

پرگابالین

اولین داروی تأیید شده برای درمان فیبرومیالژی

دکتر ناهید نبات دوست

دکتر داروساز

چون اختلال خواب، خشکی صبحگاهی، سردرد، اضطراب، دوران قاعدگی دردناک، درد خاصه، احساس خارش و سوزش یا بی‌حسی در دست‌ها و پاها، سندرم پای بی‌قرار، اختلال شناختی در تفکر و یادآوری، عدم تحمل فعالیت بدنی، سندروم روده تحریک‌پذیر و افسردگی را نیز تجربه کنند. افراد مبتلا به آرتریت روماتوئید، لوپوس و آرتریت نخاعی ممکن است در معرض ابتلا به این بیماری نیز باشند.

در رابطه با عوامل ایجاد فیبرومیالژی دلایل روشنی در دست نیست ولی نظریات موجود بر فرآیند حسی آنتیپیکال در سیستم عصبی مرکزی

فیبرومیالژی یک اختلال شایع چندبعدی با علامت‌شناسی پیچیده و نتایج درمانی نسبتاً ضعیف می‌باشد و طبق آمار کالج روماتولوژی آمریکا^۱ (ACR) ۲۰۴ درصد جمعیت و بیشتر زنان و بیشتر افرادی را که دارای سایر مشکلات روماتیک هستند، گرفتار می‌سازد.

فیبرومیالژی با درد گسترده و دو طرفه به مدت بیش از ۳ ماه در نقاط شدیداً حساس به درد مشخص می‌شود. درد ممکن است در هر جای بدن احساس شود ولی شایع‌ترین نقاط شامل گردن، شانه‌ها، پشت، ران و ساق پا می‌باشد. این بیماران ممکن است علاوه بر درد و خستگی، علائم دیگری

اختلال کارکرد گیرنده‌های حسی عضله اسکلتی و محور آدرنال - هیپوفیز - هیپوتالامیک و احتمال تاثیر عواملی چون فشار عاطفی یا ویروس‌ها بر این مسیرها تاکید دارند.

طبق گزارش ACR افراد مبتلا به فیبرومیالژی می‌توانند مقادیر غیرطبیعی ماده P را در مایع مغزی - نخاعی خود داشته باشند. این عامل شیمیایی به انتقال و تقویت سیگنال‌های درد به مغز و بالعکس کمک می‌کند. محققان بر روی نقش ماده P و سایر میانجی‌های عصبی تحقیق می‌کنند و در پی کشف آن هستند که چرا در افراد مبتلا به فیبرومیالژی حساسیت به درد افزایش می‌یابد و کدام ژن یا ژن‌ها فرد را مستعد بروز بیماری می‌سازند.

■ تشخیص

شاخص‌های ARC برای تشخیص فیبرومیالژی شامل سابقه درد پیشرونده برای حداقل ۳ ماه و وجود درد در حداقل ۱۱ نقطه از ۱۸ نقطه بسیار حساس به درد می‌باشد.

■ درمان

تغییر در شدت درد و بهبود وضعیت کارکرد بیماری مهمترین هدف درمانی می‌باشد و علی‌رغم اینکه مطالعات کنترل شده تصادفی در جهت رسیدن به هدف فوق در دهه گذشته رو به افزایش بوده است لیکن نتایج درمانی در کل رضایت‌بخش نبوده است.

درمان‌های مطرح شامل داروها، روش‌های خودمراقبتی (با تاکید بر سودمندی جسمانی، روانی و کارکردی ورزش‌های زمینی و آبی)، روش‌های

جایگزین یا مکمل (از جمله طب سوزنی) و رویکردهای جدید مثل تحریک مغناطیسی transcranial می‌باشد.

