

درمان میگرن

با هدف گیری پپتید مرتبط با ژن کلسیتونین

دکتر لیلی صفائیان^۱، مهشید رشیدی^۲

۱. گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۲. کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

■ مقدمه

(CGRP: Calcitonin gene-related peptide) یا گیرنده آن را هدف قرار می‌دهند. در حال حاضر، چندین نمونه از این داروها برای استفاده در میگرن تأیید شده‌اند. آنتاگونیست‌های گیرنده CGRP یا چپانت‌ها (gepants)، مولکول‌های کوچک دارویی هستند که در تسکین حاد سردرد میگرنی مؤثر هستند، در حالی که آنتی‌بادی‌های منوکلونال که علیه CGRP یا گیرنده آن عمل می‌کنند، در پیشگیری از حملات میگرن کارایی دارند.

■ CGRP

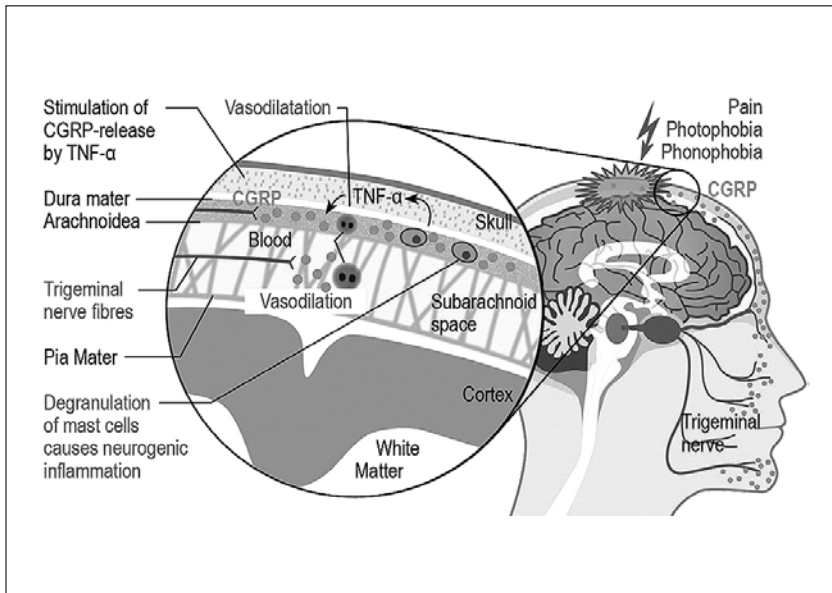
CGRP یک نوروپپتید سیگنالی با ۳۷ اسیدآمینو و عضوی از خانواده پپتیدهای کلسیتونین است که در دو نوع α -CGRP و β -CGRP وجود دارد. نوع α در هر دو سیستم عصبی مرکزی و محیطی یافت شده و عمدتاً در نورون‌های حسی تولید می‌شود و نوع β تا پیشتر در اعصاب دستگاه گوارش و غده

میگرن یک اختلال نورولوژیک مزمن پیچیده و ناتوان‌کننده با تظاهرات اپیزودیک است. علاوه بر سردرد، ویژگی‌های معمول دیگری از جمله حساسیت به نور و صدا، حالت تهوع، اختلال بینایی، کاهش حرکات معده، گیجی و گردن درد را شامل می‌شود. سردردها با شدت متوسط تا شدید، ضربان‌دار و اغلب یک طرفه هستند. رویکردهای درمانی یا به شکل پیشگیرانه بر مبنای کاهش تکرار و شدت سردردها برنامه‌ریزی می‌گردند و یا به صورت درمان‌های حاد در هنگام بروز سردرد به کار گرفته می‌شوند (۱). متأسفانه، میگرن به خوبی درمان نمی‌شود و مصرف درازمدت انواع داروهای ضد درد با بروز عوارض جانبی نامطلوب در بیماران همراه است. در سال‌های اخیر، درمان میگرن شاهد تولید داروهایی است که پپتید مرتبط با ژن کلسیتونین

