



บทความฟื้นฟูวิชาการ ออนไลน์ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

**Calcitonin gene-related peptide:
เป้าหมายใหม่ของยารักษาและป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรน**

**Calcitonin gene-related peptide:
A new target for migraine treatment and prophylaxis**

ปาวริศ วงษ์ประยูร

ภาควิชาชีวเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

*ติดต่อผู้พิมพ์ : wongprayoon_p@su.ac.th

Pawaris Wongprayoon, Ph.D.

Department of Biopharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace,
Nakhon Pathom

*Corresponding Author : wongprayoon_p@su.ac.th

รหัส 1006-1-000-001-04-2562

จำนวนหน่วยกิต 2.50 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 2 เมษายน 2562

วันที่หมดอายุ : 3 เมษายน 2563

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้เภสัชกรเข้าใจพยาธิสรีรวิทยาของอาการปวดศีรษะไมเกรน
2. เพื่อให้เภสัชกรเข้าใจบทบาทของ calcitonin gene-related peptide ในพยาธิสรีรวิทยาของอาการปวดศีรษะไมเกรน
3. เพื่อให้เภสัชกรเรียนรู้เภสัชวิทยาของยาที่ออกฤทธิ์ต่อ calcitonin gene-related peptide ในการรักษาและป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรน

บทคัดย่อ

อาการปวดศีรษะไมเกรนเป็นอาการปวดศีรษะที่พบได้บ่อย เกิดจากการทำงานที่ผิดปกติของระบบประสาทและหลอดเลือดบริเวณกะโหลกศีรษะ ยาที่ใช้ในการรักษาและป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนในปัจจุบันยังคงมีข้อจำกัดในด้านประสิทธิภาพ ผลข้างเคียง และความร่วมมือในการรักษา นำไปสู่การพัฒนาใหม่ที่มีเป้าหมายจำเพาะยิ่งขึ้น ปัจจุบันเป้าหมายหนึ่งที่น่าสนใจในการพัฒนายาคือ calcitonin gene-related peptide (CGRP) ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทประเภท neuropeptide ที่มีบทบาทสำคัญในพยาธิสรีรวิทยาของอาการปวดศีรษะไมเกรน โดยมีส่วนเกี่ยวข้องกับการนำสัญญาณรับรู้ความเจ็บปวด การขยายตัวของหลอดเลือด และการอักเสบของระบบประสาทบริเวณใบหน้าและกะโหลกศีรษะ การยับยั้งการทำงานของ CGRP จึงช่วยบรรเทาอาการที่เกิดจากพยาธิสภาพดังกล่าวได้ ปัจจุบันมีการพัฒนาที่ยับยั้งการทำงานของ CGRP โดยแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์เป็น 2 กลุ่ม คือ (1) CGRP receptor antagonists ยากลุ่มนี้ยังอยู่ในระหว่างขั้นตอนวิจัยและพัฒนาเนื่องจากมีข้อจำกัดด้านผลข้างเคียงของยา และ (2) CGRP function-blocking monoclonal antibodies ที่มีการศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพที่ดีในการป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรน และผลข้างเคียงน้อย ดังนั้นยากลุ่มนี้จึงเป็นอีกหนึ่งความหวังใหม่สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาป้องกันไมเกรนกลุ่มเดิม หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงจากยาป้องกันไมเกรนกลุ่มเดิม

คำสำคัญ: ปวดศีรษะ ไมเกรน calcitonin gene-related peptide, CGRP receptor antagonists, CGRP function-blocking mAbs

Abstract

Migraine headache is a common type of headache resulting from dysfunctions of the nervous system and cranial vasculature. The success of older and current drugs for migraine prevention and abortion has been limited by inadequate efficacy, tolerability and patient adherence, which is leading to the development of a new drug with more targeted specificity. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a neuropeptide-type neurotransmitter which has an important role in the pathophysiology of migraine headaches *via* pain transmission signals, vasodilatation and neurogenic inflammation in facial and cranial structures. Therefore, CGRP inhibition could relieve clinical symptoms related to those migraine pathologies. Currently, CGRP-blocking agents can be divided into two groups: (1) CGRP receptor antagonists which are still in research and development processes due to a limitation on their long-term adverse effects and (2) CGRP function-blocking monoclonal antibodies. There have been many clinical studies showing that the latter provided effective prophylactic therapies and few adverse side effects to migraine headache prevention. Therefore, the drug in group 2 can be a new hope for migraine prevention among patients who no longer respond to or who cannot tolerate the adverse side effects of their existing drug.