علی‌رغم این که تا سال ۲۰۰۷ هیچ دارو یا روش درمانی توسط FDA برای درمان فیبرومیالژی تایید نشده بود ولی مصرف برخی داروها رایج بوده است که از آن جمله می‌توان به ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای و مشتقات آن‌ها، داروهای ضد درد، خواب‌آور و شل‌کننده‌های عضلانی اشاره کرد و داروهای ضدافسردگی مصرف بیشتری نسبت به سایر داروها داشته‌اند. بررسی جامع مطالعات حاکی از اثربخشی نسبی این داروها بوده است. مکانیسم‌های اثربخشی می‌تواند مربوط به اثر مستقیم داروها روی بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین در جهت بهبود خواب، افسردگی، استرس و اضطراب همراه با بیماری و مهار مسیرهای درد و شناسایی درد باشد. یک رهنمود جدید دارودرمانی بر مهار دوگانه بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین تاکید دارد، چرا که دولوکستین (Duloxetine) و میلناسیپران (Milnacipran) که به ترتیب مهارکننده‌های بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین هستند، نتایج دلگرم‌کننده‌ای در مطالعات اولیه درمان فیبرومیالژی نشان داده‌اند و جدا از درمان افسردگی همراه با بیماری با بهبودی قابل توجهی در شدت درد و حساسیت نقاط حساس به درد، سفتی صبحگاهی و کیفیت زندگی در زنان مبتلا به فیبرومیالژی همراه بوده‌اند. گزارش‌های مختلفی در رابطه با اثربخشی و سودمندی داروهای دیگری از جمله پیندولول، پرامی‌پکسول (آنتاگونیست دوپامین) و ترکیب ترامادول با استامینوفن نیز منتشر شده است.

■ نخستین داروی تأیید شده برای درمان فیبرومیالژی

نام دارو: پرگابالین (Lyrica)R Pregabalin

نام سازنده: فایزر (Pfizer)

تاریخ تأیید توسط FDA: ۲۱ ژوئن ۲۰۰۷

(Lyrica)R برای درمان فیبرومیالژی در افراد ۱۸ ساله و بالاتر تأیید شده است. فایزر موافقت کرده است که مطالعه‌ای در کودکان مبتلا به فیبرومیالژی و زنان شیرده نیز انجام دهد.

□ مکانیسم اثر

پرگابالین با نام شیمیایی (S) - ۳ - (آمینو متیل) - ۵ - متیل هگزانوئیک اسید و فرمول $C_{18}H_{19}NO_2$ و وزن ملکولی ۱۵۹/۲۸ دارای آفینیتت بالا به نسبت به ناحیه آلفا - ۲ - دلتا (یک زیر واحد کمکی کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ) مرکزی است. هرچند مکانیسم اثر پرگابالین ناشناخته است نتایج تحقیق روی موش‌های جهش یافته ژنتیکی و ترکیبات ساختمانی وابسته به پرگابالین (نظیر گاباپنتین) حاکی از آن است که اتصال به زیر واحد آلفا - ۲ - دلتا ممکن است در اعمال اثرات ضد دردی و ضد صرعی دارو در مدل‌های حیوانی دخیل باشد.

پرگابالین به صورت *in vitro* آزادسازی وابسته به کلسیم چند میانجی عصبی را احتمالاً با تعدیل کارکرد کانال کلسیم کاهش می‌دهد.

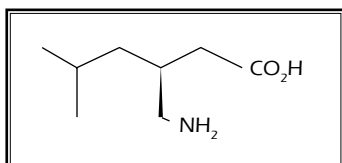
هرچند پرگابالین یک مشتق ساختمانی GABA است، مستقیماً گیرنده‌های GABA_a را در نورون‌های کشت داده شده، تقویت نمی‌کند. همچنین غلظت GABA مغز موش صحرایی را تغییر نداده و یا اثرات حاد بر جذب یا دگرداسیون

GABA ندارد. با این حال، مصرف طولانی‌مدت آن دانسیته پروتئین ناقل GABA یا میزان انتقال GABA را در نورون‌های کشت داده شده افزایش می‌دهد. نتایج مطالعات حاکی از آنست که پرگابالین کانال‌های سدیم را وقفه نمی‌دهد و فعالیت آنزیم سیکلوآکسیژناز را نیز تغییر نمی‌دهد، همچنین بر گیرنده‌های مخدر، سروتونین و دوپامین فاقد اثر بوده و بازجذب دوپامین، سروتونین یا نورآدرنالین را مهار نمی‌کند.

