



# บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การใช้ยา Frovatriptan สำหรับการรักษาไมเกรนช่วงมีประจำเดือน

(Frovatriptan for the treatment of menstrual migraine)

ผู้เขียนบทความ

ภญ.ทิพกาญจน์ โมนีย์ชาติ, อ.ภญ.สิรนนท์ กลั่นบุศย์\*

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ อ.องครักษ์ จ.นครนายก

\*ติดต่อผู้เขียน: siranan@swu.ac.th

|                       |                               |
|-----------------------|-------------------------------|
| รหัสการศึกษาต่อเนื่อง | 1008-1-000-002-12-2563        |
| จำนวนหน่วยกิต         | 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง |
| วันที่รับรอง          | วันที่ 24 ธันวาคม พ.ศ. 2563   |
| วันที่หมดอายุ         | วันที่ 23 ธันวาคม พ.ศ. 2564   |

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อทราบข้อมูลเบื้องต้นของการรักษาเกี่ยวกับอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบ menstrual migraine
2. เพื่อทราบประสิทธิภาพของยา frovatriptan ต่อการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบ menstrual migraine

## บทคัดย่อ

อาการปวดศีรษะไมเกรนแบบ Menstrual migraine (MM) เป็นอาการปวดศีรษะไมเกรนที่พบได้ตั้งแต่ก่อนมีประจำเดือนเพียงไม่กี่วันจนกระทั่งอยู่ในช่วงกำลังมีประจำเดือน เนื่องจากเป็นช่วงที่มีระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) ลดลงอย่างรวดเร็วซึ่งเป็นปัจจัยที่มีผลกระตุ้นการเกิด MM ได้ โดยยา frovatriptan เป็นยาในกลุ่ม triptans ที่มีการแนะนำให้ใช้สำหรับรักษา MM ได้ การศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อหุ้มพบว่า การให้ frovatriptan ทำให้อาการ MM หายได้ไม่แตกต่างจากยาอื่นในกลุ่ม triptans แต่ลดการกลับเป็นไมเกรนซ้ำในช่วง 24 และ 48 ชั่วโมงได้เหนือกว่ายาอื่นในกลุ่มเดียวกัน ( $P < 0.05$ ) ตลอดจนการใช้ยา frovatriptan ขนาด 2.5 mg โดยให้วันละครั้งและวันละ 2 ครั้งสามารถป้องกันการเกิด MM ได้ดีกว่า placebo โดยการให้ frovatriptan วันละ 2 ครั้งมีผลในการป้องกันการเกิด MM ที่ดีกว่าการใช้ยาวันละครั้ง และเมื่อเปรียบเทียบการป้องกันการเกิด MM ในผู้ป่วยไมเกรนที่ได้รับยาคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมแบบต่อเนื่องนาน 168 วันและมีการหยุดยาคุมกำเนิดเพื่อให้มีช่วงที่ estrogen ลดลงอย่างรวดเร็ว แล้วให้ frovatriptan วันละ 2 ครั้งเป็นระยะเวลา 5 วันเปรียบเทียบกับ placebo พบว่า frovatriptan ลดระดับความรุนแรงการเกิด MM ได้ดีกว่า placebo แต่หลังหยุด frovatriptan แล้วจะเกิดอาการปวดศีรษะขึ้นมาใหม่ได้ นอกจากนี้การใช้ยาสูตรผสมระหว่าง frovatriptan และ dexketoprofen ยังสามารถรักษาอาการ MM แบบเฉียบพลันได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่หายปวดไมเกรนภายใน 2 ชั่วโมงมากกว่าการให้ frovatriptan อย่างเดียว ( $P < 0.05$ ) แต่ในด้านการป้องกัน MM ที่กลับเป็นซ้ำภายใน 48 ชั่วโมงพบว่า การให้ยาแบบสูตรผสมนี้ให้ผลลัพธ์ไม่แตกต่างกับการให้ frovatriptan เพียงอย่างเดียว ดังนั้น frovatriptan จึงเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับการป้องกันการเกิด MM ในระยะสั้น ขนาดที่แนะนำคือ 2.5 mg วันละ 1-2 ครั้ง ในช่วง 2-3 วันก่อนมีประจำเดือน และรับประทานต่อเนื่องในช่วงที่มีประจำเดือนรวมเป็นเวลา 6 วัน ส่วนการใช้รักษา MM แบบเฉียบพลัน คือ ขนาด 2.5 mg รับประทานทุก 2 ชั่วโมง และขนาดยาสูงสุดต่อวันไม่เกิน 7.5 mg/day

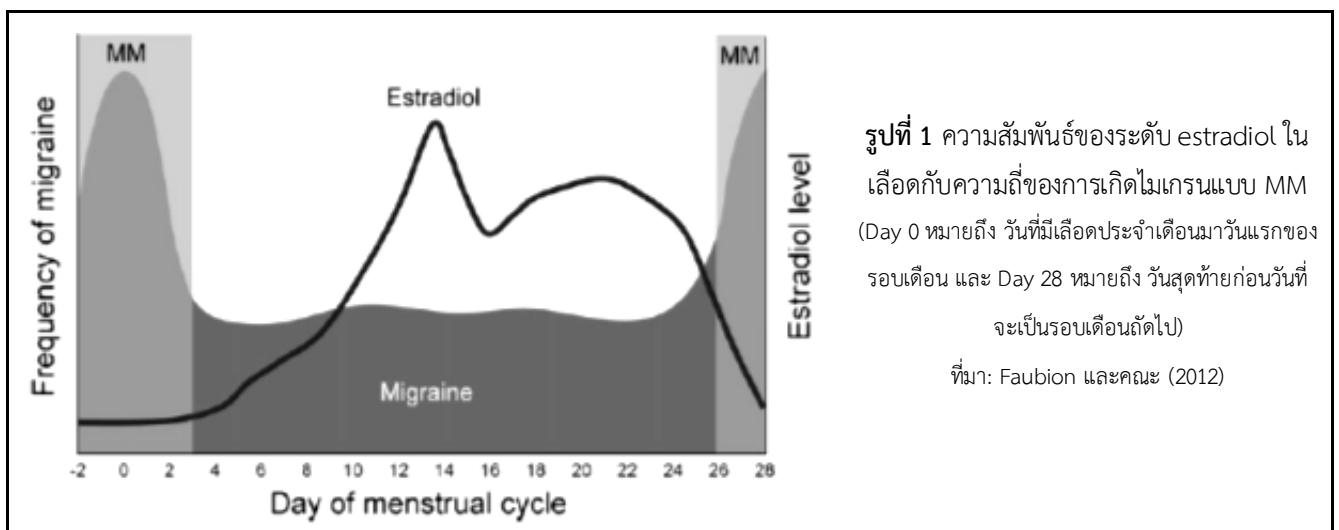
คำสำคัญ : Menstrual Migraine, Frovatriptan, Triptans

## บทนำ

ไมเกรน (Migraine) เป็นอาการปวดศีรษะที่เกิดจากความผิดปกติที่ระบบเส้นเลือด-ประสาท trigeminal ที่เกิดขึ้นเป็นครั้งคราว (episodic dysfunction of trigeminovascular system) ระบบประสาทเส้นเลือดจะประกอบด้วยใยประสาท visceral afferent fibre ตัวเซลล์ประสาท (periaqueductal grey, dorsal raphe nucleus, locus ceruleus) และเส้นเลือดนอกสมอง (intracranial extracerebral blood vessel) พยาธิสภาพของการเกิดไมเกรนเกิดขึ้นจาก trigeminal pathway ได้รับสิ่งกระตุ้น (trigger) แล้วเกิด hyper-excitable brain ขึ้น โดยเป็นภาวะที่มีการส่งกระแสประสาทอย่างซ้ำๆ ขึ้นในสมอง เรียกว่า Cortical Spreading Depression (CSD) หลังจากเกิด CSD สัญญาณประสาทจะเดินทางไปที pain center แล้วส่งสัญญาณผ่าน trigeminal nerve มีผลทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดในสมองขึ้นและเกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนตามมา แนวคิดที่อธิบายสาเหตุการเกิดไมเกรนมี 2 แนวคิด ได้แก่ vascular theory คือ เกิดจากภาวะหลอดเลือด dural blood vessels ในสมองขยายตัว และ inflammation hypothesis คือ เกิดจากผลของ CSD โดยเฉพาะที่ trigeminal nociceptive fibers ทำให้สารก่อการอักเสบบางชนิด เช่น calcitonin gene related peptide (CGRP) และ substance P มีการหลั่งเพิ่มขึ้น สารเหล่านี้จะจับกับตัวรับบนผนังหลอดเลือดแดงแล้วกระตุ้นให้หลอดเลือดขยายตัว (vasodilation) มีผลทำให้เกิดภาวะ neurogenic inflammation และเกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนตามมา ทั้งนี้การคลายตัวของ intracranial blood vessel จะ

