

GAWEL, Weronika, ZDUN, Sylwia, WALCZAK, Klaudia, WESOŁOWSKA, Zuzanna & JĘDRUSZCZAK, Przemysław. Mirogabalin - the use of a new gabapentinoid in the treatment of diabetic neuropathy and postherpetic neuropathy and other conditions. *Quality in Sport*. 2023;9(1):53-62. eISSN 2450-3118. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/QS.2023.09.01.007> <https://apcz.umk.pl/QS/article/view/41950>

The journal has had 20 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32582. Has a Journal's Unique Identifier: 201398. Scientific disciplines assigned: Economics and finance (Field of social sciences); Management and Quality Sciences (Field of social sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 20 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32582. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201398. Przypisane dyscypliny naukowe: Ekonomia i finanse (Dziedzina nauk społecznych); Nauki o zarządzaniu i jakości (Dziedzina nauk społecznych).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 02.01.2023. Revised: 17.01.2023. Accepted: 20.01.2023.

Mirogabalina- zastosowanie nowego gabapentynoidu w leczeniu neuropatii cukrzycowej oraz neuropatii popółpaścowej oraz innych schorzeń

Mirogabalin- the use of a new gabapentinoid in the treatment of diabetic neuropathy and postherpetic neuropathy and other conditions

Authors:

Weronika Gawel

Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0003-4451-3193> | weronikam.gawel@gmail.com

Sylwia Zdun

Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-5359-3618> | sylwiazdun15@gmail.com

Klaudia Walczak

Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-5156-2260> | klaudia.walczak100@gmail.com

Zuzanna Wesołowska

Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0003-2344-1696> | wesolowska.zuzanna99@gmail.com

Przemysław Jędruszczak

Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-9248-4908> | jeremskij@gmail.com

Abstract

Introduction: Mirogabalin is a new drug from the gabapentinoid group first registered in Japan in 2019. It has found use in the treatment of peripheral neuropathic pain in diabetic neuropathy and postherpetic neuropathy.

Purpose: In this article, we review studies on the efficacy and safety of mirogabalin in the treatment of registered indications and its potentially new applications.

Materials and Methods: We reviewed the literature available in the PubMed database, using the key words: "mirogabalin", "neuropathy" "pregabalin".

Results: Mirogabalin has been registered for the treatment of neuropathic pain in diabetic neuropathy and postherpetic neuropathy. The literature shows that it is effective and safe in the above-mentioned indications. Its use has also been described: in the treatment of neuropathic pain of other etiologies with intolerance to pregabalin, as a coanalgesic in the treatment of pain in the course of cancer, and in neuropathy caused by chemotherapy. It has been shown to be effective in all of the aforementioned cases. Studies have shown no clinically significant effect of mirogabalin in the symptomatic treatment of fibromyalgia pain. It has a good safety profile and a low number of adverse effects.

Conclusions: Mirogabalin is a drug that has the potential to improve the efficacy of treatment of neuropathic pain due to various causes. There is a need to continue conducting studies on larger groups of patients in order to make wider use of its potential in clinical practice.

Keywords: mirogabalin, neuropathy, pregabalin

Abstrakt

Wstęp: Mirogabalina jest nowym lekiem z grupy gabapentynoidów zarejestrowanym po raz pierwszy w Japonii w 2019 r. Znalazła zastosowanie w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego w neuropatii cukrzycowej oraz neuropatii popółpaścowej.

Cel pracy: W tym artykule dokonujemy przeglądu badań dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa mirogabalin w leczeniu zarejestrowanych wskazań oraz jej potencjalnie nowych zastosowań.

Materiały i metody: Dokonaliśmy przeglądu literatury dostępnej w bazie PubMed, używając słów kluczy: „mirogabalin”, „neuropathy” „pregabalin”

Wyniki: Mirogabalina została zarejestrowana w leczeniu bólu neuropatycznego w neuropatii cukrzycowej oraz neuropatii postherpetycznej. Z literatury wynika, że jest skuteczna oraz bezpieczna w wyżej wymienionych wskazaniach. Opisano także jej zastosowanie: w leczeniu bólu neuropatycznego o innej etiologii przy nietolerancji pregabalin, jako koanalgetyk w leczeniu bólu w przebiegu nowotworu, oraz w neuropatii spowodowanej chemioterapią. Wykazano jej skuteczność we wszystkich wyżej wymienionych przypadkach. Badania nie wykazały istotnego klinicznie wpływu mirogabalin na leczenie objawowe bólu w przebiegu fibromialgii. Charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa oraz małą liczbą działań niepożądanych.

