

การใช้ยา ergotamine อย่างเหมาะสม

เพียงขวัญ ศรีมงคล (Pharm.D.)

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

ยา ergotamine เดิมสังเคราะห์ได้จากเชื้อรา *Claviceps purpurea* (ergot) ที่เจริญบนข้าวไรย์ (rye) เป็นสารกลุ่ม alkaloids และมีฤทธิ์ทางยา โดยถูกนำมาใช้รักษาไมเกรนครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ.1862 ที่ประเทศอิตาลี¹ ปัจจุบันยามีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาและป้องกันอาการของโรคไมเกรน (migraine) และอาการปวดหัวแบบคลัสเตอร์ (cluster headache)^{2,3} องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริการับรองสำหรับบรรเทาและป้องกันของโรคไมเกรนและโรคปวดหัวที่เกิดจากหลอดเลือด (vascular headache)² ยา ergotamine ที่มีในประเทศไทย เป็นชนิดเม็ดรับประทาน ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ 2 ชนิดได้แก่ ergotamine tartrate 1 มิลลิกรัม และ caffeine 100 มิลลิกรัม

ยา ergotamine จัดอยู่ในกลุ่ม alpha adrenergic blocking agents ออกฤทธิ์ยับยั้งต่อ central vasomotor center และทำการกระตุ้นโดยตรง (direct stimulating) ไปยังกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral) และหลอดเลือดสมอง อีกทั้งยังออกฤทธิ์ยับยั้งต่อ serotonin^{2,3} สำหรับ caffeine ช่วยทำให้หลอดเลือดสมองหดตัวมากขึ้น โดยไม่จำเป็นต้องเพิ่มขนาดยา ergotamine⁴

ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยาสามารถดูดซึมได้โดยการรับประทาน แต่ดูดซึมทางทวารได้ดีกว่า สัดส่วนของระดับยาในเลือดต่อยาที่ได้รับค่อนข้างน้อย (bioavailability ร้อยละ 5) ยาเกิดการเปลี่ยนแปลงส่วนใหญ่ที่ตับ ผ่านกระบวนการ first-pass metabolism ระดับยาเพิ่มขึ้นสูงสุดใน 2 ชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2-2.5 ชั่วโมง และยาส่วนใหญ่ขับออกทางอุจจาระในรูปที่เปลี่ยนแปลงแล้ว (metabolite)^{3,5}

ตามแนวทางการรักษาล่าสุดของสมาคม American Headache Society ได้ระบุระดับความน่าเชื่อถือตามหลักฐานเชิงประจักษ์จากการศึกษาของยา ergotamine สำหรับการรักษาไมเกรน ดังต่อไปนี้⁶

- Dihydroergotamine (DHE) ในรูปแบบยาพ่นจมูก 2 มิลลิกรัม และ DHE รูปแบบยาสูดพ่น 1 มิลลิกรัม (Level A) ยามีประสิทธิภาพแน่นอน
- DHE รูปแบบบริหารยาทางหลอดเลือดดำ (IV), ทางกล้ามเนื้อ (IM), ทางใต้ชั้นผิวหนัง (SC) ขนาด 1 มิลลิกรัม และ ergotamine/caffeine ชนิดรับประทาน 1/100 มิลลิกรัม (Level B) ยาน่าจะมีประสิทธิภาพ
- Ergotamine ชนิดรับประทาน 1-2 มิลลิกรัม (Level C) ยาอาจจะมีประสิทธิภาพ

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่าการใช้ ergotamine สำหรับรักษาไมเกรนชนิดเฉียบพลัน ควรพิจารณาเลือกใช้ในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม ซึ่งควรเป็นกลุ่มที่มีอาการปวดไม่บ่อยครั้งหรือเป็นนานๆ ครั้ง เช่น เคยเกิดอาการครั้งล่าสุดมานานกว่า 48 ชั่วโมง อีกทั้งเพื่อควบคุมขนาดยาที่ใช้ โดยแนะนำให้ใช้ยา ergotamine ขนาด 0.5-2 มิลลิกรัม แบบครั้งเดียว (single dose) โดยภายหลังใช้ยาควรประเมินอาการคลื่นไส้และผลข้างเคียงจากยา และแนะนำให้ใช้ยาเพียง 1 ครั้งต่อสัปดาห์ หรือ 6 ครั้งต่อเดือน⁷ สอดคล้องกับแนวทางของ BASH 3rd edition⁸ หรือ British Association for the Study of Headache ซึ่งจัดโรคไมเกรนเป็นโรคปวดหัวที่มีสาเหตุ (primary headache) โดยแนะนำหากมีการใช้ยา ควรปฏิบัติควบคู่กับการพักและนอน ตามแนวทางของ BASH ระบุการใช้ยา ergotamine จัดเป็นกลุ่มยาจำเพาะต่อโรคสำหรับการรักษาในขั้นที่ 3 ภายหลังจากได้รับยาในขั้นที่ 1 และยาในขั้นที่ 2 ดังนี้⁹

