

# Yeni Bir Antikonvülsan Pregabalin: Preklinik Veriler / A New Anticonvulsant Pregabalin: Preclinical Data

Mert Ceyhan,<sup>1</sup> Ersin Tan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pfizer İlaçları Ltd. Şti., Medikal Departman, İSTANBUL

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

## ABSTRACT

### A New Anticonvulsant Pregabalin: Preclinical Data

Pregabalin is a highly potent compound with a newly defined mechanism of action that is showing activity in a number of conditions, such as epilepsy, anxiety, neuropathic pain. Although it is a structural analog of  $\delta$ -aminobutyric acid (GABA), it does not have a direct effect on GABAergic mechanisms. Pregabalin is a ligand for the "alpha-2-delta" subunit of "voltage-gated calcium channels", that exhibits anticonvulsant, analgesic, and anxiolytic activity in animal models. After binding potently to the alpha-2-delta subunit of the calcium channels, it reduces depolarization-induced calcium influx and thereby reduces release of several excitatory neurotransmitters. Pregabalin shows anticonvulsant activity in many animal models, including electroshock-induced seizures, kindled seizures in rats, chemical convulsant-induced seizures and seizures in genetically susceptible animals. It also demonstrated antiallodynic and antihyperalgesic activities in various rodent models of neuropathic pain and anxiolytic effects in the studies with the standard rat elevated X-maze and conflict test models of anxiety. Pregabalin pharmacokinetics was dose proportional and pregabalin was not significantly metabolized. The drug has a high oral bioavailability. It does not bind to plasma proteins. It did not show significant *in vitro* effect on the activities of cytochrome P450 isozymes. This article will review preclinical data of pregabalin as an anticonvulsant, analgesic and anxiolytic.

**Keywords:** pregabalin, alpha-2-delta subunit, Ca<sup>2+</sup> channels, anticonvulsant, anxiety, neuropathic pain

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Uzm. Dr. Mert Ceyhan  
Pfizer İlaçları Ltd. Şti.  
Medikal Departman, İSTANBUL  
mert.ceyhan@pfizer.com

Dergiye Ulaşırma Tarihi/Received: 22.11.2007  
Revizyon İsteği Tarihi/Sent for Revision: 05.12.2007  
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 21.04.2008

## ÖZET

Pregabalin; epilepsi, anksiyete, nöropatik ağrı gibi pek çok durumda aktivite gösteren yeni tanımlanmış bir etki mekanizması olan potent bir bileşiktir.  $\delta$ -aminobütirik asidin (GABA) yapısal bir analogu olmasına rağmen GABA benzeri mekanizmalar üzerine direkt etkisi yoktur. Pregabalin, hayvan modellerinde antikonvülsan, analjezik ve anksiyolitik aktivite göstermektedir. "Voltaja duyarlı kalsiyum kanallannın" alfa-2-delta alt ünitesine bağlandıktan sonra, depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum girişini ve sonuçta pek çok eksitatuar nörotransmitterin salınımını azaltır. Pregabalin sıçanlarda elektroşokun indüklediği nöbetler, kindling nöbetleri, kimyasal konvülsanların indüklediği nöbetler ve genetik olarak duyarlı hayvanlardaki nöbetler de dahil olmak üzere antikonvülsan aktivite gösterir. Anksiyolitik aktivitesi, standart yükseltilmiş artı labirent sıçan testi ve zıtlama testi gibi çeşitli anksiyete test modellerinde kanıtlanmıştır. Pek çok nöropatik ağrı modelinde de antiallodinik ve antihiperajezik aktivitesini göstermiştir. Pregabalinin farmakokinetiği dozla orantılıdır ve pregabalin önemli oranda metabolize olmaz. İlaç yüksek biyoyararlanıma sahiptir. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Sitokrom p450 izoenzimlerinin aktiviteleri üzerine anlamlı *in vitro* etki göstermez. Bu makalede antikonvülsan, analjezik ve anksiyolitik olarak pregabalinin preklinik verileri incelenecektir.

**Anahtar kelimeler:** pregabalin, alfa-2-delta alt ünitesi, Ca<sup>2+</sup> kanalları, antikonvülsan, anksiyete, nöropatik ağrı

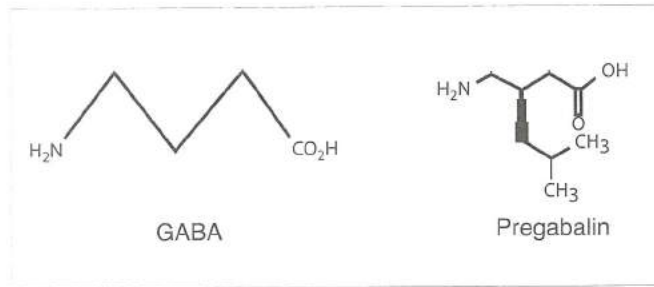
## GİRİŞ

Nörobilimlerdeki bilgiler arttıkça, pek çok nörotransmitter ve reseptör mekanizmaları antikonvülsan ajanlar için muhtemel hedefler olarak tanımlanmıştır.

Pregabalin, santral nöral ağ içinde epilepsi, anksiyete, nöropatik ağrı gibi durumlarda aktivite gösteren, yeni tanımlanmış etki mekanizması olan bir bileşiktir.<sup>1</sup>

Pregabalin pek çok ülkede periferik nöropatik ağrı durumlarında ve parsiyel başlangıçlı epilepsisi olan yetişkinlerde ek tedavi olarak ve aynı zamanda Avrupa ülkelerinde santral nöropatik ağrı ve yaygın anksiyete bozukluğunda endikedir.<sup>2,3</sup>

Pregabalin  $\delta$ -aminobutirik asidin (GABA) yapısal bir analogudur (Şekil 1).<sup>4</sup> Hayvan modellerinde antikonvülsan, analjezik ve anksiyolitik etki gösteren "voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının" (VGCC), "alfa-2-delta" alt ünitesi için yüksek potentli bir ligandır.<sup>5</sup> Hipereksite nöronların kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt ünitesine güçlü şekilde bağlandıktan sonra, depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum akışını ve bu şekilde glutamat, noradrenalin ve substans P'yi de içerecek şekilde pek çok eksitatuvar nörotransmitterlerin salımını azaltır.<sup>1</sup>



Şekil 1. GABA ve pregabalinin kimyasal yapıları [Martin 1999 (Kaynak 4) & Kavoussi 2006'dan (Kaynak 1) adapte edildi]

Bu makalede antikonvülsan, analjezik ve anksiyolitik olarak pregabalinin hayvan modellerindeki prelinik verileri incelenecek ve aynı zamanda kimyasal ve farmakokinetik özellikleri ve etki mekanizması da gözden geçirilecektir.

