

GABAPENTIN: IN EPILEPSY AND NEUROPATHIC PAIN

Chuthamane Suthisisang

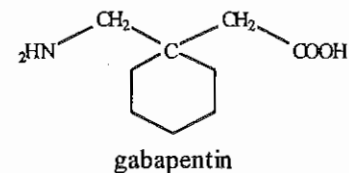
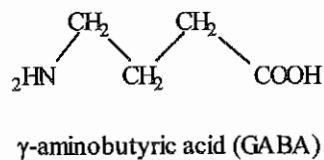
Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand.

ABSTRACT

Gabapentin is a new anticonvulsant and is also effective for neuropathic pain. The chemical structure of gabapentin is a GABA molecule covalently bound to a lipophilic cyclohexane ring. However, gabapentin does not bind to any subtypes of GABA receptor or GABA transporter. Several hypotheses of cellular mechanisms of gabapentin are proposed. Gabapentin increases GABA and decreases glutamate level in the brain by affecting various cytosolic enzyme such as enhancement of glutamic acid decarboxylase (GAD) and inhibition of branched-chain amino acid aminotransferase. Gabapentin also binds with high affinity to a novel binding site in the brain. This binding site is believed to be an auxiliary subunit of voltage-sensitive Ca^{++} channels. The role of this subunit in epilepsy and neuropathic pain remains to be verified. Gabapentin has favorable pharmacokinetic profile. Its absorption depends on the transport via L-system amino acid. The drug is not metabolized and excreted unchanged in urine. It is not an enzyme inducer or inhibitor and has a broad therapeutic index. Several randomized controlled trial have demonstrated the efficacy of gabapentin both in epilepsy and neuropathic pain. Common side effects of gabapentin are CNS side effects such as somnolence, dizziness, nystagmus and weight gain.

Address correspondence and reprint requests to: Chuthamane Suthisisang, Ph.D., Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand.

Gabapentin เป็นยากันชักที่มีใช้ใน ประเทศไทยมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541 มีข้อ บ่งชี้ที่สำคัญคือ เป็นยากันชักและยาแก้ปวด สำหรับ neuropathic pain โดย gabapentin ถูกสังเคราะห์ขึ้นมาเพื่อให้เป็นอนุพันธ์ของ baclofen ซึ่งใช้เป็น antispastic แต่การศึกษา ในสัตว์ทดลองพบว่า gabapentin มีฤทธิ์กัน ชักที่เด่นกว่า จึงทำให้ยานานนี้ถูกพัฒนา เป็นยากันชักในที่สุด



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของ GABA และ gabapentin

กลไกการออกฤทธิ์

แม้ว่า gabapentin จะมีสูตรโครงสร้างที่คล้ายกับ GABA แต่พบว่า gabapentin ไม่มีความชอบจับ (affinity) ต่อ GABA receptors ทุก subtype รวมทั้งไม่มี ผลยับยั้งการเก็บกลับของ GABA อีกด้วย นอกจากนี้ gabapentin ยังไม่มีผลในการจับ กับ neurotransmitter receptors อื่น ไม่ว่าจะเป็น benzodiazepine หรือ glutamate receptors ด้วย

