

ภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทและการรักษาด้วยยาชนิดใหม่ มิโรกาบาลิน

Neuropathic Pain and New Drug Treatment with Mirogabalin

สุวิมล ยี่ภู, ภ.บ., ภ.ม., ประ.ด.

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ผู้พิมพ์หลัก email: suwimony@g.swu.ac.th

จุฑามณี สุทธิสีสังข์, ภ.บ., วท.ม., ประ.ด.

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

email: chuthamane.sut@mahidol.ac.th

Suwimon Yeephu, B.Pharm., M.Sc.(Pharm), Ph.D.

Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University

Corresponding author email: suwimony@g.swu.ac.th

Chuthamane Suthisisang, B.S.(Pharm), M.Sc., Ph.D.

Faculty of Pharmacy, Mahidol University

email: chuthamane.sut@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

ภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทพบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ ส่วนใหญ่มักเป็นความปวดแบบเรื้อรังและรบกวนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย การรักษามุ่งเน้นที่การจัดการสาเหตุของความปวดร่วมกับการรักษาเฉพาะเพื่อบรรเทาอาการปวดที่เกิดขึ้น ความปวดชนิดนี้มักไม่สามารถบรรเทาได้ด้วยยาแก้ปวดทั่วไป เช่น ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ โดยยาหลักที่ใช้ในการรักษา ได้แก่ ยาแก้ปวดและยารักษาโรคซึมเศร้า ถึงแม้ปัจจุบันความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทจะชัดเจนขึ้น แต่พบว่าความสำเร็จของการรักษาในภาพรวมยังคงไม่เป็นที่น่าพอใจ วิธีการรักษาและยาใหม่ ๆ ที่ให้ประสิทธิผลในการลดความปวดที่ดีขึ้นรวมถึงมีอากาไม่พึงประสงค์น้อยลงยังเป็นที่ต้องการเพื่อเพิ่มทางเลือกสำหรับการรักษา ยา มิโรกาบาลินเป็นยาชนิดใหม่ในกลุ่มกาบาเพนตินอยด์ที่มีความสามารถในการลดความปวดมากขึ้นและออกฤทธิ์ลดความปวดได้ยาวนานขึ้น รวมทั้งมีอากาไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ง่วงซึม เวียนศีรษะ และเดินเซ ลดน้อยลงเมื่อเทียบกับยาชนิดดั้งเดิม (กาบาเพนตินและพรีกาบาลิน) ดังนั้นยา มิโรกาบาลินจึงน่าจะเป็นทางเลือกที่ดีอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษาภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท

Abstract

Neuropathic pain is one of the most common chronic pain conditions found in clinical practice with a major impact on quality of life. The management primarily focuses on treatment of underlying conditions as well as alleviating pain symptoms. Unfortunately, traditional analgesics like non-steroidal anti-inflammatory drugs are ineffective in the management of this pain condition. The first line drugs for neuropathic pain are antiepileptics and antidepressants. Although the understanding of neuropathic pain pathology has become clearer, the desired treatment outcomes have not yet been achieved. New therapeutic strategies and novel drugs with higher efficacy and better safety profile are continuously being developed to expand the treatment options. Mirogabalin, a novel gabapentinoid, shows greater potency and more sustained analgesia with fewer central nervous system adverse effects such as somnolence, dizziness and ataxia compared to those of conventional gabapentinoids (gabapentin and pregabalin). Therefore, mirogabalin might be an alternative treatment option for neuropathic pain patients.

รับบทความ: 13 กุมภาพันธ์ 2566

แก้ไข: 19 กรกฎาคม 2566

ตอบรับ: 22 กรกฎาคม 2566

คำสำคัญ: ภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท; ยาแก้-
ปวด; ยาใหม่; มีโรกาบาลิน

การอ้างอิงบทความ:

สุวิมล ยี่ภู่, จุฑามณี สุทธิสีสังข์. ภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพ
ประสาทและการรักษาด้วยยาชนิดใหม่มีโรกาบาลิน. วารสารเภ-
สัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(2):206-17.

Keyword: neuropathic pain; analgesics; new
drug; mirogabalin

Citation:

Yeephu S, Suthisisang C. Neuropathic pain and new
drug treatment with mirogabalin. Thai J Hosp Pharm.
2023;33(2):206-17.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายอาการและพยาธิกำเนิดของความปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทได้
2. อธิบายแนวทางการรักษาและยาที่ใช้ในการรักษาความปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทได้
3. อธิบายข้อมูลที่สำคัญของ mirogabalin ซึ่งเป็นยาใหม่ที่ใช้รักษาความปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทได้

บทนำ

ภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท (neuro-
pathic pain) หมายถึง ความปวดที่เป็นผลจากการมี
พยาธิสภาพหรือโรคที่ส่งผลกระทบต่อระบบประสาท
รับความรู้สึก (somatosensory nervous system)¹
ความปวดชนิดนี้พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติซึ่งส่วนใหญ่
มักปวดแบบเรื้อรังและรบกวนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย
สาเหตุการเกิดมีได้หลากหลายทั้งจากความผิดปกติของ
ระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral neuropathic
pain) หรือระบบประสาทส่วนกลาง (central neuro-
pathic pain) ขึ้นกับบริเวณที่เกิดรอยโรคหรือการบาด-
เจ็บ ตัวอย่างภาวะที่เป็นสาเหตุของ peripheral neu-
ropathic pain ที่พบบ่อย ได้แก่ postherpetic neu-
ralgia (PHN), diabetic peripheral neuropathic
pain (DPNP), chemotherapy-induced peripheral
neuropathy, HIV-related neuropathy, trigeminal
neuralgia, post-surgery neuropathy, post-trau-
matic neuropathy และ radiculopathies ส่วนภาวะ
ที่เป็นสาเหตุของการเกิด central neuropathic pain
ที่พบบ่อย ได้แก่ post-stroke pain และ spinal cord
injury^{2,3}

