 4 (CYP3A4) ที่มีฤทธิ์มาก Ubrogepant: ภาวะไตวายระยะสุดท้าย Rimegepant: ตับเสื่อมรุนแรง child-Pugh C | การให้ร่วมกับยากลุ่มยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (CYP450) ชนิด 3 เอ 4 (CYP3A4) Ubrogepant: โรคตับและไตเสื่อมรุนแรง Rimegepant: ภาวะตับเสื่อมรุนแรง | Ubrogepant: คลื่นไส้ ง่วงนอน ปากแห้ง Rimegepant: คลื่นไส้ |
| Lasmiditan | ตับเสื่อมรุนแรง child-Pugh C | Serotonin syndrome, ยากระทบประสาทส่วนกลาง | Paresthesia เวียนศีรษะ ง่วงนอน อ่อนเพลีย |

Eletriptan

eletriptan เป็นยารักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนที่อยู่ในกลุ่ม triptans มีความจำเพาะเจาะจงต่อ 5-HT1B/1D ยาถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วเมื่อเทียบกับยา sumatriptan (eletriptan 50%, sumatriptan 14%) เนื่องจากยามีความชอบจับกับไขมันจึงถูกดูดซึมได้ไวและออกฤทธิ์ได้เร็ว ในระยะหลายปีที่ผ่านมาการพัฒนาของยารักษาอาการปวดศีรษะไมเกรน กลุ่มยาที่มีความสำคัญที่รู้จักกันในชื่อ “triptans” พบว่ามีประสิทธิภาพอย่างมากในการใช้รักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน ทำงานที่ 5-HT1B receptor บริเวณหลอดเลือดเยื่อหุ้มสมอง (meningeal vessels) ทำให้หลอดเลือดหดตัว และที่ 5-HT1D receptor บริเวณเส้นประสาทสมองคู่ที่ 5 (Trigeminal neurons) ทำหน้าที่ยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดการอักเสบที่หลอดเลือด ยาในกลุ่ม triptans ได้แก่ sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, rizatriptan(5) Pharmacologic (Chemical structure)^{5, 6}

ยา eletriptan เป็นยาในกลุ่ม triptans และมีโครงสร้างทางเคมีคือ (R)-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl-methyl]-5-(2-phenylsulphony) ethyl-1H-indole (รูปที่1) มีน้ำหนักโมเลกุล 382.52 ดอลตัน มีจำหน่ายในประเทศไทยในชื่อการค้า Relpax®

ยา eletriptan เป็นยาในกลุ่ม triptans และมีโครงสร้างทางเคมีคือ (R)-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl-methyl]-5-(2-phenylsulphony) ethyl-1H-indole (รูปที่1) มีน้ำหนักโมเลกุล 382.52 ดอลตัน มีจำหน่ายในประเทศไทยในชื่อการค้า Relpax®



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยา

รูปแบบยา⁶

ยาเม็ดกลมมนเคลือบฟิล์มสีส้ม (film-coated tablet) มี 2 ขนาด คือ 20 มิลลิกรัม/เม็ด และ 40 มิลลิกรัม/เม็ด

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา⁶

จากการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาพบว่า ยา eletriptan มีกลไกการออกฤทธิ์ เป็น selective 5-HT_{1B} และ 5-HT_{1D} receptor ในการรักษาไมเกรนแบบเฉียบพลันระดับปานกลางหรือรุนแรง เมื่อผู้ป่วยได้รับยา eletriptan ในขนาด 40-80 มิลลิกรัม จะบรรเทาอาการปวดศีรษะหลังจากรับประทานยาภายใน 30 นาที eletriptan มีประสิทธิภาพที่ดี ความปลอดภัยสูง เมื่อเทียบกับยาในกลุ่ม triptans ตัวอื่น ๆ

ข้อบ่งใช้ทางคลินิก^{5,6}

องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) อนุมัติการขึ้นทะเบียนของยา eletriptan ในวันที่ 26 ธันวาคม พ.ศ.2545 โดยมีข้อบ่งใช้เพื่อเป็นยารักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนเฉียบพลันปานกลางหรือรุนแรง ทั้งที่มีหรือไม่มีอาการเตือน (migraine with or without aura)

เภสัชจลนศาสตร์⁶⁻⁸

การดูดซึมยา

ยา eletriptan ถูกดูดซึมได้ดีและรวดเร็วในกระเพาะอาหารและลำไส้ เนื่องจากมีคุณสมบัติ lipophilicity [$+0.5(\log D \text{ at } \text{pH}7.4)$] มีค่าชีวประสิทธิผล

