

REVIEW ARTICLE

New Therapeutic Approaches for the Treatment of Migraine

Kwanchai Rattanamanee

Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand

Abstract

Migraine is a common and highly disabling neurological disorder, associated with a significant reduction of quality of life and also impact on social functioning. The management of migraine patients is often unsatisfactory because the acute treatment of attacks has been limited to NSAIDs and combination of ergotamine-caffeine. The development of the triptans dramatically improved the acute treatment of migraine attacks. However, some patients do not respond desirably to the medicines and cardiovascular comorbidities limit their usage. Patients with migraine highly need a new therapeutic approach which should have rapid onset, longer duration of action, be better tolerated and lack of vasoconstriction activity. This review focuses on future pharmacological target and compounds which have been developed for the acute attacks of migraine including: serotonin 5-HT_{1F} receptor agonists, nitric oxide synthase inhibitors, calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists, cation channel subfamily vanilloid member 1 (TRPV1) receptor modulators, glutamate receptors antagonists and PAC1 receptor antagonists. These compounds may be potentially viable anti-migraine drugs in the future.

Keywords: migraine, new therapy, nitric oxide, serotonin, glutamate

ยาใหม่สำหรับการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนชนิดเฉียบพลัน

ขวัญชัย รัตนมณี

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก

บทคัดย่อ

อาการปวดศีรษะไมเกรนจัดเป็นความผิดปกติทางระบบประสาทที่พบได้บ่อย ทำให้หย่อนความสามารถในการทำงาน ลดคุณภาพชีวิตลงอย่างมาก และส่งผลกระทบต่อการใช้สังคม ปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยปวดศีรษะไมเกรนชนิดเฉียบพลันมักได้ผลไม่น่าพอใจเนื่องจากยาที่รักษาอาการเฉียบพลันของโรคนี้นี้มีจำกัดอยู่เฉพาะยาแก้ปวดต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์หรือยาสูตรผสมระหว่างเอโกทาร์มีนและคาเฟอีน การพัฒนายากลุ่มทริปแทน (triptans) ขึ้นมาทำให้ประสิทธิภาพการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนเฉียบพลันดีขึ้นอย่างมาก อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยบางรายไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาที่มีอยู่ในปัจจุบันหรือมีโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมอยู่ด้วย ทำให้ไม่สามารถใช้ยาเหล่านี้ได้ ผู้ป่วยไมเกรนจึงมีความต้องการยารักษาชนิดใหม่ที่ออกฤทธิ์เร็ว มีระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้น ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่ำ และปราศจากฤทธิ์ที่ทำให้หลอดเลือดตีบ บทความนี้จะมุ่งเน้นไปยังเป้าหมายใหม่ทางเภสัชวิทยาและยาที่จะพัฒนาขึ้นมาสำหรับการรักษาปวดศีรษะไมเกรนชนิดเฉียบพลัน ซึ่งรวมถึง ยากลุ่มกระตุ้นตัวรับ serotonin 5-HT_{1F} receptor, ยายับยั้งเอนไซม์สังเคราะห์ nitric oxide, ยาสกัดกั้นตัวรับ calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists, transient receptor potential vanilloid (TRPV1) receptor modulators, ยาสกัดกั้นตัวรับ glutamate และยาสกัดกั้นตัวรับ PAC1 ยาเหล่านี้อาจมีศักยภาพในการรักษาไมเกรนที่ดีกว่ายาที่มีในปัจจุบัน