Wnioski: Mirogabalina jest lekiem, który ma potencjał na poprawienie skuteczności leczenia bólu neuropatycznego spowodowanego różnymi przyczynami. Istnieje potrzeba dalszego prowadzenie badań na większych grupach pacjentów w celu szerszego wykorzystania jej możliwości w praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: mirogabalin, neuropathy, pregabalin

I. Wstęp

Ból neuropatyczny stanowi istotny problem zdrowotny na całym świecie. Szacuje się, że dotyka 6,9-10% światowej populacji. Ze względu na tak szerokie rozpowszechnienie problemu istnieje potrzeba rozwoju badań nad nowymi aktywnymi lekami [1]. Jednym ze środków, który ma taki potencjał jest mirogabalina. Lek ten został dopuszczony do obrotu, po raz pierwszy, w Japonii w styczniu 2019 r. Zarejestrowany został do leczenia obwodowego bólu neuropatycznego. Dostępny jest w dawkach: 2,5; 5; 10 oraz 15 mg [2].

II Mechanizm działania

Gabapentynoidy jest to grupa leków do której należą gabapentyna, pregabalina oraz najnowszy z nich mirogabalina. Działają poprzez łączenie się z podjednostką $\alpha 2\delta$ napięciозależnych kanałów wapniowych (VGCCs). W badaniach eksperymentalnych wykazano, że łącząc się z podjednostką $\alpha 2\delta$ VGCCs znajdujących się w zwojach korzeni grzbietowych nerwów rdzeniowych, zmniejsza napływ jonów wapniowych czego następstwem jest zahamowanie uwalniania neuroprzekaźnika w presynaptycznych zakończeniach neuronów. Mniejsza ilość neuroprzekaźników (np. peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP), glutaminianu, substancji P) w szczelinie synaptycznej powoduje zmniejszenie pobudliwości neuronów znajdujących się w ośrodkowym układzie nerwowym [3]. Mechanizm ten odpowiada za działanie przeciwbólowe, przeciwdrgawkowe i anksjolityczne gabapentynoidów [4]. Do tej pory poznano 4 podjednostki $\alpha 2\delta$ napięciозależnych kanałów wapniowych (VGCCs). Wykazano, że do $\alpha 2\delta$ -1 i $\alpha 2\delta$ -2 mają powinowactwo gabapentynoidy [5]. Mirogabalina łączy się silniej niż pregabalina z podjednostkami $\alpha 2\delta$ -1 i $\alpha 2\delta$ -2, a dysocjuje po krótszym czasie od i $\alpha 2\delta$ -2, niż $\alpha 2\delta$ -1. Na podstawie badań ustalono, że podjednostka $\alpha 2\delta$ -1 VGCC przyczynia się do działania przeciwbólowego gabapentynoidów. Silniejsze wiązanie się z nią w stosunku do starszych gabapentynoidów może wpływać na jej skuteczniejsze działanie przeciwbólowe. Wiązanie się z podjednostką $\alpha 2\delta$ -2 VGCC odpowiada za występowanie działań niepożądanych ze strony OUN. Szybsza dysocjacja w porównaniu do pregabaliny i gabapentyny może wskazywać na potencjalnie mniejszą ilość działań niepożądanych, ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w porównaniu ze starszymi gabapentynoidami. Skutkuje to lepszym profilem bezpieczeństwa mirogabaliny [6].