เกี่ยวข้องกับ 5-HT<sub>1B</sub> receptor ที่ cerebral blood vessel และ การเกิด neurogenic inflammation ใน trigeminovascular system จะเกี่ยวข้องกับ 5-HT<sub>1D</sub> receptor ที่ trigeminal nerve ตามลำดับ<sup>1,2</sup> โดยไมเกรนเป็นอาการปวดศีรษะที่พบในเพศหญิงบ่อยกว่าในเพศชาย ความชุกของการเกิดไมเกรนต่อรอบ 1 ปี ในเพศหญิง พบได้ 18% ซึ่งสูงกว่าความชุกที่พบในเพศชาย ซึ่งพบได้ 6% ทั้งนี้ความชุกของการเกิดไมเกรนจะพบได้สูงที่สุดในช่วงอายุ 25-55 ปี<sup>3</sup>

ระดับฮอร์โมน estrogen ที่ลดลงเป็นหนึ่งในปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรน ทั้งนี้ระดับฮอร์โมน estrogen ที่ลดลงสามารถพบได้บ่อยตั้งแต่ช่วง 2 วันก่อนประจำเดือนมาวันแรกไปจนถึงประจำเดือนมาวันที่ 3<sup>3</sup> ซึ่งช่วงเวลาดังกล่าวเป็นช่วงที่มีการลดลงของฮอร์โมน estrogen และ โปรเจสเตอโรน (progesterone) ได้อย่างรวดเร็ว เนื่องจากตามรอบประจำเดือน (menstrual cycle) ซึ่งแบ่งเป็น 2 ระยะ คือ Follicular phase และ Luteal phase นั้น ในระยะ Follicular phase อยู่ในช่วงวันที่ 1-14 ของรอบเดือนที่จุดเริ่มต้นของ phase นี้ ระดับ estrogen และ progesterone จะต่ำมากซึ่งจะมีผลไปกระตุ้น hypothalamus ให้หลั่ง Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) ไปกระตุ้นเซลล์ gonadotroph ที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้า บริเวณ pituitary gland ให้หลั่ง Luteinizing hormone (LH) และ Follide stimulating hormone (FSH) ออกมา การหลั่งของฮอร์โมน LH และ FSH ที่ pituitary gland จะหลั่งแบบเป็นระยะๆ (pulsatile) ตามการกระตุ้นของ GnRH



สำหรับ FSH และ LH ที่หลั่งออกมาในปริมาณน้อยนี้จะมีผลไปกระตุ้นการเจริญเติบโตของ follicles ในรังไข่ ทำให้มี follicles หนึ่งอันมีการเจริญเด่นขึ้นมา (ส่วน follicles อื่นอื่นจะฝ่อไป) และทำให้มีการผลิต estrogen ออกมาในตอนแรก ซึ่ง estrogen ที่เกิดการหลั่งมานี้จะไปเพิ่มการเจริญของเยื่อบุมดลูก เพิ่มความหนาและเลือดที่มาเลี้ยงที่เยื่อบุมดลูก

นอกจากนี้ estrogen ที่เพิ่มขึ้นนี้จะไปกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง LH ที่ต่อมาได้สมองส่วนหน้ามากขึ้น แต่การหลั่ง FSH จะถูกยับยั้ง เมื่อใกล้จะถึงกลางรอบเดือนจะมีการหลั่ง estrogen เพิ่มอย่างมากที่สุด (ประมาณวันที่ 14-15 ของรอบเดือน) ทำให้ไปกระตุ้นการหลั่ง LH อย่างมากในช่วงเวลาสั้นๆ (LH surge) ซึ่ง LH จะทำให้ follicle แตกและปล่อยไข่สู่ fallopian tube ทำให้มีการตกไข่ หลังจากมีการการตกไข่จะเข้าสู่ Luteal phase ซึ่งเป็นระยะหลังไข่ตก อยู่ในช่วงวันที่ 14-28 ของรอบเดือน ในระยะนี้เซลล์ของ follicles ในรังไข่จะมีขนาดใหญ่ขึ้น เรียกว่า คอร์ปัสลูเทียม (corpus luteum) ซึ่งจะมีการผลิตทั้ง estrogen และ progesterone ออกมาอย่างมาก ผลของของการหลั่ง progesterone จะทำให้เยื่อบุมดลูก (endometrium) มีหลอดเลือดมาเลี้ยงเพิ่มขึ้นทำให้เยื่อบุมดลูกหนาตัวขึ้น เพื่อที่จะรองรับการฝังตัวของตัวอ่อนภายหลังจากช่วงที่ไข่ตกแล้ว แต่หากไม่มี embryo มาฝังตัวในช่วงวันที่ 23-25 ของรอบเดือนจะทำให้ corpus luteum ฝ่อไป จึงมีผลให้ระดับของ estrogen และ progesterone ลดลงอย่างรวดเร็ว และมีผลให้เยื่อบุมดลูกที่มีการสร้างขึ้นก่อนหน้านี้หลุดลอกออกมาเป็นประจำเดือน ดังนั้นใน menstrual cycle จะเห็นได้ว่าช่วงที่ระดับ estrogen ลดลงอย่างมากจะอยู่ในช่วงประมาณ 1-2 วัน ก่อนวันที่มีประจำเดือน และในช่วงวันที่มีประจำเดือน ซึ่งจะอยู่ในช่วงท้ายของ luteal phase และจะอยู่ในช่วงต้นของ follicular phase นั่นเอง ทั้งนี้มีการศึกษาความสัมพันธ์ของระดับ estradiol ซึ่งเป็น active estrogen compound ที่สร้างจาก ovaries กับความถี่การเกิดปวดศีรษะไมเกรน พบว่า ระดับ estradiol ที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับความถี่การเกิดปวดศีรษะไมเกรนที่เพิ่มขึ้น โดยระดับ estradiol ในเลือดที่ลดลงต่ำกว่า 45-50 pg/mL มีความสัมพันธ์ในการกระตุ้นให้เกิดไมเกรน และเรียกการเกิดไมเกรนที่พบในช่วง 2 วัน ก่อนวันที่ประจำเดือนมาวันแรกไปจนถึงวันที่ 3 หลังจากวันที่ประจำเดือนมาวันแรกว่า menstrual migraine (MM)<sup>4,5</sup> ทั้งนี้ความชุกของการเกิดไมเกรนแบบ MM ในเพศหญิง พบได้ประมาณ 7.6% และมีความชุกเท่ากับ 22% ของผู้ป่วยเพศหญิงที่เกิดไมเกรนทั้งหมด<sup>6</sup> สำหรับความสัมพันธ์

ของระดับ estradiol ในเลือดกับการเกิดไมเกรนแบบ MM (ดังแสดงในรูปที่ 1)

ช่วงเวลาที่มีการลดลงของ estrogen อย่างมากหรือช่วงเวลาที่มีการขาด estrogen (estrogen withdrawal) เป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดไมเกรนเพิ่มขึ้นได้ โดยสามารถพบได้ในช่วงเวลาต่างๆ ได้แก่ ช่วงก่อนมีประจำเดือน ช่วงที่ประจำเดือนมา และในผู้ที่รับประทานยาคุมกำเนิดชนิดเม็ดฮอร์โมนรวม ทั้งนี้จะพบในช่วงสัปดาห์ที่รับประทานเม็ดยาที่ไม่มีฮอร์โมน (pill-free week)<sup>4,5</sup> จึงอาจกล่าวได้ว่าช่วงที่มีระดับ estrogen ในเลือดลดลงอย่างมากเป็นปัจจัยกระตุ้นอย่างหนึ่งของการเกิดไมเกรน โดยมีคำนิยามที่เกี่ยวข้องดังนี้

#### 1) menstrual migraine (MM)

คือ อาการไมเกรนชนิดที่ไม่มีอาการนำ (migraine without aura) จะพบในช่วง 2 วันก่อนวันที่มีประจำเดือนวันแรก จนถึงวันที่ 3 หลังจากมีประจำเดือนวันแรก โดยจะเกิดอาการปวดศีรษะขึ้น  $\geq 2$  ครั้ง ใน 3 cycle ของรอบเดือน และไม่มีอาการช่วงอื่นของรอบเดือน<sup>7</sup>

#### 2) menstrual-related migraine (MRM)

คือ อาการจะใกล้เคียงกับ MM แต่อาการปวดศีรษะที่เกิดขึ้นยังอาจพบได้ในช่วงอื่นของรอบเดือนได้ด้วย<sup>7</sup>

สำหรับแนวทางการรักษาไมเกรนแบบ MM ในปัจจุบันแบ่งการรักษาออกเป็น 2 แบบ ดังนี้

#### 1) Acute treatment

การรักษาไมเกรนแบบเฉียบพลัน ด้วยยาในกลุ่ม Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) หรือกลุ่ม triptans (ได้แก่ sumatriptan, rizatriptan, Almotriptan, frovatriptan, naratriptan, zolmitriptan) หรือกลุ่ม ergotamine หรือกลุ่ม opioids หรือให้ยาแบบ combination medication ได้หากผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะที่รุนแรง<sup>8</sup>

#### 2) Short-term prevention menstrual migraine

การให้ยาป้องกันในผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบ MM ที่รุนแรงหรือมีอาการไมเกรนบ่อย<sup>3,9</sup> มีข้อมูลดังนี้