มีสมมุติฐานหลายอย่างเกี่ยวกับการ ออกฤทธิ์ของ gabapentin ในระดับเซลล์ดังนี้

1. เพิ่มระดับ GABA ในสมอง

Gabapentin มีผลเพิ่ม GABA ใน สมอง โดยการเพิ่มฤทธิ์ของเอนไซม์

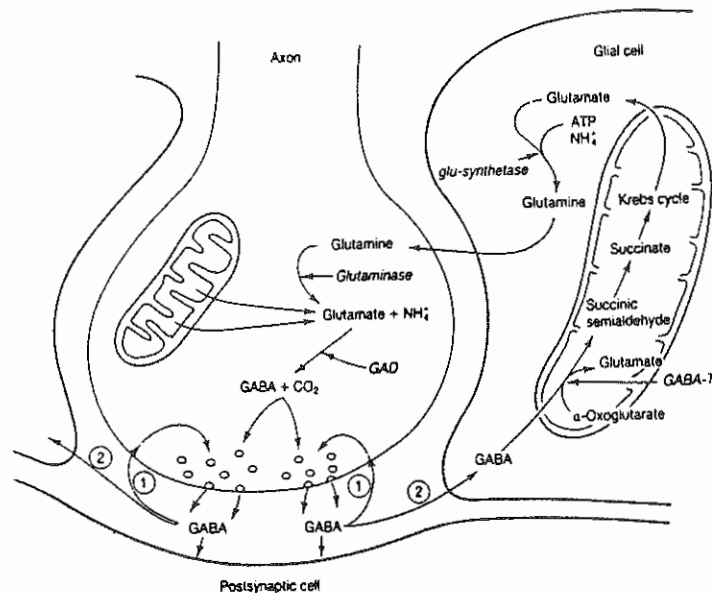
สูตรโครงสร้างของ gabapentin ประกอบด้วยโมเลกุลของ gamma-aminobutyric acid (GABA) ที่ต่อเข้ากับ lipophilic cyclohexane ring (ดูรูปที่ 1) การออกแบบสูตรโครงสร้างนี้เพื่อให้ยาผ่าน blood-brain barrier ได้ ในขณะที่ GABA ไม่ผ่าน blood-brain barrier หรือผ่านได้ น้อยมาก

glutamic acid decarboxylase (GAD) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ GABA จาก glutamate¹ (ดูรูปที่ 2)

นอกจากนี้การศึกษาในสัตว์ทดลอง ยังพบว่า gabapentin มีผลเสริมฤทธิ์ของ nipecotic acid² ซึ่งมีฤทธิ์เป็น GABA transporter blocker อีกด้วย ดังนั้น gabapentin จึงมีผลเพิ่มระดับของ GABA ที่ synaptic cleft ซึ่งจะช่วยให้เพิ่ม inhibitory process ของสมอง

2. ลดระดับ glutamate ซึ่งเป็น excitatory neurotransmitters

Gabapentin มีผลกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ glutamic acid dehydrogenase (GDH)¹ ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการทำลาย glutamate และ gabapentin ยังมีฤทธิ์ใน



รูปที่ 2 กระบวนการสร้างและทำลาย GABA

การยับยั้งเอนไซม์ branched-chain amino acid transferase (BCAT)¹ ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยน L-leucine, L-isoleucine และ L-valine ให้เป็น glutamate อีกด้วย

จากที่กล่าวมาจะเห็นว่า gabapentin อาจมีผลเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของกรดอะมิโนและเพิ่มระดับของ GABA ซึ่งเป็น inhibitory neurotransmitter ที่สำคัญในสมองซึ่งจะช่วยยับยั้งการแผ่กระจายของ seizure ได้ รวมทั้งลดระดับ glutamate ซึ่งเป็น excitatory neurotransmitter ที่มีความสำคัญในโรคลมชัก ดังนั้นจึงมีผลช่วยลด action potential firing rate ซึ่งจะทำให้ความรุนแรงของการชักและอาการปวดจาก neuropathic pain ลดลง ผลจากการลด glutamate ทำให้ gabapentin มี neuroprotective effect อีกด้วย³

3. จับกับ gabapentin binding site

จากการศึกษาโดยใช้ receptor binding study⁴ และ autoradiographic technique⁵ พบว่า gabapentin จับกับ "gabapentin binding site" ในสมองของหนูขาว ซึ่ง binding site นี้ไม่มีความชอบจับกับ carbamazepine, phenytoin, valproate, phenobarbital, diazepam และ ethosuximide ซึ่งแสดงว่าน่าจะเป็น binding site อันใหม่ Gabapentin binding site นี้พบกระจายอยู่ในปริมาณสูงในสมองส่วน hippocampus, cerebellum และ outer layers ของ cerebral cortex และพบต่ำสุดในส่วนของ white matter ถ้ามีการทำลาย neuron โดยใช้ quinolic acid จะทำให้ gabapentin binding site ลดลงอย่างมาก ซึ่งแสดงว่า binding site นี้จะอยู่บน neuron