## KİMYASAL ÖZELLİKLER

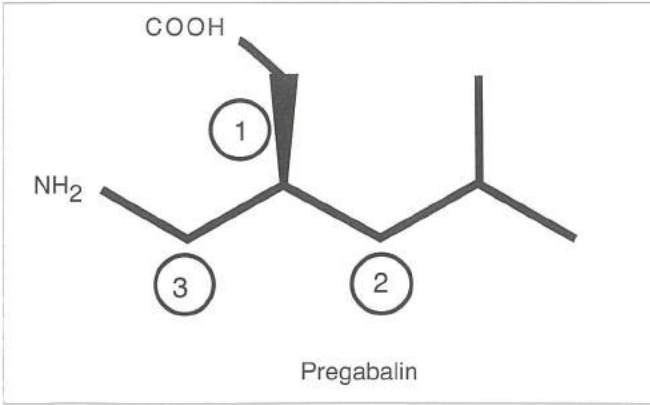
3-isobutil  $\delta$ -aminobutirik asidin (GABA) S-(+)-izomeri olan pregabalin (Şekil 1), kimyasal olarak S-(+)-3-(aminometil)-5-metilheksanoik asit olarak tanımlanmaktadır. Moleküler formülü C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>'dir ve moleküler ağırlığı 159.23'tür.<sup>6</sup>

Pregabalin beyaz ve kirli beyaz arası renkte, pK<sub>a1</sub>'i 4.2 ve pK<sub>a2</sub>'si 10.6 olan kristal bir solid'dir. Serbestçe suda ve hem bazik hem de asidik sulu solüsyonlarda eriyebilir. PH 7.4'te ayrılma katsayısı (n-oktanol/0.05M fosfat tamponu) logaritması -1.35'tir.<sup>7</sup>

3-aminometil-5-metilheksanoik asidin S- ve R-enantiomerleri mevcuttur; değerlendirilen çeşitli hayvan modellerinin bazılarında R- enantiomeri S-enantiomerinden (S-3-isobutilgaba veya pregabalin) en az 10 kat daha zayıftır ya da hiç aktif değildir.<sup>2</sup> Field ve arkadaşları R-enantiomerinin (R-isobutilgaba) yükseltilmiş artı labirent sıçan testi ve zıtlama testi gibi sıçan anksiyete test modellerinde yaklaşık 10 kat daha zayıf olduğunu göstermişlerdir.<sup>8</sup> Pregabalin (S-isobutilgaba) insan neokortikal sinaptozomlarında konsantrasyona bağlı K<sup>+</sup> ile indüklenen Ca<sup>2+</sup> girişinde azalmaya neden olmasına rağmen, R-enantiomeri inaktif olarak bulunmuştur.<sup>9</sup> R-enantiomerinin inaktivitesi ayrıca nöropatik ağrı hayvan modellerinde de gözlenmiştir.<sup>10,11</sup>

Daha sonra tartışılacağı gibi, pregabalinin voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının (VGCC) alfa-2-delta alt ünitesine ve de "L taşıyıcı sistemi" olarak adlandırılan geniş nötral aminoasit taşıyıcısına bağlanması, bileşiğin farmakolojik aktivitesi için önemlidir. Son yapı-aktivite-ilişki (YAI) çalışmaları, yan-zincir elemanlarının stereokimyasal oryantasyonlarının, her iki proteindeki etkileşimleri için önemini saptamıştır: Şekil 2'de görüldüğü gibi, "2" olarak belirtilen karbondaki basit alkil gruplarını kullanarak yan zinciri arttırmak afiniteyi artırırken, "1" olarak gösterilen bağın stereokimyasal oryantasyonunu değiştirmek alfa-2-delta proteinine





**Şekil 2.** Yapı-aktivite ilişkisi çalışmalarında pregabalin kimyasal yapısının pek çok yan-zincir elemanlarının stereokimyasal oryantasyonu bileşiğin farmakolojik aktivitesi ile sonuçlanır [Guay 2005'ten (Kaynak 6) adapte edildi]

bağlanma afinitesini azaltmaktadır. "3" olarak belirtilen karbona da alkil grubu eklemek L nötral aminoasit taşıyıcı proteinine afinitiyi durdurmaktadır.<sup>12</sup>

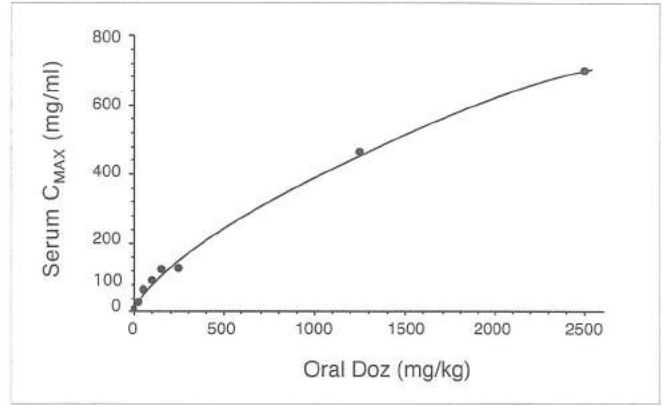
## PREKLİNİK FARMAKOKİNETİK VERİLER

Pregabalin oral uygulama sonrası, geniş nötral aminoasit (LNAA: large neutral aminoacids) taşıyıcısı aracılığıyla barsaklardan absorbe edilir.<sup>13</sup>

Pregabalin sıçanlarda yüksek oral biyoyararlanıma (%83) sahiptir; önemli oranda metabolize olmamakta, maksimum etkisini 2-4 saatte göstermektedir.<sup>14</sup> Pregabalin diğer hayvanlarda da (fare, tavşan ve maymunlar) yüksek oral biyoyararlanım ve metabolize olmayışıyla benzer farmakokinetik profil göstermiştir.<sup>4</sup>

Şekil 3'te gösterildiği gibi, pregabalinin sıçanlara oral uygulamasından sonra maksimum plazma ilaç konsantrasyonu, artan dozlarla lineer bir tarzda yükselmiştir.<sup>15</sup> Sıçanda pregabalin farmakokinetiği doza bağımlı olarak gözlenmiştir.<sup>16</sup> Preklinik çalışmalarda, pregabalin (S-enantiomer) fareler, sıçanlar, tavşanlar ve maymunlarda R-enantiomere rasemizasyona uğramadığı saptanmıştır.<sup>7</sup>

Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz. Pregabalin hem kan-beyin bariyeri<sup>17,18</sup> hem de barsakta geniş aminoasitlerin transportundan



**Şekil 3.** Sıçanlara uygulanmasından sonra pregabalin maksimum plazma ilaç konsantrasyonunun artan dozlarla birlikte lineer şekilde artışı [Vartanian 2006'dan (Kaynak 15) adapte edildi]

sorumlu L taşıyıcı sisteminin bir substratıdır.<sup>13</sup> Farelerde, sıçanlarda ve maymun modellerinde kan-beyin bariyerini geçtiği gösterilmiştir.<sup>17,18</sup> Ek olarak, pregabalinin sıçanlardaki plasentayı geçtiği ve süt veren sıçanlarda sütte bulunduğu,<sup>7</sup> hamile sıçanlarda [<sup>14</sup>C] pregabalinin vücut dağılımında değişiklik olmadığı gösterilmiştir.<sup>17,18</sup>

Pregabalin, klinik araştırmalarda sağlanandan 10 kat daha fazla olan konsantrasyonlarda sitokrom P450 izoenzimlerinin aktivitesine anlamlı hiçbir in vitro etki göstermemiştir.<sup>6,17,19</sup>