Keywords: headache, migraine, calcitonin gene-related peptide, CGRP receptor antagonists, CGRP function-blocking mAbs

บทนำ

อาการปวดศีรษะไมเกรน (migraine headache) เป็นอาการปวดศีรษะที่พบได้บ่อยเป็นอันดับสอง รองจากอาการปวดศีรษะจากกล้ามเนื้อเกร็ง (tension-type headache) จากการศึกษาคความชุกของอาการปวดศีรษะไมเกรนในสหรัฐอเมริกาพบว่า อาการปวดศีรษะไมเกรนจะพบในเพศหญิงร้อยละ 17 และในเพศชายร้อยละ 6 โดยในกลุ่มดังกล่าวจะเคยปวดศีรษะไมเกรนอย่างน้อยหนึ่งครั้งต่อปี ความแตกต่างของความชุกของการเกิดโรคระหว่างเพศอาจมีสาเหตุเกี่ยวข้องกับการมีประจำเดือนในเพศหญิง อย่างไรก็ตาม ยังคงพบความแตกต่างดังกล่าวแม้ในช่วงวัยหมดประจำเดือนแล้ว และแม้ว่าอาการปวดศีรษะไมเกรนจะพบได้บ่อย แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยยาที่มีประสิทธิภาพที่ดี หรืออาจตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาที่มีในปัจจุบันได้ไม่ดี ส่งผลต่อการดำเนินชีวิตประจำวันและคุณภาพชีวิต นอกจากนี้ ในผู้ป่วยที่มีโรคทางระบบประสาทและโรคทางจิตเวชอื่นร่วมด้วย เช่น โรคลมชัก โรคซึมเศร้า โรควิตกกังวล อาการปวดศีรษะไมเกรนอาจทำให้อาการของโรคเหล่านี้แย่ลง¹

อาการปวดศีรษะไมเกรนมีลักษณะปวดตุ๊บ ๆ โดยมีปวดเพียงข้างเดียว อย่างไรก็ตาม อาจมีการปวดทั้งสองข้างได้ตั้งแต่เริ่มต้นหรือในระหว่างที่อาการปวดดำเนินไป อาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ภาวะกลัวแสง (photophobia) หรือภาวะกลัวเสียง (phonophobia) ร่วมด้วย อาการปวดศีรษะอาจเกิดจากสิ่งกระตุ้นบางอย่าง เช่น ความเครียด การอดนอน การมีประจำเดือน การรับรส การรับกลิ่น การเปลี่ยนแปลงของสภาพอากาศ ซึ่งผู้ป่วยจะมีความไวต่อสิ่งกระตุ้นดังกล่าวและเหนียวนาให้เกิดอาการปวดศีรษะตามมา อาการปวดศีรษะไมเกรนแบ่งได้ออกเป็น 2 ประเภทหลัก ได้แก่ ไมเกรนที่ไม่มีอาการเตือน (migraine without aura) ซึ่งเป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด และไมเกรนที่มีอาการเตือน (migraine with aura) โดยอาการเตือนจะเกิดขึ้นก่อนอาการปวดศีรษะ เช่น เห็นแสงซิกแซก เห็นภาพมืดหรือภาพมัว ชาตามตัว กล้ามเนื้ออ่อนแรง¹

เดิมเชื่อว่าอาการปวดศีรษะไมเกรนอธิบายได้ด้วยกลไกของหลอดเลือด (vascular theory) ที่เชื่อว่าเกิดจากหลอดเลือดในสมองหดตัว (intracerebral arterial vasoconstriction) ตามมาด้วยการขยายตัวของหลอดเลือดนอกกะโหลกศีรษะ (extracranial vasodilatation) แต่จากการศึกษาการไหลเวียนเลือดในสมองพบว่าทฤษฎีดังกล่าวไม่ถูกต้อง ปัจจุบันทฤษฎีที่ได้รับการยอมรับมากกว่าคือ กลไกของระบบประสาทและหลอดเลือด (neurovascular mechanism) ซึ่งทำให้เกิดความผิดปกติในด้านการรับรู้ (sensory processing)^{1,2}

ยาที่ใช้ในการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนในปัจจุบัน สามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภทหลัก ได้แก่

1. ยารักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน (acute migraine therapy) มีเป้าหมายของการรักษาเพื่อยับยั้งอาการปวดศีรษะเฉียบพลันที่เกิดขึ้น รวมทั้งอาการอื่นที่เกิดขึ้นร่วมด้วยในทันที เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถกลับมาดำเนินกิจวัตรได้ตามปกติ ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ paracetamol ยากลุ่ม Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (เช่น ibuprofen, naproxen) ยาที่มีส่วนประกอบของอนุพันธ์ ergotamine และยากลุ่ม triptans (เช่น sumatriptan, frovatriptan, zolmitriptan)

2. ยาป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรน (prophylaxis migraine therapy) มีเป้าหมายการรักษาเพื่อป้องกันหรือลดจำนวนครั้งของอาการปวดศีรษะไมเกรนกำเริบ พิจารณาใช้ในผู้ป่วยบางราย (ตารางที่ 1) ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ ยากลุ่ม NSAIDs (เช่น ibuprofen, naproxen) ยากลุ่ม β -adrenergic antagonists (เช่น atenolol, propranolol, metoprolol) ยากลุ่ม antidepressants (เช่น amitriptyline, venlafaxine) ยากลุ่ม anticonvulsants (เช่น topiramate, valproic acid) และยากลุ่ม triptans (เช่น frovatriptan, zolmitriptan)

ตารางที่ 1 เกณฑ์ในการพิจารณาการป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรน (Criteria for migraine preventive treatment)³

