Rimegepant ยาใหม่ที่ใช้ในการรักษาและป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน
(Rimegepant: A novel drug for the acute treatment and migraine prevention)

จำนวนหน่วยกิต : 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง : 24 ธันวาคม 2568
วันหมดอายุ : 23 ธันวาคม 2569
ผู้เขียน :
รศ.ภก.วิระพล ภิมาลย์, อ.ภญ.ดร.ฐิตวดี ประดับคำ
นส.ภ.ทักษอร สุขเกตุ, นส.ภ.ศุภกร พิมพ์ชารี

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องแก่
ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

แนวความคิดรวบยอด

ไมเกรนเป็นโรคทางระบบประสาทที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะทุพพลภาพในผู้ป่วยทั่วโลก กลไกการเกิดเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นระบบ trigeminovascular และการหลั่งสาร calcitonin gene-related peptide (CGRP) ซึ่งทำให้หลอดเลือดขยายและเกิดการอักเสบของเส้นประสาท ส่งผลให้ CGRP receptor antagonists ถูกพัฒนาขึ้นเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาไมเกรน บทความนี้ทบทวนข้อมูลเชิงพยาธิสรีรวิทยาของไมเกรนและบทบาทของ CGRP รวมถึงคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและการใช้ประโยชน์ทางคลินิกของยา rimegepant ซึ่งเป็น CGRP receptor antagonist ชนิดรับประทานที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (FDA) สำหรับการรักษาและป้องกันไมเกรน การศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นว่า rimegepant มีประสิทธิภาพสูงกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในด้านความปลอดจากอาการปวดศีรษะภายใน 2 ชั่วโมง การลดอาการรบกวนเช่น คลื่นไส้ แพ้แสง หรือแพ้เสียง และการลดจำนวนวันของการเกิดไมเกรนต่อเดือน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ คลื่นไส้และการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ แต่มีความรุนแรงต่ำและไม่แตกต่างจากกลุ่มยาหลอก ยา rimegepant จึงเป็นยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาไมเกรนทั้งแบบเฉียบพลันและการป้องกันการเกิดไมเกรนในระยะยาว

คำสำคัญ ไมเกรน, Migraine, Calcitonin gene-related peptide, Rimegepant, CGRP receptor antagonist

วัตถุประสงค์การเรียนรู้

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผู้อ่านเข้าใจและสามารถอธิบายประเด็นดังต่อไปนี้ได้

1. พยาธิสรีรวิทยาของโรคปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน
2. บทบาทของ Calcitonin gene related-peptide (CGRP) ต่อพยาธิสรีรวิทยาของโรคไมเกรนแบบเฉียบพลัน
3. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและการใช้ประโยชน์ทางคลินิกของยา rimegepant

บทนำ

ไมเกรนเป็นสาเหตุของอาการปวดศีรษะที่พบได้บ่อยและยังเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้คนทั่วโลกเกิดภาวะทุพพลภาพที่เกี่ยวข้องกับอาการปวดศีรษะและต่อระบบประสาท โดยส่งผลกระทบต่อประชากรราวร้อยละ 15 ในเพศหญิงและร้อยละ 6 ในเพศชาย อาการของไมเกรนมักเกิดเป็นระยะ (episodic headache) โดยมีอาการสำคัญคือ ปวดศีรษะแบบตุบ ๆ ซึ่งมักปวดข้างเดียว อาการปวดอยู่ในระดับปานกลางจนถึงรุนแรง โดยอาจมีอาการอื่น ๆ ร่วมด้วยได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ไวต่อแสง เสียงหรือกลิ่น ระยะเวลาของการปวดศีรษะไมเกรนแต่ละครั้งอาจมีระยะเวลาตั้งแต่ไม่กี่ชั่วโมงจนถึง 3 วัน ในผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 3 จะมีอาการเตือนล่วงหน้า (aura) ก่อนมีอาการปวดศีรษะ เช่น การมองเห็นผิดปกติ ชาตามร่างกาย หรือพูดผิดปกติ ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดอาการไมเกรนเช่น ภาวะนอนไม่หลับ ความเครียด ความอ่อนล้า อาหารบางชนิด และการดื่มแอลกอฮอล์ (1,2) อาการปวดศีรษะไมเกรนสามารถแบ่งเป็น 4 ระยะได้แก่ (1) Prodrome Phase เป็นระยะเริ่มต้นของการเกิดไมเกรน ซึ่งอาจเกิดขึ้นล่วงหน้าเป็นชั่วโมงจนถึง 2-3 วันก่อนอาการปวดศีรษะจะเริ่มขึ้น (2) ระยะ Aura Phase พบได้ในผู้ป่วยไมเกรนบางรายเท่านั้น มักเกิดขึ้นก่อนอาการปวดศีรษะ 10 นาที ถึง 1 ชั่วโมง และมักหายไปภายใน 1 ชั่วโมงอาการที่พบบ่อยในระยะนี้ ได้แก่ เห็นแสงวูบวาบ (3) ระยะ Headache Phase เป็นระยะที่อาการปวดศีรษะไมเกรนเริ่มต้นขึ้น โดยมักเริ่มปวดอย่างค่อยเป็นค่อยไปและมีความรุนแรงมากขึ้นเรื่อย ๆ อาการสำคัญได้แก่ ปวดศีรษะตุบ ๆ ปวดข้างเดียว แต่บางรายอาจปวดทั้งสองข้างและ (4) ระยะ Postdrome Phase จะพบว่าอาการปวดศีรษะลดลง ผู้ป่วยจะเข้าสู่ระยะฟื้นตัวซึ่งอาจรู้สึกอ่อนเพลีย เหนื่อยล้า ระยะนี้อาจคงอยู่ นานถึง 2 วัน ก่อนที่ร่างกายจะกลับสู่สภาวะปกติ (3)

โรคปวดศีรษะไมเกรนหากพิจารณาจากความถี่ของการปวดศีรษะสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ episodic migraines คือผู้ป่วยที่มีความถี่ของอาการปวดศีรษะเดือนละไม่เกิน 15 วัน โดย episode migraine นี้สามารถจำแนกออกได้เป็นอีก 2 ประเภทคือ migraine without aura และ migraine with aura นอกจากนี้ยังมี chronic migraine ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยที่มีความถี่ของการปวดศีรษะมากกว่าหรือเท่ากับ 15 วันต่อเดือนเป็นเวลามากกว่า 3 เดือน

ปัจจุบันยาสำหรับโรคปวดศีรษะไมเกรนในปัจจุบันสามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภทหลักได้แก่ยาป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรน เป้าหมายคือช่วยลดความรุนแรงและความถี่ของอาการปวดศีรษะ รวมถึงช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยไมเกรนได้ แต่พบว่ายาป้องกันไมเกรนไม่ได้ทำให้โรคปวดศีรษะไมเกรนหายขาด ดังนั้นการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยไมเกรนและญาติของผู้ป่วย เพื่อให้เข้าใจถึงสาเหตุของโรค อาการแสดง รวมถึงแนวทางการดูแลรักษาที่ถูกต้องจึงเป็นสิ่งสำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต (lifestyle modification) ให้เหมาะสม เพื่อให้ผู้ป่วยควบคุมอาการปวดศีรษะได้ตามเป้าหมาย และยังช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดไมเกรนชนิดเรื้อรัง (chronic migraine) ได้อีกด้วย ยาสำหรับป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนจะพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะบ่อยครั้ง หรือมีแนวโน้มที่จะใช้ยาแก้ปวดเพิ่มมากขึ้น ซึ่งเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปวดศีรษะจากการใช้ยาเกินขนาด หรือในผู้ที่มีอาการปวดศีรษะรุนแรงจนส่งผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน กลุ่มยาที่ใช้ในการป้องกันไมเกรนได้แก่ Anticonvulsants, β-adrenergic antagonists, Tricyclic Antidepressants, Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors, Calcium Channel Blockers, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin II Receptor Blockers เป็นต้น สำหรับยารักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลันเป้าหมายคือ เพื่อให้หายปวดศีรษะและอาการร่วมอย่างรวดเร็วภายใน 2 ชั่วโมง และไม่กลับมาปวดศีรษะซ้ำภายใน 24 ชั่วโมง เพื่อให้กลับมาทำกิจวัตรประจำวันได้อย่างมีประสิทธิภาพตามปกติ ลดการใช้ยาแก้ปวดซ้ำหรือจำเป็นต้องเพิ่มขนาดการใช้ยาแก้ปวดมากขึ้น ลดการกลับเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลหรือการมาตรวจซ้ำโดยไม่ได้นัดหมาย เนื่องจากอาการปวด

ศีรษะไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งยาแก้ปวดแบ่งออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่ ยาแก้ปวดทั่วไป ได้แก่ paracetamol (Acetaminophen), ยากลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) สำหรับยาแก้ปวดเฉพาะไมเกรน (Migraine-specific analgesics) ได้แก่ยา ergotamine, ยากลุ่มทริปแทน (triptans) ซึ่งในประเทศไทยมี 2 ชนิด ได้แก่ sumatriptan และ eletriptan เป็นชนิดรับประทาน และยาชนิดใหม่ที่ได้รับการพัฒนาขึ้นมาเพื่อใช้ในการป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรน ได้แก่ยาที่ออกฤทธิ์เป็น selective serotonin 1F receptor agonist ได้แก่ lasmiditan และ ยากลุ่ม calcitonin gene-related peptide receptor antagonist ซึ่งมีอยู่ 2 ชนิด ได้แก่ ubrogepant, rimegepant โดยเฉพาะอย่างยิ่งยา rimegepant เป็นยาใหม่ที่มีการใช้ในการป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนและรักษา ซึ่งมีการศึกษาทางคลินิกค่อนข้างมาก โดยยานี้น่าจะเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกัน/รักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนได้ดี (4,5)

1. พยาธิสรีรวิทยาของโรคไมเกรนแบบเฉียบพลัน

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดไมเกรนปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบอย่างชัดเจน แต่มีแนวคิดที่ใช้อธิบายสาเหตุของพยาธิสรีรวิทยาของไมเกรนว่าเกี่ยวข้องกับความผิดปกติทั้งในระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) และระบบประสาทส่วนปลาย (PNS) ในอดีตมีทฤษฎีหลอดเลือด (vascular theory) ซึ่งกล่าวว่าอาการปวดศีรษะเกิดจากการขยายตัวของหลอดเลือด และอาการ aura เกิดจากการหดตัวของหลอดเลือด แต่ทฤษฎีนี้ไม่สามารถอธิบายกลไกของไมเกรนได้ทั้งหมด (6) ในปัจจุบันพบว่าอาการปวดศีรษะไมเกรนมีพยาธิสรีรวิทยามาจากความผิดปกติของการทำงานของเซลล์ประสาท ซึ่งส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งภายในและภายนอกกะโหลกศีรษะ (7) ลักษณะเด่นของอาการปวดศีรษะไมเกรน คือ ภาวะความไวต่อความรู้สึก (sensory sensitivity) น่าจะเกิดจากความผิดปกติของระบบควบคุมการรับความรู้สึกและ monoaminergic systems ที่อยู่บริเวณก้านสมองและสมองส่วน hypothalamus (8) โดยการส่งสัญญาณความเจ็บปวดเริ่มจากการกระตุ้น trigeminovascular system ส่งสัญญาณความเจ็บปวดจาก trigeminal ganglion ไปยังก้านสมอง, สมองส่วน thalamus ตามลำดับและ ส่งต่อสัญญาณความเจ็บปวดไปยัง somatosensory cortex และบริเวณอื่น ๆ ของสมองจึงทำให้เกิดการรับรู้ถึงอาการปวดไมเกรนในที่สุด การกระตุ้น trigeminovascular system จะทำให้เกิดการหลั่งสารสื่อประสาท vasoactive neuropeptide เช่น pituitary adenylate cyclase–activating peptide (PACAP), Substance P, calcitonin gene–related peptide (CGRP), neurokinin A ส่งผลให้มีการอักเสบที่ผนังหลอดเลือดและส่งสัญญาณความปวดเพิ่มขึ้น นอกจากบทบาทในการนำสังสัญญาณรับรู้ความเจ็บปวด เมื่อสารสื่อประสานดังกล่าวจับกับตัวรับบนหลอดเลือดแดง จะกระตุ้นให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด นอกจากนี้ยังพบว่าจะเกิดคลื่นไมเกรนที่เรียกว่า Cortical spreading depression เป็นการนำส่งสัญญาณไปทั่วสมองและทำให้เกิดอาการนำของโรคปวดศีรษะไมเกรนหรือออร่า (9)

นอกจากนี้พยาธิสรีระวิทยาการเกิดโรคปวดศีรษะไมเกรนสัมพันธ์กับ Neuotransmitters ดังต่อไปนี้ 5-hydroxytryptamine (5-HT) หรือ serotonin (10) โดยในช่วงระหว่างที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรน ผู้ป่วยมักจะมีระดับ serotonin ลดลงมากกว่าปกติ ส่งผลให้ระบบที่ยับยั้งความเจ็บปวดที่ควบคุมโดย serotonin ทำงานได้น้อยลง อาจจะมีส่วนกระตุ้นการทำงานของ trigeminal system ให้ทำงานมากขึ้น ทำให้เกิดอาการปวดศีรษะรุนแรง โดยสาร serotonin อาจออกฤทธิ์ผ่านหลายกลไกได้แก่ มีผลโดยตรงต่อหลอดเลือดบริเวณกะโหลกศีรษะ มีผลต่อการควบคุมความเจ็บปวดของระบบประสาทส่วนกลาง การส่งกระแสประสาทจากบริเวณก้านสมองไปยังเปลือกสมอง (cortical projections) ดังนั้นความผิดปกติของ serotonin system จึงอาจมีบทบาทสำคัญต่อพยาธิสรีรวิทยาของไมเกรน (11)

สาร dopamine เป็นมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการเกิดไมเกรน โดยพบว่าผู้ป่วยไมเกรนมีความไวต่อการกระตุ้นของ dopamine receptor สูงกว่าปกติ ซึ่งเห็นได้จากอาการต่าง ๆ เช่น หาวบ่อย คลื่นไส้ อาเจียน ความดันโลหิตต่ำ และอาการอื่น ๆ ที่เกิดขึ้นเมื่อได้รับยา dopaminergic agonists นอกจากนี้ยังพบว่าสาร dopamine มีผลทำให้หลอดเลือดในสมองขยายและทำให้เลือดไหลเวียนดีขึ้นในบริเวณ middle cerebral artery ของผู้ป่วยไมเกรน โดยที่ central DA neurons มีปลายประสาทที่เชื่อมต่อกับหลอดเลือด penetrating arterioles และ cerebral capillaries ใน cerebral cortex แสดงให้เห็นว่า dopamine มีบทบาทสำคัญในกลไกการควบคุมการไหลเวียนเลือดในสมอง นอกจากนี้มีงานวิจัยทางพันธุกรรมพบว่าผู้ป่วยไมเกรนชนิดไม่มีออร่า มีความเกี่ยวข้องกับ D_2 receptor gene ซึ่งเป็นยีนที่ควบคุม dopamine receptors (12)

2. Calcitonin gene related-peptide (CGRP)

Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) เป็น neuropeptide ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 37 ตัวพบมากในเส้นใยประสาทรับความรู้สึกชนิด C และ Aδ ซึ่งมีการกระจายตัวทั่วร่างกาย โดยเฉพาะบริเวณ perivascular localizationเส้นใยประสาทเหล่านี้มีบทบาททั้งในด้านการรับความรู้สึกเจ็บปวด (nociceptive function) และการส่งสัญญาณกระตุ้นการทำงานของอวัยวะเป้าหมาย (efferent/effector function) CGRP แบ่งออกเป็น 2 ชนิดหลัก ได้แก่ (13)

1) Alpha-CGRP (α-CGRP) พบมากในระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย มีบทบาทสำคัญในพยาธิสรีรวิทยาของไมเกรน โดยเกี่ยวข้องกับการขยายหลอดเลือดและการกระตุ้นการอักเสบของเส้นประสาท
2) Beta-CGRP (β-CGRP) พบมากในระบบประสาทรับความรู้สึกของทางเดินอาหาร (enteric sensory system) แม้มีโครงสร้างคล้ายกับ α-CGRP แต่หน้าที่เฉพาะของ β-CGRP ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด (14)