คำสำคัญ: ไมเกรน, ยาใหม่, ไนตริกออกไซด์, ซีโรโตนิน, กลูตาเมต

บทนำ

ปวดศีรษะไมเกรนจัดเป็นภาวะความผิดปกติของระบบประสาทที่พบได้ในกลุ่มประชากรประมาณร้อยละ 15¹ และจากสถิติองค์การอนามัยโลกพบว่าไมเกรนถูกจัดเป็น 1 ใน 20 อันดับแรกของความผิดปกติที่ทำให้ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ² ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุหรือกลไกที่แน่ชัดของการเกิดไมเกรน โดยอาการปวดศีรษะไมเกรนคาดว่าจะเกิดจากกระบวนการขยายตัวของหลอดเลือดทำให้มีการกระตุ้นโครงสร้างที่ทำให้เกิดอาการปวดขึ้น แต่สาเหตุที่แท้จริงยังต้องมีการศึกษาต่อไป ในปัจจุบันเชื่อว่ามีความผิดปกติของระบบประสาทโดยเฉพาะระบบ trigeminovascular ซึ่งมีบทบาทควบคุมการไหลเวียนของระบบเลือดในสมอง เมื่อมีการกระตุ้นระบบ trigeminovascular ทำให้มีการหลั่งของ neuropeptides เช่น calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P สารเหล่านี้ไปจับกับตัวรับ ส่งผลให้เกิดการอักเสบและเกิดการขยายตัวของหลอดเลือดขึ้น³ ปัจจุบัน ยาที่ใช้บรรเทาอาการปวดศีรษะไมเกรนมีจำกัดและทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ รวมไปถึงข้อห้ามใช้หลายอย่าง ยารักษาอาการปวดไมเกรนเฉียบพลัน ได้แก่ paracetamol, ยากลุ่ม NSAIDs (ibuprofen, naproxen หรือ diclofenac เป็นต้น) และยังมีกลุ่มที่ระงับอาการปวดที่จำเพาะต่อไมเกรน (migraine-specific analgesics) เช่น ยา ergotamine tartrate⁴ ซึ่งเป็นยาที่ใช้มาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1921 แต่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์หลายอย่าง เช่น ทำให้ผู้ป่วยคลื่นไส้อาเจียนมากขึ้น หรือทำให้หลอดเลือดตีบและอาการปลายมือปลายเท้าชา (numbness) จากการไปกระตุ้นตัวรับ α_1 ⁵ ยาระงับปวดที่จำเพาะต่อไมเกรนอีกกลุ่มคือ ยากลุ่ม triptans ที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้รับรองให้จำหน่าย ได้แก่ sumatriptan, naratriptan, rizatriptan, eletriptan, frovatriptan, zolmitriptan และ almotriptan ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์อย่างจำเพาะต่อตัวรับ 5-HT_{1B/1D} จึงมีอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า ergotamine tartrate³ อย่างไรก็ตาม ทั้ง ergotamine tartrate และยากลุ่ม triptans มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary artery disease) เนื่องจากการกระตุ้นตัวรับ 5-HT_{1B} อาจทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดโคโรนารีและหลอดเลือดอื่นๆตีบตัวเป็นเวลานาน จึงห้ามใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular disease), โรคความดันโลหิตสูง (hypertension)⁵ ดังนั้น จะเห็นได้ว่ายาที่ใช้ในการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนยังมีตัวเลือกไม่มากนัก หากผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มห้ามใช้หรือไม่ตอบสนองต่อยาที่มีอยู่ก็ต้องทราบจากอาการปวดศีรษะต่อไป การพัฒนายาใหม่ที่ใช้รักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนที่ดีกว่าโดยมีตำแหน่งที่ออกฤทธิ์หรือกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างออกไปจากปัจจุบันจึงเป็นสิ่งที่จำเป็น

ยาใหม่สำหรับการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนชนิดเฉียบพลัน

1. ยาระงับตัวรับ serotonin 5-HT_{1F}

ปัจจุบัน ยารักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนที่ออกฤทธิ์ผ่าน serotonin receptor ได้แก่ ยากลุ่ม triptans ซึ่งออกฤทธิ์กระตุ้นที่ตัวรับ serotonin 5-HT_{1B/1D} ซึ่งตัวรับ 5-HT_{1B} พบมากที่บริเวณหลอดเลือดแดงเมนิงเจียล (meningeal artery) ส่วนตัวรับ 5-HT_{1D} พบได้ที่ peripheral

trigeminal neurons⁴ นอกจากตัวรับ 5-HT_{1B/1D} แล้ว ยังพบตัวรับ 5-HT_{1F} ที่บริเวณ trigeminocervical complex (TCC) ซึ่งเชื่อกันว่าเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพของไมเกรน อีกด้วย⁶