ควรพิจารณาการป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนในภาวะต่อไปนี้
1. มีการปวดไมเกรนกำเริบเกิดขึ้นซ้ำ ๆ มีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย แม้ว่าจะมีการควบคุมปัจจัยกระตุ้น การใช้ยาอย่างเหมาะสม และการปรับเปลี่ยนรูปแบบการดำเนินชีวิตแล้ว
2. มีอาการปวดศีรษะเกิดขึ้นบ่อย (มีอาการกำเริบตั้งแต่ 4 ครั้งขึ้นไปต่อเดือน หรือมีวันที่ปวดศีรษะตั้งแต่ 8 วันขึ้นไปต่อเดือน) เนื่องจากมีความเสี่ยงในการเกิดโรคไมเกรนเรื้อรัง
3. เกิดความล้มเหลวในการรักษา หรือมีข้อห้ามใช้ หรือมีการใช้ยาเกินขนาด หรือได้รับผลข้างเคียงที่รุนแรงในการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน
4. ผู้ป่วยประสงค์ให้อาการปวดศีรษะไมเกรนเฉียบพลันเกิดน้อยที่สุดเท่าจะเป็นไปได้
5. มีภาวะจำเพาะ ได้แก่ ไมเกรนที่มีอาการอ่อนแรงครึ่งซีก (hemiplegic migraine) ไมเกรนที่มีอาการนำที่ก้านสมอง (basilar migraine or migraine with brainstem aura) อาการเตือนเกิดขึ้นบ่อย ยาวนาน และรบกวนการดำเนินชีวิตประจำวัน หรือไมเกรนที่เป็นเหตุให้เกิดภาวะสมองขาดเลือด (migrainous infarction)

การรักษาและป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนด้วยยาในปัจจุบันยังมีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่

ประการที่หนึ่ง ประสิทธิภาพการรักษาที่ไม่แน่นอนของยาในปัจจุบัน และผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่ค่อนข้างรุนแรง เช่น การใช้ ergotamine ที่มีประสิทธิภาพไม่แน่นอน และมีความเสี่ยงทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดส่วนปลายขาดเลือดอย่างรุนแรง¹ การใช้ยาในกลุ่ม triptans แม้ว่าจะมีประสิทธิภาพการรักษาค่อนข้างดี แต่มีความเสี่ยงทำให้เกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด³ เป็นต้น

ประการที่สอง การใช้ยาเพื่อป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้ป่วยค่อนข้างมาก เนื่องจากผู้ป่วยต้องรับประทานยาทุกวันต่อเนื่องกันอย่างน้อย 6 เดือนขึ้นไป^{1,4} จึงจะเห็นผลการรักษา

จากข้อจำกัดดังกล่าวจึงนำไปสู่แนวทางในการพัฒนายาใหม่ที่มีประสิทธิภาพการรักษามากขึ้น และมีผลข้างเคียงน้อยลง

พยาธิสรีรวิทยาของอาการปวดศีรษะไมเกรน

อาการปวดศีรษะไมเกรนเกิดจากความผิดปกติของระบบประสาทและหลอดเลือดซึ่งถูกกระตุ้นได้ง่ายกว่าปกติ สามารถแบ่งออกเป็น 4 ระยะตามลำดับเวลา ดังนี้^{2, 5, 6}

1. ระยะก่อนมีอาการปวดศีรษะ (prodrome phase)
2. ระยะอาการเตือน (aura phase)
3. ระยะอาการปวดศีรษะ (headache phase)
4. ระยะหลังอาการปวดศีรษะ (postdrome phase)

ระยะก่อนมีอาการปวดศีรษะ ทำให้เกิดอาการนำซึ่งเกี่ยวข้องกับการทำงานของสมองหลายบริเวณ ได้แก่ บริเวณ hypothalamus ทำให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยล้า กระสับกระส่าย หิว หาว บริเวณ brainstem ทำให้ผู้ป่วยมีอาการกล้ามเนื้อตึง คอตึง บริเวณ cerebral cortex ทำให้ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงการรับรู้ และบริเวณ limbic system ทำให้ผู้ป่วยมีอาการซึมเศร้า โดยบริเวณที่มีความสำคัญและส่งผลให้เกิดระยะอื่นตามมาคือบริเวณ hypothalamus เนื่องจาก hypothalamus ทำหน้าที่กระตุ้นให้ร่างกายตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงภาวะร่างกายและอารมณ์ เมื่อมีสิ่งกระตุ้นให้เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรน เช่น การเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนเพศในช่วงมีประจำเดือน ความเครียด สมองส่วน hypothalamus จะปรับการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง parasympathetic และ sympathetic tone ที่ควบคุมหลอดเลือดแดงที่เลี้ยงเยื่อหุ้มสมอง (meningeal arteries) หรือลด threshold ของการรับรู้ความเจ็บปวดระบบ trigeminovascular system^{5,6}