■ فارماکوکینتیک

□ جذب و توزیع

پس از تجویز خوراکی کپسول‌های Lyrica® در حالت ناشتا، حداکثر غلظت پلاسمایی در طی ۱/۵ ساعت حاصل می‌شود. زیست فراهمی پرگابالین خوراکی بیشتر یا مساوی ۹۰ درصد و غیروابسته به دوز می‌باشد. پس از دوز واحد (۳۰۰-۲۵ میلی‌گرم) و دوزهای چندگانه (۹۰۰-۷۵ میلی‌گرم در روز) مقادیر C_{max} و AUC دارو افزایش خطی نشان می‌دهد. به دنبال تجویز مکرر، State-Steady دارو طی ۲۴-۴۸ ساعت حاصل می‌شود. میزان جذب پرگابالین در صورت مصرف همراه غذا کاهش می‌یابد.



فرمول پرگابالین

□ متابولیسم و دفع

پرگابالین در انسان تحت متابولیسم ناچیزی قرار گرفته و تقریباً ۹۰ درصد دارو به صورت تغییر نیافته در ادرار ظاهر می شود. متابولیت اصلی آن مشتق N-متیله می باشد. پرگابالین به طور عمده از طریق ترشح کلیوی به صورت تغییر نیافته و با نیمه عمر دفع ۶/۳ ساعت در افراد دارای کارکرد طبیعی کلیوی دفع می شود. از آنجا که به پروتئین های پلاسمایی اتصال نمی یابد. این میزان کلیرانس حاکی از نقش باز جذب توبول های کلیوی است. دفع دارو تقریباً متناسب با کلیرانس کراتینین (ClCr) می باشد. بنابراین، کاهش دوز دارو در بیماران کلیوی و افراد مسن ضروری است. فارماکوکینتیک دارو در جمعیت های مختلف نژادی و در مردان و زنان تفاوت های قابل توجهی نشان نمی دهد.

□ تداخل های دارویی

مطالعات صورت گرفته حاکی از عدم تاثیر پرگابالین روی سیستم های آنزیمی مختلف بوده است تجویز همزمان آن با چند دارو تحت مطالعه قرار گرفته و تداخل دارویی مشاهده نشده است که از آن جمله می توان به کنتراستپتوهای خوراکی، لورازپام، اکسی کدون، اتانول، فنی توین، کاربامازپین، والپروئیک اسید و لاموتریژین اشاره کرد. تجویز همزمان با گاباپنتین موجب کاهش اندکی در میزان جذب پرگابالین می شود.

□ سم شناسی

در برخی مطالعات حیوانی افزایش وابسته به دوز در وقوع بدخیمی ها مشاهده شده ولی اثرات موتاژنیک در مطالعات *in vitro* و *in vivo* نشان داده نشده است.

مطالعات حیوانی، اختلالات باروری از جمله کاهش تعداد و تحرک اسپرم، افزایش آنومالی های اسپرم، کاهش باروری و افزایش آنومالی های جنینی همراه بوده که این اثرات قابل برگشت بوده است. با این حال، چنین اثراتی در انسان به طور کافی مطالعه نشده و در یک مطالعه صورت گرفته در مردان تغییرات پارامترهای مذکور کمتر از ۴ درصد گزارش شده است.