CGRP ออกฤทธิ์โดยจับกับ CGRP receptor ที่จำเพาะซึ่งเป็นตัวรับชนิด G-protein coupled receptor และ receptor activity-modifying protein 1 โดย CGPR receptor จะอยู่ที่บริเวณเนื้อเยื่อระบบประสาทและหลอดเลือดที่มาเลี้ยงระบบประสาทเป็นส่วนใหญ่นอกจากนี้ยังพบ CGRP receptor ภายในเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันเช่น Mast cell โดย Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) เป็น neuropeptide ชนิดหนึ่งซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดอาการปวดศีรษะไมเกรน โดยสามารถพบได้ทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย ซึ่งในระบบประสาทส่วนกลางสาร CGRP และ CGRP receptor จะพบได้ในหลายบริเวณที่เกี่ยวข้องกับการรับและแปลผลความเจ็บปวดเช่น Thalamus, Amygdala, Periaqueductal Grey, Locus Coeruleus, Trigeminal Nucleus Caudalis, Parabrachial Nucleus, Hypothalamus และ Cerebellum รวมไปถึงบริเวณหลอดเลือดในเยื่อหุ้มสมอง (Meningeal vasculature) ในภาวะปวดศีรษะไมเกรนสาร CGRP จะถูกหลั่งออกจากปลายประสาทของเส้นประสาท trigeminal ไปยังหลอดเลือดบริเวณเยื่อหุ้มสมอง ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด นอกจากนี้การกระตุ้นที่ CGRP receptor บริเวณ Mast Cell และ Satellite Glial Cell ส่งผลให้เกิดการหลั่งสารก่อการอักเสบและนำไปสู่ภาวะ Neurogenic Inflammation และสาร CGRP ที่หลั่งจาก trigeminal ganglion จะจับกับ receptor บนเซลล์ประสาทรับรู้ความเจ็บปวดชนิดที่ 2 (second-order sensory neurons) ในก้านสมองทำให้เกิดการส่งสัญญาณความเจ็บปวดต่อไปยัง thalamus และ somatosensory cortex ทำให้เกิดการรับรู้ความเจ็บปวด (13–15) ปัจจุบันมียาที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (FDA) สำหรับการรักษาและ

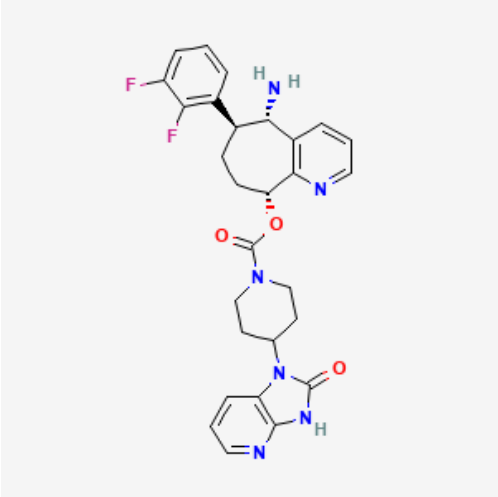
ป้องกันโรคไมเกรน โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) หรือยับยั้งการทำงานของ CGRP receptor (CGRP receptor antagonists) ซึ่งสามารถจำแนกออกเป็น 2 กลุ่มหลัก ได้แก่

1) กลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดี (Monoclonal Antibodies) เป็นแอนติบอดีที่จำเพาะต่อ CGRP หรือ CGRP receptor ประกอบด้วยยา erenumab, eptinezumab, galcanezumab และ fremanezumab ใช้สำหรับการรักษาและป้องกันไมเกรนทั้งชนิด episodic migraine และชนิด chronic migraine
2) กลุ่มยา CGRP receptor antagonists (Gepants) เป็นยารับประทานที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการจับของ CGRP กับตัวรับได้แก่ rimegepant และ ubrogepant ซึ่งใช้สำหรับการรักษาไมเกรนระยะเฉียบพลันไม่ว่าจะมีหรือไม่มีอาการออร่า (aura) ร่วมด้วย นอกจากนี้ยังมียากลุ่ม Gepants ที่ได้รับการอนุมัติจาก FDA สำหรับใช้ในการป้องกันไมเกรน ได้แก่ atogepant และ zavegepant ซึ่งเพิ่มทางเลือกในการบริหารจัดการโรคไมเกรนได้อย่างครอบคลุมมากยิ่งขึ้น ทั้งในแง่การรักษาแบบเฉียบพลันและการป้องกันอาการกำเริบในระยะยาว (16)

3. Rimegepant

3.1 คุณสมบัติทางเคมี

Rimegepant มีชื่อทางเคมีคือ [(5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl] 4-(2-oxo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate มีสูตรโมเลกุลคือ $C_{28}H_{28}F_2N_6O_3$ มีน้ำหนักโมเลกุล 534.6 g/mol ยาละลายน้ำเล็กน้อย 0.0755 mg/mL (17)



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยา rimepant (17)

3.2 กลไกการออกฤทธิ์

CGRP เป็นสารที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัว และทำหน้าที่เป็นสารสื่อประสาทเกี่ยวกับความปวด (pain-signaling neurotransmitter) ซึ่งสามารถพบได้ทั่วร่างกายโดยเฉพาะบริเวณ trigeminal ganglia ซึ่งเป็นจุดสำคัญในพยาธิกำเนิดของไมเกรน ในช่วงที่เกิดอาการไมเกรนระดับของ CGRP จะเพิ่มสูงขึ้น ดังนั้นยานี้จะช่วยในการยับยั้งการส่งสัญญาณของ CGRP มีผลช่วยในการรักษาไมเกรนและป้องกันไมเกรนได้ (14,18)

3.3 เภสัชจลนศาสตร์

ยา rimegepant มีค่า bioavailability อยู่ที่ร้อยละ 64 มีค่า T_{max} อยู่ที่ 1.5 ชั่วโมง ตัวยาจับกับ plasma protein ร้อยละ 96 ยาถูก metabolism ที่ตับประมาณร้อยละ 23 โดยเอนไซม์ CYP3A4 เป็นหลัก และรองลงมาคือ CYP2C9 ดังนั้นการได้รับยาร่วมกับสารที่มีฤทธิ์เป็น inhibitors หรือ inducers ของเอมไซม์ CYP3A4 อาจส่งผลต่อระดับยา rimegepant ได้และยาถูกขับออกจากร่างกายในรูปไม่เปลี่ยนแปลงผ่าน ทางอุจจาระและปัสสาวะ โดยมีค่าครึ่งชีวิตอยู่ที่ 11 ชม ในอาสารสมัครสุขภาพดี (19)

3.4 ข้อบ่งใช้

ใช้รักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนเฉียบพลัน ป้องกันการเกิดไมเกรน โดยยา rimegepant ได้รับการอนุมัติจาก U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA) ให้ใช้ในข้อบ่งใช้ดังกล่าว เมื่อวันที่ 27 ฎุมภาพันฐ์ 2020 (20)