ระยะอาการเตือน (aura) ส่วนใหญ่จะมีอาการที่เกี่ยวข้องกับการมองเห็น มีสาเหตุจากการทำงานที่ผิดปกติของสมองส่วน visual cortex บริเวณ occipital lobe และเกี่ยวข้องกับการปรากฏการณ์ที่มีชื่อว่า cortical spreading depression (CSD) ซึ่งประกอบด้วยการกระตุ้น (depolarization/excitation) ตามด้วยการยับยั้ง (hyperpolarization/inhibition) การนำส่งสัญญาณไฟฟ้าของเซลล์ประสาท โดยที่สัญญาณของ CSD มีการกระจายคล้ายคลื่นจากบริเวณหนึ่งไปยังบริเวณอื่น ในกรณีของอาการเตือนที่เกี่ยวข้องกับการมองเห็น CSD จะมีจุดเริ่มต้นที่บริเวณ occipital lobe ของสมอง ไปยังบริเวณ prefrontal cortex อย่างไรก็ตาม CSD อาจไม่ใช่ปัจจัยสำคัญในพยาธิสรีรวิทยาของอาการปวดศีรษะไมเกรน ดังเช่นในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการเตือนแต่ไม่มีอาการปวดศีรษะตามมา หรือในกรณีของอาการปวดศีรษะไมเกรนชนิดไม่มีอาการเตือน ซึ่งไม่เกิด CSD แต่ก็ยังมีอาการปวดศีรษะ⁵⁻⁸

ระยะอาการปวดศีรษะ เป็นระยะที่เกี่ยวข้องกับการรับรู้ความเจ็บปวดบริเวณกะโหลกศีรษะและใบหน้า เกิดจากการนำสัญญาณประสาทความเจ็บปวดโดย trigeminal nerve (เส้นประสาทสมองคู่ที่ 5) ซึ่งจัดอยู่ในระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system) โดยส่วนปลายของ trigeminal nerve จะอยู่บริเวณศีรษะและใบหน้า แดกเป็น 3 แขนง ได้แก่ ophthalmic branch รับรู้ความรู้สึกบริเวณศีรษะ maxillary branch รับรู้ความรู้สึกบริเวณหน้าผากและแก้ม และ mandibular branch รับรู้ความรู้สึกบริเวณรอบริมฝีปากและกราม ทั้ง 3 แขนงนี้เชื่อมต่อกันที่ trigeminal ganglion ซึ่งเป็นที่อยู่ของ cell body ของเซลล์ประสาทรับรู้ความเจ็บปวด วิธีการนำส่งสัญญาณความเจ็บปวดเกิดขึ้นเมื่อตัวรับความเจ็บปวด (nociceptors) บริเวณศีรษะและใบหน้าถูกกระตุ้น ทำให้ส่วนปลายของ trigeminal nerve ส่งสัญญาณไปยัง trigeminal ganglion ซึ่งจะส่งสัญญาณต่อไปยังระบบประสาทส่วนกลางคือสมองบริเวณ somatosensory cortex ซึ่งจะประมวลผลให้เกิดความรู้สึกเจ็บปวด ทั้งนี้เชื่อว่าจุดกำเนิดของสัญญาณความเจ็บปวดของอาการปวดศีรษะไมเกรนเริ่มต้นที่ trigeminovascular system อันประกอบด้วยส่วนปลายของ trigeminal nerve ที่อยู่บริเวณที่ไวต่อการรับรู้ความเจ็บปวดภายในกะโหลกศีรษะ (pain-sensitive cranial structures) ได้แก่ เยื่อหุ้มสมอง หลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำบริเวณเยื่อหุ้มสมอง การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจากระยะก่อนหน้าระยะปวดศีรษะ อาจส่งผลให้ trigeminovascular system มีความไวต่อการถูกกระตุ้นเพิ่มขึ้น ซึ่งการกระตุ้น trigeminovascular system จะทำให้เกิดการหลั่งสารสื่อประสาทกลุ่ม vasoactive neuropeptide เช่น calcitonin gene-related peptide (CGRP), neurokinin A และ substance P นอกจากบทบาทในการนำส่งสัญญาณรับรู้ความเจ็บปวด เมื่อสารสื่อประสาทดังกล่าวจับกับตัวรับบนหลอดเลือดแดง จะกระตุ้นให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดและการไหล

ของพลาสมาออกจากหลอดเลือดช่องว่างระหว่างเซลล์ ทำให้เกิดการอักเสบของระบบประสาทที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ (neurogenic inflammation)^{8,9}

ระยะหลังอาการปวดศีรษะ กลไกการเกิดระยะหลังอาการปวดศีรษะนั้นยังไม่แน่ชัด โดยอาจจะเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงการทำงานของสมองหลายบริเวณเช่นเดียวกับระยะก่อนอาการปวดศีรษะ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการรับรู้และอารมณ์ การเปลี่ยนแปลงการทำงานของฮอร์โมนและระบบประสาทอัตโนมัติยังไม่แน่ชัดว่าระยะหลังอาการปวดศีรษะเป็นกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นหลังอาการปวดศีรษะบรรเทาแล้วอย่างแท้จริงหรือเป็นอาการเดียวกันกับอาการในระยะก่อนอาการปวดศีรษะ ซึ่งยังคงอยู่จนกระทั่งอาการปวดศีรษะบรรเทา^{2,6}