เท่ากับร้อยละ 81 absolute oral bioavailability มีค่าประมาณร้อยละ 50 โดยระดับยาในพลาสมาสูงสุดหลังรับประทานยา eletriptan ที่ 2 ชั่วโมง ความเข้มข้นสูงสุดในกระแสเลือดอยู่ที่ 188-234 ng/ml และระดับยาในเลือดมีความสัมพันธ์แบบเป็นเส้นตรงกับขนาดยาที่ให้ (linear pharmacokinetics)

การกระจายยา

ยา eletriptan สามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้ประมาณร้อยละ 85 และปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution) ประมาณ 138 ลิตร ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม การแพร่ของยาถูกจำกัดด้วยการทำงานของ P-glycoprotein (P-gp) (blood brain-barrier efflux system)

การเปลี่ยนแปลงยา

ยา eletriptan ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ โดยอาศัยกระบวนการ oxidation ได้ N-demethylelectriptan ผ่านเอนไซม์ CYP 3A4 และกระบวนการ prostaglandin G/H synthase 1 (cyclooxygenase- 1) ได้เมแทบอไลต์ คือ N-demethylated ที่มีฤทธิ์เพียงร้อยละ 10-20 ของ eletriptan

การขจัดยา

ยา eletriptan ส่วนใหญ่ถูกเมตาบอลิซึมผ่านตับเป็นหลัก (ประมาณร้อยละ 90) มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 3.6-5.5 ชั่วโมง

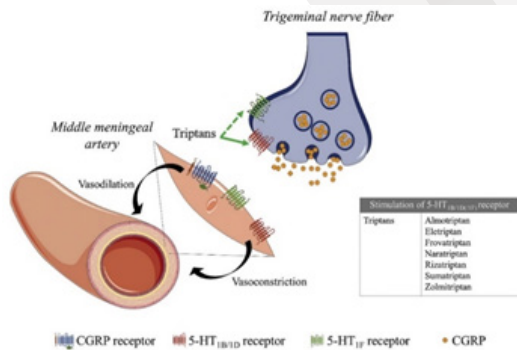
ตารางที่ 2 สรุปเภสัชจลนศาสตร์ของยา eletriptan

| เภสัชจลนศาสตร์ของยา | รายละเอียด |
|--|-----------------------------------|
| การดูดซึมยา | |
| - ค่าชีวประสิทธิผล (Bioavailability) | ร้อยละ 50 |
| - ความเข้มข้นสูงสุดของยาในกระแสเลือดหลังรับประทานยาที่ 2 ชั่วโมง (C _{max}) | 188-234 ng/ml |
| การกระจายยา | |
| - การจับกับโปรตีนในพลาสมา | ประมาณร้อยละ 85 |
| - ระยะเวลาที่ระดับความเข้มข้นยาในเลือดสูงสุด | 1-2 ชั่วโมง |
| - ปริมาตรการกระจายยา (V _d) | 138 ลิตร ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม |
| การเปลี่ยนแปลงยา | |
| - ทางตับ | ผ่าน Cytochrome P450 เป็นหลัก |
| การกำจัดยา | |
| - ทางอุจจาระ | ประมาณร้อยละ 90 |
| - ค่าคงที่ในการกำจัดยา (Elimination half-life) | 3.6-5.5 ชั่วโมง |

กลไกการออกฤทธิ์และเภสัชพลศาสตร์⁵⁻⁷

ยา eletriptan ออกฤทธิ์กระตุ้นอย่างเฉพาะเจาะจงต่อ 5-HT_{1B} receptor ที่หลอดเลือด และ 5-HT_{1D} receptor ที่เซลล์ประสาท ทำให้ cranial blood vessels หดตัวและยับยั้งการหลั่ง CGRP ลดการกระตุ้นเส้นประสาทสมองคู่ที่ 5 (Trigeminal nerve) นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ในการยับยั้งการขยายตัวของหลอดเลือด

เลือดที่เยื่อหุ้มสมองและเข้าไปกระตุ้นเส้นประสาทเพื่อลดความรู้สึกเจ็บปวด (nociceptive transmission) ยา eletriptan ไม่มีฤทธิ์ต่อ adrenergic (alpha1, alpha2) หรือ beta dopaminergic (D1, D2), muscarinic หรือ opioid receptor จึงทำให้มีความปลอดภัยและการทนต่อยาสูง เกิดผลข้างเคียงตามมาน้อยกว่า