Pregabalin ihmal edilebilir metabolizmaya uğradığından ve plazma proteinlerine bağlanmadığından, farmakokinetiğinin diğer ajanlar tarafından metabolik etkileşimler vasıtasıyla ya da proteine bağlanmadaki yerin değişmesi yoluyla etkilenmesi beklenmez. In vitro ve in vivo çalışmalar anlamlı farmakokinetik ilaç etkileşimlerinin olmadığını göstermiştir.<sup>17,19</sup>

## FARMAKODİNAMİK VERİLER

### 1. Antikonvülsan olarak pregabalin

Pregabalin, maksimal elektroşok (MES) tarafından indüklenen nöbetlerde, kimyasal konvülsanların indüklediği nöbetlerde (Pentilenetetrazol [PTZ], bikukulin, pikrotoksin ve sitrikinin), sıçanlarda kindling nöbetleri ve genetik olarak duyarlı hayvanlardaki nöbetler dahil olmak üzere pek çok

**Tablo 1.** Farklı hayvan modellerinde pregabalinin deneysel antikonvülsan profili (Martin1999 ve Bialer 1999'dan adapte edildi)

Test	Model	Veriliş yolu	ED <sub>50</sub>
Maksimal elektroşokla indüklenen nöbetler:	Fare	i.v.	20 mg/kg
	Fare	p.o.	17 mg/kg
Elektroşokun indüklediği nöbetler:	Fare	i.v.	0.7-1.4 mg/kg
	Fare	p.o.	1.8 mg/kg
Kimyasal konvülsanın indüklediği nöbetler: PTZ bikukulin ya da pikrotoksin	Fare	p.o. ya da i.p.	100 mg/kg
	Fare	i.p.	250 mg/kg
Genetik olarak duyarlı hayvanlar: DBA:2 odiyojenik fare GAERS	Fare	p.o.	3 ve 10 mg/kg
	Sıçanlar		Etki yok

i.v.: intravenöz; p.o.: per oral; i.p.: intraperitoneal; PTZ: pentilenetrazol

**Tablo 2.** Nöropatik ve inflamatuvar ağrının değişik hayvan modellerindeki nosiseptif davranışlara pregabalinin etkinliği (Martin 2000, Bryans 1999 ve Guay 2005'ten adapte edildi)

Model	Zorluk	Veriliş yolu	Pregabalin sonucu
Intratekal substans P	Termal hiperaljezi	i.t.,	ED <sub>100</sub> 65 µg
		i.p.,	ED <sub>100</sub> 31 mg/kg
Intratekal NMDA	Termal hiperaljezi	i.t.	ED <sub>100</sub> 30 mg/kg
Formalin enjekte edilmiş sıçanlar	Zararlı davranışlar (kıvrılmak, yalanmak, vücut kontraksiyonu, gerilme gibi)	i.c.v.,	0.8 mg/kg (%99 redüksiyon)
		s.c.,	200 mg/kg (%70.8)
		i.t.	300 µg/sıçan (%60.4)
Termal hasar	Termal hiperaljezi	i.t.	ED <sub>105</sub> 119 µg
Vinkristinin indüklediği	Allodini	i.p.	ED: 80 mg/kg
Diabetik sıçan nöropatik ağrı modeli	Statik mekanik allodini Dinamik mekanik allodini	p.o.	MED ≤3 mg/kg
		p.o.	MED 10 mg/kg
Lipopolisakkaridle indüklenmiş rektal hipersensitivite	Allodini	i.p.	ED: 10 ve 30 mg/kg
		p.o.	ED: 1-30 mg/kg
Sıçan pençesi formalin testi	Geç faz yalama	s.c.	MED 10 mg/kg
Sol pelvis sinir ligasyonu	Mekanik allodini	p.o.	ED: 100 mg/kg
Siyatik sinir ligasyonu	Taktil allodini ve Termal hiperaljezi	i.v.	ED: 10-30 mg/kg
Karragenanla indüklenen hiperaljezi	Termal hiperaljezi ve Mekanik hiperaljezi	s.c.	MED 3 mg/kg
Fotokimyasal yolla indüklenmiş siyatik sinir	Taktil allodini	i.v.	ED: 5-50 mg/kg
		i.t.	ED: 3.8-60 µg
Postoperatif sıçan	Mekanik allodini Termal hiperaljezi	s.c.	MED 3 mg/kg
		s.c.	MED 10 mg/kg

i.v.: intravenöz; i.t.: intratekal; i.c.v.: intraserebroventriküler; p.o.: per oral; i.p.: intraperitoneal; s.c.: subkutan; ED: etkili doz; ED<sub>105</sub>: çekilme gecikmesini 10 saniyeye arttıran doz; MED: minimum etkili doz

hayvan modelinde antikonvülsan aktivite göstermektedir.<sup>4,19</sup> Tablo 1, farklı deneysel hayvan modellerinde pregabalinin antikonvülsan profilini özetlemektedir. Fare MES deneylerinde, hem oral hem de parenteral uygulamalarda pregabalin gabapentininden daha potent olarak gözlenmiştir (oral: gabapentin ED<sub>50</sub>=210 mg/kg; pregabalin

ED<sub>50</sub>=17 mg/kg; i.v.: gabapentin ED<sub>50</sub>=87 mg/kg; pregabalin ED<sub>50</sub>=20 mg/kg).<sup>4</sup> Bu epilepsi modellerinin her birinde, pregabalinin aktif dozları gabapentininden 3-10 kat daha az bulunmuştur.<sup>19</sup>

### 1.a Elektroşokun indüklediği nöbetlerde:

Pregabalin farelerde (maksimum stimulusla,

ED<sub>50</sub>, 20 mg:kg, p.o.; düşük-yoğunluklu stimulusla, ED<sub>50</sub>, 1.4 mg:kg, i.v.) ve sıçanlarda (ED<sub>50</sub>, 1.8 mg:kg, p.o.) elektroşokun indüklediği tonik ekstansör nöbetleri önlemiştir. i.v. ve p.o. uygulamada sağlanan ED<sub>50</sub> değerlerinin benzer oldukları gözlenmiştir. Pregabalin yüksek dozlar dışında ataksiye neden olmamıştır (TD<sub>50</sub>, 60-260 mg:kg, p.o.).<sup>20</sup>

### **1.b Kimyasal konvülsanların indüklediği nöbetlerde:**

Pregabalin farelerde PTZ ile indüklenen (ED<sub>50</sub>, 100 mg:kg, p.o.; i.p.) eşik klonik nöbetlerini önlemiştir. Farelerde, bikukulin ya da pikrotoksinle indüklenen eşik nöbetlerini kısmen bloke etmiştir (maksimum %70 koruma, 250 mg/kg, i.p.) ve neokortikal EEG'deki deşarjlar 10, 40 ya da 100 mg/kg pregabalin ile değişmemiş, ama 200 ya da 400 mg/kg i.p. ile hafifçe artmıştır.<sup>4,19</sup>

### **1.c Genetik olarak duyarlı hayvanlardaki nöbetlerde:**

Pregabalin 3 ve 10 mg/kg p.o. dozlar sonrasında DBA/2 odiyojenik olarak nöbete yatkın farelerde nöbetleri azaltmıştır.<sup>4,19</sup>

Pregabalin, Strasbourg kaynaklı genetik absans epilepsili sıçanlarda (GAERS) spontan absans nöbetlerinin insidansını değiştirmemiştir.<sup>15,21</sup> Bu nedenle insanlardaki primer jeneralize absans nöbetlerinde pregabalinle etkinlik beklenemeyeceği belirtilmiştir.<sup>15</sup>

## **2. Analjezik olarak pregabalin**

Pregabalinin, sinir ligasyonu, enjekte edilmiş immün antijen, herpes enfeksiyonu, artrit, diabet, cerrahi ve termal hasarla indüklenen ağrı dahil nöropatik ve inflamatuvar ağrısı olan hayvan modellerindeki nosiseptif davranışları azalttığı gösterilmiştir. Ancak, duyuşal olarak akut nosisepsiyonu etkilememiştir.<sup>6</sup> Tablo 2, pregabalinin nöropatik ve inflamatuvar ağrısı olan farklı hayvan modellerindeki nosiseptif davranışlara olan etkisini özetlemektedir.