ยา lasmiditan (COL-144) เป็นยาชนิดแรกในกลุ่มกระตุ้นตัวรับ serotonin 5-HT_{1F} และมีความชอบจับกับตัวรับ 5-HT_{1F} สูง แต่ไม่กระตุ้นตัวรับ 5-HT_{1B/1D}⁷ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ยานี้ลดการอักเสบได้โดยลดการรั่วของพลาสมาโปรตีนออกจากหลอดเลือด ซึ่งเป็นผลจากการกระตุ้นระบบประสาท trigeminal⁸ การศึกษาทางคลินิกของยา lasmiditan เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนเฉียบพลันและความทนต่อยาในรูปแบบ ยารับประทานในคนไข้ 305 คน พบว่า ยาทุกขนาดมีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการปวดศีรษะ ในเวลา 2 ชั่วโมงทุก ๆ ขนาดที่ในการศึกษา และผลการตอบสนองขึ้นอยู่กับขนาดยา ส่วนเหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ วิงเวียนศีรษะ มึนงง และรู้สึกอึดอัด⁹ จากผลการศึกษา แสดงให้เห็นถึง ประสิทธิภาพของยา lasmiditan ในการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนซึ่งเป็นผลมาจากการ กระตุ้นตัวรับ 5-HT_{1F} และข้อดีของยาในกลุ่มนี้คือ ยาไม่มีผลทำให้หลอดเลือดตีบตัว ทำให้ไม่พบ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เหมือนกับยาในกลุ่ม triptans เช่น อาการปวดเค้นหน้าอก และยานี้อาจเป็น ทางเลือกสำหรับผู้ที่มีข้อห้ามใช้ยาในกลุ่ม triptans เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาด เลือด (ischemic stroke), โรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) และ โรคความดันโลหิต สูงที่ควบคุมไม่ได้ (uncontrolled hypertension)³

2. ยายับยั้งเอนไซม์ nitric oxide synthase

พยาธิสรีรวิทยาของโรคหรือภาวะความผิดปกติหลายอย่าง พบว่ามีความเกี่ยวข้องกับ nitric oxide (NO) เนื่องจาก NO สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งหลอดเลือดแดงทั้งในและนอกสมอง (cerebral artery และ extracerebral artery)⁶ นอกจากฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแล้ว ยังพบว่า NO มีผลต่อการทำงานของระบบประสาท ส่วนกลางหลายแห่ง โดยเฉพาะ periaqueductal gray (PAG) ซึ่งเป็นเซลล์ประสาทของ TCC ที่มีบทบาทในการควบคุมอาการปวดในส่วน descending pain pathway¹⁰ และ central sensitization ซึ่งก็คือการที่ระบบประสาทส่วนกลางมีความไวต่อตัวกระตุ้นโดยเฉพาะอาการปวด มากกว่าปกติ และเชื่อกันว่ามีความสัมพันธ์กับอาการปวดศีรษะไมเกรน โดยเฉพาะภาวะ migraine-associated allodynia^{6,11} จากการศึกษาในสัตว์ทดลองเมื่อมีการให้ยายับยั้งเอนไซม์ NO synthase (NOS) ไปที่บริเวณ TCC พบว่า สามารถลดการทำงานของเซลล์ประสาทเหล่านี้ ได้¹² นอกจากนี้ ยังได้มีการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ระหว่าง NO และการปวดศีรษะไมเกรน จึง เป็นที่มาของการศึกษาและพัฒนายายับยั้ง NOS โดยคาดหวังว่าจะสามารถใช้เป็นยาแก้ปวด ศีรษะไมเกรนชนิดใหม่