การศึกษาต่อมาโดยการทำให้ protein purification และ sequencing พบว่า gabapentin binding site นี้มี amino acid sequence ที่เหมือนกับ $\alpha_2 \delta$ modulatory subunit ของ voltage-sensitive calcium channel⁶

Voltage-dependent Ca^{++} channels เป็น heteromultimeric proteins ซึ่งประกอบด้วยอย่างน้อย α_1 main subunit, auxiliary $\alpha_2 \delta$ subunit และ β subunit

$\alpha_2 \delta$ subunit มีความสำคัญต่อ native kinetic properties ของ calcium channel รวมทั้งยังมีผลในการควบคุมคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ α_1 main subunit อีกด้วย⁷ ดังนั้น จึงมีการศึกษาต่อมาถึงผลของ gabapentin ซึ่งสามารถจับกับ $\alpha_2 \delta$ subunit ต่อ calcium currents

ใน cultured rat neurons พบว่า gabapentin มีฤทธิ์ลด L-type calcium currents ได้ แต่ไม่พบผลนี้ใน human epileptic tissue⁹ ดังนั้นจึงต้องติดตามการศึกษาต่อไปว่าการจับของ gabapentin กับ $\alpha_2 \delta$ subunit ของ calcium channel จะมีผลต่อฤทธิ์กันชักและแก้ปวดของ gabapentin มากน้อยเพียงใด

4. ผลต่อ neurotransmitters อื่นๆ

Gabapentin มีผลเพิ่มระดับ serotonin ในพลาสมา¹⁰ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่พบบ่อยของ gabapentin คือ ปวดศีรษะ นอกจากนี้ยังพบว่า gabapentin มีผลลดการหลั่งของ monoamine ในสมอง โดยไม่มีผลต่อการหลั่งของ

acetylcholine¹¹ แต่ยังไม่สามารถอธิบายได้ว่ากลไกเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับฤทธิ์กันชักของ gabapentin หรือไม่

การศึกษาฤทธิ์กันชักในสัตว์ทดลอง

Gabapentin มีฤทธิ์กันชักได้ดีใน model ของ maximal electroshock (MES) ทั้งในหนูขาวและหนูถีบจักร, pentylenetetrazole-induced tonic hind limb extension รวมทั้งใน amygdala kindling rats ด้วย แต่จะไม่ได้ผลใน model ของ absence seizures¹²

เภสัชจลนศาสตร์ของ gabapentin¹³

Gabapentin ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารด้วย L-system amino acid transporter ทำให้ bioavailability ของยาขึ้นกับขนาดยาที่ให้และการดูดซึมจะเป็น saturation process

เนื่องจากกรดอะมิโนที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติจะแตกตัวทั้งที่ carboxyl และ amine terminal ที่ physiological pH ดังนั้นในการขนส่งผ่านเซลล์เมมเบรนจึงต้องอาศัย transport system ที่จำเพาะสำหรับ L-amino acid ที่เรียกว่า system L-amino acid transporter (system L) ซึ่งเป็นระบบที่ใช้ส่งผ่าน large neutral amino acid เช่น L-leucine และ L-phenylalanine ในการผ่านเมมเบรน

Gabapentin ซึ่งเป็น analog ของ GABA จะอยู่ในสภาพแตกตัวเป็น zwitter-

terion ที่ physiological pH เช่นกัน ดังนั้น การดูดซึม gabapentin ผ่านเมมเบรนของ ทางเดินอาหารจึงต้องอาศัย system L เช่นเดียวกันและทำให้การดูดซึมของ gabapentin มีการอิ่มตัวและปริมาณยาที่ถูกดูดซึมจะไม่เป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ให้ เมื่อให้ยาในขนาดสูงๆ gabapentin จะผ่าน blood-brain barrier โดยอาศัย system L นี้เช่นกัน พบว่า gabapentin ในพลาสมาจะเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ให้ในขนาดยาที่ไม่เกิน 600 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง (หรือ 1,800 มิลลิกรัมต่อวัน) ในขนาดยาไม่เกิน 1,800 มิลลิกรัมต่อวัน จะให้ bioavailability 70%