جمله کورتکس و هسته‌های تالامیک حضور دارند. مشاهده شده که سطح CGRP در خون و بزاق افراد مبتلا به میگرن افزایش می‌یابد، سطح این نوروپپتید در حین حملات میگرنی افزایش یافته و در دوره‌های بین حملات و پس از درمان کاهش می‌یابد. از این‌رو، تحقیقات مختلف با هدف‌گیری CGRP به‌منظور پیشگیری و درمان میگرن از سال ۲۰۰۰ آغاز گردید. قابل ذکر است که گزارش‌هایی از کاهش سطح CGRP در پاسخ به تریپتان‌ها (triptans) و دی‌هیدروارگوتامین در حین درمان میگرن حاد و نیز در ضمن، کاربرد سم بوتولینوم در کنترل میگرن مزمن وجود دارد (شکل ۱) (۲).

هیپوفیز بیان می‌شود. این نوروپپتید یک متسع‌کننده قوی عروقی بوده و هم‌چنین در انتقال حس درد، تعدیل سیستم عصبی خودکار و عملکرد دستگاه گوارش نقش دارد (۱).

CGRP از اوران‌های حسی انتهایی و هسته عصب سه قلو در پاسخ به انواع محرک‌ها ترشح می‌شود و نقش کلیدی در ایجاد و پیشرفت میگرن و نیز سایر سردردها و در اختلال‌های دردناک در ناحیه صورت دارد. ترشح CGRP و در نتیجه آن، اتساع عروق و التهاب بافت‌های عصبی از عوامل اصلی در پاتوفیزیولوژی میگرن محسوب می‌شود. گیرنده‌های CGRP در تمام محل‌های دخیل در پاتوژنز میگرن در مغز از



شکل ۱ - نقش CGRP در پاتوفیزیولوژی میگرن

■ آنتاگونیست‌های گیرنده CGRP یا چیپانت‌ها

۱ - اولسجپانت (OIcegepant)

این دارو اولین درمان ضد CGRP و یک آنتاگونیست داخل وریدی گیرنده CGRP است که می‌تواند موجب مهار مسیرهای دردزای مرکزی شود. اولسجپانت که در سال ۲۰۰۴ برای درمان حملات حاد میگرن توسط شرکت داروسازی آلمانی Boehringer Ingleheim معرفی شد، در حال حاضر، در فاز دوم کارآزمایی بالینی در اروپا و آمریکا در دست بررسی است. در این کارآزمایی‌ها، اولسجپانت توانسته است شدت سردرد را در ۶۰ درصد مبتلایان به میگرن کاهش دهد. عوارض جانبی فقط به صورت خفیف تا متوسط و گذرا رخ داده و هیچ عارضه قلبی - عروقی نیز گزارش نشده است. به نظر می‌رسد که اولسجپانت یک داروی ضد میگرن مؤثر باشد که به خوبی تحمل می‌شود و برخلاف تریپتان‌ها و دی‌هیدرو ارگوتامین فاقد اثرات منقبض کننده عروقی در بیماران خاص باشد. بر اساس اثرات خوب درمانی مشاهده شده از اولسجپانت، ۷ چیپانت دیگر طراحی و ساخته شدند که همگی خوراکی هستند (۳).

۲ - تلکاجپانت (Telcagepant)

بیشترین مطالعات روی چیپانت‌ها روی تلکاجپانت انجام گرفت که توسط کمپانی Merck & Co طراحی گردید و به فازهای ۲ و ۳ و هم چنین بررسی‌های اضافه‌تر نیز رسید. این دارو در درمان حاد میگرن به خوبی عمل کرد و تحمل خوبی هم نسبت به آن نشان داده شد ولی به دلیل سمیت کبدی به مطالعات دارویی آن خاتمه داده شد. اثربخشی و ایمنی تلکاجپانت در ۴ کارآزمایی