Mirogabalina jest w 61-72% eliminowana w postaci niezmiennionej wraz z moczem. Nie dochodzi do kumulacji przy wielokrotnym podawaniu. Ma wysoką biodostępność przy podaży doustnej (85%). Klirens mirogabaliny zmniejszał się u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i obniżoną filtracją kłębuszkową. Zalecane jest obniżenie dawki leku o 50 % w przypadku umiarkowanego i o 75% w przypadku ciężkiego upośledzenia czynności nerek. Przy tak dobieranych dawkach mirogabaliny w badaniach III fazy nie odnotowano zwiększonej częstotliwości występowania istotnych klinicznie działań niepożądanych [7]. Część leku (13-20%) jest metabolizowana przez wątrobowe izoformy 5'-difosfo-glukuronosyltransferazy urydynowej. Nie odnotowano niekorzystnego wpływu leku u pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby [8]. Badano także wpływ jednoczesnego stosowania mirogabaliny z metforminą, która jest często stosowana w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Nie wykazano interakcji lekowej pomiędzy nimi. Jednoczesne stosowanie z opioidami nie zwiększało skuteczności leczenia, a jednocześnie prowadziło do większej liczby zdarzeń niepożądanych z zakresu OUN [9].

Mendell i wsp. chcieli sprawdzać jaki potencjał nadużywania ma mirogabalina. Porównywali mirogabalinę do pregabaliny i diazepam. W dawkach terapeutycznych mirogabalina nie różniła się istotnie od placebo i była istotnie mniejsza od dwóch pozostałych leków. W dawkach $\geq 4 \times$ dawka

terapeutyczna lek miał znacząco wyższy wskaźnik w analogowej skali oceniającej potencjał uzależnienia niż placebo, ale niższy niż pregabalina. Mirogabaliną w dawkach terapeutycznych może mieć mniejszy potencjał nadużywania niż diazepam i pregabalina. [10]

III. Mirgabaliną w leczeniu neuropatii cukrzycowej

Bóle neuropatyczne w przebiegu neuropatii cukrzycowej dotyczą nawet 30% pacjentów chorujących na cukrzycę. Przyczyniają się one do gorszej jakości życia, obniżonego nastroju, zaburzeń snu, lęku oraz mniejszej produktywności w pracy [11]. W leczeniu neuropatii cukrzycowej stosuje się: leki przeciwdepresyjne takie jak amitryptylina, wenlafaksyna, duloksetyna, opioidy jak tramadol i oksykodon oraz stosowane miejscowo lidokaine i kapsaicyna. Używane są także leki przeciwdrgawkowe [12]. Pregabalina została zatwierdzona do leczenia bólu neuropatycznego w 2004 roku. Stanowi lek pierwszego rzutu w wytycznych Europejskich oraz Amerykańskich leczenia bólu w neuropatii cukrzycowej. W ostatnich latach coraz częściej opisywane są przypadki jej nadużywania. Chociaż pregabalina stwarza małe ryzyko uzależnienia i lekomanii w dawkach terapeutycznych, statystyki w Anglii i Walii zanotowały ponad 20-krotny wzrost liczby zgonów związanych z jej stosowaniem (z 4 do 111 zgonów od 2012 do 2016 roku) [13]. Występujące podczas jej długotrwałego stosowania działania niepożądane, głównie zawroty głowy i senność, powodują odstawienie leku nawet u 30% pacjentów [14]. Ograniczona skuteczność i skutki uboczne stosowanych terapii powodują, że istnieje potrzeba rozwoju badań nad nowymi, skuteczniejszymi i bezpieczniejszymi lekami [15].

Baba i współpracownicy (2019) przeprowadzili badanie w populacji pacjentów z neuropatią cukrzycową. Chorzy w wieku 20 lat lub starsi przyjmowali mirogabalinę w dawce 15, 20 lub 30 mg/dobę przez 14 tygodni. Badano jak zmieniło się odczuwanie przez nich bólu w średniej dziennej skali bólu (0 = brak bólu do 10 = najgorszy możliwy ból). Dawkę stopniowo miareczkowano od 5 mg na dobę 2 razy dziennie do 10/15 mg na dobę przyjmowane dwa razy dziennie. Do badania przystąpiło 824 pacjentów a ukończyło je 755 z nich (90,5%). Grupa przyjmująca placebo liczyła 334 osoby, dawkę 15 mg/d 166 osób, dawkę 20 mg na dobę 168 osób a 30 mg/d 166 osób. W grupach, które przyjmowały mirogabalinę spadek odczuwania bólu w średniej dziennej skali bólu był większy niż w tej przyjmującej placebo. Efekt ten pojawił się od 1 tygodnia i pogłębiał się do 14 tygodnia. Spadek odczuwanego bólu był większy u pacjentów przyjmujących większą dawkę leku. U 40 pacjentów (4,9%) do przerwania leczenia przyczyniły się występujące działania niepożądane. W tym 13 (3,9%) w grupie placebo, cztery (2,4%) w grupie 15 mg/dobę, siedem (4,2%) w grupie 20 mg/dobę i 16 (9,7%) w grupie 30 mg/dobę. Najczęściej do przerwania udziału w badaniu prowadziły zawroty głowy. Wszystkie działania niepożądane, które spowodowały przerwanie leczenia nie były istotne klinicznie i ustępowały samoistnie. Najczęściej występowały: zapalenie nosogardzieli, senność, zawroty głowy, obrzęki obwodowe i zwiększenie masy ciała. [16].