Calcitonin gene related-peptide (CGRP)

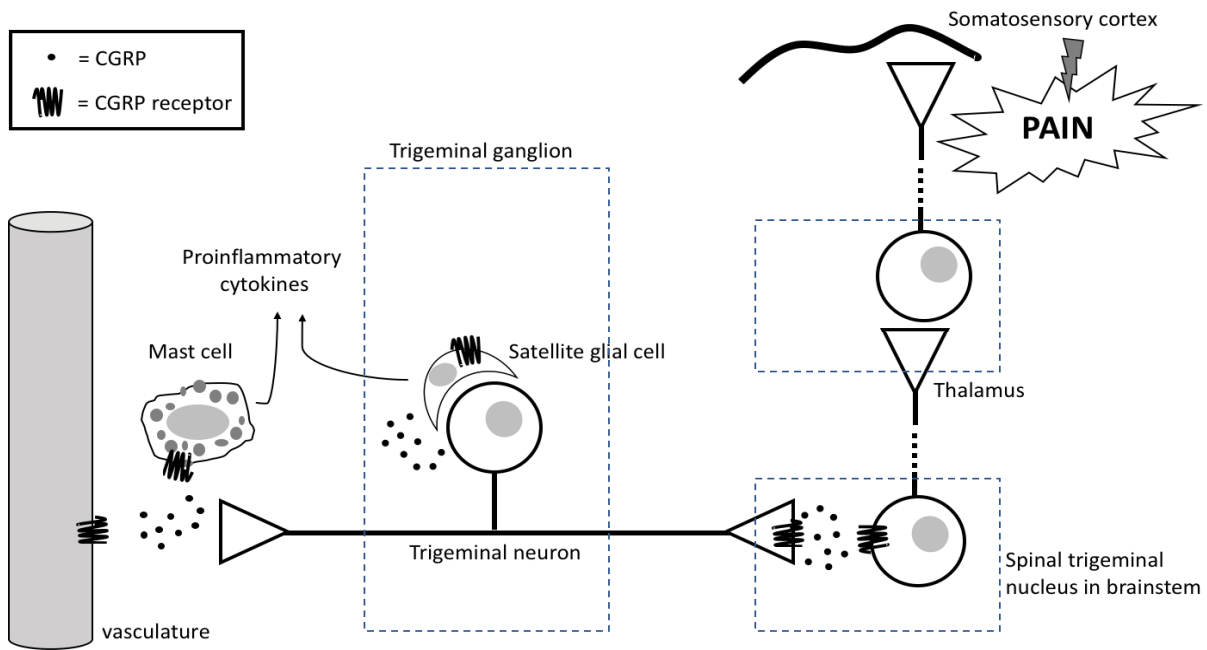
Calcitonin gene related-peptide (CGRP) เป็นเปปไทด์ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 37 ตัว จัดเป็น neuropeptide* ชนิดหนึ่ง CGRP ประกอบด้วย 2 ชนิดหลัก^{8,10,11} ได้แก่

- α -CGRP พบมากที่บริเวณระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย มีบทบาทเกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาของไมเกรน
- β -CGRP พบมากที่บริเวณระบบประสาท enteric

CGRP ออกฤทธิ์โดยการจับกับตัวรับ CGRP ที่จำเพาะ ซึ่งเป็นตัวรับชนิด G-protein coupled receptor ประกอบด้วยหน่วยย่อยคือ calcitonin-like receptor (CLR) และ receptor activity-modifying protein 1 (RAMP1) โดย CGRP receptor จะอยู่ที่บริเวณเนื้อเยื่อระบบประสาทและหลอดเลือดที่มาเลี้ยงระบบประสาทเป็นส่วนใหญ่ นอกจากนี้ยังพบ CGRP receptor ภายในเซลล์ระบบภูมิคุ้มกัน เช่น mast cell^{8,12}

CGRP ผ่าน blood-brain barrier (BBB) ได้น้อย และมีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาประมาณ 7-10 นาที ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงค่าครึ่งชีวิตภายในเนื้อเยื่อ อย่างไรก็ตาม การให้ CGRP ทางหลอดเลือดดำพบว่า สามารถกระตุ้นปฏิกิริยาผื่นแดงบนผิวหนังได้นานกว่า 12 ชั่วโมง แสดงให้เห็นว่า CGRP อาจมีการกำจัดออกทางเนื้อเยื่อน้อย หรืออาจมีกลไกการกระตุ้นตัวรับที่ยาวนาน หรืออาจมีกลไกการกระตุ้นตนเอง (autoregulation) ทำให้เกิดการหลั่ง CGRP ณ บริเวณออกฤทธิ์เพิ่มขึ้น เนื่องจาก CGRP เป็นสารสื่อประสาทประเภท neuropeptide จึงไม่มีกระบวนการเก็บกลับ (reuptake) สำหรับกระบวนการทำลาย CGRP เกิดขึ้นผ่านการทำงานของเอ็นไซม์หลายชนิด ได้แก่ mast cell tryptase, neutral endopeptidase และ matrix metalloproteinase II¹⁰