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม Triptan⁹

ปฏิกิริยาระหว่างยาของยา⁹

ยา eletriptan เมทาบอลไลต์ผ่าน CYP3A4 เป็นส่วนใหญ่ พบปฏิกิริยาของยา eletriptan กับตัวยับยั้งหรือเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 ดังนั้นการใช้ยา eletriptan ร่วมกับตัวยับยั้งที่มีความแรงต่อ CYP3A4 เช่น ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin และ protease inhibitors (ritonavir, indinavir และ nelfinavir) พบว่าทำให้ความเข้มข้นสูงสุดของยาในกระแสเลือดหลังรับประทานยา (Cmax) และ ค่าพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยากับเวลา (AUC) ลดลง

ขนาดและวิธีการบริหารยา

สำหรับผู้ใหญ่ ขนาดยาเริ่มต้น คือ 40 มิลลิกรัม ควรรับประทานให้เร็วที่สุดหลังจากเริ่มมีอาการปวดศีรษะไมเกรน หากอาการปวดศีรษะไมเกรนไม่ทุเลาลง สามารถใช้ซ้ำได้ทุก 2 ชั่วโมง ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 160 มิลลิกรัมต่อวัน

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา¹⁰

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ อ่อนแรง คลื่นไส้ ง่วงซึม เวียนศีรษะ นอกจากนี้ยังมีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบสามารถแยกตามระบบและอุบัติการณ์การเกิดได้ดังนี้

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยละ 1-10

- ระบบประสาท: เวียนศีรษะ (6-7%) ง่วงนอน (6-7%) ปวดศีรษะ (4%) paresthesia (3-4%)
- ระบบทางเดินอาหาร: คลื่นไส้ (8%) ปากแห้ง (3-4%) ปวดท้อง ไม่สบายท้อง (2%) กลืนลำบาก (1-2%)
- ระบบกล้ามเนื้อ: อ่อนแรง (4-10%)
- ระบบหัวใจและหลอดเลือด: เจ็บหน้าอก (2-4%)

ตารางที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา eletriptan

| แบ่งตามระบบในร่างกาย | อุบัติการณ์ที่เกิด (ร้อยละ) |
|------------------------------|-----------------------------|
| ระบบประสาท | |
| - เวียนศีรษะ | 6-7 |
| - ง่วงนอน | 6-7 |
| - ปวดศีรษะ | 4 |
| - paresthesia | 3-4 |
| ระบบทางเดินอาหาร | |
| - คลื่นไส้ | 8 |
| - ปากแห้ง | 3-4 |
| - ปวดท้อง ไม่สบายท้อง | 2 |
| ระบบกล้ามเนื้อ | |
| - อ่อนแรง | 4-10 |
| ระบบหัวใจและหลอดเลือด | |
| - เจ็บหน้าอก | 2-4 |

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาที่ 1¹¹ การศึกษาทางคลินิกที่แสดงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา eletriptan ในการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน (acute migraine) เป็นการศึกษา randomized double-blind parallel-group โดย Goadsby และคณะ ได้เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา eletriptan, sumatriptan และยาหลอก ผลการตอบสนองต่อยาหลังได้รับยา 2 ชั่วโมง ในการบรรเทาอาการปวดศีรษะไมเกรนพบว่ายา eletriptan ทั้ง 3 ขนาดมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกรวมทั้งยา eletriptan 80 มิลลิกรัมมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายา sumatriptan ในด้านการปรับปรุงการทำงานของระบบร่างกาย พบว่ายา eletriptan 40 มิลลิกรัมและ 80 มิลลิกรัม มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายา sumatriptan อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในด้านการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาพบว่าไม่แตกต่างกันไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