Pregabalinin antiallodinik ve antihiperalezik etkisi gabapentinden 2 ila 4 kat daha düşük dozda gözlenmiştir.<sup>22,23</sup>

### **2.a Antinosiseptif aktivite:**

Formalin enjekte edilen fareler kullanılan bir çalışmada s.c., i.c.v. ve intratekal enjeksiyonlar için pregabalinin supraspinal ve spinal seviyelerde güçlü antinosiseptif aktivitesi olduğu gösterilmiştir; pregabalin formalinden 30 ve 5 dakika önce uygulanmıştır. Pregabalinin i.c.v. ve s.c. enjeksiyonunu takiben, zarar verici davranışlara (örneğin kıvrınma, yalanma, vücut kasılmaları, gerinme) karşı maksimum aktivite sırası ile 0.8 mg/kg (%99 azalma) ve 200 mg/kg (%70.8 azalma) dozlarında tespit edilmiştir. Pregabalinin 300 mg/sıçan intratekal enjeksiyonu sadece parsiyel aktivite oluşturmuştur (%60.4).<sup>24</sup>

Deneyisel veriler aynı zamanda pregabalinin inflamasyonun (örn. fareler ve sıçanlarda formalin, zimosan ve karragenanın indüklediği termal ve mekanik hiperalezi) eşlik ettiği ağrıyı da bloke edebileceğini göstermektedir.<sup>6,23</sup> Pregabalin inflamatuvar ağrılı durumlarda nöropeptidlerin salımını suprese ederek duyuşal nöronlarda analjezi oluşturabilir (örn. substans P, kalsitonin geniyle ilişkili peptid).<sup>6</sup>

Sıçanlarda lipopolisakkaridle indüklenmiş rektal hipersensitivite ağrı modelinde, pregabalinin tek intraperitoneal (10 ve 30 mg/kg) ve oral (1, 3, 10 ve 30 mg/kg) dozları doza bağımlı şekilde rektal distansiyonla indüklenmiş allodiniyi süprese etmiştir. Bu modelde opioid antagonisti naloksonun ve GABAA antagonisti bikukulinin pregabalinin etkisi üzerine etkisi görülmemiştir.<sup>25</sup>

### **2.b Nöropatik ağrı:**

Vinkristin, streptozosin ve sinir hasarının indüklediği mekanik allodini; formalin, karragenan, substans P, NMDA ve termal hasarın indüklediği hiperalezi ve cerrahinin indüklediği mekanik allodininin de içinde yer aldığı çeşitli nöropatik ağrı kemirgen modellerinde



antiallodinik ve antihiperalejik aktiviteler gösterilmiştir.<sup>22</sup>

Sıçanlardaki vinkristinin indüklediği nöropatik ağrı modelinde, pregabalin 80 mg/kg'ın tek bir intraperitoneal dozu plaseboyla karşılaştırıldığında ( $P<0.001$ ), uygulamadan 45 dakika sonra ulaşılan ve doz verildikten 90 dakika sonrasına (deneyin sonu) kadar devam eden zirve etkisi ile allodiniyi anlamlı şekilde süprese etmiştir.<sup>26</sup>

Bir çalışmada sol pelvik siniri ligate edilmiş sıçanlar, cerrahiden sonra 7., 14. ve 21. günlerde kolon distansiyonuna maruz bırakılmışlar; hayvanlar kolonik distansiyondan 1 saat önce pregabalin (100 mg/kg p.o.) ya da naproksenle (0.1 mg/kg p.o.) tedavi edilmişlerdir. Pregabalin, ligasyon yapılmış hayvanlarda anlamlı şekilde allodiniyi azaltırken ( $39.2\pm 2.9$ 'a karşı  $31.1\pm 3.3$ ), kontrol grupta etkisi olmamıştır ( $43.3\pm 5.8$ 'e karşı  $43.5\pm 2.6$ ). Naproksen ligate edilmiş ya da kontrol hayvanlarında kolonik distansiyonla indüklenmiş ağrı eşiğini değiştirmemiş, bu şekilde kronik viseral ağrının inflamasyona bağlı olmadığı gösterilmiştir.<sup>24,27</sup>

Sıçanlarda iskemiyle indüklenmiş siyatik sinir nöropatik ağrı modeli kullanılarak pek çok çalışma yapılmıştır.<sup>6,28,29</sup> Bu modelde, etkilenen arka bacakta taktıl allodini ve termal hiperaleji gösterilmiştir. Bir çalışmada, pregabalin (i.v. 5-50 mg/kg ve intratekal 3.8-60 µg arasında değişen dozlarda) fotokimyasal yolla indüklenen iskemik sinir lezyonunda doza bağımlı biçimde taktıl allodiniyi süprese etmiştir.<sup>6</sup> Allodiniyi spinal kord stimülasyonuna yanıtız olan sıçanlardaki ayrı bir araştırmada, pregabalinin spinal kord stimülasyonuna eklenen tedavi edici düzeyin altındaki intravenöz ve intratekal dozlarının uygulaması (şimdi bahsedilenden daha düşük dozlarda) allodiniye azalmalara neden olmuştur. Bu sonuçlarla nöropatik ağrının tedavi edilmesinin zor olduğu hastalarda pregabalinin spinal kord stimülasyonunun etkisini

arttırabileceği ileri sürülmüştür.<sup>6,28</sup> Siyatik sinirin kısmi ligasyonunun iskemi oluşturduğu başka bir çalışmada i.v. 10-30 mg/kg pregabalinin doza bağımlı olarak taktıl allodini ve termal hiperalejiyi azalttığı bulunmuş; aynı zamanda doza bağımlı olarak hasarlı afferent sinir liflerinden ektopik deşarjları inhibe ettiği gösterilmiştir. Pregabalinin sinir iletim hızında ya da normal afferent sinir liflerinin mekanik stimülasyona yanıtı üzerine hiçbir etkisi olmadığı not edilmiştir.<sup>29</sup>