3.5 การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาของ Lipton และคณะ (2019) (21) มีรูปแบบการศึกษาแบบ multicenter, double-blind, placebo-controlled (DRCT), phase 3 trial ทำการศึกษาในผู้ที่มีประวัติไมเกรนอย่างน้อย 1 ปี และมีอาการปวดศีรษะไมเกรนระดับปานกลางถึงรุนแรง 2-8 ครั้งต่อเดือน ซึ่งมีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 1,186 คน โดยทำการสุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ 1 ได้รับยา rimegepant ขนาด 75 มิลลิกรัม จำนวน 594 คน กลุ่มที่ 2 ได้รับยาหลอก (placebo) จำนวน 592 คน โดยเป็นการประเมินและติดตามผลลัพธ์หลังจากการให้ยาผลลัพธ์หลัก (Primary outcome) ได้แก่การไม่มีอาการปวดศีรษะ (Freedom from pain at 2 hours) และไม่มีอาการที่รบกวนมากที่สุดหลังจากได้รับยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง (Freedom from most bothersome symptom at 2 hours) ซึ่งการศึกษานี้จะให้ผู้ป่วยเลือกอาการที่รบกวนการใช้ชีวิตมากที่สุด เช่น คลื่นไส้ แพ้แสงหรือ แพ้เสียง โดยผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant มีร้อยละของการไม่มีอาการปวดศีรษะหลังจากการใช้ยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง (Freedom from pain at 2 hours) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 19.4 vs ร้อยละ 12.0 $p<0.001$) และมีร้อยละของการไม่มีอาการที่รบกวนมากที่สุดหลังจากใช้ยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง (Freedom from most bothersome symptom at 2 hours) มากกว่า กลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 37.6 vs ร้อยละ 25.2 $p<0.001$) ส่วนผลลัพธ์รอง (Secondary outcome) ได้แก่หายจากอาการปวด (Pain relief), ไม่มีอาการแพ้แสง (Freedom from photophobia), ไม่มีอาการแพ้เสียง (Freedom from phonophobia) โดยผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา rimegepant มีสัดส่วนการหายจากอาการปวด รวมถึงการไม่มีอาการแพ้แสง และแพ้เสียง มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (58.1% vs 42.8%, 37.4% vs 22.3% และ 36.7% vs 26.8% ตามลำดับ; $p<0.001$) และการเกิดอาการคลื่นไส้ในกลุ่มที่ใช้ยากับกลุ่มยาหลอกไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยมากที่สุดคือคลื่นไส้ โดยในกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant พบได้ร้อยละ 1.8, กลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบได้ร้อยละ 1.1 และการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (UTI) ในกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant พบได้ร้อยละ 1.5, กลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบร้อยละ 1.1 แต่ไม่พบผลต่อการทำงานของตับหรือหัวใจที่ผิดปกติ โดยสรุปการใช้ยา rimegepant สามารถลดอาการปวดศีรษะและอาการทางไมเกรนที่รบกวนมากที่สุดภายใน 2 ชั่วโมงได้อย่างมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีอาการไม่พึงประสงค์น้อย

จากการศึกษาของ Croop และคณะ (2019) (22) มีรูปแบบการศึกษา multicenter DRCT, phase 3 trial ทำการศึกษาในผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี และมีประวัติไมเกรนอย่างน้อย 1 ปี ซึ่งมีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 1,375 คน ทำการสุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ 1 ได้รับยา rimegepant disintegrating tablet ขนาด 75 มิลลิกรัม จำนวน 682 คน คน กลุ่มที่สองได้รับยาหลอก (placebo) จำนวน 693 คน โดยใช้ยาเมื่อเกิดไมเกรนเฉียบพลัน ซึ่งผลลัพธ์หลักร่วม (Coprimary outcome) คือ ไม่มีอาการปวดศีรษะ (freedom from pain) และไม่มีอาการที่รบกวนมากที่สุด (freedom from the most bothersome symptom) หลังได้รับประทานยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง โดยผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant มีร้อยละของการไม่มีอาการปวดศีรษะหลังจากการใช้ยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง (Freedom from pain) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 21 vs ร้อยละ 11 p<0.001; risk difference 10%, 95% CI 6-14) และ ร้อยละของการไม่มีอาการที่รบกวนมากที่สุด (freedom from the most bothersome symptom) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 35 vs ร้อยละ 27 p<0.001; risk difference 8%, 95% CI 3-13) ซึ่งกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant เกิดอาการไม่พึงประสงค์คือ คลื่นไส้จำนวน 11 คน (ร้อยละ 2) ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) เกิดอาการคลื่นไส้จำนวน 3 คน (ร้อยละ <1), ในกลุ่มที่ได้รับ rimegepant เกิดการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะจำนวน 10 คน (ร้อยละ 1) และ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) จำนวน 4 คน (ร้อยละ 1) ซึ่งไม่มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรง สอดคล้องกับการศึกษาของ Croop และคณะ (2021) (23) มีรูปแบบการศึกษา multicenter, DRCT, phase 2/3 trial ทำการศึกษาในผู้ที่มีประวัติไมเกรนอย่างน้อย 1 ปี ซึ่งมีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 737 คน ทำการสุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ 1 ได้รับยา rimegepant ขนาด 75 มิลลิกรัมแบบวันเว้นวัน จำนวน 373 คน กลุ่มที่สองได้รับยาหลอก (placebo) จำนวน 374 คน ผลลัพธ์หลัก (Primary outcome) คือการเปลี่ยนแปลงของจำนวนวันที่เกิดไมเกรนต่อเดือน โดยผลการศึกษาหลังจากผ่านไป 9-12 สัปดาห์พบว่า ยา rimegepant ลดจำนวนวันที่เป็นไมเกรนได้ -4.3 วัน (95% CI -4.8 ถึง –3.9) ในขณะที่ยาหลอก (placebo) ลดจำนวนวันที่เป็นไมเกรนได้ -3.5 วัน (95% CI –4.0 ถึง –3.0) โดยมี least squares mean difference เท่ากับ -0.8 วัน (95% CI -1.46 ถึง -0.20; p=0.0099) ซึ่งกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant เกิดอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 133 คน (ร้อยละ 36) ส่วนยาหลอก (placebo) เกิดอาการไม่พึงประสงค์จำนวน 133 คน (ร้อยละ 36) และมีการหยุดยาในกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant จำนวน 7 คน (ร้อยละ 2) และ 4 คน (ร้อยละ 1) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

นอกจากการศึกษาข้างต้นยังมีการศึกษาของ Yu และคณะ (2023) (24) มีรูปแบบการศึกษาคือ DRCT, phase 3 clinical trial ทำการศึกษาในผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี มีประวัติไมเกรนมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี มีอาการปวดศีรษะไมเกรนระดับปานกลางถึงรุนแรง 2-8 ครั้งต่อเดือน และมีวันที่ปวดศีรษะน้อยกว่า 15 วันต่อเดือนในช่วง 3 เดือนก่อนการคัดกรอง ซึ่งมีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 1,431 คน ทำการสุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มหนึ่งได้รับยา rimegepant disintegrating tablet ขนาด 75 มิลลิกรัม จำนวน 716 คน กลุ่มที่สองได้รับยาหลอก (placebo) จำนวน 715 คน แต่มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 1,340 คน ที่จะนำมาวิเคราะห์แบบ modified intention-to-treat แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant 666 คน และกลุ่มยาหลอก (placebo) จำนวน 674 คน การศึกษานี้มีผลลัพธ์หลักร่วม (Co-primary endpoints) คือ ไม่มีอาการปวดศีรษะ (freedom from pain) และไม่มีอาการที่รบกวนมากที่สุด (freedom from the most bothersome symptom) หลังได้รับประทานยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง โดยผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant มีร้อยละของการไม่มีอาการปวดศีรษะ (freedom from pain) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 20.0 vs ร้อยละ 11.0 ; risk difference = 9.2, 95% CI 5.4-13.0; p<0.0001) และร้อยละของการไม่มีอาการที่รบกวนมากที่สุด (freedom from the most bothersome