تصادفی کنترل شده مورد بررسی قرار گرفت و شکل خوراکی ۳۰۰ میلی‌گرمی آن در درمان حاد میگرن، قدرت اثر مشابه با ریزاتریپتان و زولمیتریپتان و عوارض جانبی مشابه دارونما از خود نشان داد. اما فاز دوم مطالعات بالینی به منظور پیشگیری از علایم میگرن در مارس ۲۰۰۹ به دلیل افزایش قابل توجه ترانس آمینازهای سرم در تعدادی از بیماران متوقف شد. براساس گزارش‌ها در یک مطالعه تصادفی دوسویه کور، پس از سه ماه مصرف دو قرص در روز سطح آنزیم کبدی آلانین ترانس آمیناز در ۱۱ نفر از ۶۶۰ داوطلب مورد مطالعه افزایش یافت که نتیجه آن توقف مصرف دارو بود. در نهایت، در جولای ۲۰۱۱، کمپانی Merck & Co مطالعات روی تلکاجپانت را متوقف نمود (۴).

۳ - اوبروجپانت (Ubrogepant)

این دارو که با نام تجاری Ubrely توسط شرکت داروسازی آمریکایی Allergan وارد بازار شده، اولین دارو از دسته آنتاگونیست‌های گیرنده CGRP می‌باشد که برای درمان میگرن حاد به تأیید رسیده است. کارآزمایی اوبروجپانت در درمان حاد میگرن در دو کارآزمایی بالینی تصادفی دوسویه کور کنترل شده به اثبات رسید. در این مطالعات که روی ۱۴۳۹ بیمار مبتلا به میگرن انجام گرفت، کاهش شدت سردرد و رفع علایم میگرن همچون حالت تهوع و حساسیت به نور و صدا مشاهده گردید. FDA در دسامبر ۲۰۱۹، اوبروجپانت را برای معالجه حاد میگرن در هنگام شروع حملات تأیید کرد. این دارو به خوبی تحمل می‌شود اما عوارضی از جمله حالت تهوع، خواب‌آلودگی، احساس خستگی و خشکی دهان در کمتر از ۵ درصد بیماران گزارش شده است.

می‌باشد و به‌صورت یک تزریق زیرجلدی ماهیانه با مقدار مصرف ۷۰ یا ۱۴۰ میلی‌گرم تجویز می‌گردد. عوارض جانبی آن محدود بوده و عبارتند از: یبوست، خارش، اسپاسم عضلانی و واکنش خفیف و عمدتاً زودگذر در محل تزریق (۲).

۲ - فرمانزوماب (Fremanezumab)

این دارو دومین آنتی‌بادی منوکلونال انسانی است که با نام تجاری Ajovy توسط شرکت داروسازی Teva برای سردردهای میگرنی عرضه گردید. فرمانزوماب هم یک IgG2 است که پروتئین CGRP را مورد هدف قرار می‌دهد و در سپتامبر ۲۰۱۸ توسط FDA تأیید شد. نیمه عمر فرمانزوماب ۴۰ تا ۴۸ روز است و به‌صورت تزریقات ماهیانه یا هر سه ماه یک‌بار برای پیشگیری از میگرن مزمن تجویز می‌گردد. بر اساس نتایج کارآزمایی‌ها، این دارو توانسته است تعداد روزهایی که فرد در یک ماه درگیر میگرن می‌باشد را طی یک دوره مصرف ۶ ماهه بیش از ۵۰ درصد کاهش دهد. عوارض جانبی آن محدود بوده و بیشتر شامل واکنش‌های محل تزریق می‌باشد (۲).

۳ - گالکانزوماب (Galcanezumab)

این داروی آنتی‌بادی منوکلونال انسانی هم پروتئین CGRP را مورد هدف قرار می‌دهد و با نام تجاری Emgality توسط کمپانی Eli Lilly & Co عرضه می‌شود. گالکانزوماب در ژوئن ۲۰۱۹ برای درمان سردردهای خوشه‌ای اپیزودیک مورد تصویب FDA قرار گرفت. این دارو یک IgG4 با نیمه عمر ۲۸ روز است و به‌صورت تزریقات ماهیانه تجویز می‌گردد. عوارض جانبی گالکانزوماب شامل درد یا قرمزی در محل

مصرف اوپروچپانت همزمان با مهارکننده‌های قوی سیتوکروم CYP3A4 ممنوع است (۵).