Diabetik sıçan nöropatik ağrı modelinde, mekanik allodininin statik ve dinamik komponentleri için doz ihtiyacı farklılık gösterse de (statik allodini için minimum etkili doz [MED]  $\leq 3$  mg/kg, dinamik allodini için 10 mg/kg), 3-30 mg/kg p.o. pregabalin mekanik allodininin her iki bileşenini de bloke etmiştir.<sup>11</sup> Hem iskeminin indüklediği siyatik sinir hem de Cheung modellerini (sıçanlarda L5/L6 spinal sinirlerinin sıkı ligasyonu) kullanan diğer ek çalışmada, oral pregabalin yine mekanik allodininin hem statik (sırası ile MED 3 ve 10 mg/kg) hem de dinamik (MED  $\leq 3$  ve 10 mg/kg) bileşenlerini bloke etmiştir.<sup>30</sup>

Pregabalinin antihiperalejik aktiviteleri postoperatif ağrı modellerinde gözlenmiştir (örn. plantar kas ya da topuk yaralanmasından sonra taktıl allodini ve termal hiperaleji).<sup>10,31,32</sup>

### 3. Anksiyolitik olarak pregabalin

Pregabalinin potansiyel anksiyolitik etkilerinin öncü kanıtları, yükseltilmiş artı labirent sıçan testi ve zıtlama testi gibi anksiyete test modelleri kullanan çalışmalardan sağlanmıştır. Bu prelinik çalışmalar pregabalinin iki modelde de doza bağımlı olarak anksiyolitiğe benzer etkileri indüklediğini göstermiştir. Pregabalin hem zıtlama testinde (MED 3 mg/kg) hem de yükseltilmiş artı labirent testinde (MED 10 mg/kg) anksiyolitik benzeri etkileri indüklemiştir.<sup>8</sup>

Vogel Çelişki Anksiyete Modelini kullanan diğer

çalışmalar da pregabalinin anksiyete tedavisinde etkili bir ajan olabileceği hipotezini desteklemektedir. Bu modelde, sıçanlar ilk olarak su şişesinden su içmek için eğitilirler. Bunu takiben, sıçanlar bir süre sudan yoksun bırakılırlar ve ne zaman tekrar su verilse onları içmeden vazgeçiren bir şişe vasıtasıyla hafif ve aralıklı elektrik şoku alırlar. Pregabalinle 3-100 mg/kg ön tedavi, içmede doza bağımlı artış oluşturmuştur.<sup>1</sup>

#### 4. Diğer farmakodinamik etkiler

Pregabalinin uykuya etkisi olduğu gözlenmiştir. Hayvan modellerinde, karanlık ya da aydınlık uygulamasından sonra hızlı olmayan göz hareketi (NREM) uyku süresinde artış ve hızlı göz hareketi (REM) uykusunda azalma göstermiştir. Triazolam tedavisi REM olmayan uyku süresini uzatırken aynı test şartlarında REM uykusu süresine etkisi görülmemiştir. Her iki ajan da devamlı olarak uyku başlangıcındaki gecikmeyi değiştirmemiştir. Pregabalin NREM epizodlarının sayısını da arttırmıştır. Elektroensefalografik (EEG) veriler iki ajan arasında belirgin farklılık göstermiştir. Bu sonuçlarla pregabalinin potansiyel olarak uykuyu modüle edici özelliği olduğu öne sürülmüştür.<sup>33</sup>

### ETKİ MEKANİZMASI

Pregabalin güçlü bir şekilde VGCC'lerine bağlanarak kalsiyum girişini ve bu şekilde eksitatuvar nörotransmitterlerin salınımını azaltır.<sup>2</sup> Bu bölümde pregabalinin etki mekanizması, VGCC'ler, alfa-2-delta alt ünitesi ve diğer antiepileptiklerden farkları detaylı şekilde incelenecektir.

#### 1. Pregabalin ve diğer antiepileptikler

Pregabalinin etki mekanizması diğer antikonvülsan ajanlarından farklıdır. Pregabalinin Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>2+</sup> kanallarına ya da nörotransmitter (glutamat, NMDA, GABA) yanıtına direkt etkisi olduğu gözükmemektedir, nörotransmitter alımını (glutamat, GABA) değiştirmez ve çeşitli reseptörlerde (glutamat, GABA, monoamin, adenozi, kolinerjik, opiat) radyoligand bağlanmanın yerini değiştirmez.<sup>19</sup>

#### 1.a Pregabalinin GABAerjik sisteme etkisi:

GABA benzeri mekanizmalara direkt etkisi gözükmemektedir.<sup>5</sup> Pregabalinin GABAA, GABAB ya da benzodiazepin reseptörlerine direkt olarak bağlanmadığı kaydedilmiştir;<sup>2</sup> aynı zamanda GABA'ya ya da GABA antagonistlerine metabolik olarak dönüşmez ve GABA alımı ya da degradasyonunu değiştirmez.<sup>16,17,19</sup>

Bir hayvan modelinde, i.p. lipopolisakkarid (LPS), rektal distansiyonla beraber allodini ortaya çıkarmaktadır. LPS'nin rektal allodinik etkisi sistemik morfin sülfat (0.3 mg/kg s.c.) tarafından bloke edilirken, nalokson da morfinin etkisini antagonize etmiştir. Aynı şekilde, pregabalinle ön tedavi (1, 3, 10 ve 30 mg/kg) rektal distansiyona karşı LPS'nin arttırdığı abdominal yanıtta doza bağımlı bir azalma oluşturmuştur ve aynı zamanda 30 mg/kg'lık tek bir i.p. dozun da etkili olduğu gösterilmiştir. Morfinden farklı olarak, pregabalinin antiallodinik etkisi nalokson ön tedavisi ya da GABAA reseptör antagonisti ile bloke edilmemiştir; bu onun GABAA ya da opiat reseptörleri vasıtasıyla etki etmediğine ek kanıt oluşturmuştur.<sup>25</sup>

#### 1.b Pregabalin ve Na<sup>+</sup> kanalları:

Pregabalinin sıçan beyin membranlarına, transfekte Çin hamster over hücrelerindeki insan tip IIA sodyum akımlarına [3H]-batrakotoksin bağlanmasını ya da sıçan kortikal sinaptozomlarına veratridinin stimüle ettiği kalsiyum akımını inhibe etmemektedir. Bu deneysel kanıtlardan, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının pregabalinin farmakolojik profiline katkı sağlamasının beklenmediği ileri sürülmüştür.<sup>34</sup>

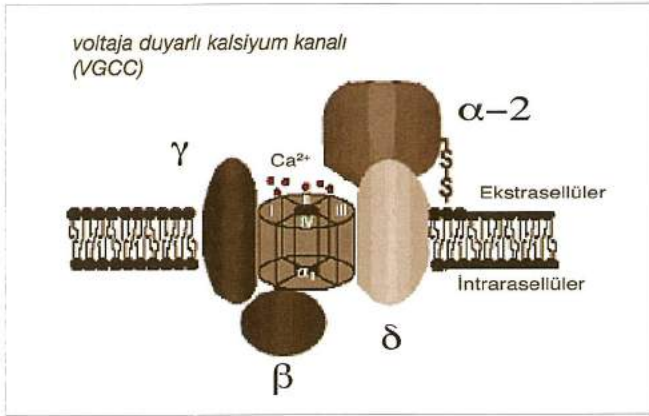
#### 2. VGCC (voltaja duyarlı kalsiyum kanalları)