ยาในกลุ่มนี้ที่ได้มีการศึกษาทางคลินิก เช่น L-N^G methylarginine hydrochloride (L-NMMA)¹³ จากการศึกษาแบบปกปิดข้อมูลทั้งสองทางควบคุมด้วยยาหลอก (double blind, placebo-controlled) เพื่อทดสอบประสิทธิภาพการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนเฉียบพลัน พบว่าที่เวลา 2 ชั่วโมงผู้ป่วยให้การตอบสนองที่ดีร้อยละ 67 เมื่อเทียบกับร้อยละ 14 ในกลุ่มยา หลอก แต่การศึกษานี้ศึกษาในกลุ่มประชากรที่เล็ก (29 คน)¹⁴ นอกจากนี้ L-NMMA มีค่าการดูด

ซึมที่น้อย รวมถึงมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์คือ เพิ่มความดันโลหิตจึงเป็นข้อจำกัดที่จะนำไปศึกษาทางคลินิกต่อไป¹⁵

NXN-188 เป็นยายับยั้ง NOS อีกชนิดที่กำลังทำการศึกษาทางคลินิก แต่ประสิทธิภาพในการรักษาค่อนข้างต่ำและบางการศึกษาพบว่าไม่แตกต่างยาหลอก¹⁶ แต่สิ่งที่น่ากังวลเกี่ยวกับการพัฒนายากลุ่มนี้คือ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด เนื่องจากเป็นที่ทราบกันดีว่า NO มีความสำคัญมากต่อการขยายตัวของหลอดเลือดการยับยั้งการสังเคราะห์ NO จึงอาจส่งผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดได้⁶

3. ยาสกัดกั้น *calcitonin gene-related peptide (CGRP)*

CGRP เป็น vasoactive neuropeptide ซึ่งถูกสังเคราะห์และปลดปล่อยจากเซลล์ประสาท trigeminal เมื่อจับกับตัวรับของสารนี้จะส่งผลทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดและมีบทบาทในการส่งสัญญาณความปวด ทั้งในระบบประสาทส่วนปลายและระบบประสาทส่วนกลาง¹⁷ เมื่อระบบประสาท trigeminovascular ถูกกระตุ้น จะมีการหลั่ง CGRP จากปลายประสาท และผลจากการจับกับตัวรับทำให้เกิด peripheral และ central sensitization ทำให้ร่างกายไวต่อความปวดมากขึ้น ในขณะที่ปวดศีรษะไมเกรนพบว่า CGRP มีความเข้มข้นเพิ่มขึ้นและ CGRP จะกลับสู่ระดับปกติเมื่อได้รับการรักษาด้วยยา triptans แสดงให้เห็นว่า CGRP มีความสัมพันธ์กับการปวดศีรษะไมเกรน¹⁸

ยาที่สามารถยับยั้งการจับของ CGRP กับตัวรับได้แก่ olcegepant (BIBN-4096BS) ซึ่งเป็น selective CGRP antagonist ชนิดแรกที่เข้าสู่การศึกษาทางคลินิก ยามีเพียงรูปแบบยาฉีดทางหลอดเลือดดำเท่านั้นและได้ยุติการศึกษาไปแล้ว ยาในกลุ่มนี้อีกชนิดคือ rimegepant มีคุณสมบัติเป็น potent, selective, competitive human CGRP receptor antagonist และไม่มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัว¹⁸ จากการศึกษาทางคลินิกรูปแบบสุ่ม ปกปิดข้อมูลสองทางและเทียบกับยาหลอก (randomized, double-blind placebo-controlled) ในผู้ป่วย 885 คน พบว่า ยาตั้งแต่ขนาด 75 มก. มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ¹⁹ ในปัจจุบัน ไม่มีการศึกษาทางคลินิกของยาสกัดกั้นตัวรับ CGRP อีกเลยโดยที่ไม่ได้ชี้แจงเหตุผลใด แม้ว่ายาหลายตัวจะแสดงประสิทธิภาพในการศึกษาทางคลินิก phase II