α -CGRP และ CGRP receptor มีการแสดงออกอย่างมากใน trigeminovascular system การจับกันระหว่าง α -CGRP และ CGRP receptor ทำให้เกิด (1) ขยายหลอดเลือดแดง โดย α -CGRP ซึ่งถูกหลั่งจากเซลล์ประสาท trigeminal จะจับกับตัวรับบนกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดง แล้วทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ (2) นำส่งสัญญาณรับรู้ความเจ็บปวด โดย α -CGRP ถูกหลั่งจากปลายประสาท trigeminal จะจับกับตัวรับบนเซลล์ประสาทรับรู้ความเจ็บปวดตัวที่สองใน spinal trigeminal nucleus ในก้านสมอง ซึ่งจะนำส่งสัญญาณรับรู้ความเจ็บปวดต่อไปยัง thalamus และสมองส่วน somatosensory cortex ตามลำดับ (3) กระตุ้นให้เกิดการอักเสบชนิด neurogenic inflammation เนื่องจากผลจากการขยายตัวของหลอดเลือด ร่วมกับการเพิ่มการหลั่ง substance P ทำให้เกิดการไหลของพลาสมาออกจากหลอดเลือด นอกจากนี้ CGRP ที่หลั่งจากเซลล์ประสาท trigeminal ยังกระตุ้นการทำงานของ mast cell และ satellite glial cell ให้หลั่งสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบอีกด้วย⁸⁻¹⁰ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 บทบาทของ calcitonin gene-related peptide (CGRP) ที่เกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาของอาการปวดศีรษะไมเกรน

CGRP ถูกหลั่งจากเซลล์ประสาท trigeminal และจับกับตัวรับบนหลอดเลือดแดง ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด นอกจากนี้ยังจับกับตัวรับบน satellite glial cell และ mast cell ทำให้เกิดการหลั่ง proinflammatory cytokines ซึ่งมีส่วนร่วมในกระบวนการอักเสบแบบ neurogenic inflammation และจับกับตัวรับบนเซลล์ประสาทรับรู้ความเจ็บปวด ทำให้เกิดการนำส่งสัญญาณความเจ็บปวดต่อไปยังสมองส่วนบน (ดัดแปลงจาก Raddant A and Russo A., 2011)⁸

มีการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาสนับสนุนว่า CGRP มีบทบาทสำคัญในพยาธิสรีรวิทยาของอาการปวดศีรษะไมเกรน¹⁰ เช่น

- ระดับของ CGRP ในกระแสเลือดสูงขึ้นในขณะที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนกำเริบ
- การได้รับยาในกลุ่ม triptans และ botulinum toxin ช่วยลดระดับ CGRP ในพลาสมาในระยะปวดศีรษะไมเกรน ซึ่งสัมพันธ์กับผลการรักษาที่สามารถบรรเทาอาการปวดศีรษะไมเกรน
- การได้รับ CGRP ทางหลอดเลือดดำสามารถกระตุ้นให้เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนในผู้ป่วยไมเกรน แต่ไม่เกิดผลดังกล่าวในอาสาสมัครสุขภาพปกติ แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยไมเกรนอาจมีความไวต่อ CGRP มากกว่าคนทั่วไป

*neuropeptide หมายถึงสารสื่อประสาทชนิดโพลีเปปไทด์ ซึ่งมีบทบาทในการนำสัญญาณประสาทระหว่างเซลล์ประสาท โดยจะถูกหลั่งร่วมกับสารสื่อประสาทอื่น ๆ จากปลายเซลล์ประสาทที่ถูกกระตุ้น

CGRP: เป้าหมายใหม่ของยารักษาและป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรน

ยารักษาและป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนที่มีประสิทธิภาพสูงในปัจจุบันคือยาในกลุ่ม triptans ซึ่งเป็นสารในกลุ่ม 5HT_{1B/1D/1F} receptor agonist ออกฤทธิ์หลักโดย (1) กระตุ้นให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดแดง (vasoconstriction)¹ (2) ยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทประเภท vasoactive neuropeptide จากปลายประสาท trigeminal ซึ่งรวมถึง CGRP¹ (3) ยับยั้งการนำส่งสัญญาณรับรู้ความเจ็บปวด¹ อย่างไรก็ตาม การใช้ยาในกลุ่ม triptans ถูกจำกัดด้วยความเสี่ยงในการเกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เนื่องจาก 5HT_{1B} receptor มีการแสดงออกที่ coronary arteries เช่นกัน⁴ จากข้อจำกัดดังกล่าวจึงนำไปสู่แนวทางการพัฒนาใหม่ที่ยาออกฤทธิ์อย่างจำเพาะเจาะจงมากขึ้นและมีผลข้างเคียงน้อยลง หนึ่งในแนวทางดังกล่าวคือ การยับยั้งการทำงานของ CGRP

ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CGRP แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม¹⁰ คือ

1. CGRP receptor antagonists (ยาในกลุ่ม gepants)
2. CGRP function-blocking monoclonal antibodies (CGRP function-blocking mAbs)