VGCC'ler, nöronal aksiyon potansiyelini regüle eden kalsiyum iyonlarına selektif olarak geçiren olan hücre membran glikoproteinleridir.<sup>1</sup> Nöronal eksitabilite ve sinaptik transmisyonunda rol oynayan kalsiyum kanallarının elektrofizyolojik ve farmakolojik çalışmalarının voltaj bağımlılığı,



kinetikler ve çeşitli farmakolojik ajanlara sensitiviteyi temel alınarak altı sınıf voltaja duyarlı kalsiyum kanalı tanımlanmıştır. Moleküler yapısı fonksiyonel olarak P-, Q-, N-, L-, R- ve T-tipi kalsiyum kanalları belirlenmiştir. Pek çok sinaps N-, P-, Q-'nun çeşitli kombinasyonuna ve zaman zaman R-tipi kalsiyum kanallarına bağımlıdır. Şekil 4'te gösterildiği gibi, VGCC alfa-1 alt ünitesi ve alfa-2-delta, beta ve gamma olan 1:1:1:1 oranındaki üç yardımcı alt ünitelerden oluşur.<sup>1</sup> Presinaptik N ve P/Q voltaja duyarlı kalsiyum kanalları vasküler yumuşak kastaki, nifedipin gibi kalsiyum kanal blokerleriyle etkilenen L tipi voltaja duyarlı kalsiyum kanallarıyla ya da N metil D aspartat glutamat reseptörü kalsiyum kanalına duyarlı liganda-bağlı kalsiyum kanalları (ketamin ve memantinden etkilenen) karıştırılmamalıdır.<sup>6</sup>

Pregabalin N ve P/Q kanallarının alfa-2-delta alt ünitesine bağlanırken, verapamil gibi dihidropiridinler L-tipi kalsiyum kanalları için selektiftir.<sup>6,35</sup> Bu antihipertansif ilaç tedavilerinden farklı olarak, pregabalinin kan basıncı ya da kardiyak fonksiyon üzerine etkisi yoktur.<sup>35</sup>



**Şekil 4.** Voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının yapısal organizasyonları (VGCC'ler) [Gajraj 2005 (Kaynak 35) ve Walker 1998'den (Kaynak 44) adapte edildi]

Voltaja duyarlı kalsiyum kanalları vasıtasıyla kalsiyum iyonlarının nöronlara girişi, veziküllerin hücre membranına yapışmalarını ve nörotransmitterlerin sinaptik aralığa salımını tetikler. Belirli patolojik durumlarda, örneğin anormal nöron ateşlemesinin olduğu epilepside ya da nöronların hasar gördüğü

nöropatik ağrıda, bu nöronların fazla eksite edilmesi ile sonuçlanır. Fazla eksite edilmiş nöronlarda, kalsiyum iyonlarının içeriye fazla akışı norepinefrin, glutamat ve substans P'yi içeren nörotransmitterlerin geniş ve sürekli salımına yol açmaktadır.<sup>1</sup>

### 3. Alfa-2-delta alt ünitesi

Hipereksite nöronlardaki kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt ünitesine pregabalin potent olarak bağlandıktan sonra bu depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum akışını modüle eder ve bu yolla Şekil 5'te de gösterildiği gibi glutamat, noradrenalin ve substans P gibi pek çok eksitatuvar nörotransmitterlerin salımını azaltır. Bu, sırasıyla postsinaptik reseptörlerin stimülasyonunda azalmaya neden olur ve nöronları normal fizyolojik duruma geri getirir.<sup>1</sup> Pregabalinin bağlanması ile ilgili önemli bir nokta, normal sinir fonksiyonu değişmezken ektopik aktivitenin azalmasıdır.<sup>29</sup>

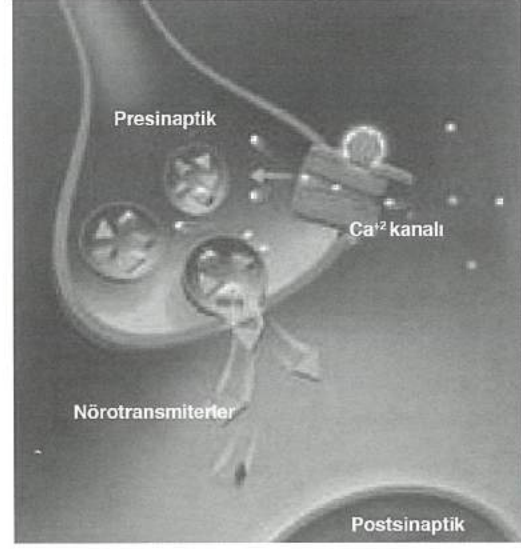
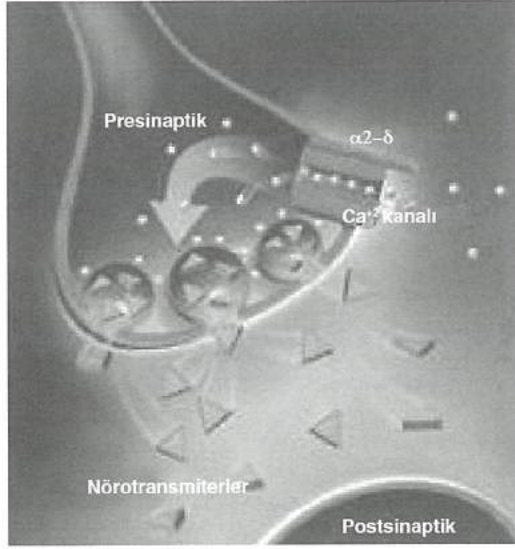
Farklı ekspresyonla alfa-2-delta alt ünitesinin dört izoformu vardır;<sup>36</sup> alfa-2-delta-1 ve alfa-2-delta-2 küçük dorsal kök gangliyon hücrelerinde yüksek oranda ekspresedir ve alfa-2-delta-3 büyük dorsal kök gangliyon hücrelerinde ve beyinde yüksek oranda ekspresedir.<sup>36,37</sup> Pregabalinin alfa-2-delta-1 ve alfa-2-delta-2 izoformlarına yüksek afinitede bağlandığı, ama alfa-2-delta-3 ve alfa-2-delta-4 izoformlarına bağlanmadığı kaydedilmiştir.<sup>38</sup>

Nöropatik ağrı oluşumunda VGCC'lerin alfa-2-delta-1 alt ünitesinin rolü için önemli kanıtlar gösterilmiş ve gabapentin ile pregabalinin analjezik etkilerinin bu alt ünite izoformu ile etkileşimiyle gerçekleştiği ortaya koyulmuştur, ancak alfa-2-delta-2 alt ünitesi için halen nöropatik ağrı oluşumunda yeterli veri bulunmamaktadır.<sup>39,40,41</sup> Gabapentinin etkili olduğu nöropatik ağrı modellerinde, alfa-2-delta-1 ekspresyonunun yukarı regülasyonunun dorsal kök gangliyonu ya da spinal kordda belirgin olduğu gözlenmiştir.<sup>38</sup>