อาการและอาการแสดง พบได้ใน 2 ลักษณะ คือ

1. อาการทางลบ เกิดจากการที่ระบบประสาท

บริเวณที่บาดเจ็บสูญเสียการทำหน้าที่ โดยผู้ป่วยจะมีการ
รับสัมผัสลดลง และเกิดอาการชา เมื่อตรวจร่างกายอาจ
พบว่าร่างกายมีการรับความรู้สึกที่ลดลง เช่น hypoes-
thesia (ลด sensation ต่อตัวกระตุ้นที่ปกติไม่ทำให้ปวด)
หรือ hypoalgesia (ลด sensation ต่อตัวกระตุ้นที่ปกติ
ทำให้ปวด)^{4,5}

2. อาการทางบวก เกิดจากการปรับตัวที่ผิดปกติ
(maladaptive plasticity) ในการส่งสัญญาณความปวด
ภายหลังการเกิดรอยโรคหรือการบาดเจ็บของระบบ
ประสาท ผู้ป่วยจะมีความปวดเกิดขึ้นมาเอง และมีการ
ขยายสัญญาณของการรับความรู้สึก ส่งผลให้เกิดอาการ
ต่าง ๆ เช่น อาการปวดเสียวแปลบเหมือนไฟช็อต (lanci-
nating) แสบร้อน รู้สึกยิบ ๆ ซ้ำ ๆ (tingling) ปวดคล้าย
ถูกเข็มตำ ความรู้สึกสัมผัสที่ผิดปกติ (paresthesia) หรือ
dysesthesia (paresthesia ที่มีอาการมากจนผู้ป่วย
ไม่พึงพอใจ) นอกจากนี้จะเกิดความปวดเมื่อมีการตรวจ
ร่างกาย (evoked sensations) โดยอาจพบภาวะ allo-
dynia (เกิดความปวดขึ้นจากตัวกระตุ้นซึ่งปกติไม่ทำให้
ปวด) หรือ hyperalgesia (มีความรู้สึกปวดได้มากกว่า
ปกติต่อตัวกระตุ้นซึ่งปกติก็ทำให้เกิดความปวด)^{5,6}

พยาธิกำเนิด พบว่าการเกิด neuropathic pain
เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงในระดับโมเลกุลของระบบ
ประสาทมากมายหลายกลไก โดยกลไกที่สำคัญ ได้แก่⁷⁻⁹

1. การเพิ่ม expression ของ $\alpha_2\delta$ subunits ของ N-type calcium channels บริเวณ dorsal root ganglia (DRG) และ presynaptic terminals โดย N-type calcium channels นี้เป็นเป้าหมายของการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม gabapentinoids ซึ่งเป็นยาหลักในการรักษา neuropathic pain

2. การเกิด upregulation ของ voltage-gated sodium channels (Na_v) โดยเฉพาะ $\text{Na}_v1.7$, $\text{Na}_v1.8$, $\text{Na}_v1.9$ บริเวณเส้นประสาทที่เกิดการบาดเจ็บ ดังนั้นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง sodium channels เช่น carbamazepine จึงช่วยลดการส่งสัญญาณความปวดในผู้ป่วย neuropathic pain ได้

3. การลดลงของ descending inhibition ซึ่งส่งผลให้เพิ่มการเกิด pain transmission โดยยาที่นำมาใช้รักษา คือ ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ serotonin และ norepinephrine ทำให้เพิ่มการทำงานของ descending inhibitory pain pathway เช่น ยารักษาโรคซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic antidepressants (TCAs) และ serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)

4. การเกิด phosphorylation ของ transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV-1) โดย protein kinase C ดังนั้นการใช้ยา capsaicin ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้น TRPV-1 receptor ที่อยู่บน nociceptive fibers จนในที่สุดทำให้เกิดการ desensitize ของ TRPV-1-containing sensory axons จึงช่วยลดการส่งสัญญาณความปวดได้

นอกจากนี้ยังมีกลไกอื่น ๆ ที่อาจเกี่ยวข้อง ได้แก่ การกระตุ้น spinal N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors และการเพิ่ม expression ของ cannabinoid receptors ใน peripheral และ central nervous system และใน glial cells เป็นต้น

แนวทางการรักษาภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท

การรักษา neuropathic pain ควรคำนึงถึงการจัดการสาเหตุที่ทำให้เกิดความปวด ร่วมกับการรักษา

เฉพาะเพื่อบรรเทาอาการปวดที่เกิดขึ้น การกำหนดเป้าหมายในการรักษาร่วมกับผู้ป่วยเป็นขั้นตอนที่สำคัญในการดูแลผู้ป่วย โดยเป้าหมายในการรักษาควรอยู่บนพื้นฐานที่เป็นไปได้และสามารถปฏิบัติได้จริง คือลดความปวดลงอย่างน้อยร้อยละ 30–50 หรือลดความปวดให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้ ร่วมกับการทำให้ผู้ป่วยมีการทำงานของร่างกาย (physical function) และคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น รวมทั้งเกิดผลไม่พึงประสงค์จากการรักษาน้อยที่สุด^{6,10,11}