symptom) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 50.0 vs ร้อยละ 36.0 ; risk difference = 14.8, 95% CI 9.6-20.0; p<0.0001) ซึ่งกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด (มากกว่าร้อยละ 1) ได้แก่ โปรตีนในปัสสาวะ, คลื่นไส้ และการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ซึ่งใกล้เคียงกับกลุ่มยาหลอก และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง ดังนั้นยา rimegepant มีประสิทธิภาพในการรักษาไมเกรนเฉียบพลัน และมีความปลอดภัยและการทนต่อยาใกล้เคียงกับยาหลอก (placebo) นอกจากการศึกษาในปี ค.ศ.2023 ข้างต้นแล้ว Yu และคณะยังได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมในปี ค.ศ. 2024 (25) รูปแบบการศึกษาคือ DRCT, multicentre phase 3 clinical trial ทำการศึกษาในผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี มีประวัติไมเกรนอย่างน้อย 1 ปี มีอาการปวดศีรษะไมเกรนระดับปานกลางถึงรุนแรง 2-8 ครั้งต่อเดือน และปวดศีรษะน้อยกว่า 15 วันต่อเดือนในช่วง 3 เดือนก่อนการคัดกรอง ซึ่งมีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 1,075 คน ทำการสุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มหนึ่งได้รับยา rimegepant disintegrating tablet ขนาด 75 มิลลิกรัม จำนวน 538 คน กลุ่มที่สองได้รับยาหลอก (placebo) จำนวน 537 คน การศึกษานี้มี Co-primary endpoints คือการไม่มีอาการปวดศีรษะ (freedom from pain) และไม่มีอาการที่รบกวนมากที่สุด (freedom from the most bothersome symptom) หลังได้รับประทานยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง โดยผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant มีร้อยละของการไม่มีอาการปวดศีรษะ (freedom from pain) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 18.2 vs ร้อยละ 10.6 ; risk difference = 7.6; p=0.0004) และร้อยละของการไม่มีอาการที่รบกวนมากที่สุด (freedom from the most bothersome symptom) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 48.0 vs ร้อยละ 31.8; risk difference = 16.2; p < 0.0001) ส่วนผลลัพธ์รองพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา rimegepant มีประสิทธิภาพเหนือกว่า กลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในหลายตัวแปร โดยเฉพาะในประเด็นสำคัญดังต่อไปนี้ การบรรเทาอาการปวด (ร้อยละ 65.4 vs ร้อยละ 47.7 p<0.0001), การกลับมาทำกิจกรรมได้ตามปกติ (ร้อยละ 38.5 vs ร้อยละ 23.8 p<0.0001), การใช้ยาบรรเทาอาการปวดเพิ่มเติมภายใน 24 ชั่วโมง (ร้อยละ 5.2 vs ร้อยละ 14.0; p<0.0001), อาการปวดศีรษะไมเกรนหายไปตั้งแต่ 2–24 ชั่วโมงหลังรับประทานยา (ร้อยละ 15.3 vs ร้อยละ 8.0; p = 0.0002) และ อาการปวดศีรษะไมเกรนหายไปตั้งแต่ 2-48 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา (ร้อยละ 14.5 vs ร้อยละ 7.3; p = 0.0001) การศึกษานี้พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant พบอาการไม่พึงประสงค์ร้อยละ 15.2 และพบในกลุ่มยาหลอก (placebo) ร้อยละ 16.4 ซึ่งอาการที่พบมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1 ในกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant ได้แก่ โปรตีนในปัสสาวะ (rimegepant ร้อยละ 1.5, placebo ร้อยละ 1.3), คลื่นไส้ (rimegepant ร้อยละ 1.1, placebo ร้อยละ 2.6), อาการไม่พึงประสงค์รุนแรง (rimegepant ร้อยละ 0.2, placebo ร้อยละ 0.4) ไม่มีรายงานผู้เสียชีวิต และไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญทางคลินิกใน ECG, สัญญาณชีพ, ผลตรวจร่างกาย หรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในทั้งสองกลุ่มการรักษาและไม่มีระดับเอนไซม์ตับ alanine transaminase (ALT) หรือ aspartate aminotransferase (AST) สูงกว่า 3 เท่าของค่าปกติสูงสุด และ total bilirubin มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติสูงสุด ดังนั้นยา rimegepant มีประสิทธิภาพในการรักษาไมเกรนเฉียบพลันในผู้ใหญ่ที่อาศัยอยู่ในประเทศจีน โดยมีความปลอดภัยและการทนต่อยาใกล้เคียงกับยาหลอก (placebo)

จากการศึกษาของ Puledda และคณะ (2023) (26) มีรูปแบบการศึกษา systematic review and network meta-analysis (SR and NMA) ที่รวบรวมการศึกษา phase 3 RCT เพื่อศึกษาหาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยารักษาไมเกรนเฉียบพลัน 3 ชนิดได้แก่ lasmiditan, rimegepant และ ubrogepant โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษาจาก 7 การศึกษารวมทั้งหมด 12,859 คน ผลการศึกษาพบว่ายาทั้ง 3 ชนิดมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก (placebo) ซึ่งยา lasmiditan 200 mg แสดงถึงการช่วยให้ไม่มีอาการปวด

ศีรษะหลังจากใช้ยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง (two-hour pain freedom) มากที่สุด ในขณะที่การไม่มีอาการที่รบกวนมากที่สุด (two-hour freedom from most bothersome symptom) หลังได้รับยา 2 ชั่วโมงเทียบเท่ากัน ในยา lasmiditan (100 และ 200 mg), rimegepant และ ubrogepant (50 และ 100 mg) ในส่วนของอาการไม่พึงประสงค์พบว่ายา lasmiditan นั้นพบอาการไม่พึงประสงค์มากที่สุดในทุกขนาดยา สรุปผลการศึกษาคือตัวยา lasmiditan มีประสิทธิภาพมากที่สุดแต่ก็มีอาการไม่พึงประสงค์ เช่น คลื่นไส้ เวียนหัว ง่วงซึมมากที่สุดด้วยเช่นเดียวกัน ในขณะที่ยา rimegepant มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกันกับตัวยา lasmiditan แต่อาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่าเล็กน้อย และพบว่ายา ubrogepant มีการทนต่อยามากที่สุด

จากการศึกษาของ Dong และคณะ (2023) (27) มีรูปแบบการศึกษา systematic review and meta-analysis and meta-regression ที่รวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูล Ovid MEDLINE เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ubrogepant และ rimegepant และลักษณะทางประชากรศาสตร์ (sociodemographic) และลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย ผลการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและอาการกล้ามเนื้อฉีกขาด รวมถึงความสัมพันธ์ระหว่างดัชนีมวลกาย (BMI) และค่าการทำงานของตับ (Liver function test) ของยา ubrogepant ในขณะที่ยา rimegepant พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างอายุ (age) และการติดเชื้อ (infection) รวมถึงความสัมพันธ์ระหว่างการมีออร่า (aura symptoms at baseline) กับอาการคลื่นไส้ เวียนหัว ท้องเสีย และกล้ามเนื้อฉีกขาด

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis เกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา rimegepant สำหรับรักษาและป้องกันการเกิดไมเกรนของ Laohapiboolrattana และคณะ (2024) (28) ทำการศึกษา systematic review and network meta-analysis ที่รวบรวมการศึกษา phase 3 randomized controlled trials เพื่อศึกษาหาและเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา lasmiditan, rimegepant และ ubrogepant ในผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อ triptan โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษาจาก 5 การศึกษาประชากรรวมทั้งหมด 3004 คน ผลการศึกษาพบว่ายาทั้ง 3 ชนิดมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก (placebo) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในด้านของการไม่มีอาการปวดศีรษะหลังจากการได้ยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง (Freedom from pain at 2 hours) (RR = 1.93, 95%CI 1.52-2.46) ไม่มีอาการที่รบกวนมากที่สุดหลังจากได้ยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง (Freedom from most bothersome symptom at 2 hours) (RR = 1.55, 95%CI 1.37-1.75) และหายจากอาการปวดศีรษะหลังจากใช้ยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง (pain relief at two hours) (RR = 1.46, 95%CI 1.35-1.58) แต่ไม่พบความแตกต่างกันของประสิทธิภาพในยาทั้ง 3 ชนิด อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาจาก SUCRA (surface under the cumulative ranking curve) พบว่ายา lasmiditan ขนาด 200 mg มีโอกาสในการทำให้ไม่มีอาการปวดศีรษะหลังจากการได้ยาไปแล้ว 2 ชั่วโมงและหายจากอาการปวดศีรษะหลังจากใช้ยาไปแล้ว 2 ชั่วโมงมากที่สุด (SUCRA 0.9, 0.8 respective) ในขณะที่ rimegepant ดีที่สุดในการทำให้หายจากอาการที่รบกวนมากที่สุดหลังจากได้ยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง (Freedom from most bothersome symptom at 2 hours) (รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 สรุปผลการศึกษาทางคลินิกของยา rimegepant