### PREKLİNİK TOKSİSİTE ve DİĞER VERİLER

Sıçanlarda yapılan iki çalışmada oküler lezyonlar





Şekil 5. Pregabalinin etki mekanizması [Kavoussi 2006'dan (Kaynak 1) adapte edildi]

gözlenmesine rağmen, benzer lezyonlar fare ve maymun çalışmalarında gözlenmemiştir. Retinal ve optik sinir toksisitesi, pregabalin tedavisi sırasında veya sonrasında klinik çalışmalara katılan 3615 hastada tespit edilmemiştir.<sup>2</sup>

Pregabalin in vitro bakteri ve memeli hücrelerinde mutajenik değildir, memeli sistemlerinde in vitro ve in vivo klastojenik olmayıp fare ya da sıçan hepatositlerinde öngörülme DNA sentezini indüklememiştir.<sup>7</sup>

Pregabalinle 2 yıllık karsinogenesis çalışmaları sıçanlarda ve farelerde yürütülmüştür. Wistar sıçanlarında, önerilen maksimum insan maruziyet dozundan yaklaşık 24 kat daha fazla olan plazma maruziyetiyle ilişkili dozlardaki (erkeklerde 50, 150 ya da 450 mg/kg, dişilerde 100, 300 ya da 900 mg/kg) pregabalinin iki yıl boyunca yiyeceklerle verilmesi sonrası uygulandığı iki çalışmada, kanserojeneze ait bir kanıt görülmemiştir. Farelerde (B6C3F1 ve CD-1 suşları), ortalama insan maruziyetine benzer maruziyetlerde hiçbir artmış tümör insidansı bulunmamış, ama daha yüksek maruziyetlerde artmış hemanjiyosarkom insidansı gözlenmiştir.<sup>2,3,7</sup> Sıçanlar ve köpeklerdeki çalışmalar, herhangi bir tümörün ortaya çıkışını göstermediği için farelerdeki tümörlerin, insanlarda tümör riskini yansıtmasının beklenmediği belirtilmiştir.<sup>42</sup>

Birçok antiepileptik ilaç hamilelik sırasında kontraendike olduğundan, ayrıntılı hayvan çalışmaları yapılmaktadır. Hamile sıçanlarda yapılan çalışmalarda pregabalin maternal toksisiteyi 100 mg/kg dozları üzerinde göstermiştir. 2500 mg/kg dozlarına kadar ölüm gerçekleşmemiştir. Bu dozlarda doğum sorunları ve distosi gözlenmiştir. 250 mg/kg dozlarının üzerinde hayvanlarda postimplantasyon kayıplar ve neonatal ölümler gözlenmiştir.<sup>4</sup> İnsanlarda hamilelik kategorisi sınıfı C olarak bildirilmiştir.<sup>2</sup>

Pregabalin fare, sıçanlar ve tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır.<sup>3</sup>

Pregabalin, in vitro ve in vivo testler dizisi sonuçları temel alındığında genotoksik değildir.<sup>3</sup>

Prenatal/postnatal toksisite çalışmalarında, pregabalin insanda önerilen maruziyetin iki kattan daha fazlasına maruz kalan sıçanlarda gelişimsel toksisiteyi indüklemiştir.<sup>3</sup>

Erkeklerde üreme toksisitesine dair prelinik fertilitte çalışmalarında, önerilen maksimum insan dozundan (600 mg/gün) yaklaşık 3 kat daha fazla olan plazma pregabalin maruziyeti ile ilişkilendirilmiş dozlarda hiçbir etki gözlenmemiştir. Önerilen maksimum insan maruziyetinin üç katını aşan dozlarda belirlenen fertilitte parametreleri üzerine etkileri ise

bu çalışma sürelerinde (3-4 ay) normale geri dönmüştür. Üreme organlarında histopatolojik değişimler ise maksimum insan dozunun 8 katı dozlarında gözlenmiştir.<sup>7</sup>

Mevcut prelinik dataya göre pregabalinin kötüye kullanım potansiyeli çok düşüktür ve belirgin fiziksel bağımlılık yapması beklenmemektedir. Kimyasal yapısı ve reseptör etkileşimleri bilinen kötüye kullanılan hiçbir maddeye benzememektedir. Hayvan çalışmalarında pregabalinin, kötüye kullanılan ilaçlarla ilişkili subjektif ve ödüllendirici etkileri yapmadığı gözlenmiştir. İnsan olmayan primatlarda benzodiyazepin benzeri ayırt edici stimulus ortaya çıkarmamakta ve sıçanlarda koşullandırılmış yer tercihinin indüklememektedir.<sup>43</sup>

## TARTIŞMA

Pregabalin epilepsi, anksiyete, nöropatik ağrı gibi çok sayıdaki durumda aktivite gösteren yeni tanımlanmış bir etki mekanizması olan bir hayli potent bir bileşiktir. GABA yapısal analogu olmasına rağmen GABA benzeri mekanizmalar üzerine direkt etkisi yoktur. Pregabalin hayvan modellerinde antikonvülsan, analjezik ve anksiyolitik aktivite gösteren "voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının," "alfa-2-delta" alt ünitesinin yeni bir ligandıdır. Kalsiyum kanalının alfa-2-delta alt ünitesine potent olarak bağlandıktan sonra, depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum girişini azaltır ve dolayısıyla pek çok eksitatuvar nörotransmitterin salımını azaltır.<sup>1-5</sup>

Pregabalin sıçanlarda, elektroşokun indüklediği nöbetler, kindling nöbetleri, kimyasal konvülsanların indüklediği nöbetler ve genetik olarak duyarlı hayvanlardaki nöbetler de dahil olmak üzere antikonvülsan aktivite gösterir.<sup>4,15,19,20</sup> Çeşitli anksiyete<sup>8</sup> ve nöropatik ağrı modellerinde<sup>22,24,27</sup> anksiyolitik, antiallodinik ve antihiperalezik aktivitesini de göstermiştir. Pregabalinin farmakokinetiği dozla orantılıdır ve pregabalin önemli oranda metabolize olmaz. İlaç yüksek