โดยทั่วไปผู้ป่วยที่มีภาวะ neuropathic pain จะไม่ตอบสนองต่อ traditional analgesics เช่น non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs³ เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาไม่สัมพันธ์กับพยาธิสภาพของความปวดที่เกิดขึ้น สำหรับยากลุ่ม opioids นั้นไม่แนะนำให้เลือกใช้เป็นยาทางเลือกหลัก เนื่องจากความปวดชนิดนี้มักจะตอบสนองต่อยา opioids ได้ไม่ดีนัก ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ functional down regulation และ/หรือ desensitization ของ μ opioid receptors ใน dorsal horn ของ spinal cord ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย neuropathic pain¹² จึงมีการแนะนำให้เลือกใช้ยา opioids เฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาที่เป็นยาทางเลือกหลัก และ/หรือ ยาทางเลือกรอง นอกจากนี้การใช้ยากลุ่ม opioids ยังมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มาก และยังคงต้องเฝ้าระวังการเกิด tolerance และการนำยาไปใช้ในทางที่ผิดด้วย¹³

จากกลไกสำคัญของการเกิด neuropathic pain ยาหลักที่ใช้ในภาวะนี้จึงได้แก่ ยาแก้ชัก และยารักษาโรคซึมเศร้า นอกจากนี้ยังมียาอื่น ๆ ที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าอาจสามารถนำมาใช้ได้ โดยรายละเอียดของยาสำหรับ neuropathic pain ที่ใช้บ่อยในประเทศไทย แสดงใน

ตารางที่ 1

Mirogabalin

ยากันชักกลุ่ม gabapentinoids ชนิดดั้งเดิม (gabapentin และ pregabalin) เป็นยาหลักที่สำคัญในการรักษา neuropathic pain ออกฤทธิ์โดยการจับกับ $\alpha_2\delta$ subunit ของ voltage-gated calcium channels

ตารางที่ 1 สรุปข้อมูลของยาที่ใช้สำหรับรักษาภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทที่ใช้อยู่ในประเทศไทย^{3,6}

รายการยา ^a	กลไกการออกฤทธิ์	ภาวะที่ใช้รักษา ^b	ขนาดยา ^c	อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ	ข้อมูลเพิ่มเติม หรือข้อควรระวัง
Antiepileptic drugs					
Gabapentin	ยับยั้ง calcium channels	- DPNP - PHN	300-2,400 มก./วัน	ง่วงซึม วิงเวียน peripheral edema	- ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกทางไตในรูปเดิม จึงต้องลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง - ระวังการใช้ในผู้สูงอายุ ผู้ที่เสี่ยงต่อการพลัดตกหกล้ม
Pregabalin		- Phantom limb pain - Central pain	75-600 มก./วัน	น้ำหนักตัวเพิ่ม	
Carbamazepine*	ยับยั้ง sodium channels	- TGN - Phantom limb pain	200-1,200 มก./วัน	คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ เห็นภาพซ้อน (oxcarbazepine มีผลไม่พึงประสงค์น้อยกว่า carbamazepine)	
Oxcarbazepine*		- Central pain	300-1,800 มก./วัน		- รับยาขับปัสสาวะ - ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยโรคตับ โรคไขกระดูก - ก่อนเริ่มยานำให้ตรวจคัดกรองทางพันธุกรรม HLA-B*1502 อัลลีล เพื่อป้องกันการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง
Tricyclic antidepressants (TCAs)					
Amitriptyline	เพิ่มการทำงานของ descending inhibitory pain pathway	- DPNP - PHN	10-75 มก./วัน	ง่วงซึม หัวใจเต้นเร็ว น้ำหนักตัวเพิ่ม อ่อนล้า	หลีกเลี่ยงหรือระงับการใช้ในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยสมองเสื่อม ผู้ป่วยโรคหัวใจ โรคตับ และผู้ป่วยที่ต้องระวังอาการไม่พึงประสงค์ด้าน anticholinergic (nortriptyline มีผลไม่พึงประสงค์น้อยกว่า amitriptyline)
Nortriptyline		- Phantom limb pain - Central pain		ผลไม่พึงประสงค์ด้าน anticholinergic (nortriptyline มีผลไม่พึงประสงค์น้อยกว่า amitriptyline)	
Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)					
Duloxetine	เพิ่มการทำงานของ descending inhibitory pain pathway	- DPNP - PHN	30-60 มก./วัน	คลื่นไส้ วิงเวียน ใจสั่น ความดันโลหิตเพิ่ม	- ระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจ โรคตับ โรคไต - ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้
Venlafaxine			75-150 มก./วัน	ท้องผูก อาหารไม่ย่อย ท้องเสีย ปากแห้ง เบื่ออาหาร	

ตารางที่ 1 สรุปข้อมูลของยาที่ใช้สำหรับรักษาภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทที่ใช้บ่อยในประเทศไทย^{3,6} (ต่อ)

รายการยา ^a	กลไกการออกฤทธิ์	ภาวะที่ใช้รักษา ^b	ขนาดยา ^c	อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ	ข้อมูลเพิ่มเติม หรือข้อควรระวัง
Weak opioids					
Tramadol	กระตุ้น μ opioid receptors; เพิ่มการทำงานของ descending inhibitory pain pathway	- DPNP - PHN - Spinal cord injury - กรณีปวดรุนแรงและต้องได้รับการระงับปวดอย่างรวดเร็ว อาจใช้ยานี้ร่วมกับยาทางเลือกหลักในระหว่างปรับขนาดยา	50-400 มก./วัน	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก วิงเวียน ง่วงซึม ปวดศีรษะ ทำให้ชักได้ง่ายขึ้น	- หลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยโรคลมชัก ผู้ที่มีประวัติใช้สารเสพติด - การใช้ร่วมกับยาที่มีผลเพิ่ม serotonin เช่น TCAs, SNRIs อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด serotonin syndrome
Topical agents					
Capsaicin lotion 0.075%	กระตุ้น TRPV-1 receptor บน nociceptive fibers	- Localized pain - DPNP - PHN	ทาบริเวณที่ปวด วันละ 3-4 ครั้ง	แสบร้อน เกิดผื่นแดง หรืออาจคันบริเวณที่ทา	- ใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ localized neuropathic pain - ให้ทาผิวแห้งปกตินี้ที่ไม่มีรอยแผล (intact skin)