ในขนาดยาที่เกิน 600 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง จะให้ non-linear relationship ระหว่างขนาดยาและระดับยาในพลาสมา เนื่องจาก saturable absorption ของ gabapentin จากทางเดินอาหาร และจะทำให้ bioavailability ของยาลดลงเหลือประมาณ

35% ถ้าขนาดยามากกว่า 3,600 มิลลิกรัม ต่อวัน ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 2.4 กรัม ต่อวัน

Gabapentin ไม่จับกับโปรตีนในพลาสมา มีปริมาตรการกระจายยาประมาณ 0.65-1.04 ลิตร/กิโลกรัม ยากระจายตัวผ่าน blood-brain barrier ได้ดี Gabapentin ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกาย ไม่มีคุณสมบัติเป็น enzyme inducer หรือ enzyme inhibitor ไม่เป็น autoinducer ซึ่งเป็นคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ต้องการ ดังนั้น gabapentin จึงไม่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับยากันชักอื่นๆ ที่ให้ร่วมด้วย ยาถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปเดิมเกือบทั้งหมด ดังนั้นจึงต้องลดขนาดยาลงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (ตารางที่ 1)

ยามีค่าครึ่งชีวิต 5-9 ชั่วโมง ถ้าให้แบบ monotherapy ดังนั้นจะถึงความเข้มข้นที่ steady state ภายใน 1-2 วัน

ตารางที่ 1 Dosage guidelines ของ gabapentin ในผู้ป่วยโรคไต

Creatinine clearance (ml/min)	Total daily dose (mg)	Dosage regimen
>60	1,200	400 mg tid
30-60	600	300 mg bid
15-30	300	300 mg daily
<15	150	300 mg every other day
Hemodialysis	-	200-300 mg*

*เริ่มให้ในขนาด 300-400 มิลลิกรัมเป็น loading dose จากนั้นให้ในขนาด 200-300 มิลลิกรัม

การศึกษาทางคลินิกของ gabapentin

1. เป็น add-on therapy ใน refractory partial seizures

จากการศึกษาแบบ placebo-controlled trial โดยผู้ทำการศึกษา 3 กลุ่ม (UK Gabapentin study group¹⁴, US Gabapentin study group¹⁵ และ International study group¹⁶) ทำการศึกษาในผู้ป่วย refractory partial seizures พบว่า gabapentin ในขนาด 600, 900, 1,200 และ 1,800 มิลลิกรัม/วัน ให้ responder rate (% ของผู้ป่วยที่มีจำนวนการชักลดลง 50% จาก baseline) เฉลี่ย 18.4, 22.9, 23.5 และ 26.4 ตามลำดับ โดยตัวเลขที่ได้เป็นผลจากการ add-on gabapentin ร่วมกับยากันชักกลุ่ม conventional เดิมที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ (ค่า baseline เป็นจำนวนการชักขณะที่ผู้ป่วย stabilized แล้วด้วย conventional antiepileptic อย่างน้อย 1 ชนิด) ดังนั้นในผู้ป่วยโรคลมชักที่ควบคุมยาก การใช้ gabapentin เสริมกับ conventional antiepileptic จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาได้สูงขึ้น

2. เป็น monotherapy ใน partial epilepsy

การศึกษาแบบ multicenter, randomized, double-blind active controlled ของ gabapentin ในผู้ป่วย newly diagnosed partial seizures¹⁷ จำนวน 292 คน ซึ่งถูกสุ่มให้ได้รับ gabapentin ในขนาด 300, 900 และ 1,800 มิลลิกรัมต่อวัน โดยเป็น double-blind และมี active control เป็น carbamazepine ขนาด 600 มิลลิกรัม