- Triptans (frovatriptan 2.5 mg OD/BID, naratriptan 1 mg BID, zolmitriptan 2.5 mg BID/TID)<sup>9</sup> ทั้งนี้ตามแนวทางของ American Headache Society ปี ค.ศ.2019 แนะนำการใช้ frovatriptan เท่านั้นสำหรับการรักษาแบบ short-term prevention menstrual migraine
- Magnesium (Magnesium 120 mg TID)
- NSAIDs (แนะนำการใช้ naproxen sodium 550 mg BID)
- Estrogen transdermal patch  
ข้อมูลจากการศึกษาขนาดเล็กรพบว่า estradiol patch 25 mcg แปะวันละ 1 ครั้ง นาน 6 วัน ในช่วงที่คาดว่าจะเกิด MM โดยเริ่มให้วันแรกคือ ก่อนวันที่ประจำเดือนจะมา 2 วัน มีผลช่วยลดระดับการปวดศีรษะลงได้น้อยกว่า frovatriptan

ยาในกลุ่ม triptans เป็นยาที่แนะนำให้ใช้เป็นทางเลือกแรกสำหรับการรักษาไมเกรนที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก (moderate to severe migraine)<sup>3</sup> รวมถึงมีการศึกษาสนับสนุนการใช้ยาใน menstrual migraine ได้โดยพบว่า frovatriptan สามารถทำให้การปวดไมเกรนในระดับ moderate-or severe หายไปหรือทุเลาลงหลังให้ยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง ได้ประมาณ 37-46% ซึ่งประสิทธิภาพเหนือกว่าการให้ placebo ที่ทำให้การปวดไมเกรนหายไปหรือทุเลาลงหลังให้ยาไปแล้ว 2 ชั่วโมงได้ 21-27%<sup>10</sup> และข้อมูลจากการศึกษาโดยทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ยัง แนะนำการใช้ frovatriptan สำหรับรักษา MM ทั้งแบบ acute treatment และ Short-term prevention menstrual migraine<sup>68</sup> ตลอดจนแนวทางการรักษาของหน่วยงาน American Headache Society ใน ปี ค. ศ. 2019 ยังได้แนะนำยา frovatriptan ซึ่งเป็นเพียงยาตัวเดียวในกลุ่ม triptans สำหรับเป็น Short-term prevention menstrual migraine ได้ ดังนั้นในบทความวิชาการนี้จึงต้องการนำเสนอถึงผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพของยา frovatriptan ที่ใช้ในการรักษา MM

### ข้อมูลของยา Frovatriptan

Frovatriptan เป็นยาในกลุ่ม triptans ที่ออกฤทธิ์แบบ selective 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonist โดยยาออกฤทธิ์เป็น 5-HT<sub>1B</sub> agonist ทำให้

เกิดการหดตัวของ intracranial blood vessels และออกฤทธิ์เป็น 5-HT<sub>1D</sub> agonist มีผลยับยั้งการเกิด neurotransmission และยับยั้งการหลั่ง vasoactive peptides โดยเฉพาะ CGRP จาก trigeminal vascular fiber จึงยับยั้งการเกิด neurogenic inflammation ใน trigeminovascular system ข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์พบว่า frovatriptan มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ประมาณ 22-30% ระยะเวลาที่ระดับยาสูงสุด ในเลือด (time to maximum concentration, T<sub>max</sub>) เท่ากับ 2-3 ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิต (half-life) ยาวนาน 26 ชั่วโมง การที่ยามีระดับยาสูงสุดในเลือดได้เร็วทำให้ยาออกฤทธิ์แก้ปวดไมเกรนเฉียบพลันได้ดี และการที่ยามีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวจะช่วยป้องกันการปวดไมเกรนซ้ำได้ ส่วนกระบวนการเมตาบอลิซึมของยา frovatriptan จะมีกระบวนการเมตาบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP1A2 และมีการกำจัดยาทางปัสสาวะน้อยกว่า 10%

Frovatriptan ได้รับการรองรับจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2001 สำหรับใช้รักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนในผู้ใหญ่ ในชื่อการค้า Frova<sup>®</sup> อยู่ในรูปแบบยาเม็ดชนิดรับประทาน ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ frovatriptan succinate ขนาด 2.5 mg ปัจจุบัน frovatriptan ได้รับการรับรองให้ใช้สำหรับข้อบ่งใช้รักษาไมเกรนแบบเฉียบพลัน (ขนาดการใช้ 2.5 mg รับประทานทุก 2 ชั่วโมง ขนาดยาสูงสุดต่อวันไม่เกิน 7.5 mg/day หรือไม่เกิน 3 เม็ดในเวลา 24 ชั่วโมง) และข้อบ่งใช้ป้องกันการเกิดไมเกรนแบบ MM (ขนาดการใช้ 2.5 mg วันละครั้ง หรือวันละ 2 ครั้ง โดยให้เริ่มรับประทานก่อนวันที่ประจำเดือนจะมาวันแรก 2-3 วัน แล้วรับประทานอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 6 วัน)<sup>10</sup>

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการใช้ยา frovatriptan ( $\geq 2\%$ ) หลังจากให้ยา 2.5 mg ภายใน 48 ชั่วโมง ได้แก่ เวียนศีรษะ (8%) ปวดศีรษะ (4%) อาการร้อนวูบวาบ (4%) อ่อนล้า (5%) ปากแห้ง (3%) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ไม่บ่อย ( $\leq 1\%$ ) ได้แก่ คลื่นไส้ ปวดท้อง อาการปวดตามบริเวณต่างๆ เสียงดังในหู ความผิดปกติของสายตา และอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ได้แก่ ภาวะหลอดเลือดหัวใจบีบตัวรุนแรงทำให้เจ็บหน้าอก (3%) นอกจากนี้หากใช้ frovatriptan

ร่วมกับกลุ่มยาที่ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของสาร serotonin ได้แก่ Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs), selective serotonin-norepinephrine reuptake Inhibitors (SNRIs) หรือ Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) อาจทำให้เกิดภาวะ serotonin syndrome ซึ่งเป็นภาวะที่รุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ จึงควรระมัดระวังการใช้ frovatriptan ร่วมกับยากลุ่มดังกล่าวและไม่ควรใช้ยาร่วมกับยาอื่น ๆ ในกลุ่ม triptans และ ergotamine tartrate ภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมง เนื่องจากจะส่งผลให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดที่รุนแรงได้นอกจากนี้ยา Fluvoxamine มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP1A2 ได้สูงมาก (potent CYP1A2 inhibitor) จำเป็นต้องระมัดระวังเป็นอย่างมากเมื่อให้ร่วมกับ frovatriptan โดยระดับยา frovatriptan ในเลือดจะเพิ่มขึ้นได้ถึง 27- 49% มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้มากขึ้น<sup>10</sup>

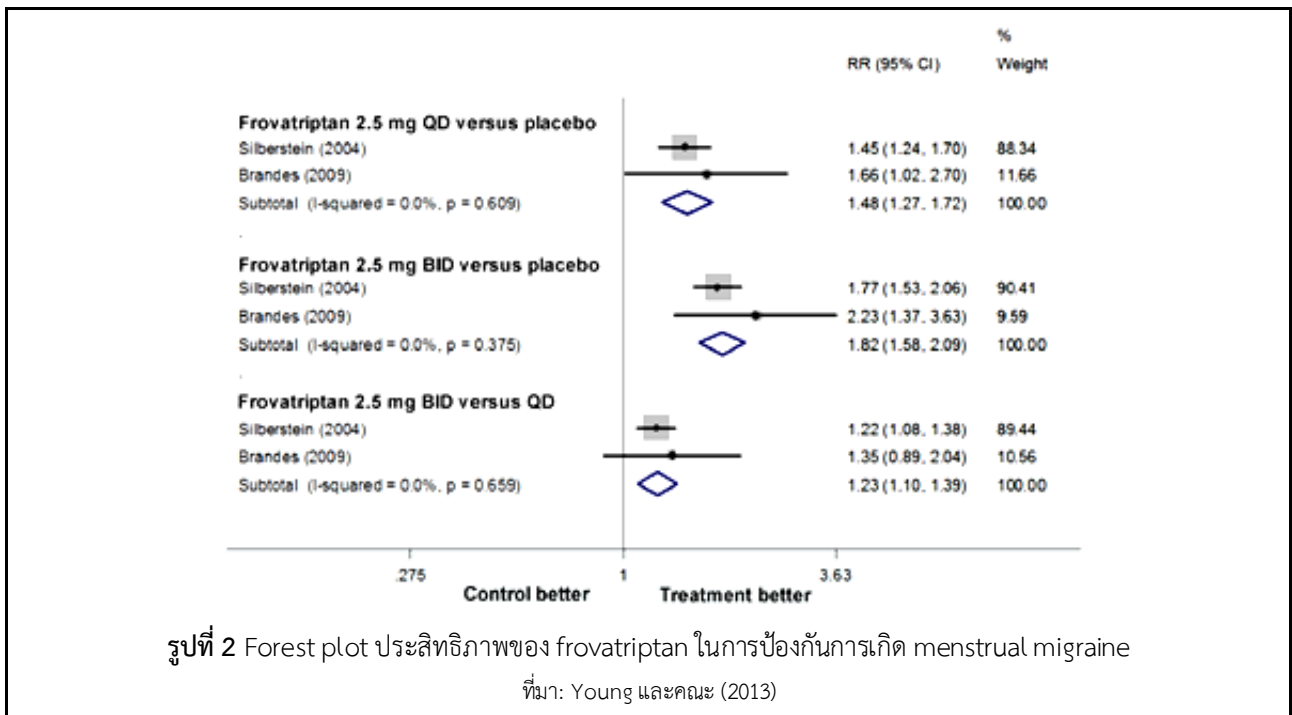
### การศึกษาทางคลินิกของ frovatriptan ในการรักษา menstrual migraine (MM)