การศึกษาที่ 2¹² การศึกษาเพื่อวิเคราะห์ความ

คุ้มค่าของยา eletriptan เทียบกับยา sumatriptan ในรูปแบบการศึกษา randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III การศึกษาเพื่อวิเคราะห์ความคุ้มค่าของยา eletriptan 40 มิลลิกรัม (E40) และ eletriptan 80 มิลลิกรัม (E80) เทียบกับยา sumatriptan 50 มิลลิกรัม (S50) และ sumatriptan 100 มิลลิกรัม (S100) ในการรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรน โดยได้รับยาครั้งแรกเมื่อมีอาการปวดศีรษะไมเกรน และจะได้รับยาครั้งที่ 2 เมื่อไม่มีการตอบสนองต่อยาใน 2 ชั่วโมงแรก โดยทำการศึกษา 2 วิธี วิธีที่ 1 ผู้ป่วยหายจากอาการปวดศีรษะไมเกรนใน 2 ชั่วโมงและไม่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนกลับมาภายใน 2 ชั่วโมงหลังจากให้ยาครั้งแรก และไม่ต้องใช้ยาอื่นช่วยในการรักษา (SM1) พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับประสิทธิผลในการรักษา กลุ่ม E40/E40 พบร้อยละ 30 กลุ่ม E80/E80 พบร้อยละ 33 สูงกว่ากลุ่ม S50/S50 พบร้อยละ 12 กลุ่ม S100/S100 พบร้อยละ 15 ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) เมื่อคิดรวมต้นทุนในการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนพบว่า eletriptan 40 มิลลิกรัม (17.55 ปอนด์), eletriptan

80 มิลลิกรัม (31.76 ปอนด์), sumatriptan 50 (63.98 ปอนด์), sumatriptan 100 (80.50 ปอนด์) วิธีที่ 2 ผู้ป่วยมีการตอบสนองของอาการปวดศีรษะไมเกรนในช่วง 1 ชั่วโมงแรกและหายจากอาการปวดศีรษะไมเกรนภายใน 2 ชั่วโมงและคงไม่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนใน 4 ชั่วโมง (1, 2, 4 ชั่วโมง) และไม่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนกลับมาใน 24 ชั่วโมงหลังจากการให้ยาครั้งแรก (SM2) พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับประสิทธิผลในการรักษา กลุ่ม E40/E40 พบร้อยละ 18 กลุ่ม E80/E80 พบร้อยละ 22 สูงกว่ากลุ่ม S50/S50 พบร้อยละ 8 กลุ่ม S100/S100 ร้อยละ 10 การเปรียบเทียบระหว่าง E40/40 และ S50/50 ($p=0.021$), E80/80 และ S50/50 ($p=0.003$), E80/80 และ S100/100 ($p=0.016$), E40/40 และ S100/100 ($p=0.0082$) เมื่อคิดรวมต้นทุนในการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนพบว่า eletriptan 40 มิลลิกรัม (29.61 ปอนด์), eletriptan 80 มิลลิกรัม (48.13 ปอนด์), sumatriptan 50 มิลลิกรัม (95.63 ปอนด์), sumatriptan 100 มิลลิกรัม (124.28 ปอนด์) โดยสรุปแสดงให้เห็นว่า ยา eletriptan มีความคุ้มค่ามากกว่า มีประสิทธิภาพมากกว่าและมีราคาต้นทุนในการรักษาอาการปวดศีรษะน้อยกว่ายา sumatriptan

การศึกษาที่ 3¹³ การศึกษาความสม่ำเสมอในการออกฤทธิ์และความทนต่อยา eletriptan หลายขนาดในการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลันมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพด้านความสม่ำเสมอในการตอบสนองต่อยา eletriptan ทำการศึกษาในรูปแบบ crossover design ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนมาแล้ว 3 ครั้งแบบ open-label และทำการศึกษาแบบ double-blind โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ eletriptan 40 มิลลิกรัม ($N = 539$) eletriptan 80 มิลลิกรัม ($N = 432$) และกลุ่มที่ได้รับยา placebo ประเมินผลลัพธ์จากการหายจากอาการปวดภายใน 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยา เมื่อใช้เกณฑ์การตอบสนองในรูปแบบดังกล่าว 2 ใน 3 ครั้งที่ได้รับยาเพื่อรักษาอาการปวด พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา eletriptan 40 มิลลิกรัม และ 80 มิลลิกรัม มีการตอบสนองต่อการรักษา 77% และ 73% ตามลำดับ และเมื่อใช้เกณฑ์การตอบสนอง