บริเวณออกฤทธิ์หลักของยาดังกล่าว ได้แก่ (1) trigeminal ganglion (2) หลอดเลือดในเยื่อหุ้มสมองชั้น dura และ (3) โครงสร้างอื่นนอกกะโหลกศีรษะซึ่งไม่มี BBB เช่น แขนงของเส้นประสาท trigeminal ที่เลี้ยงบริเวณใบหน้า

ยาในกลุ่ม gepants มีเป้าหมายในการพัฒนาเพื่อรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน ปัจจุบันยังอยู่ในระหว่างขั้นตอนการวิจัยและพัฒนาเป็นส่วนใหญ่ เช่น ubrogepant ขณะนี้กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาด้านคลินิกระยะที่ 3 สำหรับข้อดีของยาในกลุ่มนี้คือ สามารถยับยั้งอาการปวดศีรษะไมเกรนได้อย่างมีประสิทธิภาพ และยามีฤทธิ์หดหลอดเลือดบริเวณอื่นน้อย นอกจากนี้ยังมีความเสี่ยงต่อโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่ายาในกลุ่ม triptans อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดสำคัญของยาเหล่านี้คือความเป็นพิษต่อตับ¹⁰

ยาในกลุ่ม CGRP function-blocking mAbs มีจุดเด่นที่สำคัญคือ มีความจำเพาะต่อ CGRP หรือ CGRP receptor สูง ทำให้ยามีผลข้างเคียงน้อย จากข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม mAbs ที่ให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง พบว่าระยะเวลาที่ทำให้ระดับยามีความเข้มข้นสูงสุดในกระแสเลือดนานประมาณ 1-8 วัน และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 20-45 วัน¹⁰ ทำให้ยาเหล่านี้มีข้อบ่งใช้สำหรับการป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรน โดยมีข้อดีกว่ายาป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนปัจจุบันคือ ทำให้ไม่ต้องบริหารยาบ่อยครั้ง เนื่องจากสามารถบริหารยาด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังเพียงเดือนละ 1 ครั้ง หรือทุก 3 เดือน และจากคุณลักษณะของยาที่อยู่ในรูปแบบ mAbs ซึ่งเป็นสารชีวโมเลกุลขนาดใหญ่จึงผ่าน BBB ได้น้อย ทำให้ยาออกฤทธิ์เฉพาะบริเวณ trigeminovascular system เป็นหลัก ได้แก่ trigeminal ganglion หลอดเลือดบริเวณเยื่อหุ้มสมอง (meningeal arteries) และโครงสร้างนอกกะโหลกศีรษะที่เกี่ยวข้อง ซึ่งเป็นบริเวณที่ไม่มีโครงสร้างของ BBB¹⁰⁻¹² แม้ว่าจะมีการกระจายของยาไปยังตำแหน่งอื่นนอกจากบริเวณกะโหลกศีรษะ เช่น ตับ ม้าม ผิวหนัง ต่อมน้ำนม ระบบไหลเวียนโลหิต แต่ไม่พบว่าเกิดผลข้างเคียงต่ออวัยวะที่รุนแรง นอกจากนี้ยังไม่พบความเป็นพิษต่อตับซึ่งเป็นข้อจำกัดของยาในกลุ่ม gepants เพราะยาไม่ได้ถูกกำจัดโดย cytochrome P450 แต่จะถูกกำจัดด้วยกระบวนการย่อยสลายโปรตีนเป็นกรดอะมิโนโดยอาศัย reticuloendothelial cell และจากการศึกษาในหนูทดลองพบว่า CGRP function-blocking mAbs สามารถยับยั้ง neurogenic vasodilatation โดยไม่มีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจและระดับความดันโลหิต¹⁰

ปัจจุบันมียาในกลุ่ม CGRP function-blocking mAbs อย่างน้อย 3 ชนิดที่ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) มีข้อบ่งใช้เพื่อการป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรน ได้แก่ fremanezumab, galcanezumab และ erenumab ทั้ง fremanezumab และ galcanezumab เป็น humanized mAbs ที่จำเพาะต่อ CGRP ในขณะที่ erenumab เป็น fully human mAbs ที่จำเพาะต่อ CGRP receptor การศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นว่ายากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพดี โดยมีผลลดจำนวนวันที่เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรน ทั้งในผู้ป่วยไมเกรนแบบครึ่งคราวและผู้ป่วยไมเกรนเรื้อรังเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก¹⁰ บทความนี้ได้สรุปข้อมูลของยาแต่ละชนิดไว้ตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ข้อมูลเปรียบเทียบระหว่าง calcitonin gene-related peptide function-blocking monoclonal antibodies ที่ได้รับการรับรองโดย USFDA (ดัดแปลงจาก Yuan H, et al. 2017)¹⁰