- ขั้นที่ 1 ยากลุ่มแก้ปวด และ/หรือยาต้านอาเจียน เช่น (1) ibuprofen 400-600 mg ทันทีและไม่เกิน 4 ครั้ง/วัน ร่วมกับ domperidone 10 mg ไม่เกินวันละ 4 ครั้ง/วัน หรือ (2) ibuprofen 400-600 mg ทันทีและไม่เกิน 4 ครั้ง/วัน หรือ naproxen 250-275 mg ไม่เกินวันละ 2 ครั้ง/วัน หรือ diclofenac potassium 50-100 mg ไม่เกินวันละ 200 mg ร่วมกับ metoclopramide 10 mg หรือ domperidone 20 mg โดยพิจารณาเลือกใช้ domperidone เพื่อลดอาการง่วงและลดความเสี่ยงต่อ extrapyramidal symptom (EPS)
- ขั้นที่ 2 ยากลุ่มแก้ปวดในรูปแบบเหน็บทวาร และ/หรือยาต้านอาเจียน เช่น diclofenac suppositories 100 mg ไม่เกินวันละ 200 mg ร่วมกับ domperidone suppositories 30-60 mg ไม่เกินวันละ 120 mg โดยระวังในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อโรคกระเพาะอาหาร ซึ่งอาจพิจารณาให้ omeprazole 20-40 mg วันละครั้งเพื่อป้องกัน
- ขั้นที่ 3 ยาที่จำเพาะต่อโรค เช่น กลุ่ม triptans ซึ่งควรได้รับทันทีที่เริ่มมีอาการ แต่ประสิทธิภาพลดลงหากเป็นไมเกรนชนิดที่มี aura^{9,10} หรือกลุ่ม ergot 1-2 mg ชนิดรับประทาน และ 2 mg ชนิดเหน็บทวารเพื่อลดปัญหาการดูดซึมยาน้อย โดยไม่เกินวันละ 4 mg ทั้งนี้แนะนำให้เลี่ยงการใช้ ergotamine พร้อมกับ triptans ใน 24 ชั่วโมง

จากการศึกษาเมื่อเทียบกับกลุ่ม triptans ซึ่งอยู่ในกลุ่มออกฤทธิ์กระตุ้น serotonin (5-HT) ชนิด 1B และ 1D พบว่าการใช้ ergotamine มีอัตราการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่าเนื่องจากยาออกฤทธิ์นาน⁷ ซึ่งพบว่าเมื่อเปรียบเทียบอัตราการกลับเป็นซ้ำใน 48 ชั่วโมงของ sumatriptan 100 mg และ Cafergot[®] (ergotamine 1 mg plus caffeine, รับประทาน 2 เม็ด) พบว่ามีอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 41 และร้อยละ 30 ตามลำดับ (P=0.009)⁷

โดยยากลุ่ม triptans ที่มีในประเทศไทยมี 2 ชนิดคือ sumatriptan ขนาด 25-50 mg ให้ไม่เกินวันละ 200 mg ออกฤทธิ์สูงสุดที่ 2-4 ชั่วโมง พบอัตราการกลับเป็นซ้ำใน 24 ชั่วโมงเท่ากับร้อยละ 29-34 และ eletriptan ขนาด 20-40 mg ไม่เกินวันละ 40-80 mg ออกฤทธิ์สูงสุดที่ 1.5-2 ชั่วโมง พบอัตราการกลับเป็นซ้ำใน 24 ชั่วโมงเท่ากับร้อยละ 19-23 (40 mg) และร้อยละ 21-33 (80 mg)¹¹ ส่วนยา ergotamine tartrate ออกฤทธิ์สูงสุดที่ 2 ชั่วโมง พบอัตราการกลับเป็นซ้ำใน 48 ชั่วโมงเท่ากับร้อยละ 30 โดยยารูปแบบรับประทานยี่ห้อที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ดังนี้ (เรียงตามตัวอักษร) Avamigran® (Ergotamine tartrate 1 mg, caffeine 100 mg), Cafergot® (Ergotamine tartrate 1 mg, caffeine 100 mg), Degran® (Ergotamine tartrate 1 mg, caffeine 100 mg), Gyneamine® (Ergotamine tartrate 0.25 mg, ergometrine maleate 0.125 mg), Hofergot® (Ergotamine tartrate 1 mg, caffeine 100 mg), Migana® (Ergotamine tartrate 1 mg, caffeine 100 mg), Migrano® (Ergotamine tartrate 1 mg, caffeine 100 mg), Poligot-CF® (Ergotamine tartrate 1 mg, caffeine 100 mg), Polygot® (Ergotamine tartrate 1 mg, caffeine anhydrous 100 mg), Tofago® (Ergotamine tartrate 1 mg, caffeine 100 mg)