biyoyararlanıma sahiptir. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Sitokrom p450 izoenzimlerinin aktiviteleri üzerine önemli in vitro etki göstermez.<sup>4,19</sup> Bu makalede antikonvülsan, analjezik ve anksiyolitik olarak pregabalinin prelinik verileri gözden geçirilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Kavoussi R. From molecule to medicine. *European Neuropsychopharmacology* 2006;16:S128-S133.
2. Cada DJ, Levien T, Baker DE. Pregabalin. *Hospital Pharmacy* 2006;41(2):157-172.
3. Data on File, Pfizer.
4. Martin L, Rabasseda X, Leeson P, Castaner J. Pregabalin. *Drugs of the Future* 1999;24(8):862-870.
5. Brodie MJ. Pregabalin as adjunctive therapy for partial seizures. *Epilepsia* 2004;45(Suppl 6):19-27.
6. Guay DRP. Pregabalin in Neuropathic Pain: A More "Pharmaceutically Elegant" Gabapentin? *Am Geriatr Pharmacother* 2005;3:274-287.
7. Lyrica [ürün prospektüsü]. NewYork: Pfizer Inc; August 2005.
8. Field MJ, Oles RJ, Singh L. Pregabalin may represent a novel class of anxiolytic agents with a broad spectrum of activity. *Br J Pharmacol* 2001;132(1):1-4.
9. Fink K, Dooley DJ, Meder WP, Suman-Chauhan N, Duffy S, Clusmann H, Göthert M. Inhibition of neuronal Ca<sup>2+</sup> influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology* 2002;42:229-236.
10. Jun JH, Yaksh TL. The effect of Intratekal gabapentin and 3-isobutyl gamma-aminobutyric acid on the hyperalgesia observed after Termal injury in the rat. *Anesth Analg* 1998;86:348-354.
11. Field MJ, McCleary S, Hughes J, Singh L. Gabapentin and pregabalin, but not morphine and amitriptyline, block both static and dynamic components of mechanical allodynia induced by streptozocin in the rat. *Pain* 1999;80:391-398.
12. Belliotti TR, Capiris T, Ekhatov IV, et al.. Structure-Activity Relationships of Pregabalin and Analogues That Target the alpha-2-delta Protein. *J. Med. Chem* 2005;48:2294-2307.
13. Jezyk N, Li C, Stewart BH, Wu X, Bockbrader HN, Fleisher D. Transport of pregabalin in rat intestine and Caco-2 monolayers. *Pharm Res* 1999;16:519-26.
14. Welty, D, Wang, Y, Busch, JA, Taylor, CP, Vartanian, MG, Radulovic, LL Pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of CI-1008 (pregabalin) and gabapentin in rats with maximal electroshock. *Epilepsia* 1997, 38(Suppl. 8): Abst 1.110.
15. Vartanian MG, Radulovic LL, Kinsora JJ, Serpa KA, Vergnes M, Bertram, Taylor CP. Activity profile of pregabalin in rodent models of epilepsy and ataxia. *Epilepsy Research* 2006;68:189-205.
16. Bialer M, Johannessen, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the fourth Eilat conference (EILAT IV). *Epilepsy Research* 1999;34:1-41.
17. Johnson S, Johnson FN (ed). Pregabalin. *Pharmacotherapy Monographs Vol:2*. Maurius Press, 2007, Lancashire, UK.
18. Radulovic LL, Busch JA, Windsor BL, McNally WP, Sinz MW, Bockbrader HN. Pharmacokinetics of the anticonvulsant agent, CI-1008, in laboratory animals. *Pharm Res* 1996;13 (Suppl):S480.
19. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004;45 (Suppl 6):13-18.



- 
20. Taylor CP, Vartanian MG. Profile of the anticonvulsant activity of CI-1008 (pregabalin) in animal models. *Epilepsia* 1997;38 (Suppl 8):35.
  21. Warner G, Figgitt DP. Pregabalin As Adjunctive Treatment of Partial Seizures. *CNS Drugs* 2005;19 (3):265-272.
  22. Frampton JE, Scott LJ. Pregabalin In the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Drugs* 2004;64 (24):2813-2820.
  23. Bryans JS, Wustrow DJ. 3-Substituted GABA Analogs with Central Nervous System Activity: A Review. *Med Res Rev* 1999;19:149-177.
  24. Martin L et al. Pregabalin. *Drugs of the Future* 2000, 25(8):877-879.
  25. Eutamene H, Coelho A-M, Theodorou V, et al. Antinociceptive effect of pregabalin in septic shock-induced rectal hypersensitivity in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295(1):162.
  26. Nozaki-Taguchi N, Chaplan SR, Higuera ES, Ajakwe RC, Yaksh TL. Vincristine induced allodynia in the rat. *Pain* 2001;93:69-76.
  27. Julia V, Raymond F, Chovet M, Doherty AM. Ligature of the left pelvic nerve: A new model of chronic non inflammatory visceral hyperalgesia. Effect of naproxen and pregabalin. *Gastroenterology* 2000;118(4, Suppl. 2, Part 1):A835.
  28. Wallin J, Cui JG, Yakhnitsa V, Schechtmann G, Meyerson BA, Linderoth B. Gabapentin and pregabalin suppress tactile allodynia and potentiate spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Eur J Pain* 2002;6:261-272.
  29. Chen SR, Xu Z, Pan HL. Stereospecific effect of pregabalin on ectopic afferent discharges and neuropathic pain induced by sciatic nerve ligation in rats. *Anesthesiology* 2001;95:1473-1479.
  30. Field MJ, Bramwell S, Hughes J, Singh L. Detection of static and dynamic components of mechanical allodynia in rat models of neuropathic pain: Are they signalled by distinct primary sensory neurones? *Pain*. 1999;83:303-311.
  31. Field MJ, Holloman EF, McCleary S, Hughes J, Singh L. Evaluation of gabapentin and S-(+)-3-isobutylgaba in a rat model of postoperative pain. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282:1242-1246.
  32. Jones DL, Sorkin LS. Systemic gabapentin and S-(+)-3-isobutyl gamma aminobutyric acid block secondary hyperalgesia. *Brain Res* 1998;810:93-99.
  33. Kubota T, Fang J, Meltzer LT, Krueger JM. Pregabalin enhances nonrapid eye movement sleep. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:1095-1105.
  34. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Current Opinion in Pharmacology* 2006;6:108-113.
  35. Gajraj NM. Pregabalin for Pain Management. *Pain Practice* 2005;5 (2):95-102.
  36. Taylor CP. The Biology and Pharmacology of Calcium Channel  $\alpha_2\text{-}\delta$  Proteins Pfizer Satellite Symposium to the 2003 Society for Neuroscience Meeting Sheraton New Orleans Hotel New Orleans, LA November 10, 2003. *CNS Drug Reviews* 2004;10(2):183-188.
  37. Yusuf SP, Goodman J, Pinnock RD, Dixon AK, Lee K. Expression of voltage-gated calcium channel subunits in rat dorsal root ganglion neurons. *Neurosci Lett* 2001;311:137-41.
  38. Gilron I, Flatters SJL. Gabapentin and pregabalin for the treatment of neuropathic pain: A review of laboratory and clinical evidence. *Pain Res Manage* 2006;11 (Suppl A):16A-29A.
  39. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, et al. Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* 2001;21:868-75.
  40. Newton RA, Bingham S, Case PC, Sanger GJ, Lawson SN. Dorsal root ganglion neurons show increased expression of the calcium channel alpha2delta-1 subunit following partial sciatic nerve injury. *Brain Res Mol Brain Res* 2001;95:1-8.
  41. Li CY, Song YH, Higuera ES, Luo ZD. Spinal dorsal horn calcium channel alpha2delta-1 subunit upregulation contributes to peripheral nerve injury-induced tactile allodynia. *J Neurosci* 2004;24:8494-9.
  42. Lauria-Horner BA, Pohl RB. Pregabalin: a new anxiolytic. *Expert Opin Investig. Drugs* 2003;12(4):663-672.
  43. Montgomery SA. Pregabalin for the treatment of generalised anxiety disorder. *Expert Opin. Pharmacother* 2006;7(15):2139-2154.
  44. Walker D, De Waard M. Subunit interaction sites in voltage-dependent  $\text{Ca}^{2+}$  channels: role in channel function. *Trends Neurosci* 1998;21:148-154.
-