ผู้แต่ง	รูปแบบการศึกษา	การแทรกแซง (intervention)	ผลการศึกษา
Lipton และคณะ (2019) (21)	DRCT	• การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดจำนวน 1,186 คน • กลุ่มทดลองได้รับยา rimegepant ขนาด 75 มิลลิกรัม จำนวน 594 คน • กลุ่มควบคุมได้รับ ยาหลอก (placebo) จำนวน 592 คน • การประเมินและการติดตามผลลัพธ์ของการศึกษาเป็นการประเมิน ภายหลังการให้ยาเพียงครั้งเดียว โดยไม่มีการติดตามผลระยะยาว	• ร้อยละของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกตัวแปรผลลัพธ์ที่ประเมินได้แก่ • ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการปวดศีรษะภายหลังได้รับยา 2 ชั่วโมง พบในกลุ่ม rimegepant ร้อยละ 19.4 เทียบกับกลุ่มยาหลอก ร้อยละ 12.0 ($p < 0.001$) • ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการที่รบกวนมากที่สุดภายหลังได้รับยา 2 ชั่วโมงพบในกลุ่ม rimegepant ร้อยละ 37.6 เทียบกับกลุ่มยาหลอก ร้อยละ 22.3 ($p < 0.001$) • อัตราการ หายจากอาการปวด พบในกลุ่ม rimegepant ร้อยละ 58.1 เทียบกับกลุ่มยาหลอก ร้อยละ 42.8 ($p < 0.001$) • อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุดคือ อาการคลื่นไส้ โดยพบในกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant ร้อยละ 1.8 และในกลุ่มยาหลอก ร้อยละ 1.1 • การเกิด การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ พบในกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant ร้อยละ 1.5 และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 1.1
Croop และคณะ (2021) (23)	DRCT	• การศึกษานี้ดำเนินการในผู้ป่วยที่มีอายุ ตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกคนมี ประวัติโรคไมเกรนอย่างน้อย 1 ปีมีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 737 คน • ผู้เข้าร่วมการศึกษาถูกสุ่ม (randomized) แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม	• ภายหลังการติดตามผลการศึกษาเป็นระยะเวลา 9–12 สัปดาห์ • กลุ่มที่ได้รับยา rimegepant สามารถลดจำนวนวันที่เกิดอาการไมเกรนได้เฉลี่ย -4.3 วัน (95% CI: -4.8 ถึง -3.9) • กลุ่มที่ได้รับ ยาหลอก (placebo) สามารถลดจำนวนวันที่เกิดอาการไมเกรนได้เฉลี่ย -3.5 วัน (95% CI: -4.0 ถึง -3.0)

ผู้แต่ง	รูปแบบการศึกษา	การแทรกแซง (intervention)	ผลการศึกษา
		• กลุ่มทดลองได้รับยา rimegepant ขนาด 75 มิลลิกรัม รับประทานวันเว้นวัน จำนวน 373 คน • กลุ่มควบคุมได้รับ ยาหลอก (placebo) จำนวน 374 คน	• ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยแบบปรับ (least squares mean difference) ระหว่างสองกลุ่มเท่ากับ -0.8 วัน (95% CI: -1.46 ถึง -0.20) • ความแตกต่างดังกล่าวมี นัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.0099) ทุกผลลัพธ์หลักและรอง
Croop และคณะ (2019) (22)	DRCT	• การศึกษานี้ดำเนินการในผู้ป่วยที่มีอายุ ตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปผู้เข้าร่วมการศึกษามี ประวัติโรคไมเกรนอย่างน้อย 1 ปีมีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 1,375 คน • ผู้เข้าร่วมการศึกษาถูกสุ่ม (randomized) แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม • กลุ่มทดลองได้รับยา rimegepant ชนิด orally disintegrating tablet ขนาด 75 มิลลิกรัม จำนวน 682 คน • กลุ่มควบคุมได้รับ ยาหลอก (placebo) จำนวน 693 คน • การให้ยาเมื่อเกิดอาการไมเกรนเฉียบพลัน	• กลุ่มที่ได้รับยา rimegepant มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ หายจากอาการปวด (freedom from pain) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 21 เทียบกับร้อยละ 11; p < 0.001; risk difference 10%, 95% CI: 6-14) • กลุ่มที่ได้รับยา rimegepant มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ หายจากอาการที่รบกวนมากที่สุด (freedom from the most bothersome symptom) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 35 เทียบกับร้อยละ 27; p < 0.001; risk difference 8%, 95% CI: 3-13) • อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant ได้แก่ อาการคลื่นไส้ จำนวน 11 คน (ร้อยละ 2) • ในกลุ่มที่ได้รับ ยาหลอก พบอาการคลื่นไส้จำนวน 3 คน (ร้อยละ < 1) • การเกิด การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ พบในกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant จำนวน 10 คน (ร้อยละ 1) และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 4 คน (ร้อยละ 1) • ไม่พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรง จากการศึกษา
Yu และคณะ (2023) (24)	DRCT	• การศึกษานี้ดำเนินการในผู้ป่วยที่มีอายุ ตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปผู้เข้าร่วมการศึกษามี ประวัติโรคไมเกรนอย่างน้อย 1	• กลุ่มที่ได้รับยา rimegepant มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ หายจากอาการปวด (pain freedom) สูงกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ

ผู้แต่ง	รูปแบบการศึกษา	การแทรกแซง (intervention)	ผลการศึกษา
		ปีมีอาการปวดศีรษะไมเกรนระดับ ปานกลางถึงรุนแรง 2-8 ครั้งต่อเดือนมีอาการปวดศีรษะ น้อยกว่า 15 วันต่อเดือน ในช่วง 3 เดือนก่อนการคัดกรองมีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 1,431 คน ● ผู้เข้าร่วมการศึกษาถูกสุ่ม (randomized) แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ● กลุ่มทดลองได้รับยา rimegepant ชนิด orally disintegrating tablet ขนาด 75 มิลลิกรัม จำนวน 716 คน ● กลุ่มควบคุมได้รับ ยาหลอก (placebo) จำนวน 715 คน ● มีผู้เข้าร่วมการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ตามหลัก modified intention-to-treat ทั้งหมด 1,340 คน ● กลุ่มที่ได้รับยา rimegepant ในการวิเคราะห์แบบ modified intention-to-treat จำนวน 666 คน ● กลุ่มที่ได้รับ ยาหลอก ในการวิเคราะห์แบบ modified intention-to-treat จำนวน 674 คน	20.0 เทียบกับร้อยละ 11.0; risk difference = 9.2, 95% CI: 5.4-13.0; p < 0.0001) ● กลุ่มที่ได้รับยา rimegepant มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ หายจากอาการที่รบกวนมากที่สุด (freedom from the most bothersome symptom) สูงกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 50.0 เทียบกับร้อยละ 36.0; risk difference = 14.8, 95% CI: 9.6-20.0; p < 0.0001) ● อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant (พบมากกว่าร้อยละ 1) ได้แก่ โปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) อาการคลื่นไส้ การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ● อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวมีความใกล้เคียงกับกลุ่ม placebo ● ไม่พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรง จากการศึกษา
Yu และคณะ (2024) (25)	DRCT	● การศึกษานี้ดำเนินการในผู้ป่วยที่มีอายุ ตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปผู้เข้าร่วมการศึกษามีประวัติโรคไมเกรนอย่างน้อย 1 ปีมีอาการปวดศีรษะไมเกรนระดับ ปานกลางถึงรุนแรง 2-8 ครั้งต่อเดือน มีอาการปวดศีรษะ น้อยกว่า 15 วัน	● กลุ่มที่ได้รับยา rimegepant มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ หายจากอาการปวด (freedom from pain) สูงกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 18.2 เทียบกับร้อยละ 10.6; risk difference = 7.6; p = 0.0004)