ต่อวัน (active control เป็น open-label) โดยให้ยาเป็นเวลาติดต่อกัน 6 เดือน วัดผลโดยการดูผู้ป่วยที่สามารถควบคุมการชักได้ดี (completion rate) เทียบกับ exit rate (ผู้ป่วยต้องออกจากการศึกษาเมื่อมีการชักแบบ partial seizures 3 ครั้ง หรือมี secondarily generalized seizure 1 ครั้ง) ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ gabapentin 300 มิลลิกรัมต่อวันมี completion rate 25% และ exit rate 62.5% ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ gabapentin 900 และ 1,800 มิลลิกรัมต่อวัน มี completion rate 38.9% และ 37.8% ตามลำดับ และ exit rate เป็น 40.3% และ 43.2% ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับผลของกลุ่มที่ได้รับ carbamazepine คือ completion rate เป็น 36.5% และ exit rate เป็น 29.7% ดังนั้นขนาดยาที่เหมาะสมในการใช้ gabapentin เป็น monotherapy ใน newly diagnosed partial epilepsy คือควรเริ่มด้วยขนาด 900 มิลลิกรัมต่อวันและปรับขึ้นหรือลงตามอาการของผู้ป่วย

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงผลของ gabapentin monotherapy ในผู้ป่วยที่เป็น refractory complex partial seizure โดยการค่อยๆ ลดขนาดยา conventional anti-epileptics ลงแล้วค่อยๆ เพิ่มขนาดยา gabapentin ขึ้น¹⁸ ผลการศึกษาพบว่าต้องใช้ gabapentin ในขนาดสูงตั้งแต่ 3,600-4,800 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อใช้เป็น monotherapy ในผู้ป่วยที่เป็น refractory partial seizure

3. ใช้ใน neuropathic pain

3.1 Post-herpetic neuralgia (PHN)

Rowbotham และคณะ¹⁹ ศึกษาผลของ gabapentin แบบ randomized double blind, placebo controlled ในผู้ป่วย PHN จำนวน 229 คน โดยสุ่มให้ได้รับ gabapentin (n = 109) ซึ่งค่อยๆ เพิ่มขนาดขึ้นจนอาจถึง 3,600 มิลลิกรัม (ขึ้นกับความทนของผู้ป่วย) ต่อวัน ใน 4 สัปดาห์ หรือได้รับ placebo (n = 116) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ gabapentin มีอาการปวดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่ม placebo ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ของการให้ยา การประเมินอาการโดยผู้ป่วยเมื่อสัปดาห์ที่ 8 พบว่า 60.6% ของผู้ป่วยที่ได้รับ gabapentin ประเมินว่าอาการดีขึ้น ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ placebo มีอาการดีขึ้นเพียง 19.9% เท่านั้น การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า gabapentin สามารถลดอาการปวด neuropathic pain จาก PHN ลงได้อย่างมีนัยสำคัญ

3.2 Diabetic peripheral neuropathy (DPN)

Backonja และคณะ²⁰ ศึกษาผลของ gabapentin ในผู้ป่วยเบาหวานที่มี painful DPN ประมาณ 1-5 ปี จำนวน 165 คน ทำการศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo controlled โดยสุ่มผู้ป่วยให้ได้รับ gabapentin (n = 79) หรือ placebo (n = 76) เป็นเวลา 8 สัปดาห์ มีการปรับขนาดยาของ gabapentin จาก 900 มิลลิกรัมต่อวัน (ในสัปดาห์ที่ 1) ไปจนถึง 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน (ในสัปดาห์ที่ 4) ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถทนอาการข้างเคียงได้ให้ปรับขนาดยาลงได้ 300-600 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการศึกษาพบว่า gabapentin สามารถลดอาการปวดลงได้อย่างมีนัยสำคัญ

ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ไปจนตลอด 8 สัปดาห์ของการศึกษา ดังนั้น gabapentin จึงเป็นยาที่สามารถใช้เป็นทางเลือกใหม่สำหรับผู้ป่วยเหล่านี้²¹ นอกเหนือจาก conventional drugs เช่น amitriptyline และ carbamazepine เป็นต้น