W 2020 r. opublikowano przegląd systematyczny oraz metaanalizę w której analizowano 3 badania z udziałem 1732 pacjentów. Oceniały one skuteczności i bezpieczeństwo mirogabaliny u pacjentów z cukrzycowym obwodowym bólem neuropatycznym. Wykazano iż mirogabalina była skuteczniejsza w zwalczaniu bólu od placebo oraz pregabaliny. Mirogabaliną powodowała większą liczbą zdarzeń niepożądanych niż placebo. Najczęściej występowały: zawroty głowy, zwiększenie masy ciała, obrzęki obwodowe i senność. Pregabalina i mirogabalina charakteryzują się podobnym profilem bezpieczeństwa [17]. Przyniesione wyżej badania sugerują, że mirogabalina jest skuteczniejsza od

pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego w przebiegu neuropatii cukrzycowej. Działania niepożądane występują, jednak nie są one istotne klinicznie.

IV. Neuralgia popółpaścowa

Wirus varicella-zoster (VZV) wywołuje ospę wietrzną. Po wyzdrowieniu, wirus VZV pozostaje w organizmie w grzbietowych zwojach nerwowych w postaci uśpionej. Półpasiec to reaktywacja utajonego zakażenia. Dochodzi do niej najczęściej u osób starszych oraz w immunosupresji. Neuralgia popółpaścowa jest to najczęstsze długotrwałe powikłanie reaktywacji wirusa varicella-zoster (VZV). Cechą charakterystyczną tej jednostki chorobowej jest piekący ból w obrębie jednego dermatomu. Neuralgia występuje miesiąc po przechorowaniu u 9 do 14,3% pacjentów. Utrzymuje się 3 miesiące u 5%. Oszacowano, że po upływie 1 roku ból nadal występuje u 3% pacjentów. W leczeniu objawowym pierwszego rzutu stosuje się: doustne trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, pregabaline, opioidy oraz miejscowo lidokainę 5%, kapsaicynę [18].

Kato i współpracownicy w 2019 r. zbadali skuteczność oraz bezpieczeństwo mirogabalinę w leczeniu neuralgii popółpaścowej. W badaniu wzięło udział 765 pacjentów z Azji. Podzielono ich na 4 grupy: 304 osoby przyjmowały placebo, 153 mirogabalinę w dawce 15 mg/dobę, 153 mirogabalinę w dawce 20 mg/dobę, 155 mirogabalinę w dawce 30 mg/dobę. Badanie trwało 14 tygodni. Rozpoczęło się 1 tygodniem obserwacji, następnie miareczkowano dawkę leku przez 1-2 tygodnie. W dalszej kolejności przez 12 lub 13 tygodni podawano stałą dawkę. Na koniec przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia przeprowadzano obserwację pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi podczas badania były: senność, zawroty głowy, zwiększenie masy ciała oraz obrzęki. Występowały one z większą częstością w grupach przyjmujących mirogabalinę, niż w przyjmujących placebo. Senność, zawroty głowy i obrzęki występowały częściej u pacjentów przyjmujących większe dawki mirogabalinę. Większość z działań niepożądanych nie była istotna klinicznie i ustępowała samoistnie. Badania nie ukończyło 94 osoby (12%) w tym 38 z grupy przyjmującej placebo. U 48 pacjentów (6,3%), wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane, które doprowadziło do przerwania leczenia w tym: 12 (4,0%) w grupie placebo, 8 (5,3%) w grupie otrzymującej 15 mg/dobę, 16 (10,5%) w grupie otrzymującej 20 mg/dobę i 12 (7,7%) w grupie otrzymującej 30 mg/dobę. Istotne klinicznie działania niepożądane nie były zgłaszane wielokrotnie. W badaniu odnotowano zmniejszenie bólu we wszystkich grupach w stosunku do placebo. Poprawa była większa wraz ze wzrostem dawki. Łącznie 45-50% pacjentów uzyskało zmniejszenie o $\geq 30\%$ nasilenia bólu w średniej dobowej skali bólu. Dotyczyło to wszystkich grup przyjmujących mirogabalinę. Odnotowano także poprawę jakości snu [19]. Badanie to wskazuje, że mirogabalinę jest skutecznym i bezpiecznym lekiem w leczeniu neuralgii popółpaścowej.