ผู้แต่ง	รูปแบบการศึกษา	การแทรกแซง (intervention)	ผลการศึกษา
		ต่อเดือน ในช่วง 3 เดือนก่อนการคัดกรองมีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 1,075 คน ● ผู้เข้าร่วมการศึกษาถูกสุ่ม (randomized) แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ● กลุ่มทดลองได้รับยา rimegepant ชนิด orally disintegrating tablet ขนาด 75 มิลลิกรัม จำนวน 538 คน ● กลุ่มควบคุมได้รับ ยาหลอก (placebo) จำนวน 537 คน	● กลุ่มที่ได้รับยา rimegepant มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่หายจากอาการที่รบกวนมากที่สุด (freedom from the most bothersome symptom) สูงกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 48.0 เทียบกับร้อยละ 31.8; risk difference = 16.2; $p < 0.0001$) ● ผลลัพธ์รองแสดงให้เห็นว่า กลุ่มที่ได้รับยา rimegepant มีประสิทธิภาพเหนือกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในหลายตัวแปรผลลัพธ์ ● อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยรวมพบในกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant ร้อยละ 15.2 และในกลุ่ม placebo ร้อยละ 16.4 ● อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant ได้แก่โปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) อาการคลื่นไส้ ● ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงและการเสียชีวิต ● ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญทางคลินิกในผล คลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) สัญญาณชีพ การตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในทั้งสองกลุ่มการรักษา ● ไม่พบผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ตับ alanine transaminase (ALT) หรือ aspartate aminotransferase (AST) สูงเกิน 3 เท่าของค่าปกติสูงสุดร่วมกับระดับ total bilirubin สูงเกิน 2 เท่าของค่าปกติสูงสุด
Puledda F และคณะ (2023) (26)	SR and NMA	● เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และอภิมานวิเคราะห์เครือข่าย (network meta-analysis) ที่รวบรวมหลักฐานจาก	● ยาทั้ง 3 ชนิด ที่นำมาวิเคราะห์มี ประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้แต่ง	รูปแบบการศึกษา	การแทรกแซง (intervention)	ผลการศึกษา
		การศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมระยะที่ 3 (phase 3 randomized controlled trials) ● มีการรวมการศึกษาทั้งหมด 7 การศึกษา ● จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษารวมทั้งสิ้น 12,859 คน	● ยา lasmiditan ขนาด 200 มิลลิกรัม แสดงประสิทธิภาพสูงที่สุดในการทำให้ผู้ป่วย ไม่มีอาการปวดภายใน 2 ชั่วโมงหลังการใช้ยา ● ผลลัพธ์ด้าน การไม่มีอาการที่รบกวนมากที่สุด (freedom from the most bothersome symptom) พบว่ามีประสิทธิภาพ ใกล้เคียงกัน ระหว่าง Lasmiditan, rimegepant, ubrogepant ● ในด้านความปลอดภัย พบว่า lasmiditan เป็นยาที่มี อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์สูงที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่น ในทุกขนาดยาที่ศึกษา
Dong และคณะ (2023) (27)	SR and MA	● เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและอภิมานวิเคราะห์ (systematic review and meta-analysis) ร่วมกับการวิเคราะห์เมตารีเกรสชัน (meta-regression) ● การสืบค้นข้อมูลดำเนินการจากฐานข้อมูล Ovid MEDLINE ● ใช้แบบจำลอง random-effects ในการวิเคราะห์อภิมานและการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ด้วย random-effects meta-regression	● พบความสัมพันธ์ระหว่าง ขนาดยา และการเกิด อาการกล้ามเนื้อฉีกขาด ในผู้ที่ได้รับยา ubrogepant ● พบความสัมพันธ์ระหว่าง ดัชนีมวลกาย (Body Mass Index; BMI) และ ค่าการทำงานของตับ ในผู้ที่ได้รับยา ubrogepant ● สำหรับยา rimegepant พบความสัมพันธ์ระหว่าง อายุ และการเกิด การติดเชื้อ ● นอกจากนี้ ในกลุ่มที่ได้รับยา rimegepant พบความสัมพันธ์ระหว่างการ มีออร่า (aura) กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาการเวียนศีรษะ อาการท้องเสีย อาการกล้ามเนื้อฉีกขาด
Laohapiboolrattana และคณะ (2024) (28)	SR and NMA	● เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และอภิมานวิเคราะห์เครือข่าย (network meta-analysis) ● รวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมระยะที่ 3 (phase 3 randomized controlled	● ยาทั้ง 3 ชนิด มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกตัวชี้วัดหลัก ได้แก่ ● การไม่มีอาการปวดศีรษะภายใน 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา (RR = 1.93, 95% CI: 1.52-2.46)

ผู้แต่ง	รูปแบบการศึกษา	การแทรกแซง (intervention)	ผลการศึกษา
		trials) มีการรวมการศึกษาทั้งหมด 5 การศึกษา มีผู้เข้าร่วมการศึกษารวมทั้งสิ้น 3,004 คน	• การไม่มีอาการที่รบกวนมากที่สุดภายใน 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา (RR = 1.55, 95% CI: 1.37-1.75) • การหายจากอาการปวดศีรษะภายใน 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา (RR = 1.46, 95% CI: 1.35-1.58) • อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างของประสิทธิภาพอย่างมีนัยสำคัญระหว่างยาทั้ง 3 ชนิด เมื่อเปรียบเทียบกันโดยตรง • เมื่อพิจารณาการจัดอันดับด้วยค่า Surface Under the Cumulative Ranking Curve (SUCRA) พบว่า lasmiditan ขนาด 200 มิลลิกรัม มีความน่าจะเป็นสูงที่สุดในการทำให้ ไม่มีอาการปวดศีรษะภายใน 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา (SUCRA = 0.9) และหายจากอาการปวดศีรษะภายใน 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา (SUCRA = 0.8) • rimegepant มีประสิทธิภาพดีที่สุดในการทำให้ หายจากอาการที่รบกวนมากที่สุดภายใน 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา

หมายเหตุ: DRCT, double blind randomized controlled trial; SR, systematic review; NMA, network meta-analysis; SUCRA, Surface Under the Cumulative Ranking Curve ; CI: confidence interval

3.6 ขนาดการใช้ยา

Acute migraine treatment: 75 mg as a single dose maximum : 75 mg/Day

Migraine prevention: 75 mg every other day (20)

3.7 รูปแบบยาเตรียม

Rimegepant มีในรูปแบบยาเม็ดขนาด 75 mg ชื่อการค้า Nurtec®ODT (20)

3.8 ข้อห้ามใช้

คนที่มีประวัติแพ้ยา (Hypersensitivity) rimegepant และส่วนผสมของตัวยานี้ และหลีกเลี่ยงการใช้ rimegepant กับร่วมกับยาที่เป็น strong CYP3A4 inhibitor, inducer หลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ที่มีภาวะ severe hepatic impairment (20,29)

3.9 อาการไม่พึงประสงค์ (29)

1% - 10%: Abdominal pain (≤2%), dyspepsia (≤2%), nausea (2-3%)

<1%: Hypersensitivity reaction

Post-marketing: Hypertension, Raynaud disease

3.10 อันตรกิริยาระหว่างยา

ยา rimegepant เป็น CYP3A4 modulators ดังนั้นการใช้ยาร่วมกับสารที่มีฤทธิ์เป็น inhibitors หรือ inducers ของเอมไซม์ CYP3A4 อาจส่งผลต่อระดับยา rimegepant ได้ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ rimegepant กับ strong CYP3A4 inhibitor (เช่น Itraconazole เป็นต้น) และ strong CYP3A4 inducer เช่น rifampicin เป็นต้น ส่วน P-glycoprotein (P-gp) Inhibitors ส่งผลให้ระดับยา rimegepant ในเลือดสูงขึ้นได้มากกว่าร้อยละ 50 (30,31)

3.11 การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

หญิงตั้งครรภ์ ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอเกี่ยวกับความเสี่ยงของการพัฒนาของทารกในครรภ์จากการใช้ยา rimegepant จากการศึกษาพบว่าการใช้ยาส่งผลต่อพัฒนาการในลูกหนูได้ เช่น น้ำหนักตัวของลูกหนูในครรภ์ลดลงและพบความผิดปกติของทารกในครรภ์ แต่เนื่องจากว่าเป็นการให้ในขนาดยาที่สูงกว่าที่แนะนำในมนุษย์ ซึ่งให้ในขนาดสูงสุด 300 mg/kg/day ในขณะที่ขนาดที่แนะนำในมนุษย์คือ 75 mg/day (20,29)

หญิงให้นมบุตร ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับ rimegepant หรือเมตาบอไลต์ของยาในน้ำนมแม่, ผลของ rimegepant ต่อทารกที่กินนมแม่หรือผลของ rimegepant ต่อการสร้างน้ำนม นอกจากนี้ยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาในสัตว์เกี่ยวกับ การขับ rimegepant ออกทางน้ำนมด้วย จึงควรพิจารณาประโยชน์ด้านพัฒนาการและสุขภาพของการให้นมลูกร่วมกับความจำเป็นทางคลินิกของ มารดาในการใช้ยา (20,29)

4. บทสรุป

ไมเกรนเป็นโรคทางระบบประสาทที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะทุพพลภาพทั่วโลกพยาธิสรีรวิทยาของโรคมีความซับซ้อน โดยกลไกหลักเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นระบบ trigeminovascular ซึ่งนำไปสู่การหลั่งสารสื่อประสาทเปปไทด์ที่เรียกว่า Calcitonin Gene-Related