^a สมาคมการศึกษาเรื่องความปวดแห่งประเทศไทย แนะนำยาทางเลือกหลัก ได้แก่ gabapentin, pregabalin, amitriptyline, nortriptyline, duloxetine และยาทางเลือกรอง ได้แก่ carbamazepine, oxcarbazepine, venlafaxine, tramadol

^b ยกตัวอย่างการใช้ยาในโรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุของ neuropathic pain บางชนิดที่อาจพบบ่อย โดยอ้างอิงตามคำแนะนำเวชปฏิบัติของสมาคมการศึกษาเรื่องความปวดแห่งประเทศไทย

^c อ้างอิงตามขนาดยาที่แนะนำโดยสมาคมการศึกษาเรื่องความปวดแห่งประเทศไทย

* carbamazepine และ oxcarbazepine จัดเป็นยาทางเลือกหลักในผู้ป่วย trigeminal neuralgia

คำย่อ: DPNP = diabetic peripheral neuropathic pain

PHN = postherpetic neuralgia

TGN = trigeminal neuralgia

TRPV-1 = transient receptor potential vanilloid-1

(VGCCs) ซึ่งเมื่อจับแล้วโมเลกุลของยาจะปิดกั้นการไหลเข้าเซลล์ของ calcium ส่งผลให้ excitatory neurotransmitters เช่น glutamate, substance P และ calcitonin gene-related peptide (CGRP) ถูกหลั่งออกจากปลายประสาทลดลงจึงช่วยลดการส่งสัญญาณความปวด¹⁴ ข้อจำกัดของการใช้ยา คือ ผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ง่วงซึม เวียนศีรษะ และปวด

ศีรษะ จึงได้มีการพัฒนายาใหม่เพื่อให้มีผลไม่พึงประสงค์น้อยลงและน่าจะให้ประสิทธิภาพในการลดปวดได้ดีขึ้น ได้แก่ mirogabalin^{15,16} โดยกลไกการออกฤทธิ์ดังแสดงในรูปที่ 1

ผลของ mirogabalin ต่อ $\alpha_2\delta$ subunit ของ VGCCs เปรียบเทียบกับ pregabalin

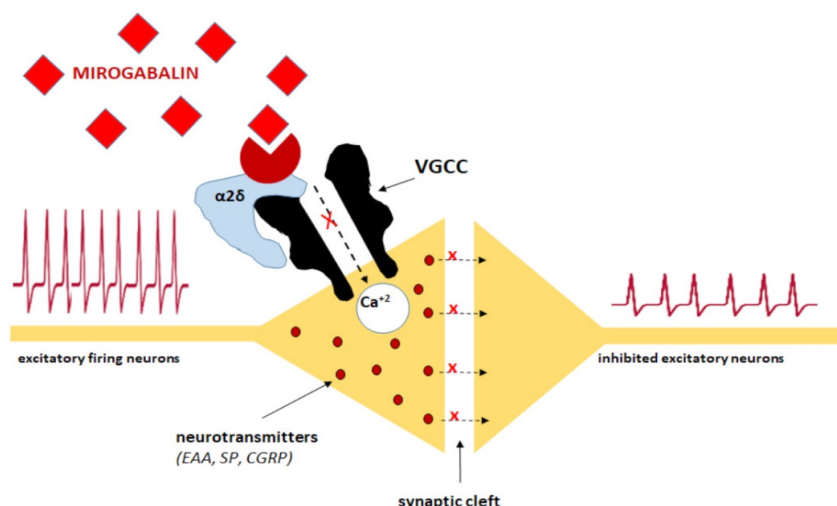
ความชอบจับ (binding affinity) ของยา

ต่อโมเลกุลเป้าหมายวัดโดยค่า equilibrium dissociation constant (K_d) โดยค่ายิ่งต่ำแสดงถึงความชอบจับที่ยิ่งสูง จากการศึกษาเปรียบเทียบความชอบจับของ mirogabalin และ pregabalin ต่อ human $\alpha_2\delta$ -1 subunit (เกี่ยวข้องกับความปวดและความวิตกกังวล) และ $\alpha_2\delta$ -2 subunit (เกี่ยวข้องกับผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ง่วงซึม เวียนศีรษะ เดินเซ)¹⁷ (ตารางที่ 2) พบว่ายาทั้งสองชนิดมีความชอบจับกับ $\alpha_2\delta$ -1 มากกว่า $\alpha_2\delta$ -2 subunit (จากการที่ค่า K_d ต่อ $\alpha_2\delta$ -1 subunit ต่ำกว่าค่า K_d ต่อ $\alpha_2\delta$ -2 subunit) โดย mirogabalin มีความแรงในการจับกับ subunit ทั้งสองมากกว่า pregabalin และเมื่อเปรียบเทียบค่าครึ่งชีวิตของการหลุดจากเป้าหมายพบว่า mirogabalin มีความสามารถในการจับกับ $\alpha_2\delta$ -1 ได้นานกว่าเมื่อเทียบกับ $\alpha_2\delta$ -2 subunit (11.1 ชั่วโมง vs 2.4 ชั่วโมง) ในขณะที่ pregabalin จับกับทั้งสอง subunit ได้นานเท่ากัน (1.4 ชั่วโมง) ดังนั้นการที่ mirogabalin จับกับเป้าหมายที่ช่วยลดความปวด คือ $\alpha_2\delta$ -1 subunit ได้นาน