4. *Transient receptor potential vanilloid (TRPV1) receptor modulators*

ตัวรับ TRPV1 มีบทบาทสำคัญในกระบวนการรับรู้ความปวด สามารถพบได้ในสมองบริเวณต่างๆเช่น PAG, hypothalamus, thalamus, amygdala, cortex, trigeminal nucleus caudalis และอีกหลายแห่ง การกระตุ้นตัวรับ TRPV1 จะส่งผลในการกระตุ้นระบบประสาท trigeminal²⁰ ดังนั้น TRPV1 จึงเป็นเป้าหมายหนึ่งในการพัฒนายาแก้ปวดศีรษะไมเกรน ยาสกัดกั้นตัวรับ TRPV1 ตัวแรกที่มีออกมาคือ SB-705498 จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การให้ SB-705498 สามารถป้องกันและยับยั้งการเกิดภาวะ central sensitization ได้²¹ ปัจจุบัน SB-705498 อยู่ในการศึกษาทางคลินิก phase II

5. ยาสกัดกั้นตัวรับ *glutamate*

Glutamate เป็นสารสื่อประสาทที่ออกฤทธิ์แบบกระตุ้น (excitatory neurotransmitter) ของระบบประสาทส่วนกลาง ตัวรับของ glutamate มีทั้งชนิด ionotropic (iGluR) หรือตัวรับที่เมื่อถูก ligand จับจะส่งผลให้ ion channel เปิดหรือปิดอย่างรวดเร็ว อาจแบ่งตัวรับได้เป็น N-methyl-D-aspartate (NMDA), α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) และ kainate receptors และชนิด metabotropic receptor (mGluR) ในปัจจุบัน มีการศึกษามากมายที่รายงานถึงความสัมพันธ์ของ glutamate ต่อพยาธิสภาพของการเกิดไมเกรน⁷ มีการตรวจพบ glutamate จำนวนมากในเซลล์ประสาทและโครงสร้างของสมองที่คาดว่าเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพของไมเกรน เช่น trigeminal ganglion, TCC และ thalamus ยิ่งไปกว่านั้น เมื่อมีการกระตุ้นระบบ trigeminovascular สารสื่อประสาท glutamate จะถูกปลดปล่อยมาจาก trigeminal ganglion neuron ร่วมกับ CGRP glutamate ที่ถูกหลั่งออกมาจะไปจับกับตัวรับที่บริเวณ trigeminal nucleus caudalis และ thalamus ซึ่งมีผลต่อกระบวนการส่งสัญญาณความปวดรวมถึงการรับรู้ความปวด²² นอกจากนี้ ยังพบว่าผู้มีอาการปวดไมเกรนเรื้อรังมี glutamate ในเลือดและน้ำไขสันหลังสูงขึ้น และเป็นที่ทราบกันดีว่า glutamate เกี่ยวข้องโดยตรงกับการเกิด central sensitization โดยเฉพาะการกระตุ้นผ่านตัวรับ AMPA/kainate (AK) จึงมีการพัฒนายาที่มีคุณสมบัติสกัดกั้นตัวรับ AK เพื่อหวังผลในการลดหรือป้องกันการเกิด central sensitization โดยยาที่ผลิตออกมาเป็นชนิดแรกในกลุ่มนี้คือ tezampanel ยานี้ไม่ได้ออกฤทธิ์ผ่านตัวรับ serotonin หรือส่งผลต่อการหดตัวของหลอดเลือด⁷ จึงคาดว่าอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดอาจน้อยกว่ากลุ่ม triptans และยา tezampanel กำลังอยู่ในการศึกษาทางคลินิก phase II ซึ่งเป็นการประเมินถึงประสิทธิภาพแก้ปวดไมเกรนของการฉีด tezampanel ทางใต้ผิวหนังครั้งเดียวเทียบกับการให้ยาหลอก