V. Inne zastosowania mirogabalinę

Ból oraz neuropatia u pacjentów z nowotworem

Jednym z najczęstszych działań niepożądanych leków przeciwnowotworowych jest neuropatia obwodowa. Dotyczy od 19% do nawet 85% pacjentów. Neuropatia obwodowa indukowana chemioterapią jest głównie czuciowa, jednak mogą jej towarzyszyć zaburzenia ruchowe oraz autonomiczne. Nasilenie i czas trwania różnią się u poszczególnych pacjentów. Neuropatia obwodowa indukowana chemioterapią stanowi istotny problem, szczególnie iż nie ma uniwersalnej metody zapobiegania jej. Metody leczenia mają ograniczoną skuteczność. [20] W metaanalizie obejmującej 13 683 osoby z neuropatią obwodową indukowaną chemioterapią oszacowano częstość występowania bólu neuropatycznego na 40%. Wpływała ona znacząco na jakość życia i codzienne funkcjonowanie chorych. Jedynym objawowym lekiem, który ma udowodnioną skuteczność i jest zalecany w

neuropatii obwodowej indukowanej chemioterapią jest duloksetyna. Stosowane są również: trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, doustne kanabinoidy, pregabalina, baklofen, ketamina. Potrzebne są jednak badania na większej grupie chorych, które potwierdzą ich skuteczność i bezpieczeństwo. [21]

W 2021 roku opublikowano badanie w którym porównano skuteczność pregabaliny oraz mirogabaliny w leczeniu neuropatii obwodowej spowodowanej leczeniem chemioterapią raka trzustki. Do badania zostali włączeni pacjenci leczeni wg. schematów FOLFIRINOX (5-fluorouracylu, oksaliplatyny, irinotecanu i leukoworyny lub GnP (gemcytabina plus nab-paklitaksel), których częstym działaniem niepożądanym jest neuropatia obwodowa. W badaniu wzięło udział 34 pacjentów leczonych wyżej wymienionymi schematami od maja 2014 do stycznia 2021, u których rozpoznano neuropatię obwodową. Trzynastu pacjentów przyjmowało mirogabaline a dwudziestu jeden pregabaline. Po ocenie w 2, 4 i 6 tyg. wykazano istotną klinicznie poprawę w obu grupach w porównaniu do stanu sprzed leczenia. Większą u pacjentów przyjmujących mirogabaline: 92,3% (12/13) vs 33,3% (7/21)) [22].

Gabapentynoidy są stosowane w leczeniu bólu w przebiegu choroby nowotworowej. W badaniach opisywano zastosowanie zarówno gabapentyny, jak i pregabaliny w monoterapii lub terapii skojarzonej. Wykazano istotne korzyści wynikające z ich stosowania w tej grupie pacjentów [23].

W 2020 r. opublikowano badanie, którego celem była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania mirogabaliny u pacjentów z bólem w przebiegu choroby nowotworowej. Wyselekcjonowano 34 pacjentów u których nie udało się osiągnąć skutecznej analgezji za pomocą opioidów. Oceniano za pomocą skali numerycznej, zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 50%, lub zmniejszenie, o 50 % lub więcej konieczności stosowania leków przeciwbólowych w bólach przebijających. Zanotowano skuteczność na poziomie 88,2%. Wystąpiły działania niepożądane z zakresu ośrodkowego układu nerwowego u 2 pacjentów, jednak nie spowodowały one odstawienia leku [24].