จึงทำให้นี้สามารถใช้เพียงวันละ 1-2 ครั้ง จากผลต่อ $\alpha_2\delta$ subunit ที่กล่าวมาแสดงให้เห็นว่า mirogabalin น่าจะให้ฤทธิ์ลดปวดใน neuropathic pain ได้ดีกว่า และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลางน้อยกว่าเมื่อเทียบกับ pregabalin เนื่องจากมีความชอบจับกับ $\alpha_2\delta$ -1 subunit สูงและจับได้ยาวนานในขณะที่มีความชอบจับกับ $\alpha_2\delta$ -2 ต่ำกว่า $\alpha_2\delta$ -1 และหลุดออกจาก $\alpha_2\delta$ -2 subunit ได้เร็ว¹⁶

เภสัชจลนศาสตร์ของ mirogabalin^{15,16,18}

Mirogabalin ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วจากทางเดินอาหาร มีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์มากกว่าร้อยละ 85 อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา เวลาที่ให้ระดับยาสูงสุดในพลาสมา (time to maximum plasma concentration; T_{max}) เท่ากับ 1 ชั่วโมง ทั้งค่าระดับยาสูงสุดในพลาสมา (maximum plasma concentration; C_{max}) และพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลาถึงเวลาอนันต์ (area under the plasma concentration time curve up to infinity; AUC_{inf}) เพิ่มขึ้น



EAA = excitatory amino acid

SP = substance P

CGRP = calcitonin gene-related peptide

VGCC = voltage-gated calcium channel

(ขอบคุณรูปจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 14)

รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของ mirogabalin

เป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ให้ (dose-dependent manner)

Mirogabalin จับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณร้อยละ 25 ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาประมาณ 2.96-3.37 ชั่วโมง ถูกเปลี่ยนสภาพโดยเอนไซม์ UDP-glucuronosyltransferase ประมาณร้อยละ 13-21 โดยส่วนใหญ่ คือ ประมาณร้อยละ 76 ถูกขับออกทางไตในรูปเดิม ดังนั้นจึงต้องมีการปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไต ดังรายละเอียดใน **ตารางที่ 3**

ข้อมูลเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์และขนาดยาระงับปวดสมมูล (equianalgesic dose) ของ mirogabalin กับ gabapentinoids ชนิดดั้งเดิม แสดงดัง **ตารางที่ 4**

อาการไม่พึงประสงค์ของ mirogabalin^{14,21}

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ง่วงซึม เวียนศีรษะ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น peripheral edema และปวด

ศีรษะ โดยส่วนใหญ่มีความรุนแรงอยู่ในระดับอ่อนถึงปานกลาง และดีขึ้นโดยไม่ต้องให้การรักษา

การใช้ mirogabalin ในขนาดสูงสุด คือ 30 มก./วัน ไม่ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี โดยอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยเฉพาะต่อระบบประสาทส่วนกลางต่ำกว่ายา gabapentin และ pregabalin อย่างชัดเจน

มีการศึกษาที่พบว่า mirogabalin มีความเป็นไปได้ที่จะถูกนำไปใช้ในทางที่ผิดต่ำกว่า diazepam หรือ pregabalin โดยผู้ป่วยที่มีประวัติการนำยาหรือสารเสพติดมาใช้เพื่อความบันเทิงหรือความหย่อนใจ (recreational purposes) สามารถทนต่อยานี้ได้ดี¹⁴ อย่างไรก็ตาม จากการที่ปัจจุบันมีรายงานการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับการนำ gabapentin และ pregabalin มาใช้ในทางที่ผิดร่วมกับยาในกลุ่ม opioids หรือสารเสพติดอื่นเพิ่มมาก

ตารางที่ 2 พารามิเตอร์แสดงความชอบจับและการหลุดออก (binding-dissociation kinetic parameters) ของ ³H-mirogabalin และ ³H-pregabalin ต่อ human $\alpha_2\delta$ subunit¹⁷

พารามิเตอร์	Mirogabalin	Pregabalin
Binding affinity		
K_d ต่อ $\alpha_2\delta$ -1 subunit	13.5 นาโนโมล/ลิตร	62.5 นาโนโมล/ลิตร
K_d ต่อ $\alpha_2\delta$ -2 subunit	22.7 นาโนโมล/ลิตร	125 นาโนโมล/ลิตร
Dissociation rate		
K_{off} ต่อ $\alpha_2\delta$ -1 subunit	0.0672 ต่อชั่วโมง	0.5051 ต่อชั่วโมง
K_{off} ต่อ $\alpha_2\delta$ -2 subunit	0.2837 ต่อชั่วโมง	0.5103 ต่อชั่วโมง
Dissociation half life		
$t_{1/2}$ ต่อ $\alpha_2\delta$ -1 subunit	11.1 ชั่วโมง	1.4 ชั่วโมง
$t_{1/2}$ ต่อ $\alpha_2\delta$ -2 subunit	2.4 ชั่วโมง	1.4 ชั่วโมง

K_d = equilibrium dissociation constant ค่ายิ่งต่ำแสดงถึงความชอบที่ยิ่งสูงของ ligand ในการจับกับโมเลกุลเป้าหมาย

K_{off} = dissociation rate constant คือ อัตราที่ ligand หลุดจากโมเลกุลเป้าหมาย ค่ายิ่งต่ำแสดงว่ายิ่งจับกับเป้าหมายได้นาน

Dissociation half life = ค่าครึ่งชีวิตของการหลุดออกจากโมเลกุลเป้าหมาย ค่ายิ่งสูงแสดงว่ายิ่งจับกับเป้าหมายได้นาน