การศึกษาของ Young และคณะ ปี ค.ศ. 2013<sup>11</sup> ทำการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) เพื่อต้องการประเมินประสิทธิภาพและความทนต่อยาของยากลุ่ม triptans ได้แก่ frovatriptan naratriptan และ zolmitriptan เปรียบเทียบกับ placebo สำหรับการป้องกันการเกิด MM ทำการสืบค้นงานวิจัยในฐานข้อมูลของ Cochrane central register of controlled trials, Medline และ Embase ที่ทำการศึกษาก่อนวันที่ 1 ตุลาคม ค.ศ.2012 และเป็นการวิจัยรูปแบบ Randomized controlled trials (RCTs) ที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยาในกลุ่ม triptans และ placebo เท่านั้น โดย คำ สืบ ค้น ไ้” แก่ migraine, migraine disorders, prevention, prophylaxis, menstrual, menstrually และ menses งานวิจัยที่สืบค้นได้จะทำการประเมินโดยใช้ Oxford Quality Scale หากได้คะแนนตามเกณฑ์นี้มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนขึ้นไปจะถือว่าเป็นงานวิจัยที่มีคุณภาพดี โดยมีงานวิจัยที่ผ่านคุณสมบัติตามเกณฑ์ดังกล่าวจำนวน 6 งานวิจัยเป็นงานวิจัยที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ของยา frovatriptan ในการป้องกัน

menstrual migraine และ menstrual-related migraine จำนวน 2 การศึกษา โดยเป็นงานวิจัยของ Silberstein และคณะ (ปี ค.ศ.2004) และ Brandes และคณะ (ปี ค.ศ.2009) ทั้งสองงานวิจัยเป็นการศึกษาการใช้ยา frovatriptan ขนาด 2.5 mg OD/BID เป็นเวลา 6 วัน เทียบกับ placebo

การศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณครั้งนี้กำหนด primary outcome คือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่ไม่เกิด MM ขึ้น ในช่วง 2-3 วันก่อนมีประจำเดือน และในช่วงที่มีประจำเดือน ผลการศึกษาในภาพรวมพบว่า frovatriptan สามารถรักษาอาการปวดศีรษะแบบ MM ได้ไม่แตกต่างจากยาอื่น ๆ ในกลุ่ม triptans แต่สามารถลดการเกิดไมเกรนซ้ำใน 24 และ 48 ชั่วโมงได้ดีกว่ายาอื่นในกลุ่ม triptans ได้แก่ zolmitriptan rizatriptan และ almotriptan ( $P<0.05$ ) และเมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการใช้ยาในกลุ่ม triptans เทียบกับ placebo เพื่อป้องกันไมเกรนแบบ MM พบว่า สามารถลดความถี่ ลดความรุนแรง และลดการใช้ยาเพื่อรักษา MM แบบเฉียบพลันได้ สำหรับผลการศึกษาของ frovatriptan เทียบกับ placebo พบว่า การใช้ยา frovatriptan 2.5 mg OD และ BID มีประสิทธิภาพเหนือกว่าการใช้ placebo โดยทำให้ไม่เกิด MM ขึ้นในช่วงที่ผู้ป่วยเป็นประจำเดือน แสดงให้เห็นว่า frovatriptan มีประสิทธิภาพดีในการป้องกันการเกิด MM ทั้งนี้การใช้ frovatriptan ในขนาด 2.5 mg OD มีค่า relative risk (RR) =1.48 (95% CI 1.27-1.72) และ number needed to treat to benefit (NNTB) เท่ากับ 7.22 ยิ่งไปกว่านั้นผลการให้ frovatriptan ในขนาด 2.5 mg BID พบค่า RR เท่ากับ 1.82 (95% CI 1.58-2.09) และค่า NNTB เท่ากับ 3.90 และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างผลการใช้ยา frovatriptan ขนาด 2.5 mg BID และขนาด 2.5 mg OD ในการป้องกันการเกิด MM พบว่า มีค่า RR เท่ากับ 1.23 (95% CI 1.10-1.39) และค่า NNTB เท่ากับ 8.50 แสดงว่า ในการป้องกันการเกิด MM การให้ยาในความถี่วันละ 2 ครั้งจะมีประสิทธิภาพดีกว่าการให้วันละครั้ง<sup>11</sup> ดังแสดงในรูปที่ 2

ในการศึกษานี้ยังสนใจ secondary outcome ได้แก่ การเกิดอาการปวด MM ระดับ moderate-severe การใช้ยารักษาช่วงที่มีการอาการปวดไมเกรน และอาการไม่พึงประสงค์จากยา



ผลการศึกษาพบว่า การใช้ยา frovatriptan 2.5 mg OD สามารถลดการปวด MM ในระดับ moderate-severe ได้เหนือกว่าการได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่า RR เท่ากับ 0.75 (95% CI 0.67-0.85) และค่า NNTB เท่ากับ 7.70 เช่นเดียวกับการใช้ยา frovatriptan 2.5 mg BID สามารถลดการปวด MM ในระดับ moderate-severe โดยมีค่า RR เท่ากับ 0.57 (95% CI 0.50-0.66) และค่า NNTB เท่ากับ 4.43 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการใช้ยา frovatriptan ขนาด 2.5 mg BID กับ OD พบว่า frovatriptan 2.5 mg BID สามารถลดการปวด MM ในระดับ moderate-severe ได้ดีกว่า frovatriptan 2.5 mg OD ด้วย (RR 0.77, 95% CI 0.65-0.90) มีค่า NNTB เท่ากับ 10.45 นอกจากนี้เมื่อพิจารณาถึงการใช้ยารักษาช่วงที่มีการปวดไมเกรนแบบ MM

สำหรับผลการลดการใช้ยารักษาช่วงที่มีการปวดไมเกรน พบว่า การใช้ยา frovatriptan 2.5 mg OD ลดการใช้ยารักษาช่วงที่มีอาการปวดไมเกรนเหนือกว่าการได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญ (RR 0.79, 95% CI 0.70-0.89) มีค่า NNTB เท่ากับ 9.28 เช่นเดียวกับการใช้ยา frovatriptan 2.5 mg BID (RR 0.64, 95% CI 0.56-0.74) มีค่า NNTB เท่ากับ 5.57 ในขณะที่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาทั้ง 2 รูปแบบ พบว่า

frovatriptan 2.5 mg BID ลดการใช้ยารักษาช่วงที่มีอาการปวดไมเกรนเหนือกว่าการได้รับ frovatriptan 2.5 mg OD อย่างมีนัยสำคัญ (RR 0.81, 95% CI 0.70-0.89) มีค่า NNTB เท่ากับ 13.93 สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา frovatriptan 2.5 mg OD และ BID และกลุ่มที่ได้รับ placebo ในการศึกษา ทั้งนี้กลุ่มที่ได้รับ frovatriptan 2.5 mg BID จะพบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ มึนศีรษะ จมูกและคอหอยอักเสบ และปวดท้องประจำเดือน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ frovatriptan 2.5 mg OD

การศึกษาของ Andrea และคณะ ปี ค.ศ. 2014<sup>12</sup> ทำการศึกษาในรูปแบบ double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการใช้ยาคุมกำเนิด (extended oral contraceptive) ในการป้องกันการเกิด MM และประสิทธิภาพของการใช้ยา frovatriptan ในช่วง hormone-free interval (HFI) ในการป้องกันการเกิด MM ในช่วงนั้น โดยเปรียบเทียบกับการใช้ placebo ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยหญิงอายุระหว่าง 18-40 ปี ที่มีอาการปวดศีรษะระหว่างมีประจำเดือน โดยทำการค้นหาผู้ป่วยที่มีภาวะ MM จากการบันทึกอาการปวดศีรษะ

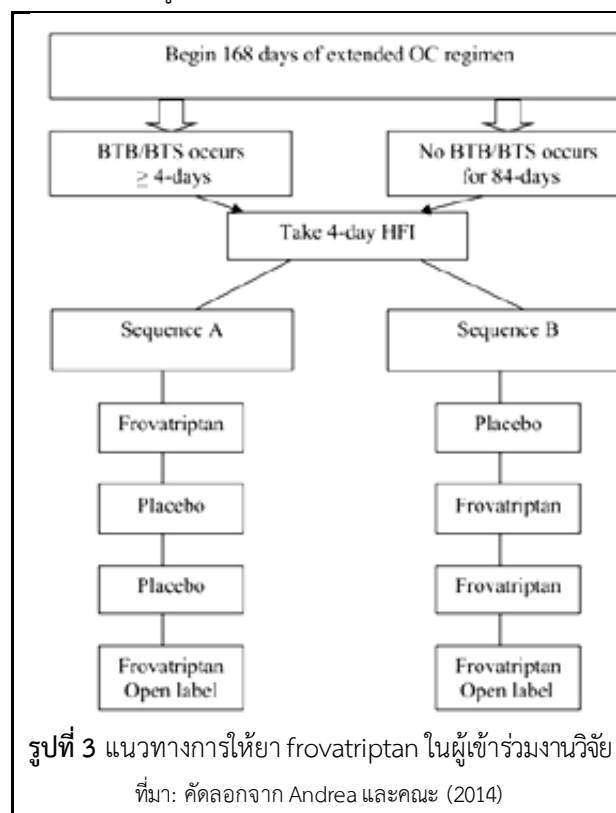
ประจำวันที่ผู้ป่วยในระยะ menstrual cycles เป็นระยะเวลา 2 รอบประจำเดือน สำหรับการคัดเลือกเข้าการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการใช้ยาคุมกำเนิดฮอร์โมนรวมแบบเม็ดยา 21 เม็ด และเม็ดแป้ง 7 เม็ด (cyclic 21/7 oral contraceptive) ร่วมกับมีอาการปวดศีรษะตลอดช่วง 4-day HFI หรือเป็นผู้ป่วยที่มีประจำเดือนได้เองโดยมีรอบของ menstrual cycles ทุก 21 ถึง 35 วัน ร่วมกับมีอาการปวดศีรษะตลอดช่วงก่อนมีประจำเดือน 2-3 วันและช่วงที่มีประจำเดือน ทั้งนี้ผู้ป่วยทุกรายต้องมีดัชนีมวลกายต่ำกว่า 39 kg/m<sup>2</sup> ไม่มีข้อห้ามใช้ของยาคุมกำเนิด ฮอร์โมนรวมและยากลุ่ม triptans

การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์จำนวน 32 คน โดยผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ extended oral contraceptive (extended OC) ที่ประกอบด้วยยา levonorgestrel 150 mcg ร่วมกับ ethinyl estradiol 30 mcg โดยให้รับประทานยาคุมกำเนิดต่อเนื่องทุกวัน หลังจากได้ยาคุมกำเนิดเป็นเวลา 168 วัน (6 cycles) แล้วแบ่งผู้ป่วยออกได้เป็น 2 กลุ่มตามลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการใช้ extended OC คือ การเกิด breakthrough bleeding/breakthrough spotting (BTB/BTS) โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 เป็นผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่มีอาการ breakthrough BTB/BTS ตั้งแต่ 4 วันขึ้นไปในช่วง 168 วัน และผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 เป็นผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่ไม่มีอาการ BTB/BTS ตั้งแต่ 4 วันขึ้นไป หลังจากนั้นในระยะที่ 2 จะให้ยาคุมกำเนิดต่อไปอีก 84 วัน (3 cycles) แล้วจะหยุดยา extended OC เพื่อให้เกิด 4-day HFI ขึ้น (ในช่วงเวลานี้จะมีการลดลงของ estrogen อย่างรวดเร็ว อาจกระตุ้นให้เกิด MM ขึ้นได้) ในระหว่างช่วง 4-day HFI นี้ ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับ intervention เพื่อรักษา MM โดยมีรายละเอียดการให้ยาเป็นดังนี้

- กลุ่มที่ 1 จะได้ยาแบบ sequence A ที่มีลำดับการให้ยารักษา 4-day HFI ดังนี้ (1) frovatriptan 2.5 mg BID นาน 5 วัน (2) placebo BID นาน 5 วัน (3) placebo BID นาน 5 วัน และ (4) frovatriptan 2.5 mg BID นาน 5 วัน
- กลุ่มที่ 2 จะได้ยาแบบ sequence B จะมีลำดับการให้ยารักษา 4-day hormone-free interval ดังนี้ (1)

placebo BID นาน 5 วัน (2) frovatriptan 2.5 mg BID นาน 5 วัน (3) frovatriptan 2.5 mg BID นาน 5 วัน และ (4) frovatriptan 2.5 mg BID นาน 5 วัน

การให้ยาทั้งหมดเป็นแบบ open-labeled และหลังจากการให้ยาในช่วง 4-day HFI แล้ว ผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่ 1 และ 2 ก็จะได้รับ extended OC เหมือนกัน ทั้งนี้การให้ 4-day HFI แบ่งออกเป็น 2 ช่วงใหญ่ คือ ในรอบแรกหลัง 168 วันแรก และรอบที่สองหลังช่วง 168 วันหลัง ซึ่งตามขั้นตอนดังที่กล่าวมา ผู้เข้าร่วมงานวิจัยทุกคนจะมีช่วง 4-day HFI อย่างน้อยคนละ 2 ครั้ง ดังแสดงในรูปที่ 3



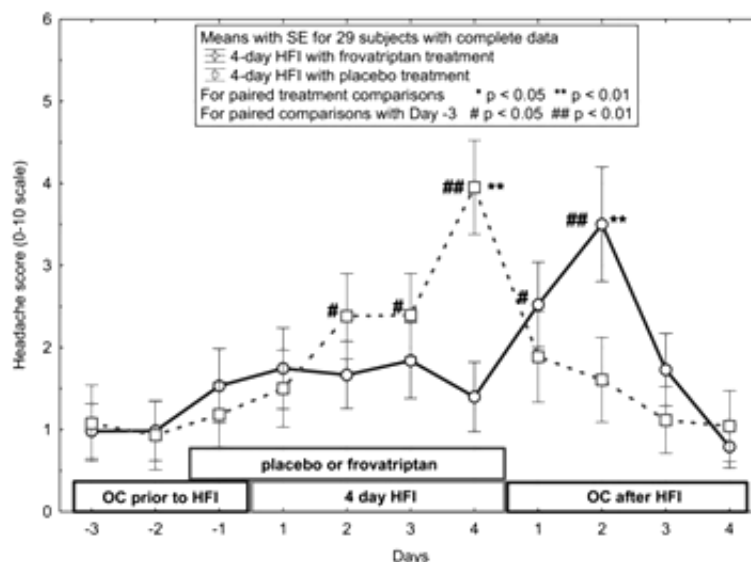
การวัดผลการศึกษานี้ทำการประเมินจากระดับคะแนนความปวดศีรษะ (headache score) ซึ่งมีคะแนนในช่วง 0-10 คะแนน (0 คือ ไม่ปวดเลย และ 10 คือ ปวดมากที่สุด) สำหรับอาการปวดไมเกรนที่รบกวนการใช้ชีวิตประจำวันใช้คะแนนประเมินจาก the weekly standardized migraine disability assessment score (MIDAS score) ผลการศึกษาพบว่า การให้ยาคุมกำเนิดแบบ extended OC สามารถลดระดับความปวดศีรษะได้อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนให้ยา ในภาพรวมคะแนนลดลงจาก 1.29-0.10 คะแนน เหลือประมาณ 1.10-0.14 คะแนน (P=0.034) และการได้รับ extended OC สามารถลดคะแนนความปวดไมเกรนที่รบกวนการใช้

ชีวิตประจำวันจากคะแนนประเมิน MIDAS score ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.05$ )

ผลการศึกษาในช่วง 4-day HFI ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการใช้ยา frovatriptan และ placebo ในผู้ป่วยที่มีข้อมูลครบถ้วนจำนวน 29 คน พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ placebo มีระดับคะแนนความปวดศีรษะสูงกว่าช่วงที่มีการใช้ extended OC อย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.05$ ) นอกจากนี้เมื่อเทียบระดับคะแนนความรุนแรงของการปวดศีรษะในช่วง 4-day HFI พบว่า กลุ่มที่ได้รับ placebo มีระดับคะแนนความปวดศีรษะสูงสุดในวันที่ 4 และมีคะแนนความรุนแรงของอาการปวดศีรษะมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ frovatriptan อย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.001$ ) ด้วย ส่วนผลการศึกษาในกลุ่มที่ใช้ยา frovatriptan เพื่อป้องกันการปวดศีรษะแบบ MM ในช่วง 4-day HFI พบว่า มีระดับคะแนนอาการปวดศีรษะเทียบเท่ากับช่วงที่ใช้ extended OC ( $P > 0.11$ ) อย่างไรก็ตาม ในวันที่หยุดการใช้ยา frovatriptan แล้วกลับมาเริ่ม extended OC ระดับคะแนนการปวดศีรษะจะสูงขึ้น ( $P < 0.05$ ) รวมถึงในวันที่ 2 หลังหยุดการใช้ยา frovatriptan แล้วกลับมาเริ่ม extended OC ระดับคะแนนการปวดศีรษะจะสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ placebo ( $P < 0.01$ ) ดังแสดงในรูปที่ 4 จากการศึกษาี้แสดงให้เห็นว่า frovatriptan มีประสิทธิภาพในการป้องกันการปวด

ศีรษะ MM แต่เป็นประสิทธิภาพที่เห็นผลการรักษาเพียงชั่วคราวเท่านั้น ยิ่งไปกว่านั้นกลับพบว่า หลังจากหยุดยา 1-2 วัน อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการปวดศีรษะรุนแรงมากกว่าเดิมได้

นอกจากนี้ การศึกษาของ Allais และคณะ ปี ค.ศ.2014<sup>13</sup> ที่ทำการศึกษาแบบ subanalysis from multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ของการใช้ยา frovatriptan 2.5 mg OD ร่วมกับยา dexketoprofen ในขนาด 25 mg หรือ 37.5 mg OD เปรียบเทียบกับการใช้ยา frovatriptan 2.5 mg OD เพียงอย่างเดียวในการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนเฉียบพลันที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย menstrual related migraine ทั้งนี้ที่มาของการใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันเนื่องจากยา frovatriptan และ dexketoprofen มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน โดยยา frovatriptan เป็นยาในกลุ่ม triptans จะออกฤทธิ์ในการหดเลือดเลือดในสมอง เพื่อรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรน โดยยาต้องใช้ระยะเวลาในการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายจนมีระดับยาสูงสุดในเลือดประมาณ 2-3 ชั่วโมง ซึ่งยังจัดว่า frovatriptan มีออกฤทธิ์สำหรับแก้ปวดไมเกรนเฉียบพลันได้ช้ากว่ากลุ่ม NSAIDs ชนิดที่ออกฤทธิ์เร็วบางตัว