۴ - ریمچپانت (Rimegepant)

این دارو توسط شرکت داروسازی Biohaven تولید شده و در آمریکا با نام تجاری Nurtec جهت درمان حاد علائم میگرن عرضه می‌شود. FDA در اواخر فوریه سال ۲۰۲۰ بر اساس مدارک حاصل از یک کارآزمایی بالینی روی ۱۳۵۱ بیمار مبتلا به میگرن، ریمچپانت را تأیید نمود. این دارو از راه خوراکی مصرف می‌شود و باید روی زبان حل شود. ریمچپانت در عرض یکساعت اثر می‌کند و تک دوز دارو موجب رهایی از درد تا ۴۸ ساعت می‌شود و اکثر بیماران نیازی به تکرار مقدار مصرف دارو ندارند. ریمچپانت بخوبی تحمل می‌شود و در کمتر از ۲ درصد افراد حالت تهوع گزارش شده است. این دارو برای پیشگیری از میگرن کاربرد ندارد (۶).

■ آنتی‌بادی‌های منوکلونال علیه CGRP یا گیرنده آن

۱ - ارنوماب (Erenumab)

ارنوماب اولین آنتی‌بادی منوکلونال انسانی است که با نام تجاری Aimovig توسط شرکت داروسازی Amgen and Novartis برای سردردهای میگرنی در دسترس بیماران قرار گرفت. FDA این دارو را برای پیشگیری از میگرن بزرگسالان در ۱۷ مه ۲۰۱۸ تأیید کرد. ارنوماب گیرنده CGRP را مورد هدف قرار می‌دهد و برای پیشگیری از میگرن در بیمارانی که چندین شکست درمانی با سایر داروهای پیشگیری‌کننده را تجربه کرده‌اند، استفاده می‌شود. ارنوماب یک IgG2 با نیمه عمر سرمی ۲۱ روز

■ نتیجه گیری

درمان میگرن در سال‌های اخیر شاهد پیشرفت‌هایی چشمگیر و تولید داروهای جدیدی بوده است که CGRP را هدف قرار می‌دهند. این داروها ممکن است برای برخی از افراد مبتلا به میگرن بهتر از سایر داروها عمل کنند و البته، مانند هر درمان دیگری ممکن است برای همه بیماران مناسب نباشد. در حال حاضر، امکان استفاده از این داروهای جدید توسط بیماران مبتلا به میگرن بستگی به هزینه و میزان دسترسی دارد.

تزریق می‌باشد و هم چنین ممکن است موجب واکنش‌های ازدیاد حساسیتی شود (۷).

۴ - اپتاینزوماب (Eptinezumab)

این دارو نیز یک آنتی‌بادی منوکلونال انسانی علیه پروتئین CGRP است که با نام تجاری Vyepti توسط شرکت Lundbeck تولید می‌شود. اپتاینزوماب در فوریه ۲۰۲۰ برای پیشگیری از میگرن توسط FDA تأیید گردید. نیمه عمر این دارو ۳۱ روز است و به صورت انفوزیون وریدی هر سه ماه یک‌بار تجویز می‌گردد (۸).

منابع

1. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X. Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2014; 94(4): 1099–1142.
2. Schuster NM, Rapoport AM. Calcitonin gene-related peptide-targeted therapies for migraine and cluster headache: A review. *Clin Neuropharmacol* 2017; 40(4): 169–174.
3. Walker CS, Raddant AC, Woolley MJ, Russo AF, Hay DL. CGRP receptor antagonist activity of olcegepant depends on the signalling pathway measured. *Cephalalgia* 2018; 38(3): 437–451.
4. Yao G, Yu T, Han X, Mao X, Li B. Therapeutic effects and safety of olcegepant and telcagepant for migraine: A meta-analysis. *Neural Regen Res* 2013; 8(10): 938–947.
5. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA-Approved Drugs: Ubrelvy. 2019 [cited 2020 Apr 17] Available from URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
6. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA-Approved Drugs: Nurtec ODT. 2020 [cited 2020 Apr 17] Available from URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
7. Lamb YN. Galcanezumab: first global approval. *Drugs* 2018; 78(16): 1769–1775.
8. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA-Approved Drugs: Vyepti. 2020 [cited 2020 Apr 19] Available from URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>