Ból neuropatyczny w innych schorzeniach

Tetsunaga i współpracownicy w 2020 przeprowadzili badanie w grupie 187 pacjentów z obwodowym bólem neuropatycznym, którzy stosowali pregabaline i zakończyli jej przyjmowanie z powodu jej nieskuteczności lub występowania działań niepożądanych. Następnie zaczęli przyjmować mirogabaline. Podawano ją u pacjentów z bólem w przebiegu: zespołu cieśni nadgarstka (9 pacjentów), przepukliną krążka międzykręgowego (10 pacjentów), mielopatią spowodowaną spondylozą szyjną (33 pacjentów), zwężeniem kanału kręgowego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (134 pacjentów). Przez pierwszy tydzień przyjmowali dawkę 10 mg/dobę. U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek zmniejszono dawkę do 5 mg/dobę. Pacjenci byli oceniani w 1, 2, 4 i 8 tygodniu. Dawkę zmieniano w zależności od sytuacji klinicznej od 2,5 do 15 mg przyjmowane 2 razy na dobę. Przy braku efektu dawkę zwiększano podczas kolejnych ocen do maksymalnie 30 mg/dobę. Już po pierwszym tygodniu leczenia odnotowano zmniejszenie odczuwania bólu. Po 8 tygodniach przeprowadzono ocenę za pomocą numerycznej skali bólu. Odczuwany ból zmniejszył się o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej u 113 pacjentów (69,3%). Z powodu działań niepożądanych przyjmowanie mirogabaliny przerwało 12,8% pacjentów. Najczęściej występowała: senność, zawroty głowy, obrzęki obwodowe [25]. Badanie to wskazuje na możliwość potencjalnego zastosowania mirogabaliny zamiast pregabaliny przy jej nieskuteczności lub nietolerancji.

Fibromialgia jest to zespół chorobowy, który charakteryzuje się przewlekłym i rozległym bólem mięśniowo-szkieletowym. Często towarzyszą mu inne objawy, takie jak zmęczenie, zaburzenia jelitowe oraz zmiany snu i nastroju. Szacuje się, że na fibromialgię może chorować od dwóch do ośmiu procent populacji światowej. Etiopatologia tego schorzenia nie jest do końca poznana. Zaburzenia dotyczą odbioru, przekazywania i przetwarzania aferentnych bodźców nocycyptywnych. W obrazie klinicznym dominują dolegliwości bólowe z zakresu układu mięśniowo-szkieletowego. W patogenezie mają udział także czynniki zapalne, immunologiczne, endokrynologiczne, genetyczne i psychospołeczne. Leczenie nie przynosi zadowalających rezultatów. Skupia się na objawowym zwalczaniu dolegliwości zgłaszanych przez pacjenta [26].

Przeprowadzono badania mające ocenić przydatność mirogabalin w leczeniu fibromialgii. W trzech badaniach wzięło udział 1293, 1270 i 1301 pacjentów. Porównywano działanie placebo, pregabaliny oraz mirogabalin w dawce 15 mg na dobę. Badanie trwało 13 tygodni. W analogowej skali bólu nie wykazano działania mirogabalin w porównaniu do placebo. Odnotowano korzystne działanie pregabaliny w 2 z 3 badań. Zauważono korzyści w zakresie ograniczenia takich objawów fibromialgii jak zmęczenie i bezsenność. W leczeniu bólu w zastosowanej dawce nie udowodniono jej działania. Konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań w celu ustalenia, czy mirogabalin ma jakąkolwiek przydatność w leczeniu fibromialgii [27].

Wnioski

Mirogabalin jest nowym lekiem z grupy gabapentynoidów. Wskazania rejestracyjne obejmują leczenie obwodowego bólu neuropatycznego w neuropatii cukrzycowej oraz neuropatii popółpaścowej. Dotychczas opublikowane badania wskazują na większą skuteczność leku, w tych wskazaniach od pregabaliny przy podobnym profilu bezpieczeństwa [12, 13, 15]. Badano również jej efektywność w leczeniu bólu neuropatycznego u pacjentów, którzy odstawili pregabalinę z powodu jej nieskuteczności lub występujących działań niepożądanych. W badanej grupie znajdowali się pacjenci z bólem w przebiegu: zespołu cieśni nadgarstka, przepukliny krążka międzykręgowego, mielopatii spowodowanej spondylozą szyjną, ze zwężeniem kanału kręgowego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Leczenie okazało się w większości przypadków skuteczne [19]. Opisywano także zastosowanie mirogabalin u pacjentów cierpiących na neuropatię obwodową spowodowaną leczeniem chemioterapią raka trzustki. Lek okazał się skuteczniejszy od pregabaliny [17]. Przeprowadzono również badanie, w którym zastosowano mirogabalinę jako koanalgetyk w bólach przebijających w chorobie nowotworowej. Okazała się ona skuteczna u 88,2% pacjentów [18]. Nie wykazano korzystnego działania w zwalczaniu bólu w przebiegu fibromialgii [24]. Autorzy tego artykułu zwracają uwagę, że potrzebne są dalsze badania nad wykorzystaniem tego leku, co pozwoli na jego szersze zastosowanie w praktyce klinicznej.