รูปที่ 4 ประสิทธิภาพของยา frovatriptan ในการรักษา menstrual migraine

(เปรียบเทียบประสิทธิภาพด้วยระดับคะแนนการปวดศีรษะ ที่ 0-10 คะแนน โดย frovatriptan แสดงในเส้นกราฟที่มีสัญลักษณ์วงกลมและ placebo แสดงในเส้นกราฟที่เป็นสัญลักษณ์สี่เหลี่ยม) ที่มา: คัดลอกจาก Andrea และคณะ (2014)



อย่างไรก็ตาม frovatriptan เป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนาน (half-life เท่ากับ 26 ชั่วโมง) จึงมีการนำมาใช้สำหรับควบคุม การกลับมาปวดศีรษะไมเกรนซ้ำได้ ในขณะที่ยา dexketoprofen เป็นยาในกลุ่ม NSAIDs ชนิดที่ออกฤทธิ์เร็ว จะออกฤทธิ์ต้านอาการอักเสบที่เป็นสาเหตุของการปวดศีรษะไมเกรน ซึ่งยามีการดูดซึมที่เร็วและใช้ระยะเวลาเพียง 30 นาที โดยประมาณระดับยาจึงสูงสุดในเลือด ยานี้จึงออกฤทธิ์สำหรับ แก่ปวดเฉียบพลันได้เร็วกว่า frovatriptan ดังนั้น การนำยาทั้ง 2 ตัวมาใช้ร่วมกัน ในการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อรักษาอาการ ปวดไมเกรนในระยะเฉียบพลันได้อย่างรวดเร็ว และช่วยป้องกันการ เกิดอาการปวดศีรษะซ้ำใน 24 ชั่วโมงได้ด้วย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยหญิงที่มีประวัติเป็น MRM และเคยได้รับยาสำหรับรักษาภาวะนี้ โดยผู้ป่วย MRM จะมีอาการไมเกรนในช่วง 2 วัน ก่อนวันที่มีประจำเดือนวันแรก จนถึงวันที่ 3 หลังจากมีประจำเดือนวันแรก โดยจะมีความถี่ในการเกิดอาการปวดศีรษะขึ้นตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป ในช่วง 3 cycle ของรอบเดือน โดยอาการจะใกล้เคียงกับ MM แต่ต่างกันที่ อาการปวดศีรษะอาจเกิดขึ้นในช่วงอื่นของรอบเดือนได้ ในการศึกษาแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ได้รับยา frovatriptan 2.5 mg เพียงอย่างเดียว (จำนวน 28 คน) กลุ่มที่ 2 ได้รับยา frovatriptan 2.5 mg ร่วมกับ dexketoprofen 25 mg (จำนวน 23 คน) และกลุ่มที่ 3 ได้รับยา frovatriptan 2.5 mg ร่วมกับ dexketoprofen 37.5 mg (จำนวน 25 คน) ทั้งนี้ ลักษณะพื้นฐานทั่วไประหว่างผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรน แบบปกติกับผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนในช่วงมี ประจำเดือน (MRM) พบว่า กลุ่มที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรน แบบ MRM จะมีอาการปวดศีรษะที่รุนแรงมากกว่ากลุ่มที่มี อาการปวดศีรษะไมเกรนแบบปกติ และอาการปวดส่งผลกระทบต่อ รบกวนการชีวิตประจำวันมากกว่า รวมถึงกลุ่ม MRM จะมี อาการกลัวเสียงและแสงมากกว่ากลุ่มที่ปวดศีรษะไมเกรนปกติ

ในการศึกษานี้สนใจ primary outcome คือ สัดส่วนของ ผู้ป่วยที่หายจากอาการปวดศีรษะไมเกรนที่เวลา 2 ชั่วโมง หลังจากให้ยา โดยให้คำนิยามคือ เป็นผู้ป่วยที่ไม่มีอาการปวดเลย ที่เวลา 2 ชั่วโมงและต้องไม่ใช้ยาแก้ปวดอื่นๆ ผลการศึกษาพบว่า

สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ยา frovatriptan 2.5 mg ร่วมกับ dexketoprofen 37.5 mg มีการหายจากอาการปวดศีรษะไมเกรนที่เวลา 2 ชั่วโมงเท่ากับ 64% ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ใช้ยา frovatriptan 2.5 mg ร่วมกับ dexketoprofen 25 mg (สัดส่วน การหายจากอาการปวดไมเกรนเท่ากับ 48%) และมากกว่ากลุ่ม ที่ใช้ frovatriptan 2.5 mg เพียงอย่างเดียว (สัดส่วนการหาย จากอาการปวดไมเกรนเท่ากับ 29%) อย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.05$ )

ในส่วน secondary outcome ในการศึกษานี้ได้แก่ สัดส่วนของผู้ป่วยที่อาการปวดศีรษะไมเกรนทุเลาลงที่เวลา 2 ชั่วโมงหลังจากให้ยา โดยเป็นการลดระดับอาการปวดจากระดับ รุนแรงปานกลางหรือมาก (moderate or severe) เป็นระดับ รุนแรงน้อย (mild) หรืออาการปวดหายไปเป็นเวลา 2 ชั่วโมงหลัง ให้ยา สัดส่วนของผู้ป่วยที่หายจากอาการปวดศีรษะไมเกรนที่ เวลา 2 ชั่วโมงหลังจากให้ยาและต้องไม่มีการใช้ยาแก้ปวดหรือมี การปวดศีรษะไมเกรนซ้ำภายในเวลา 48 ชั่วโมง และความพึง พอใจของผู้ป่วยที่มีต่อการรักษาที่ได้รับ

ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ frovatriptan 2.5 mg ร่วมกับ dexketoprofen 37.5 mg มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี อาการปวดศีรษะไมเกรนทุเลาลงที่เวลา 2 ชั่วโมงหลังจากให้ยา มากที่สุดคือ 88% รองลงมาคือ กลุ่มที่ได้ frovatriptan 2.5 mg ร่วมกับ dexketoprofen 25 mg เท่ากับ 81% และกลุ่มที่ได้ frovatriptan 2.5 mg เพียงอย่างเดียว เท่ากับ 52% สำหรับ สัดส่วนของผู้ป่วยที่หายจากการปวดศีรษะไมเกรนที่เวลา 2 ชั่วโมงหลังจากให้ยาและต้องไม่มีการใช้ยาแก้ปวดหรือมีการปวด ศีรษะไมเกรนซ้ำ ภายในเวลา 48 ชั่วโมง พบมากที่สุดในกลุ่มที่ frovatriptan 2.5 mg ร่วมกับ dexketoprofen 37.5 mg (คิด เป็น 44%) รองลงมาคือ กลุ่มที่ได้ frovatriptan 2.5 mg ร่วมกับ dexketoprofen 25 mg (คิดเป็น 30%) และ กลุ่มที่ได้ frovatriptan 2.5 mg เพียงอย่างเดียว (คิดเป็น 18%) ผล การศึกษาสอดคล้องกับความพึงพอใจต่อการรักษาที่ได้รับไป โดยกลุ่มที่ได้ frovatriptan 2.5 mg ร่วมกับ dexketoprofen 37.5 mg มากถึง 80% มีความพึงพอใจในระดับดีเยี่ยมและ ระดับดี รองลงมาคือ กลุ่มที่ได้ frovatriptan 2.5 mg ร่วมกับ dexketoprofen 25 mg (คิดเป็น 61%) และกลุ่มที่ได้

frovatriptan 2.5 mg เพียงอย่างเดียว (คิดเป็น 47%) และในการศึกษานี้พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 14 เหตุการณ์ ซึ่งจัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยาจำนวน 3 เหตุการณ์ โดยใน 14 เหตุการณ์นี้ พบในกลุ่มที่ได้ frovatriptan 2.5 mg เพียงอย่างเดียว จำนวน 2 เหตุการณ์ (อาการไม่พึงประสงค์จากยา 0 เหตุการณ์) พบในกลุ่มที่ได้ frovatriptan 2.5 mg ร่วมกับ dexketoprofen 25 mg จำนวน 8 เหตุการณ์ (อาการไม่พึงประสงค์จากยา 2 เหตุการณ์) และพบในกลุ่มที่ได้ frovatriptan 2.5 mg ร่วมกับ dexketoprofen 37.5 mg จำนวน 4 เหตุการณ์ (อาการไม่พึงประสงค์จากยา 1 เหตุการณ์) และอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดไม่ได้ทำให้ผู้ป่วยถอนตัวออกจากการศึกษา ทั้งนี้ในการศึกษาไม่ได้รายงานว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นนั้นมีอาการใดบ้าง