6. ยาสกัดกั้นตัวรับ *PAC1*

ดังที่ได้กล่าวข้างต้นถึงระบบประสาท trigeminovascular ว่าเป็นระบบที่มีความสัมพันธ์กับพยาธิสภาพการปวดศีรษะไมเกรน จากการศึกษาพบว่า เซลล์ประสาทและกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท trigeminovascular จะมี neuropeptide ที่ชื่อว่า pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) ซึ่งอาจแบ่งเป็นชนิดเปปไทด์ที่มีกรดอะมิโน 38 ตัว (PACAP-38) และชนิดที่มีกรดอะมิโน 27 ตัว (PACAP-27) ส่วนตัวรับของ PACAP ประกอบไปด้วย PAC1, VPAC1 และ VPAC2 และมีหลักฐานยืนยันว่า PACAP-38 เป็นตัวเหนี่ยวนำให้เกิดการปวดศีรษะไมเกรน ซึ่งคาดว่าน่าจะเป็นผลจากการที่ PACAP-38 จะไปจับกับตัวรับ PAC1 ส่งผลให้มีการเพิ่มการสร้าง cAMP ซึ่งเป็น second messenger ทำให้เกิดการกระตุ้น trigeminal nociceptors ที่อยู่ภายนอก blood brain barrier และทำให้เกิดการปวดศีรษะเกิดขึ้น²⁴ ดังนั้น ยาสกัดกั้นตัวรับ PAC1 จึงเป็นอีกเป้าหมายของการออกแบบยาต้านอาการปวดศีรษะไมเกรน อย่างไรก็ตาม จะต้องมีการศึกษาถึงกลไกและความเชื่อมโยงระหว่าง PACAP-38 และอาการปวดศีรษะไมเกรนต่อไป

ในปัจจุบันสถานะการศึกษาทางคลินิกของยาเหล่านี้ได้สรุปในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สถานะการศึกษาทางคลินิกของยาต้านไมเกรนเป้าหมายใหม่และประสิทธิภาพจากการศึกษานั้นๆ

ยา	สถานะการศึกษาด้านคลินิก	ประสิทธิผลการรักษาจากการศึกษา
ยาสกัดกันตัวรับ CGRP		
Telcagepant	ยุติการศึกษาเนื่องจากเพิ่มค่าเอ็นไซม์ตับ	-
Rimegepant	ผ่านการศึกษา phase II แต่ยังไม่มีการศึกษาต่อ	มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก
MK-1602	สถานะยังไม่ชัดเจน	-
ยาสกัดกันตัวรับ Serotonin 5-HT_{1F}		
Lasmiditan	กำลังดำเนินการอยู่ phase III	มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก
ยาสกัดกันตัวรับ TRPV1		
SB-705498	สิ้นสุด phase II	ไม่ต่างจากยาหลอก
Civamide	สิ้นสุด phase II	มีประสิทธิภาพปานกลางเมื่อให้ยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง
ยาสกัดกันตัวรับ Glutamate		
Tezmapanel	สิ้นสุด phase II	มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก แต่ด้อยกว่า sumatriptan
LY466195	มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก	มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก แต่ด้อยกว่า sumatriptan
ยาสกัดกันทั้งตัวรับ serotonin_{1B/1D} receptor และ ยับยั้ง nNOS		
NXN-188	สิ้นสุด phase II	มีประสิทธิภาพปานกลางเมื่อให้ยาไปแล้ว 2 ชั่วโมง