$t_{1/2}$ = dissociation half-life

ตารางที่ 3 การปรับขนาด mirogabalin ตามสภาวะการทำงานของไต^{15,16}

ขนาดยา*	ความผิดปกติของไต		
	ระดับน้อย (90 > CrCL ≥ 60 mL/min)	ระดับปานกลาง (60 > CrCL ≥ 30 mL/min)	ระดับรุนแรง และ ESRD (CrCL < 30 mL/min)
ขนาดยาเริ่มต้น	5 มก. วันละ 2 ครั้ง	2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง	2.5 มก. วันละครั้ง
ขนาดยาต่อวัน	10-30 มก.	5-15 มก.	2.5-7.5 มก.
ขนาดยาที่ให้ผลในการรักษา			
- ขนาดยาต่ำสุด	10 มก. วันละ 2 ครั้ง	5 มก. วันละ 2 ครั้ง	5 มก. วันละครั้ง
- ขนาดยาแนะนำ	15 มก. วันละ 2 ครั้ง	7.5 มก. วันละ 2 ครั้ง	7.5 มก. วันละครั้ง

* ขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานปกติ แนะนำให้เริ่มต้นด้วยขนาด 5 มก. วันละ 2 ครั้ง และค่อย ๆ ปรับขนาดยาเพิ่มครั้งละ 5 มก. โดยมีระยะห่างของการปรับขนาดยาแต่ละครั้งอย่างน้อย 1 สัปดาห์ และปรับขนาดไปจนถึง 15 มก. วันละ 2 ครั้ง ที่สัปดาห์ที่ 3

CrCL = creatinine clearance

ESRD = end-stage renal disease

mL = milliliter

มก. = มิลลิกรัม

ตารางที่ 4 เภสัชจลนศาสตร์และขนาดยาระงับปวดสมมูลของยาในกลุ่ม gabapentinoids¹⁵⁻²⁰

	Gabapentin ^{16,19,20}	Pregabalin ^{16,19,20}	Mirogabalin ¹⁵⁻¹⁸
ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์	ร้อยละ 27-60	มากกว่าร้อยละ 90	มากกว่าร้อยละ 85
เวลาให้ระดับยาสูงสุดในพลาสมา	2-3 ชั่วโมง	1 ชั่วโมง	1 ชั่วโมง
ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา	5-7 ชั่วโมง	5.5-6.7 ชั่วโมง	2.96-3.37 ชั่วโมง*
การจับกับโปรตีนในพลาสมา	น้อยกว่าร้อยละ 3	ไม่จับกับโปรตีนในพลาสมา	น้อยกว่าร้อยละ 25
การกำจัดยาทางไต	กำจัดในรูปเดิม ร้อยละ 100	กำจัดในรูปเดิม ร้อยละ 92-99	กำจัดในรูปเดิม ร้อยละ 76
เภสัชจลนศาสตร์แบบ linear (linear pharmacokinetics)	ไม่ใช่ (เป็น zero order PK)	ใช่ (เป็น first order PK)	ใช่ (เป็น first order PK)
ความถี่ในการให้ยา	วันละ 3-4 ครั้ง	วันละ 2-3 ครั้ง	วันละ 1-2 ครั้ง
ขนาดยาระงับปวดสมมูล ¹⁶ (equianalgesic dose)	มากกว่า 1,200 มก.	600 มก.	30 มก.

* แม้ยาจะมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาสั้น แต่มีค่าครึ่งชีวิตต่อ $\alpha_2\delta$ -1 subunit ยาว จึงออกฤทธิ์ลดปวดได้นานและสามารถให้วันละ 1-2 ครั้งได้

มก. = มิลลิกรัม PK = pharmacokinetics

ขึ้น ดังนั้น จึงควรมีการติดตามการใช้ยาในกลุ่ม gaba-pentinoids เป็นระยะ เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย

อันตรกิริยาระหว่าง mirogabalin กับยาชนิดอื่น ๆ¹⁴⁻¹⁶

การใช้ mirogabalin ร่วมกับยาหรือสารอื่นที่มีผลกดระบบประสาทส่วนกลาง เช่น lorazepam, zolpidem, tramadol และ ethanol อาจเกิดการเสริมฤทธิ์กันและทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลางเพิ่มมากขึ้น เช่น ง่วงซึม เวียนศีรษะ และปวดศีรษะ

จากการที่ mirogabalin ไม่ได้ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP450) และไม่มีฤทธิ์เป็นตัวเหนี่ยวนำหรือตัวยับยั้ง CYP450 ดังนั้นยานี้จึงไม่มีปัญหาการเกิดอันตรกิริยากับยาอื่น ๆ ในกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับ CYP450

การศึกษาทางคลินิกของ mirogabalin

Mirogabalin มีข้อบ่งใช้หลักสำหรับรักษาภาวะ peripheral neuropathic pain โดยมีการศึกษาทางคลินิกที่น่าสนใจ ดังนี้

1. Postherpetic neuralgia (PHN)

การศึกษา phase 3 แบบสุ่มและปกปิดสองทาง เปรียบเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วย PHN ชาวเอเชีย²² พบว่าการเปลี่ยนแปลงของคะแนนความปวดรายวันเฉลี่ย (average daily pain score; ADPS) ที่สัปดาห์ 14 จาก baseline ของ mirogabalin ทั้ง 3 ขนาด (15 มก./วัน 20 มก./วัน และ 30 มก./วัน) มีความแตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และกลุ่ม mirogabalin มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี ADPS ลดลงจาก baseline $\geq$ ร้อยละ 30 มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี ADPS ลดลงจาก baseline $\geq$ ร้อยละ 50 ในกลุ่ม mirogabalin 30 มก./วัน มากกว่ากลุ่มยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่า mirogabalin ทุกขนาดช่วยเพิ่มคุณภาพการนอนหลับและคะแนนคุณภาพชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ได้แก่ ง่วงซึม เยื่อจมูกและคอ