## บทสรุป

จากการศึกษาทั้ง 3 การศึกษาในบทความ คือ การศึกษาของ Young และคณะ<sup>1</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการใช้ frovatriptan 2.5 mg OD/BID เพื่อเป็น short-term prevention ของ MM ในช่วง 2-3 วันก่อนมีประจำเดือน และช่วงที่มีประจำเดือน รวมเป็นเวลา 6 วัน มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด MM ได้ โดยสามารถลดความถี่ในการเกิด MM ลดระดับอาการปวด MM ในระดับ moderate-severe ได้ และสามารถลดการใช้ยารักษาการปวดไมเกรนได้ และไม่พบความแตกต่างในด้านอาการไม่พึงประสงค์เมื่อเทียบกับยาในกลุ่ม triptans ตัวอื่นๆ สำหรับการศึกษานี้ของ Andrea และคณะ<sup>12</sup> พบว่า การใช้ยาคุมกำเนิดแบบ extended OC สามารถป้องกันการเกิด MM ได้ โดยสามารถลดระดับคะแนนอาการปวดศีรษะและลดคะแนนอาการปวดไมเกรนที่รบกวนการใช้ชีวิตประจำวันได้ดี แต่การใช้ยาคุมแบบ extended OC จะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้คือ breakthrough bleeding/breakthrough spotting ทั้งนี้อาการดังกล่าวสามารถแก้ไขโดยการเว้นให้มีช่วง 3-4 day hormone-free interval แต่ช่วงที่มีการหยุดยาคุมกำเนิดจะทำให้มีอาการปวดศีรษะไมเกรนกลับมาได้ ซึ่งการนำ frovatriptan มาใช้ใน ช่วง hormone-free interval จะช่วยลดการเกิดไมเกรนในช่วง 4-day hormone-free interval ได้

แสดงให้เห็นว่า frovatriptan มีประสิทธิภาพในการเป็น short-term prevention ของ MM ได้ แต่เป็นประสิทธิภาพที่เห็นผลการรักษาเพียงชั่วคราวเท่านั้น และหลังจากหยุดยา 1-2 วัน อาจส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดอาการปวดศีรษะรุนแรงมากกว่าเดิมได้ และการศึกษาของ Allais และคณะ<sup>13</sup> เป็นการศึกษาของการใช้ยาสูตรผสมระหว่าง frovatriptan กับ dexketoprofen พบว่าการใช้ยา frovatriptan ขนาด 2.5 mg ร่วมกับ dexketoprofen ขนาด 37.5 mg สามารถรักษา MM แบบเฉียบพลัน โดยทำให้อาการปวดไมเกรนหายไปในเวลา 2 ชั่วโมงได้เหนือกว่า frovatriptan ขนาด 2.5 mg ร่วมกับ dexketoprofen ขนาด 25 mg และเหนือกว่า frovatriptan ขนาด 2.5 mg เพียงอย่างเดียว แต่ประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของไมเกรนภายใน 48 ชั่วโมงไม่แตกต่างกับการให้ frovatriptan เพียงอย่างเดียว ดังนั้นจากผลการศึกษาทั้ง 3 การศึกษา อาจสรุปในภาพรวมได้ว่า frovatriptan เป็นยาที่มีประสิทธิภาพทั้งในการเป็น short-term prevention และ acute treatment ของการรักษา MM ได้

## การประยุกต์ใช้ในทางคลินิกของประเทศไทย

การรักษาผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบ MM ในระยะที่มีอาการเฉียบพลัน (acute migraine attack) พบว่า การใช้ยา frovatriptan 2.5 mg OD ร่วมกับยา NSAIDs ที่ออกฤทธิ์เร็ว คือ dexketoprofen ในขนาดยา 25-37.5 mg OD จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาได้ โดยเพิ่มประสิทธิภาพในการหายปวดศีรษะไมเกรนภายใน 2 ชั่วโมงได้มากขึ้นกว่าการใช้ frovatriptan 2.5 mg OD เดี่ยวๆ ทั้งนี้ขนาดของยา frovatriptan ที่แนวเวชปฏิบัติแนะนำให้ใช้สำหรับรักษา menstrual migraine แบบเฉียบพลัน คือ 2.5 mg รับประทานทุก 2 ชั่วโมง และขนาดยาสูงสุดต่อวันไม่เกิน 7.5 mg/day

สำหรับการป้องกันการปวดศีรษะไมเกรนแบบ MM ถึงแม้ว่าการใช้ยาคุมกำเนิดแบบ extended OC จะช่วยป้องกันการเกิด MM ได้ แต่ไม่มีคำแนะนำการใช้ในเวชปฏิบัติ เนื่องจากหากเป็นการใช้ในไมเกรนแบบ migraine with aura จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดได้<sup>7</sup> ดังนั้นการป้องกันการเกิด MM จึงทำได้ด้วยการให้ยาที่มีประสิทธิภาพใน

การป้องกันเป็นระยะเวลาสั้นๆ (short-term prevention menstrual migraine) โดยอาจพิจารณาให้ยา frovatriptan 2.5 mg OD หรือ BID ก่อนมีประจำเดือน 2-3 วัน แล้วรับประทานติดต่อกันเป็นเวลา 6 วัน ซึ่งการให้ยาวันละ 2 ครั้ง อาจให้ประสิทธิภาพในการป้องกัน MM ได้ดีกว่าการให้ยาวันละครั้ง อย่างไรก็ตาม หลังจากหยุดยา frovatriptan สำหรับป้องกัน MM แล้วประมาณ 1-2 วัน อาจพบการเกิดไมเกรนซ้ำ และอาจมีอาการปวดที่รุนแรงกว่าเดิมได้ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการใช้ยา frovatriptan หลังจากให้ยา 2.5 mg ภายใน 48 ชั่วโมง ได้แก่ เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ อาการร้อนวูบวาบ อ่อนล้า ปากแห้ง และอาการไม่ถึงประสงค์ที่พบได้บ่อยหลังจากให้การรักษาแบบป้องกัน ได้แก่ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ มีนศีรษะ จมูกและคอหอยอักเสบ และปวดท้องประจำเดือน ซึ่งควรให้คำแนะนำอาการไม่พึงประสงค์ที่จะเกิดขึ้นนี้แก่ผู้ป่วยหากมีการใช้ frovatriptan

### เอกสารอ้างอิง

1. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68:343-49.
2. Sprenger T, Goadsby PJ. Migraine pathogenesis and state of pharmacological treatment options. *BMC Med*. 2009;7(71):1-5.
3. American Headache Society. The American headache society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2019;59:1-18.
4. Faubion S, Casey P, Shuster L. Hormonal contraception and migraine: clinical considerations. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(5):461-6.
5. Martin VT, Lipton RB. Epidemiology and biology of menstrual migraine. *Headache*. 2008;48 Suppl 3:S124-30.
6. Vetvik KG, Macgregor EA, Lundqvist C, et al. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. *Cephalalgia*. 2014;34(4):280-8.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
8. Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *JAMA*. 2006;295(15):1824-30.
9. Kasra M, Stewart SJ, Jennifer SK. Menstrual migraine and treatment options: review. *Headache*. 2016; 57(2):194-208.
10. MICROMEDEX® [Database on the internet]. Colorado: Thomson Reuters (Healthcare). c1974-2019 [cited 2019 Apr 1]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>
11. Yong H, Xiaofei G, Fan L, et al. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. *J Headache Pain*. 2013;14(7):1-9.
12. Andrea LC, Patricia JS, Alexandria JH, et al. Extended cycle combined oral contraceptives and prophylactic frovatriptan during the hormone-free interval in women with menstrual-related migraines. *J Womens Health*. 2014;23(4):310-7.
13. Allais G, Bussone G, Tullo V, et al. Frovatriptan 2.5 mg plus dexketoprofen (25 mg or 37.5 mg) in menstrually related migraine. Subanalysis from a double-blind, randomized trial. *Cephalalgia*. 2014;35(1):45-50.