สรุป

ในปัจจุบันยาที่ใช้ในการบรรเทาอาการปวดศีรษะไมเกรนมีอยู่ข้างน้อย ถึงแม้ว่าจะมีการพัฒนาากลุ่ม triptans ซึ่งช่วยบรรเทาอาการและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคนี้ แต่ก็ยังมีผู้ป่วยอีกจำนวนไม่น้อยที่ไม่ตอบสนองต่อยาหรือไม่สามารถใช้งานได้เนื่องจากมีข้อห้ามใช้ เช่น ผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด ส่งผลให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องรับความปวดจากไมเกรนอย่างเลี่ยงไม่ได้ การพัฒนาากลุ่มใหม่ ๆ เช่น ยาสกัดกั้นตัวรับ CGRP, PAC1 หรือ glutamate อาจเป็นทางเลือกให้ผู้ป่วยเหล่านี้เนื่องจากยาเหล่านี้ไม่ทำให้หลอดเลือดตีบตัว ทำให้ผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้อากลุ่ม triptans หรือ ergotamine สามารถเลือกใช้อาเหล่านี้ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Edvinsson L, Linde M. New drugs in migraine treatment and prophylaxis: telcagepant and topiramate. *Lancet*. 2010;21;376(9741):645-55.
2. Chang A, Rapoport AM. Acute treatment of migraine headache. *Tech Reg Anesth Pain Manag*. 2009;13:9-15.
3. Dipiro J, Talbert RL, editors. *Pharmacotherapy A pathophysiologic approach*. 3rd ed. Pennsylvania: McGraw-Hill Education; c2014.
4. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015;55:3-20.
5. MaassenVanDenBrink A, Reekers M, Bax WA, Ferrari MD, Saxena PR. Coronary side-effect potential of current and prospective antimigraine drugs. *Circulation*. 1998;98:25-30.
6. Hoffmann J, Goadsby PJ. Emerging targets in migraine. *CNS Drugs*. 2014;28:11-7.
7. Diener HC, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol*. 2015;14:1010-22.
8. Goadsby PJ, Classey JD. Evidence for serotonin (5-HT)_{1B}, 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} receptor inhibitory effects on trigeminal neurons with craniovascular input. *Neuroscience*. 2003;122:491-8.
9. Färkkilä M, Diener HC, Géraud G, Láinez M, Schoenen J, Harner N, et al. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol*. 2012;11:405-13.
10. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Ann. Neurol*. 1978;4(5):451-62.
11. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol*. 2000;47(5):614-24.

12. Lambert GA, Hoskin KL, Zagami AS. Nitrergic and glutamatergic neuronal mechanisms at the trigeminovascular first-order synapse. *Neuropharmacology*. 2004;47(1):92-105.
13. Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, Ulrich V, Olesen J. Nitric oxide synthase inhibition in migraine. *Lancet*. 1997;349(9049):401-2.
14. Olesen J. Nitric Oxide-related drug targets in headache. *Neurotherapeutics*. 2010;7(2):183-90.
15. Hoffmann JI, Goadsby PJ. New Agents for Acute Treatment of Migraine: CGRP Receptor Antagonists, iNOS Inhibitors. *Curr Treat Options Neurol*. 2012;14(1):50-9.
16. Hougaard A, Hauge A, Guo S, Tfelt-Hansen P. The nitric oxide synthase inhibitor and serotonin-receptor agonist NXN-188 during the aura phase of migraine with aura: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Scand J Pain*. 2012;4:48-52.
17. Sabato D, Lionetto L and Martelletti P. The therapeutic potential of novel anti-migraine acute therapies. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(2):141-4.
18. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol*. 1988;23(2):193-6.
19. Diener HC, Barbanti P, Dahlöf C, Reuter U, Habeck J, Podhorna J. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. *Cephalalgia* 2011;31:573-4.
20. Meng J, Ovsepian SV, Wang J, Pickering M, Sasse A, Aoki KR, Lawrence GW, Dolly JO. Activation of TRPV1 mediates calcitonin gene-related peptide release, which excites trigeminal sensory neurons and is attenuated by a retargeted botulinum toxin with anti-nociceptive potential. *J Neurosci*. 2009;29:4981-92.
21. Tso AR, Goadsby PJ. New targets for migraine therapy. *Curr Treat Options Neurol*. 2014;16:318.
22. Chan K, MaassenVanDenBrink A. Glutamate receptor antagonists in the management of migraine. *Drugs*. 2014;74:1165-76.
23. Vieira DS, Naffah-Mazzacoratti Mda G, Zukerman E, Senne Soares CA, Cavalheiro EA, Peres MF. Glutamate levels in cerebrospinal fluid and triptans overuse in chronic migraine. *Headache*. 2007;47(6):842-7.
24. Schytz HW, Olesen J, Ashina M. The PACAP receptor: a novel target for migraine treatment. *Neurotherapeutics*. 2010;7:191-6.