Disclosures: No disclosure

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

References:

1. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014 Apr;155(4):654-662. doi: 10.1016/j.pain.2013.11.013. Epub 2013 Nov 26. Erratum in: *Pain*. 2014 Sep;155(9):1907. PMID: 24291734.

2. Zajączkowska 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 Jan 31;14(2):112. doi: 10.3390/ph14020112. PMID: 33572689; PMCID: PMC7911728.
3. Bauer CS, Nieto-Rostro M, Rahman W, Tran-Van-Minh A, Ferron L, Douglas L, Kadurin I, Sri Ranjan Y, Fernandez-Alacid L, Millar NS, Dickenson AH, Lujan R, Dolphin AC. The increased trafficking of the calcium channel subunit alpha2delta-1 to presynaptic terminals in neuropathic pain is inhibited by the alpha2delta ligand pregabalin. *J Neurosci*. 2009 Apr 1;29(13):4076-88. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0356-09.2009. PMID: 19339603; PMCID: PMC6665374.
4. Cunningham MO, Woodhall GL, Thompson SE, Dooley DJ, Jones RS. Dual effects of gabapentin and pregabalin on glutamate release at rat entorhinal synapses in vitro. *Eur J Neurosci*. 2004 Sep;20(6):1566-76. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03625.x. PMID: 15355323.
5. Tran-Van-Minh A, Dolphin AC. The alpha2delta ligand gabapentin inhibits the Rab11-dependent recycling of the calcium channel subunit alpha2delta-2. *J Neurosci*. 2010 Sep 22;30(38):12856-67. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2700-10.2010. PMID: 20861389; PMCID: PMC6633565.
6. Domon Y, Arakawa N, Inoue T, Matsuda F, Takahashi M, Yamamura N, Kai K, Kitano Y. 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 Jun;365(3):573-582. doi: 10.1124/jpet.117.247551. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29563324.
7. Yin OQ, Merante D, Truitt K, Miller R. Population pharmacokinetic modeling and simulation for assessing renal impairment effect on the pharmacokinetics of mirogabalin. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(2):203–12. doi: 10.1002/jcph.584.
8. Duchin K, Senaldi G, Warren V, Marbury T, Lasseter K, Zahir H. Open-Label Single-Dose Study to Assess the Effect of Mild and Moderate Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Mirogabalin. *Clin Drug Investig*. 2018;38(11):1001–9. doi: 10.1007/s40261-018-0692-7
9. Dow J, Currie A, He L, Zaidi F, Zahir H. Effect of coadministration of metformin with mirogabalin: Results from a phase 1, randomized, open-label, drug-drug interaction study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018;56(10):451–8. doi: 10.5414/CP203185.
10. Sadosky A, Mardekian J, Parsons B, Hopps M, Bienen EJ, Markman J. Healthcare utilization and costs in diabetes relative to the clinical spectrum of painful diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2015 Mar;29(2):212-7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.10.013. Epub 2014 Nov 8. PMID: 25498300.
11. Yang M, Qian C, Liu Y. Suboptimal Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain in the United States. *Pain Med*. 2015 Nov;16(11):2075-83. doi: 10.1111/pme.12845. Epub 2015 Jun 27. PMID: 26118704.
12. Baba M, Matsui N, Kuroha M, Wasaki Y, Ohwada S. Long-term safety and efficacy of mirogabalin in Asian patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *J Diabetes Investig*. 2020 May;11(3):693-698. doi: 10.1111/jdi.13178. Epub 2019 Dec 25. PMID: 31722446; PMCID: PMC7232295.
13. Mendell J, Levy-Cooperman N, Sellers E, Vince B, Kelsh D, Lee J, Warren V, Zahir H. Abuse potential of mirogabalin in recreational polydrug users. *Ther Adv Drug Saf*. 2019 Apr

5;10:2042098619836032. doi: 10.1177/2042098619836032. PMID: 31057786; PMCID: PMC6452577.