## คำถามท้ายบทความ

- ข้อใดเป็นคำจำกัดความของ Menstrual migraine (MM)
  - อาการปวดศีรษะไมเกรนชนิด migraine without aura พบในช่วง 2 วันก่อนการมีประจำเดือนวันแรก ถึงวันที่ 3 หลังจากมีประจำเดือนวันแรก โดยจะเกิดอาการ  $\geq 2$  ครั้ง ใน 3 cycle ของรอบเดือน
  - อาการปวดศีรษะไมเกรนชนิด migraine with aura พบในช่วง 2 วันก่อนการมีประจำเดือนวันแรก ถึงวันที่ 3 หลังจากมีประจำเดือนวันแรก โดยจะเกิดอาการ  $\geq 2$  ครั้ง ใน 3 cycle ของรอบเดือน
  - อาการปวดศีรษะไมเกรนชนิด migraine without aura พบในช่วง 3 วันก่อนการมีประจำเดือนวันแรกถึงวันที่ 5 หลังจากมีประจำเดือนวันแรก
  - อาการปวดศีรษะไมเกรนชนิด migraine without aura พบในช่วง 2 วันก่อนการมีประจำเดือนวันแรกถึงวันที่ 3 หลังจากมีประจำเดือนวันแรก โดยอาจมีอาการช่วงอื่นของรอบเดือนได้
- ข้อใดเป็นคำจำกัดความของ Menstrual-related migraine (MRM)
  - อาการปวดศีรษะไมเกรนชนิด migraine with aura พบในช่วง 2 วันก่อนการมีประจำเดือนวันแรกถึงวันที่ 3 หลังจากมีประจำเดือนวันแรก โดยจะเกิดอาการปวดศีรษะขึ้น  $\geq 2$  ครั้ง ใน 3 cycle ของรอบเดือน
  - อาการปวดศีรษะไมเกรนชนิด migraine with aura พบในช่วง 2 วันก่อนการมีประจำเดือนวันแรกถึงวันที่ 3 หลังจากมีประจำเดือนวันแรก โดยจะเกิดอาการปวดศีรษะขึ้น  $\geq 2$  ครั้ง ใน 3 cycle ของรอบเดือน
  - อาการปวดศีรษะไมเกรนชนิด migraine without aura พบในช่วง 3 วันก่อนการมีประจำเดือนวันแรกถึงวันที่ 5 หลังจากมีประจำเดือนวันแรก
  - อาการปวดศีรษะไมเกรนชนิด migraine without aura พบในช่วง 2 วัน ก่อนการมีประจำเดือนวันแรกถึงวันที่ 3 หลังจากมีประจำเดือนวันแรก โดยจะเกิดอาการปวดศีรษะขึ้น  $\geq 2$  ครั้ง ใน 3 cycle ของรอบเดือน และอาการปวดศีรษะอาจมีอาการเกิดขึ้นในช่วงอื่นของรอบเดือนได้ด้วย
- ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการเกิด Menstrual migraine
  - มีความสัมพันธ์กับระดับ estrogen ในเลือดที่ลดลง
  - มีความสัมพันธ์กับระดับ progesterone ในเลือดที่ลดลง
  - มีความสัมพันธ์กับระดับ Luteinizing hormone ที่หลังมากขึ้น
  - มีความสัมพันธ์กับระดับ Follicle stimulating hormone ที่หลังมากขึ้น
- ยาในข้อใด ไม่ใช่ ยาที่แนะนำให้ใช้สำหรับ Short-term prevention menstrual migraine
  - Frovatriptan
  - Naproxen sodium
  - Ergotamine tartrate
  - Magnesium
- ข้อใดผิดเกี่ยวกับพยาธิสภาพของการเกิดไมเกรน
  - เกี่ยวข้องกับหลอดเลือดของ intracranial blood vessel
  - เกี่ยวข้องกับ neurogenic inflammation ใน trigeminovascular system
  - เกี่ยวข้องกับสารก่อการอักเสบบางชนิด เช่น calcitonin gene related peptide และ substance P มีการหลั่งเพิ่มขึ้น
  - เกี่ยวข้องกับภาวะที่มีการส่งกระแสประสาทอย่างช้า ๆ ขึ้นในสมอง เรียกว่า Cortical Spreading Depression
- ข้อใดผิดเกี่ยวกับข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา frovatriptan
  - มีค่าชีวประสิทธิผล ประมาณ 22-30%
  - มีเวลาที่ทำให้ระดับยาสูงสุดในเลือด เท่ากับ 2-3 ชั่วโมง
  - มีค่าครึ่งชีวิต 26 ชั่วโมง
  - ยามีการเมตาบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP3A4 และมีการกำจัดทางปัสสาวะน้อยกว่า 10%
- ข้อใดเป็นขนาดยา frovatriptan สำหรับข้อบ่งใช้รักษา menstrual migraine แบบเฉียบพลัน
  - 2.5 mg รับประทานทุก 2 ชั่วโมง และขนาดยาสูงสุดต่อวันไม่เกิน 5 mg/day
  - 2.5 mg รับประทานทุก 2 ชั่วโมง และขนาดยาสูงสุดต่อวันไม่เกิน 7.5 mg/day

- c) 2.5 mg รับประทานทุก 2 ชั่วโมง และขนาดยาสูงสุดต่อวันไม่เกิน 10 mg/day
- d) 2.5 mg รับประทานทุก 2 ชั่วโมง และขนาดยาสูงสุดต่อวันไม่เกิน 12.5 mg/day
8. อาการไม่พึงประสงค์ใด เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงของ frovatriptan
- คอหอยอักเสบ
  - หลอดเลือดหัวใจบีบตัวรุนแรง
  - มีนงง
  - อ่อนล้า
9. ข้อใดเป็นยาที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับ frovatriptan เนื่องจากการให้ร่วมกันจะทำให้เกิด serotonin syndrome
- Fluoxetine
  - Flunarizine
  - Naproxen
  - Ergotamine tartrate
10. ข้อใดผิดจากการศึกษาแบบ meta-analysis ของยา frovatriptan
- มีการประเมินคุณภาพงานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือก โดยใช้ Oxford Quality Scale
  - frovatriptan สามารถรักษาอาการปวดศีรษะ MM ได้ไม่แตกต่างจากยาอื่น ๆ ในกลุ่ม triptans
  - frovatriptan ลดการกลับมาปวดไมเกรนซ้ำใน 24 และ 48 ชั่วโมงได้น้อยกว่ายาอื่น ๆ ในกลุ่ม triptans
  - frovatriptan ลดการกลับมาปวดไมเกรนซ้ำใน 24 และ 48 ชั่วโมงได้มากกว่ายาอื่น ๆ ในกลุ่ม triptans
11. ข้อใดผิดเกี่ยวกับผลการศึกษาของ frovatriptan ในการป้องกันการเกิด menstrual migraine จากการศึกษาระบบ meta-analysis
- frovatriptan ขนาด 2.5 mg OD มีประสิทธิภาพป้องกันการเกิด menstrual migraine มีค่า relative risk =1.48 (95% CI 1.27-1.72)
  - frovatriptan ขนาด 2.5 mg BID มีประสิทธิภาพป้องกันการเกิด menstrual migraine มีค่า relative risk =1.82 (95% CI 1.58-2.09)
  - frovatriptan ขนาด 2.5 mg BID มีประสิทธิภาพดีกว่าแบบ OD ในการป้องกัน menstrual migraine
  - frovatriptan ขนาด 2.5 mg BID มีประสิทธิภาพดีกว่าแบบ OD ในการป้องกัน menstrual migraine
- d) frovatriptan ขนาด 2.5 mg BID มีประสิทธิภาพดีกว่าแบบ OD ในการป้องกัน menstrual migraine
12. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับผลการศึกษา Andrea และคณะ ปี ค.ศ. 2014
- extended OC ไม่สามารถลดระดับความปวดศีรษะได้อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนให้ยา
  - extended OC ไม่สามารถลดคะแนนความปวดไมเกรนที่รบกวนการใช้ชีวิตประจำวันจาก MIDAS score
  - การใช้ยา frovatriptan ในช่วง 4-day hormone-free interval พบว่ามีระดับความปวดศีรษะในช่วงที่ใช้ยา frovatriptan เทียบเท่ากับช่วงที่ใช้ extended OC
  - หลังจากหยุดการใช้ยา frovatriptan ในช่วง 4-day hormone-free interval แล้ว ระดับคะแนนความปวดศีรษะยังคงลดลง
13. ข้อใดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ extended OC สำหรับป้องกัน MM
- insomnia
  - breakthrough bleeding
  - hallucination
  - weakness
14. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับผลการศึกษาของ Allais และคณะ ปี ค.ศ. 2014
- การให้ frovatriptan 2.5 mg ร่วมกับ dexketoprofen 37.5 mg มีการหายปวดศีรษะไมเกรนที่ 2 ชั่วโมงมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีการใช้ยา frovatriptan 2.5 mg เพียงอย่างเดียว
  - การให้ frovatriptan 2.5 mg ร่วมกับ dexketoprofen 37.5 mg มีการหายปวดศีรษะไมเกรนที่ 2 ชั่วโมง น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีการใช้ยา frovatriptan 2.5 mg เพียงอย่างเดียว
  - การให้ frovatriptan 2.5 mg ร่วมกับ dexketoprofen 37.5 mg มีการหายปวดศีรษะไมเกรนได้นาน 48 ชั่วโมงมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีการใช้ยา frovatriptan 2.5 mg เพียงอย่างเดียว
  - การให้ frovatriptan 2.5 mg ร่วมกับ dexketoprofen 37.5 mg มีการหายปวดศีรษะไมเกรนได้นาน 48 ชั่วโมง น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีการใช้ยา frovatriptan 2.5 mg เพียงอย่างเดียว

15. Dexketoprofen มีข้อดีอย่างไร จึงมีการนำมาใช้ร่วมกับ

frovatriptan สำหรับรักษา MM

- a) Dexketoprofen มีการดูดซึมที่เร็ว ( $T_{max}=30$  นาที) จึงออกฤทธิ์แก้ปวดเฉียบพลันได้เร็วกว่า frovatriptan
- b) Dexketoprofen มีการดูดซึมที่เร็ว ( $T_{max}=2$  ชั่วโมง) จึงออกฤทธิ์แก้ปวดเฉียบพลันได้เร็วกว่า frovatriptan
- c) Dexketoprofen มีการเมตาบอลิซึมผ่าน CYP3A4 จึงไม่เกิดอันตรกิริยากับ frovatriptan
- d) Dexketoprofen มีการเมตาบอลิซึมผ่าน CYP1A2 จึงไม่เกิดอันตรกิริยากับ frovatriptan