อักเสบ เวียนศีรษะ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และ บวม

2. Diabetic peripheral neuropathic pain (DPNP)

การศึกษา phase 3 แบบสุ่มและปกปิดสองทาง เปรียบเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วย DPNP ชาวเอเชีย²³ พบว่าการเปลี่ยนแปลงของ ADPS ที่สัปดาห์ 14 จาก baseline ของกลุ่มที่ได้รับ mirogabalin 30 มก./วัน มีความแตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี ADPS ลดลงจาก baseline $\geq$ ร้อยละ 50 ในกลุ่ม mirogabalin 30 มก./วัน มากกว่ากลุ่มยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่า mirogabalin 30 มก./วัน ช่วยเพิ่มคุณภาพการนอนหลับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง โดยส่วนใหญ่พบภาวะเยื่อจมูกและคออักเสบ ง่วงซึม เวียนศีรษะ peripheral edema และ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น

3. Switching จาก pregabalin เป็น mirogabalin

การศึกษาแบบไปข้างหน้าแบบมีการเปิดเผยชื่อยา และไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ MIROP study²⁴ เพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของการเปลี่ยนยาจาก pregabalin ไปเป็น mirogabalin ในผู้ป่วย peripheral neuropathic pain ที่ได้รับการรักษาด้วย pregabalin มาเป็นเวลาอย่างน้อย 28 วันและมีความปวดระดับปานกลางขึ้นไป โดยหลังจากค่อย ๆ ลดขนาดยา pregabalin ลงจนหยุดยาได้ จึงเริ่มให้ mirogabalin (day 1) แบบปรับขนาดเป็นลำดับขั้นตามการทำงานของไต ผลการศึกษาพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในระดับความรุนแรงน้อย ได้แก่ ง่วงซึม เวียนศีรษะ และ peripheral edema และสามารถปรับขนาดยาได้จนถึงขนาดที่ให้ผลในการรักษา โดยเมื่อสิ้นสุดการศึกษา (day 29) พบว่าคะแนน visual analog scale เฉลี่ย ลดลงจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

รูปแบบ mirogabalin และข้อบ่งใช้ที่ได้รับการรับรอง

Mirogabalin ในรูปเกลือ besylate เป็นยาชนิด

เม็ดสำหรับรับประทานที่มีจำหน่ายในความแรง 2.5, 5, 10 และ 15 มก.

ยาได้รับการรับรองให้ใช้ครั้งแรกในประเทศญี่ปุ่นสำหรับ peripheral neuropathic pain ในปี ค.ศ. 2019 และได้รับการรับรองให้ใช้ในประเทศเกาหลีสำหรับ peripheral neuropathic pain และในไต้หวันสำหรับภาวะ PHN และ DPNP ในปี ค.ศ. 2020¹⁵

ต่อมาในปี ค.ศ. 2022 mirogabalin ได้รับการรับรองเพิ่มเติมสำหรับรักษาภาวะ central neuropathic pain ในประเทศญี่ปุ่น²⁵ โดยอ้างอิงข้อมูลจากผลการศึกษา phase 3 แบบสุ่มและปกปิดสองทางเปรียบเทียบยาหลอกเป็นเวลา 14 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่มีภาวะ central neuropathic pain จากการบาดเจ็บของไขสันหลัง²⁶ ที่แสดงประสิทธิผลของ mirogabalin ในการลดความปวดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและทางคลินิก และพบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดีโดยไม่มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

สำหรับในประเทศไทย mirogabalin ทั้ง 4 ความแรง ได้รับการรับรองในปี ค.ศ. 2022 สำหรับใช้ในการรักษาภาวะ peripheral neuropathic pain²⁷

บทสรุป

Neuropathic pain เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยใน

เวชปฏิบัติ ส่วนใหญ่มีอาการแบบเรื้อรัง ก่อให้เกิดความทุกข์ทรมานและกระทบต่อการดำเนินชีวิตของผู้ป่วย ยากลุ่มหลักที่มักถูกแนะนำให้เลือกใช้เป็นลำดับแรกในการรักษา ได้แก่ ยากันชักกลุ่ม gabapentinoids และยารักษาโรคซึมเศร้ากลุ่ม TCAs และ SNRIs ข้อจำกัดสำคัญของการรักษา neuropathic pain ในปัจจุบันคือ ประสิทธิภาพของยาที่ยังอาจต่ำกว่าที่คาดหวังร่วมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ค่อนข้างมากทำให้การปรับขนาดยาขึ้นจนถึงขนาดเป้าหมายเป็นไปได้ยาก mirogabalin เป็นยาชนิดใหม่ในกลุ่ม gabapentinoids ที่มีความแรงในการลดความปวดมากขึ้นและออกฤทธิ์ลดความปวดได้ยาวนานขึ้น โดยมีอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ง่วงซึม เวียนศีรษะ ลดน้อยลงเมื่อเปรียบเทียบกับ gabapentin และ pregabalin ยานี้สามารถปรับขนาดยาเป็นลำดับขึ้นจนถึงขนาดเป้าหมายหรือขนาดสูงสุดโดยไม่ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง การศึกษาทางคลินิกพบว่า mirogabalin มีประสิทธิภาพสูงเมื่อใช้ในการรักษาภาวะ peripheral neuropathic pain โดยเฉพาะ PHN และ DPNP รวมทั้ง central neuropathic pain และผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี ดังนั้นยานี้จึงน่าจะเป็นทางเลือกที่ดีอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษา neuropathic pain

เอกสารอ้างอิง

1. IASP. Terminology [Internet]. Washington, D.C.: International Association for the Study of Pain; 2011 [cited 2022 Aug 1]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/#Neuropathicpain>.
2. Kalso E, Aldington DJ, Moore RA. Drugs for neuropathic pain. BMJ. 2013;347:f7339. doi: 10.1136/bmj.f7339.
3. Brooks KG, Kessler TL. Treatments for neuropathic pain. Pharm J [Internet]. 2017 [updated