ดังนั้นการใช้ ergotamine ควรใช้กับผู้ป่วยบางกลุ่มเพื่อลดผลข้างเคียงจากยา ขนาดยาที่แนะนำคือไม่เกิน 4-6 มิลลิกรัมต่อวัน⁹ ในทางตรงกันข้ามข้อมูลจากเอกสารประกอบการใช้ยา⁴ แนะนำขนาดยาสำหรับบรรเทาอาการไมเกรน ให้รับประทานครั้งละ 1 เม็ด หากยังมีอาการเพิ่มยาได้ครั้งละ 1 เม็ด ทุก 30 นาที ขนาดยาสูงสุดวันละ 6 มิลลิกรัม (6 เม็ด) และไม่เกิน 10 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ (10 เม็ด) ซึ่งไม่น่าจะเป็นข้อมูลที่เหมาะสม อีกทั้งการใช้ ergotamine ยังมีข้อควรระวังในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อ cardiac valvular fibrosis, หรือระมัดระวังการใช้ในผู้สูงอายุซึ่งอาจเกิดการหดตัวของหลอดเลือดมากเกินไป, หรือห้ามใช้ผู้ที่มีความเสี่ยงหรือมีปัจจัยที่สัมพันธ์กับหลอดเลือด, หรือห้ามใช้ในผู้ที่มีอาการ ergotism หรือภาวะที่หลอดเลือดหดตัวอย่างรุนแรง

การควบคุมอาการปวดเป็นหนึ่งในเป้าหมายที่สำคัญในการรักษาไมเกรนชนิดเฉียบพลัน แต่การบรรเทาอาการด้วยยาแก้ปวดชนิดต่างๆ อาจนำไปสู่ภาวะปวดหัวที่เกิดจากการใช้ยาไม่ถูกต้อง (misuse) หรือใช้ไม่เหมาะสม (abuse) ซึ่งปัจจุบันรวมเรียกว่าอาการปวดหัวที่เกิดจากการใช้ยาเกินความจำเป็น (medication overuse headache; MOH) ซึ่งมีรายงานประมาณร้อยละ 0.5-7.2 ในผู้ใหญ่¹² โดยสมาคม American Headache Society ได้ระบุว่า MOH เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการปวดหัวเรื้อรัง (chronic daily headache; CDH) ซึ่งเกิดจากการรักษาไมเกรนชนิดเฉียบพลันด้วยยา ยกเว้นยา DHE และกลุ่มยากันชัก¹² โดยมีเกณฑ์พิจารณาดังนี้^{13,14}

- 1) มีอาการปวดหัวมากกว่า 15 วันต่อเดือน โดยมีอาการเข้าได้อย่างน้อย 1 ข้อต่อไปนี้

1. มีอาการปวดสองข้าง

2. ลักษณะการปวดเป็นชนิดกด บีบ หรือรัดแน่น
 3. ความรุนแรง ปวดเล็กน้อยถึงปานกลาง
- 2) มีการใช้รักษาอาการปวดอย่างต่อเนื่องมากกว่า 3 เดือน แบ่งเป็น
1. ใช้ยาในกลุ่ม ergotamine, triptans, opioids หรือยาแก้ปวดหลายตัว มาอย่างน้อย 10 วันต่อเดือน หรือมากกว่า
 2. ใช้ยาแก้ปวด หรือใช้ร่วมกับยา ergotamine, triptans, opioids มาอย่างน้อย 15 วันต่อเดือน หรือมากกว่า
- 3) อาการปวดหัวแย่ลงอย่างชัดเจนในช่วงที่ใช้ยาเกินขนาด

โดยหากเป็นการใช้ ergotamine เกินความจำเป็น จะพบการกลับเป็นซ้ำด้วยลักษณะการปวดแบบเดิม หลังจากหยุดยาไปแล้วภายใน 2 เดือน เพิ่มเติมจากเกณฑ์ข้างต้น¹⁴ ซึ่งหากเกิดอาการดังกล่าวแล้วควรพิจารณาการป้องกันอาการมากกว่าบรรเทาอาการ