■ مطالعات بالینی

FDA در دسامبر ۲۰۰۴ مصرف پرگابالین را در درمان دردهای نوروپاتی ناشی از نوروپاتی محیطی دیابتیک و نورالژی postherpetic تایید نمود که اولین داروی تاییدی در آمریکا و اروپا برای موارد مذکور محسوب می شد. در ژوئن ۲۰۰۵ نیز به عنوان درمان کمکی در بزرگسالان مبتلا به حملات صرع پارشیال تایید شد. در حال حاضر به عنوان درمان کمکی در درمان اختلال اضطراب ژنرالیزه^۲ (GAD) یا اختلال اضطراب اجتماعی^۳ (SAD) تحت بررسی است.

آنالیز مطالعات با استفاده از مدلاین ۲۰۰۶-۱۹۹۳ نشان می دهد در ۴ مطالعه بالینی بر روی مجموع ۱۰۶۸ بیمار مبتلا به نوروپاتی محیطی دیابتیک، پرگابالین با دوز روزانه ۶۰۰-۳۰۰ میلی گرم بهبودی قابل توجهی در مقایسه با دارونما نشان داده است. بیماران مبتلا به نورالژی postherpetic نیز با دوز ۶۰۰-۴۵۰ میلی گرم در روز بهبودی قابل توجهی از نظر تسکین درد و اختلال خواب در مقایسه با دارونما تجربه کرده اند. نتایج دلگرم کننده در بیماران مبتلا به صرع پارشیال با دوز ۶۰۰-۱۵۰ میلی گرم در

می‌شود و علائم فیبرومیالژی با قطع مصرف دارو وخیم‌تر می‌شود. در صورت نیاز به قطع مصرف دارو این کار باید به تدریج صورت گیرد.

■ عوارض جانبی

شایع‌ترین عوارض جانبی پرگابالین شامل سرگیجه، خواب‌آلودگی، تاری دید، افزایش وزن، اشکال در تمرکز، ورم دست‌ها و پاها و خشک دهان می‌باشد. واکنش‌های آلرژیک نیز ممکن است رخ دهد که نادر بوده ولی می‌تواند خطرناک باشد.

زیرنویس‌ها

1. American College of Rheumatology
2. Generalized Anxiety Disorder
3. Social Anxiety Disorder

منابع

1. Rooks Ds. Fibromyalgia treatment update. Garr Opin Int Med 2007; 6: 328-334.
2. www.Fda.gov/consumer/updates: Liviny with fihromyalyix, First druy approved.
3. Tassone Dm, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures and anxiety disorders. Clin Ther 2007;29: 26-48.

روز (در ۲ یا ۳ روز منقسم) به دست آمده است. در ۳ مطالعه مربوط به اثربخشی پرگابالین در بیماران SAD و GAD دوز ۶۰۰ - ۲۰۰ میلی‌گرم در روز (در ۲ یا ۳ دوز منقسم) با نتایج بهبودی قابل توجهی همراه بوده است.

□ فیبرومیالژی

FDA جهت تأیید پرگابالین در درمان فیبرومیالژی به دو مطالعه دوسویه کور کنترل شده با مشارکت حدود ۱۸۰۰ نفر استناد کرده است.

در یک مطالعه گسترده ۸ هفته‌ای چند مرکز، دوسویه کور و کنترل شده با دارونما که ۵۲۹ بیمار در سه گروه دوزهای ۲۵۰، ۳۰۰ و ۴۵۰ میلی‌گرم در روز دریافت داشتند، بالاترین دوز پرگابالین موجب بهبودی قابل توجه آماری از نظر پارامترهای درد، خستگی، خواب و کیفیت زندگی در مقایسه با دارونما گردید.

در دو مطالعه ۱۴ هفته‌ای و ۶ هفته‌ای که بیماران با تشخیص فیبرومیالژی طبق شاخص‌های ACR ثبت‌نام شدند، کاهش حداقل ۵۰ درصد درد گزارش شد.

نتایج مجموع مطالعات حاکی از آن است که دوزهای ۳۰۰-۴۵۰ میلی‌گرم در روز دوز مطلوب برای کاهش درد و بهبود وضعیت کارکرد بیماران