อาการข้างเคียงของ gabapentin

ที่พบส่วนใหญ่ คือ อาการข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ง่วงนอน, วิงเวียน, เดินเซ, nystagmus, ปวดศีรษะ อาการข้างเคียงเหล่านี้มักจะมีคามรุนแรงมากขึ้นตามขนาดยาที่เพิ่มขึ้น และบางรายอาจพบมีน้ำหนักตัวเพิ่มได้

เอกสารอ้างอิง

1. Goldlust A, Su TZ, Welty DF, Taylor CP, Oxender DL. Effects of anticonvulsant drug gabapentin on the enzymes in metabolic pathways of glutamate and GABA. *Epilepsy Res* 1995; 22:1-11.
2. Honmou O, Kocsis JD, Richerson GB. Gabapentin potentiates the conductance increase induced by nipecotic acid in CA1 pyramidal neurons in vitro. *Epilepsy Res* 1995; 20:193-202.
3. Rothstein JD, Kuncu RW. Neuroprotective strategies in a model of chronic glutamate mediated motor neuron toxicity. *J Neurochem* 1995; 65:643-51.
4. Suman-Chauhan N, Webdale L, Hill DR, Woodruff GN. Characterization of [³H] gabapentin binding to a novel site in rat brain, homogenate binding studies. *Eur J Pharmacol* 1993; 244:293-301.
5. Hill DR, Suman-Chauhan N, Woodruff GN. Localization of [³H] gabapentin to a novel site in rat brain: autoradiographic studies. *Eur J Pharmacol* 1993; 244:303-9.
6. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VUK, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN. The Novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha_2\delta$ subunit of

- a calcium channel. *J Biol Chem* 1996; 271:5768-76.
7. Felix R. Voltage-dependent Ca^{++} channel $\alpha_2\delta$ auxiliary subunit: structure, function and regulation. *Receptors Channels* 1999; 6(5):351-62.
 8. Stefani A, Spadoni F, Bernardi G. Gabapentin inhibits calcium currents in isolated rat brain neurons. *Neuropharmacology* 1998; 37:83-91.
 9. Schumacher TB, Beck H, Steinhauser C, Schramm J, Elger C. Effects of gabapentin, phenytoin and carbamazepine on calcium currents in hippocampal granule cells from patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39:355-63.
 10. Rao ML, Clarenbach P, Vahlensieck M, Kraitzschmar S. Gabapentin augments whole blood serotonin in healthy young men. *J Neurol Transm* 1988; 73:129-34.
 11. Schlicker E, Reimann W, Gothert M. Gabapentin decreases monoamine release without affecting acetylcholine release in the brain. *Arzneimittel forschung* 1993; 43:636-8.
 12. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, et al. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res* 1998; 29:233-49.
 13. McLean MJ. Gabapentin in the management of convulsive disorders. *Epilepsia* 1999; 40(Suppl 6):S39-S50.
 14. US Gabapentin Study Group No. 5. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy; a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1993; 43:2292-8.
 15. UK Gabapentin Study Group. Gabapentin in partial epilepsy. *Lancet* 1990; 335:1114-7.
 16. Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, et al. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizure; a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 1994; 35:795-801.
 17. Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ, et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. International Gabapentin Monotherapy Study Group 945-77. *Neurology* 1988; 51:1282-8.
 18. Beydoun A, Fischer J, Labar DR, et al. Gabapentin monotherapy: II. A 26-week, double-blind, dose-controlled, multicenter study of conversion from polytherapy in outpatients with refractory complex partial or secondarily generalized seizures. The US Gabapentin Study Group 82/83. *Neurology* 1997; 49:746-52.
 19. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Podolnick P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of post-herpetic neuralgia: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *JAMA* 1998; 280: 1837-42.
 20. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin monotherapy for the treatment of painful neuropathy: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 280: 1831-6.
 21. Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000; 101:359-71.