ยา	ประเภท	รูปแบบและขนาดยา	เป้าหมาย	ขนาดยาเริ่มต้น	ผลข้างเคียง
Fremanezumab (AJOVY™)	humanized mAbs	Injection: 225 mg/1.5 mL in a single-dose prefilled syringe	α -CGRP และ β -CGRP	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 225 มก. เดือนละ 1 ครั้ง หรือ 675 มก. ทุก ๆ 3 เดือน	ปฏิกิริยาบริเวณฉีดยา* คลื่นไส้ ไซนัสอักเสบ มีนงง การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน
Galcanezumab (EMGALITY)	humanized mAbs	Injection: 120 mg/mL in a single-dose prefilled pen Injection: 120 mg/mL in a single-dose prefilled syringe	α -CGRP และ β -CGRP	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 240 มก. ในครั้งแรก และ 120 มก. ในครั้งถัดไป เดือนละ 1 ครั้ง	ปฏิกิริยาบริเวณฉีดยา* การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน ปวดท้อง
Erenumab (AIMOVIG™)	fully human mAbs	Injection: 70 mg/mL in a single-dose prefilled SureClick® autoinjector Injection: 70 mg/mL in a single-dose prefilled syringe	CGRP receptor	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 70 มก. หรือ 140 มก. เดือนละ 1 ครั้ง	ปฏิกิริยาบริเวณฉีดยา* การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน ไซนัสอักเสบ อาการเหนื่อยล้า คลื่นไส้

*ปฏิกิริยาบริเวณฉีดยา ได้แก่ คัน เจ็บ ผื่น มีผื่นแดง

ข้อจำกัดของการใช้ยาในกลุ่ม CGRP function-blocking mAbs คือ วิธีประสาทรู้จักความเจ็บปวดของอาการปวดศีรษะไม่ได้ขึ้นกับการทำงานของ CGRP แต่เพียงอย่างเดียว มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยไมเกรนบางประเภท เช่น familial hemiplegic migraine ไม่มีอาการปวดศีรษะกำเริบเมื่อได้รับ CGRP ซึ่งอาจเป็นผลให้ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวไม่ตอบสนองต่อยาที่ยับยั้งการทำงานของ CGRP นอกจากนี้ การใช้ยาในผู้ป่วยบางรายอาจทำให้เกิด drug-neutralizing antibodies หรือแอนติบอดีที่ระบบภูมิคุ้มกันสร้างขึ้นตอบสนองกับการได้รับยาเข้าสู่ร่างกาย ซึ่งจะออกฤทธิ์ต้านการทำงานของยา และอาจทำให้ยาไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกัน แม้ปัจจุบันยังไม่มีรายงานที่ชัดเจนในระดับคลินิก แต่ก็เป็นข้อควรคำนึงสำหรับการรักษาต่อไป

สรุป

อาการปวดศีรษะไมเกรนเป็นความผิดปกติทางพยาธิสรีรวิทยาที่ซับซ้อน ในระยะปวดศีรษะจะมีการกระตุ้นการทำงานอย่างผิดปกติของ trigeminovascular system ทำให้เกิดการนำส่งสัญญาณรับรู้ความเจ็บปวดบริเวณใบหน้าและกะโหลกศีรษะผ่านวิถีประสาทของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 5 ผ่านการทำงานของสารสื่อประสาท calcitonin gene-related peptide (CGRP) ระดับของ CGRP ที่เพิ่มขึ้นในกระแสเลือดมีความสัมพันธ์กับอาการปวดศีรษะไมเกรน และการยับยั้งการทำงานของ CGRP มีผลช่วยลดความเจ็บปวดที่เกิดขึ้น ปัจจุบันมียาในกลุ่ม calcitonin gene-related peptide function-blocking monoclonal antibodies ที่ได้รับการรับรองโดย US FDA ให้ใช้ป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนในผู้ใหญ่ทั้งหมด 3 ชนิด ได้แก่ fremanezumab, galcanezumab และ erenumab โดยยาในกลุ่มดังกล่าวเป็นสารชีวโมเลกุลขนาดใหญ่จึงไม่ผ่าน BBB และออกฤทธิ์บริเวณ trigeminovascular system เป็นหลัก ข้อดีของยาในกลุ่มนี้คือ มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานมาก ทำให้บริหารเพียงเดือนละ 1 ครั้ง หรือความถี่น้อยกว่านั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Wells B, DiPiro J, Schwinghammer T, DiPiro C. Pharmacotherapy handbook. 10th ed. New York: McGrawHill Medical; 2015.
2. Goadsby P, Holland P, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiological Reviews*. 2017;97(2):553-622.
3. Silberstein S. Preventive Migraine Treatment. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2015;21:973-89.
4. Pringsheim T, Becker W. Triptans for symptomatic treatment of migraine headache. *BMJ*. 2014;348(apr07 1):g2285
5. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(17):6619-29.
6. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *The Lancet Neurology*. 2018;17(2):174-82.
7. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*. 2013;154:S44-S53.
8. Raddant A, Russo A. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2011;13.
9. Edvinsson L. The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2017;57:47-55.
10. Yuan H, Lauritsen C, Kaiser E, Silberstein S. CGRP Monoclonal Antibodies for Migraine: Rationale and Progress. *BioDrugs*. 2017;31(6):487-501.
11. Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;80(2):193-9.
12. Giamberardino M, Affaitati G, Costantini R, Cipollone F, Martelletti P. Calcitonin gene-related peptide receptor as a novel target for the management of people with episodic migraine: current evidence and safety profile of erenumab. *Journal of Pain Research*. 2017;10:2751-60.