Peptide (CGRP) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการขยายตัวของหลอดเลือดและการอักเสบของเส้นประสาท (Neurogenic Inflammation) อันเป็นสาเหตุของอาการปวดศีรษะไมเกรน ด้วยเหตุนี้การพัฒนายาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CGRP จึงเป็นเป้าหมายที่น่าสนใจในการรักษาไมเกรน Rimegepant เป็นยาในกลุ่ม CGRP receptor antagonists (Gepants) รุ่นใหม่ในรูปแบบรับประทาน ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งตัวรับ CGRP โดยตรง ทำให้สามารถสกัดกั้นเส้นทางการส่งสัญญาณที่ทำให้เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนได้อย่างจำเพาะเจาะจง จากผลการศึกษาทางคลินิกหลายฉบับพบว่า rimegepant มีประสิทธิภาพที่เหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน ยาสามารถทำให้ผู้ป่วยหายจากอาการปวดและอาการอื่น ๆ ที่น่ารำคาญ (เช่น คลื่นไส้ อาเจียน การแพ้แสงและเสียง) ได้ภายใน 2 ชั่วโมงหลังรับประทาน นอกจากนี้ ยายังมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดไมเกรน โดยช่วยลดจำนวนวันที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนต่อเดือนลงได้อย่างชัดเจน ด้วยประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ได้รับการพิสูจน์ Rimegepant จึงได้รับการอนุมัติข้อบ่งใช้จากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) สำหรับการรักษาไมเกรนแบบเฉียบพลัน (acute treatment) และสำหรับการป้องกันไมเกรน (preventive treatment) ในผู้ใหญ่ ตัวยาถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP3A4 ที่ตับเป็นหลัก ดังนั้นจึงควรใช้ด้วยความระมัดระวังหรือหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้ เช่น อาการคลื่นไส้ ซึ่งมีอุบัติการณ์ต่ำและไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยสรุป Rimegepant ถือเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยไมเกรนที่มีประสิทธิภาพ ด้วยรูปแบบยาที่สะดวกต่อการใช้งานและโปรไฟล์ความปลอดภัยที่ดี ทำให้ยานี้เป็นประโยชน์อย่างยิ่งสำหรับผู้ป่วย ทั้งในการหยุดอาการปวดแบบเฉียบพลันและควบคุมโรคในระยะยาว

เอกสารอ้างอิง

1. Goadsby PJ, Ruiz de la Torre E, Maassen van den Brink A, Irimia P, Mitsikostas DD, Ashina M, et al. Migraine stigma and general knowledge of migraine: A cross-sectional European survey. Cephalalgia. 2025;45(9).
2. Rattanawong W, Anukoolwittaya P, Hiransuthikul A, Pongpitakmetha T, Trisataya A, Thanprasertsuk S, et al. Medication underuse in real-life practice: the impact of galcanezumab towards achieving very low frequency episodic migraine in a southeast Asian middle-income nation. J Headache Pain. 2025;26(1):13.
3. Lipton RB, Stokes J, Evans CJ, Hribal E, White K, Keyloun K, et al. Characterizing the patient experience during the prodrome phase of migraine: A qualitative study of symptoms and their timing. Headache J Head Face Pain. 2025;65(8):1355–68.
4. Asawavichienjinda T. Treatment gaps in migraine preventive treatment-eligible patients: A hospital-based study in Thailand. Chula Med J. 2025;69(1):51–8.
5. Asawavichienjinda T, Storer RJ. Preventive treatment response associated with migraine aura subtypes in a Thai population. Front Hum Neurosci. 2023;16.
6. Amin FM, Asghar MS, Hougaard A, Hansen AE, Larsen VA, de Koning PJ, et al. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. Lancet Neurol. 2013;12(5):454–61.

7. Tanaka M, Tuka B, Vécsei L. Navigating the Neurobiology of Migraine: From Pathways to Potential Therapies. Cells. 2024;13(13).
8. Ashraf U, Goadsby PJ. Migraine: advances in treatment. Trends Mol Med. 2025;
9. Ashina M. Migraine. Ropper AH, editor. N Engl J Med. 2020;383(19):1866–76.
10. Aggarwal M, Puri V, Puri S. Serotonin and CGRP in Migraine. Ann Neurosci. 2012;19(2).
11. Deen M, Hansen HD, Hougaard A, Nørgaard M, Eiberg H, Lehel S, et al. High brain serotonin levels in migraine between attacks: A 5-HT4 receptor binding PET study. NeuroImage Clin. 2018;18:97–102.
12. Cherchi A, Stochino E, Piccardi MP, Del Zompo M. Role of dopaminergic system in migraine. J Headache Pain. 2001;2(S1):s47–9.
13. Wattiez AS, Sowers LP, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. Expert Opin Ther Targets. 2020;24(2):91–100.
14. Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2015;55:533–52.
15. Hervias T. An update on migraine. JAAPA. 2024;37(5):1–7.
16. Charles AC, Digre KB, Goadsby PJ, Robbins MS, Hershey A. Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: An American Headache Society position statement update. Headache J Head Face Pain. 2024;64(4):333–41.
17. Pubchem. Rimegepant [Internet]. 2025 [cited 2025 Dec 10]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rimegepant
18. Russo AF. CGRP as a neuropeptide in migraine: lessons from mice. Br J Clin Pharmacol. 2015;80(3):403–14.
19. Comisar CM, Hughes JH, Francis J, Chinda Y, Sano Y, Muto C, et al. Population Pharmacokinetic Modeling of the Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist Rimegepant in Adults. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2025;14(8):1332–45.
20. US FDA. NURTEC ODT (rimegepant) orally disintegrating tablets, for sublingual or oral use [Internet]. 2025 [cited 2025 Dec 10]. Available from: https://www.fda.gov/drugsatfda
21. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, et al. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene–Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. N Engl J Med. 2019;381(2):142–9.
22. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10200):737–45.

23. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2021;397(10268):51–60.
24. Yu S, Kim BK, Guo A, Kim MH, Zhang M, Wang Z, et al. Safety and efficacy of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine in China and South Korea: a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2023;22(6):476–84.
25. Yu S, Guo A, Wang Z, Liu J, Tan G, Yang Q, et al. Rimegepant orally disintegrating tablet 75 mg for acute treatment of migraine in adults from China: a subgroup analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trial. J Headache Pain. 2024;25(1):57.
26. Puledda F, Younis S, Huessler EM, Haghdoost F, Lisicki M, Goadsby PJ, et al. Efficacy, safety and indirect comparisons of lasmiditan, rimegepant, and ubrogepant for the acute treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of the literature. Cephalalgia. 2023;43(3).
27. Dong G, Kjærgaard NA, Shakibfar S, Sessa M. Ubrogepant and rimegepant: systematic review, meta-analysis, and meta-regression of clinical studies. Expert Opin Drug Saf. 2023;22(1):59–70.
28. Laohapiboolrattana W, Jansem P, Anukoolwittaya P, Roongpiboonsopit D, Hiransuthikul A, Pongpitakmetha T, et al. Efficacy of lasmiditan, rimegepant and ubrogepant for acute treatment of migraine in triptan insufficient responders: systematic review and network meta-analysis. J Headache Pain. 2024;25(1):194.
29. Lexi-Drugs Multinational. Rimegepant [Internet]. 2025 [cited 2025 Dec 10]. Available from: https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/6925018?cesid=1tJh79ygG5f&searchUrl=%2Flco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Drimegepant%26t%3Dname%26acs%3Dfalse%26acq%3Drimegepant
30. Bhardwaj R, Morris B, Matschke KT, Bertz R, Croop R, Liu J. Characterization of rimegepant drug–drug interactions using the cytochrome <scp>P450</scp> probe drugs, itraconazole, rifampin, fluconazole, and midazolam. Headache J Head Face Pain. 2025;65(2):291–302.
31. Ikeda K, Matsumori Y, Kudo M, Ishikawa T, Hoshino Y, Yoshimatsu H, et al. Efficacy and safety of rimegepant for the acute treatment of migraine in Japan: A dose‐ranging, double‐blind, randomized controlled trial. Headache J Head Face Pain. 2025;65(10):1811–20.