การใช้ยา ergotamine ตามความจำเป็นนั้นเพื่อลดอาการข้างเคียงจากยา ซึ่งอาการข้างเคียงที่มักพบได้บ่อยเช่น คลื่นไส้ อาเจียน ชาตามปลายนิ้วมือและนิ้วเท้า ปวดกล้ามเนื้อ รุนแรง เจ็บหน้าอกแบบ precordial pain หัวใจเต้นแรง/ช้าผิดปกติ บวมเฉพาะที่ คันตามัว เป็นต้น¹⁵ อีกทั้งการได้รับยาร่วมกับยาบางชนิด อาจเกิดผลข้างเคียงที่ร้ายแรง จึงมีข้อห้ามใช้ยาในกลุ่ม ergot ร่วมกับยากลุ่ม potent CYP3A4 inhibitors ได้แก่ กลุ่ม protease inhibitors (ยาต้านไวรัส lopinavir/ritonavir, darunavir, atazanavir เป็นต้น) และกลุ่ม macrolides (erythromycin, clarithromycin, spiramycin) ซึ่งทำให้ระดับยา ergotamine เพิ่มสูงขึ้น แล้วทำให้หลอดเลือดหดตัวอย่างรุนแรงจนอาจกลายเป็นภาวะขาดเลือด (gangrene) ส่งผลกระทบต่อทั้งหลอดเลือดสมองและหลอดเลือดส่วนปลาย^{2,3} ซึ่งกลุ่มอาการดังกล่าวเรียกว่า ergotism

ดังนั้นการใช้ยา ergotamine ที่เหมาะสมสำหรับบรรเทาอาการปวดไมเกรนชนิดเฉียบพลัน ควรรับประทานยา ergotamine/caffeine (1/100 mg) ครั้งละ 0.5-2 เม็ด เพียงสัปดาห์ละ 1 ครั้งหรือเดือนละ 6 ครั้ง แต่หากยังมีอาการควรได้รับยาซ้ำครั้งละ 1 เม็ด ทุกครึ่งชั่วโมง และใช้ยาสูงสุดไม่เกินวันละ 4 เม็ด หรือไม่เกินสัปดาห์ละ 10 เม็ด ดังนั้นการจ่ายยาโดยเภสัชกรควรจ่ายยา ergotamine ตามความจำเป็น หรือไม่เกิน 10 เม็ด/ครั้ง ในกรณีผู้ป่วยใช้ยา ergotamine เป็นประจำ เภสัชกรควรสอบถามและซักประวัติอาการปวดหัวของผู้ป่วยว่าเข้าได้กับ MOH หรือไม่ แล้วจึงพิจารณาการรักษาที่เหมาะสมที่สุดให้ผู้ป่วย หากมีการใช้ยาเกินจำเป็น อาจพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยไปพบแพทย์ ทั้งนี้เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย และป้องกันอาการข้างเคียงจากยาที่พัฒนากลายเป็นอาการปวดหัวเรื้อรังเนื่องจากการใช้ยาที่เกินความจำเป็น

เอกสารอ้างอิง

1. Eadie MJ. Ergot of rye-the first specific for migraine. *J Clin Neurosci.* 2004(11):4–7.
2. Micromedex drug information [Application]. Colorado: Truven health analytics,; Version 1.77.0b2590. Ergotamine and caffeine; [revised 2015; cited 2018 Dec 27].
3. Lexi-Drugs [Application]. Hudson (OH): Lexicomp,; Version 2.3.5. Ergotamine and caffeine; [revised 2016; cited 2018 Dec 27].
4. U.S. national library of medicine [Internet]. National Institutes of Health,; CAFERGOT- ergotamine tartrate and caffeine tablet, film coated. [cited 2016 Apr 5] Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b4a06de6-f837-43a8-ae7a-aadb38dd2a7d>
5. Perrin VL. Clinical pharmacokinetics of ergotamine in migraine and cluster headache. *Clin Pharmacokinet.* 1985 Jul-Aug;10(4):334-52.
6. Michael JM, Stephen DS, Todd JS. The acute treatment of migraine in adult: The American headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache.* 2015;55:3-20.
7. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, DahlÖf C, Pascual J, Láinez M, Henry P, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: A review and European consensus. *Brain.* 2000;123:9-18.
8. British association for the study of headache [Internet]. Guideline for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type headache, cluster headache, medication-overuse headache. 3rd ed. [revised 2010; cited: 2016 Mar 26] Available from: http://www.bash.org.uk/wp-content/uploads/2012/07/10102-BASH-Guidelines-update-2_v5-1-indd.pdf
9. Bates D, Ashford E, Dawson R. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. *Neurology.*1994;44:1587-1592.
10. Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur J Neurol.*2004;11:671-677.

11. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001;358:1668-75.
12. Westergaard ML, Hansen EH, Glümer C, Olesen J, Jensen RH. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. *Cephalalgia*. 2014 May;34(6):409-25.
13. Stephen DS. [Internet] American headache society. Medication overuse headache. [cited 2016 Mar 29] Available from: <https://americanheadachesociety.org/resources/headache-fact-sheets/>
14. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) *Cephalalgia*. 2013 Jul;33(9):629-808.
15. Ergotamine derivatives. In: *Drug facts and comparisons*. St. Louis, Missouri,: Wolters Kluwer Health; 2010. p. 1285-9.