2021 Feb 12, cited 2022 Aug 7];9(12):doi:10.1211/PJ.2017.20203641. Available from: <https://pharmaceutical-journal.com/article/research/treatments-for-neuropathic-pain>

4. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain – a clinical perspective. Nat Clin Pract Neurol. 2006; 2(2):95-106. doi: 10.1038/ncpneuro0113.
5. Baron R. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. Dtsch Arztebl. 2006;103:A2720-30.
6. สมาคมการศึกษาเรื่องความปวดแห่งประเทศไทย. คำแนะนำ

- เวชปฏิบัติในภาวะปวดเหตุยาพิษภาพประสาท พ.ศ. 2563. กรุงเทพมหานคร: ธนาพรส; 2563.
7. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiol Rev*. 2021; 101(1):259-301. doi: 10.1152/physrev.00045.2019.
 8. Snutch TP. Targeting chronic and neuropathic pain: the N-type calcium channel comes of age. *NeuroRx*. 2005; 2(4):662-70. doi: 10.1602/neurorx.2.4.662.
 9. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014;348:f7656. doi: 10.1136/bmj.f7656.
 10. Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE, et al. Consensus guidelines: treatment planning and options. *Diabetic peripheral neuropathic pain*. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(4 Suppl): S12-25. doi: 10.1016/s0025-6196(11)61475-4.
 11. Lindsay TJ, Rodgers BC, Savath V, Hettinger K. Treating diabetic peripheral neuropathic pain. *Am Fam Physician*. 2010;82(2):151-8. PMID: 20642268.
 12. Smith HS. Opioids and neuropathic pain. *Pain Physician* [Internet]. 2012 [cited 2022 Aug 1];15:ES93-110. Available from: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MTcwOA%3D%3D&journal=68>
 13. Finnerup NB. Treatment of neuropathic pain: opioids, cannabinoids, and topical agents. In: Raja SN, Sommer CL, editors. *Pain 2014: refresher course*, 15th World Congress on Pain. Washington, D.C.: IASP Press; 2014. p. 239-45.
 14. Zajackowska R, Mika J, Leppert W, Kocot-Kępska M, Malec-Milewska M, Wordliczek J. Mirogabalin- a novel selective ligand for the $\alpha_2\delta$ calcium channel subunit. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(2):112. doi: 10.3390/ph14020112.
 15. Kato J, Inoue T, Yokoyama M, Kuroha M. A review of a new voltage-gated Ca^{2+} channel $\alpha_2\delta$ ligand, mirogabalin, for the treatment of peripheral neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(17):2311-22. doi: 10.1080/14656566.2021.1958780.
 16. Kim JY, Abdi S, Huh B, Kim KH. Mirogabalin: could it be the next generation gabapentin or pregabalin? *Korean J Pain*. 2021;34(1):4-18. doi: 10.3344/kjp.2021.34.1.4.
 17. Domon Y, Arakawa N, Inoue T, Matsuda F, Takahashi M, Yamamura N, et al. Binding characteristics and analgesic effects of mirogabalin, a novel ligand for the $\alpha_2\delta$ subunit of voltage-gated calcium channels. *J Pharmacol Exp Ther*. 2018;365(3):573-82. doi: 10.1124/jpet.117.247551.
 18. Brown K, Mendell J, Ohwada S, Hsu C, He L, Warren V, et al. Tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of mirogabalin in healthy subjects: results from phase 1 studies. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6(5):e00418. doi: 10.1002/prp2.418.
 19. Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(1):38-56. doi: 10.1177/2042098613505614.
 20. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(10):661-9. doi: 10.2165/11536200-000000000-00000.
 21. Tang H, Lu J, Duan Y, Li D. The clinical application and progress of mirogabalin on neuropathic pain as a novel selective gabapentinoids. *Mediators Inflamm*. 2023;2023:4893436. doi: 10.1155/2023/4893436.
 22. Kato J, Matsui N, Kakehi Y, Murayama E, Ohwada S, Sugihara M. Mirogabalin for the management of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study in Asian patients. *Pain*. 2019;160(5):1175-85. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001501.
 23. Baba M, Matsui N, Kuroha M, Wasaki Y, Ohwada S. Mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study in Asian patients. *J Diabetes Investig*. 2019;10(5):1299-1306. doi: 10.1111/jdi.13013.
 24. Kimura Y, Yamaguchi S, Suzuki T, Kato J, Chiba S, Hirakawa N, et al. Switching from pregabalin to mirogabalin in patients with peripheral neuro-

- pathic pain: a multi-center, prospective, single-arm, open-label study (MIROP Study). *Pain Ther.* 2021;10(1):711-27. doi: 10.1007/s40122-021-00255-y.
25. Daiichi Sankyo Co., Ltd. Tarlige® tablets approved in Japan for treatment of patients with neuropathic pain [Internet, press release]. Tokyo: Daiichi Sankyo Co., Ltd.; 2022 [cited 2023 Jul 19]. Available from: https://www.daiichisankyo.com/files/news/pressrelease/pdf/202203/20220328_E.pdf
26. Ushida T, Katayama Y, Hiasa Y, Nishihara M, Tajima F, Katoh S, et al. Mirogabalin for central neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study in Asia. *Neurology.* 2023;100(11):e1193-206. doi: 10.1212/WNL.000000000000201709.
27. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. TARLIGE® 2.5 MG ใน: แสดงรายละเอียดผลิตภัณฑ์ยา [Details of Medicinal Product] [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2565 [สืบค้นเมื่อ 19 ก.ค. 2566]. สืบค้นจาก: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?New-code=U1DR1C1012650001711C