14. Alyoubi RA, Alshareef AA, Aldughaiter SM, Aljaroudi AM, Alabdulwahed A, Alduraibi FM, Masoud AT, Abu-Zaid A. Efficacy and safety of mirogabalin treatment in patients with diabetic peripheral neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2021 May;75(5):e13744. doi: 10.1111/ijcp.13744. Epub 2020 Oct 27. PMID: 32991782.

15. Mirogabalin for the management of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study in Asian patients: Erratum. *Pain.* 2019 Aug;160(8):1905. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001645. Erratum for: *Pain.* 2019 May;160(5):1175-1185. PMID: 31335662; PMCID: PMC7144746.

16. Tetsunaga T, Tetsunaga T, Nishida K, Misawa H, Takigawa T, Yamane K, Tsuji H, Takei Y, Ozaki T. Short-term outcomes of mirogabalin in patients with peripheral neuropathic pain: a retrospective study. *J Orthop Surg Res.* 2020 May 26;15(1):191. doi: 10.1186/s13018-020-01709-3. PMID: 32456647; PMCID: PMC7249688.

17. Nakanishi K, Ota C, Yomiya K. [Analgesic Effects of Mirogabalin for Cancer Pain]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2020 Jun;47(6):927-931. Japanese. PMID: 32541170.

18. Sugimoto M, Takagi T, Suzuki R, Konno N, Asama H, Sato Y, Irie H, Okubo Y, Nakamura J, Takasumi M, Hashimoto M, Kato T, Kobashi R, Hikichi T, Ohira H. Mirogabalin vs pregabalin for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in pancreatic cancer patients. *BMC Cancer.* 2021 Dec 9;21(1):1319. doi: 10.1186/s12885-021-09069-9. PMID: 34886831; PMCID: PMC8656082.

19. Yang K, Wang Y, Li YW, Chen YG, Xing N, Lin HB, Zhou P, Yu XP. Progress in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Biomed Pharmacother.* 2022 Apr;148:112717. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112717. Epub 2022 Feb 19. PMID: 35193039.

20. Statistics OfN. Deaths related to drug poisoning in England and Wales: 2016 registrations 2017. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/deathsrelatedtodrugpoisoninginenglandandwales/2016registrations—people-aged-40-to-49-years-have-the-highest-rate-of-drug-misuse-deaths>.

21. Azmi S, ElHadd KT, Nelson A, Chapman A, Bowling FL, Perumbalath A, Lim J, Marshall A, Malik RA, Alam U. Pregabalin in the Management of Painful Diabetic Neuropathy: A Narrative Review. *Diabetes Ther.* 2019 Feb;10(1):35-56. doi: 10.1007/s13300-018-0550-x. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30565054; PMCID: PMC6349275.

22. Gruver C, Guthmiller KB. Postherpetic Neuralgia. 2022 May 8. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.* PMID: 29630250.

23. Jordan, Roberta I.; Mulvey, Matthew R.; Bennett, Michael I.. A critical appraisal of gabapentinoids for pain in cancer patients. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 12(2):p 108-117, June 2018. | DOI: 10.1097/SPC.0000000000000337

24. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 22;20(6):1451. doi: 10.3390/ijms20061451. PMID: 30909387; PMCID: PMC6471666.

25. Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, Boon C, Matsumoto K, Marshall A, Mak T, Marshall A, Frank B, Malik RA, Alam U. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment. *Oncol Ther*. 2021 Dec;9(2):385-450. doi: 10.1007/s40487-021-00168-y. Epub 2021 Oct 16. PMID: 34655433; PMCID: PMC8593126.
26. Merante D. The mirogabalin ALDAY phase 3 program in pain associated with fibromyalgia: the lessons learned. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(4):661–6. doi: 10.1080/03007995.2020.1725744.
27. Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 9;22(8):3891. doi: 10.3390/ijms22083891. PMID: 33918736; PMCID: PMC8068842.