3 ใน 3 ครั้ง พบว่า eletriptan 40 มิลลิกรัม และ 80 มิลลิกรัม มีการตอบสนอง 46% และ 47% ตามลำดับ หากวัดจากการได้รับยาและตอบสนองโดยไม่มีอาการปวดศีรษะได้เกิน 2 ชั่วโมง เมื่อใช้เกณฑ์การตอบสนองในรูปแบบดังกล่าว 2 ใน 3 ครั้งที่มีอาการปวดศีรษะ พบว่า eletriptan 40 มิลลิกรัม และ 80 มิลลิกรัม มีการตอบสนอง 42% และ 38% ตามลำดับ ใกล้เคียงกับเมื่อใช้เกณฑ์การตอบสนอง 3 ใน 3 ครั้ง พบว่า eletriptan 40 มิลลิกรัม และ 80 มิลลิกรัม มีการตอบสนอง 18% และ 17% ตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์ประสิทธิภาพโดยใช้ logistic regression model พบว่าการตอบสนองต่อยาภายใน 2 ชั่วโมงของยา eletriptan 40 มิลลิกรัม คือ 71% ถึง 74% สูงกว่าเมื่อเทียบกับ placebo ที่มีการตอบสนอง 17% ถึง 28% มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.0001$) และ eletriptan 80 มิลลิกรัม คือ 66% ถึง 74% เมื่อเทียบกับ placebo คือ 21% ถึง 27% ($p < 0.0001$) พบอาการไม่พึงประสงค์น้อยร้อยละ 10 ทั้งใน eletriptan 40 มิลลิกรัม (asthenia, 5.0%) และใน eletriptan 80 มิลลิกรัม (asthenia, 10%; คลื่นไส้, 5.8%) มีการหยุดใช้ยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้น 0.2% ใน eletriptan 40 มิลลิกรัม และ 1.6% ใน eletriptan 80 มิลลิกรัม จากการศึกษาข้างต้นสรุปได้ว่า eletriptan มีความทนต่อยาที่ดีและมีประสิทธิภาพที่สม่ำเสมอในการรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรน

บทสรุป

ยา eletriptan ปัจจุบันเป็นยาในประเทศไทยที่ได้รับการขึ้นทะเบียนยาเพื่อใช้ในข้อบ่งใช้รักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนเฉียบพลัน ซึ่งถือเป็นโอกาสของผู้ป่วยที่จะได้รับการรักษาด้วยยาดังกล่าว บทความนี้จะรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยา eletriptan ในการรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนเฉียบพลัน เพื่อเป็นประโยชน์สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ ในการติดตามดูแลผู้ป่วยซึ่งได้รับยา eletriptan ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ เกสัชกรหญิงพลอยลาภ เลิศวิภาภัทร หน่วยแพทย์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ในการให้คำแนะนำปรึกษาต่าง ๆ ในการเขียนบทความนี้

เอกสารอ้างอิง

1. ชมรมศึกษาโรคปวดศีรษะภายใต้สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยและการรักษา ปวดศีรษะไมเกรน. กรุงเทพฯ: ชมรมศึกษาโรคปวดศีรษะภายใต้สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย; 2022. 71 p.
2. Steiner TJ, Stovner LJ. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. *Nat Rev Neurol* 2023;19:109-17.
3. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* 2019;18:459-80.
4. Aguilar-Shea AL, Membrilla Md JA, Diaz-de-Teran J. Migraine review for general practice. *Aten Primaria* 2022;54:102208.
5. Gawel MJ, Grujich NN. Eletriptan. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2001;10:1869-74.
6. Capi M, Curto M, Lionetto L, de Andrés F, Gentile G, Negro A, et al. Eletriptan in the management of acute migraine: an update on the evidence for efficacy, safety, and consistent response. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9(5):414-23.
7. Mathew NT, Hettiarachchi J, Alderman J. Headache. Tolerability and safety of eletriptan in the treatment of migraine: a comprehensive review. *2003;43(9):962-74.*
8. Ong JJY, De Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics*. 2018;15(2):274-90.
9. de Vries T, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. *Pharmacol Ther*. 2020;211:107528.
10. Färkkilä M, Kallela M. Eletriptan review. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(4):625-30.
11. Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, Stovner LJ, Senard JM, Jackson NC, et al. Eletriptan in acute migraine. *Neurology*. 2000;54(1):156.
12. Wells N, Hettiarachchi J, Drummond M, Carter D, Parpia T, Pang F. A Cost-Effectiveness Analysis of Eletriptan 40 and 80 mg versus Sumatriptan 50 and 100 mg in the Acute Treatment of Migraine. *Value Health*. 2003;6(4):438-47.
13. Almas M, Tepper SJ, Landy S, Schweizer E, Ramos E. Consistency of eletriptan in treating migraine: Results of a randomized, within-patient multiple-dose study. *Cephalalgia*. 2014;34(2):126-35.