

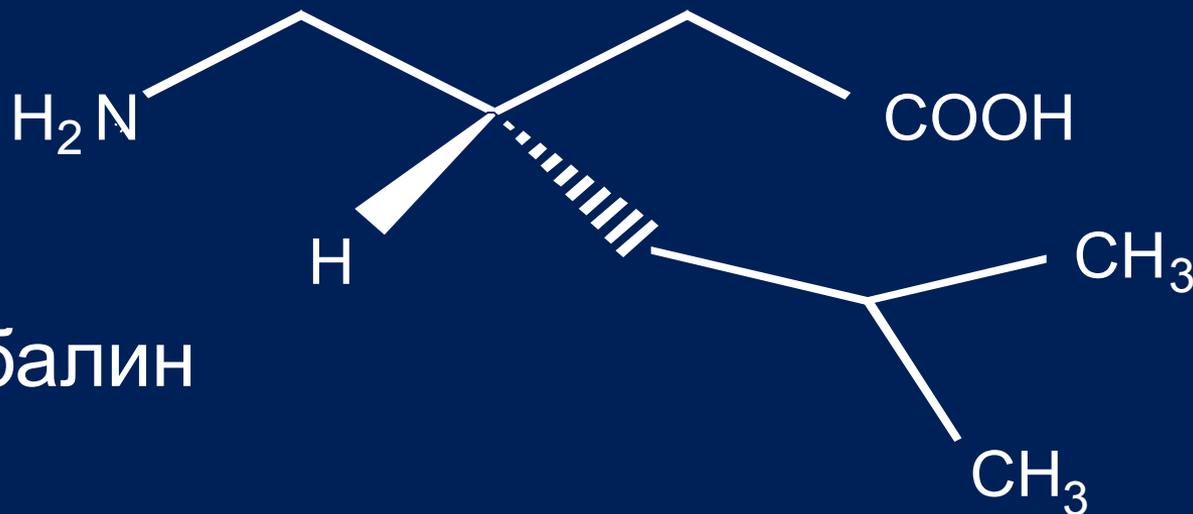
**Лирика (прегабалин):
фармакокинетика и механизм
действия**

Лирика (прегабалин): краткая инструкция по применению

- Показания
 - В качестве вспомогательного средства у взрослых с парциальными судорогами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией
 - Лечение нейропатической боли у взрослых
- Противопоказания
 - Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата
 - Детский и подростковый возраст до 17 лет включительно (нет данных по применению)
- Побочные эффекты
 - Наиболее частые побочные эффекты головокружение и сонливость
- С осторожностью
 - Почечная недостаточность, редкие наследственные заболевания
- Взаимодействие с другими лекарственными средствами
 - Прегабалин может усиливать действие этанола или лоразепама. Прегабалин, по-видимому усиливает нарушения когнитивных и двигательных функций, вызванных оксикодоном

**Лирика (прегабалин):
благоприятный
фармакокинетический профиль**

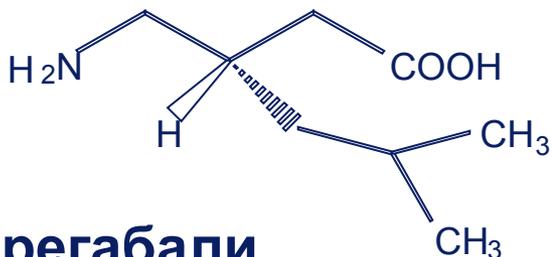
Лирика (прегабалин) – химическая формула



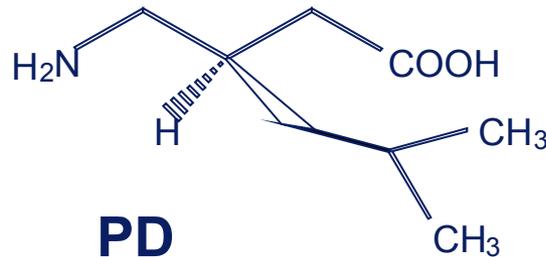
Прегабалин

- Аминокислота
- По структуре сходна с ГАМК
- Обладает высокой способностью проникать через гемато-энцефалический барьер

Лирика (прегабалин) и структурные аналоги



Прегабалин
Н



PD
144550



ГЛМК



Габапентин

Лирика (прегабалин): благоприятный фармакокинетический профиль

Параметр	Показатель	Клиническое значение
Всасывание	$T_{\max} \leq 1 \text{ h}$	Быстрое достижение высокой концентрации препарата в плазме
Биодоступность	$\geq 90\%$ Прием пищи не влияет	Постоянство концентрации во всех дозах Прием препарата вне зависимости от приема пищи
Фармакокинетика (150–600 мг в сутки)	Линейная фармакокинетика время достижения макс концентрации C_{\max} & AUC пропорционально дозе	Дозозависимое усиление клинического ответа
Время полувыведения	6.3 ч	Прием препарата 2 раза в сутки
Постоянная концентрация	24 – 48 ч	Быстрая коррекция дозы, минимальный период титрования
Связывание с белками	отсутствует	Отсутствие лекарственных взаимодействий
Метаболизм в печени	Практически отсутствует (<2%)	Отсутствие гепатотоксического действия
Выведение почками	98% препарата в неизменном виде	Необходим подбор дозы при почечной недостаточности

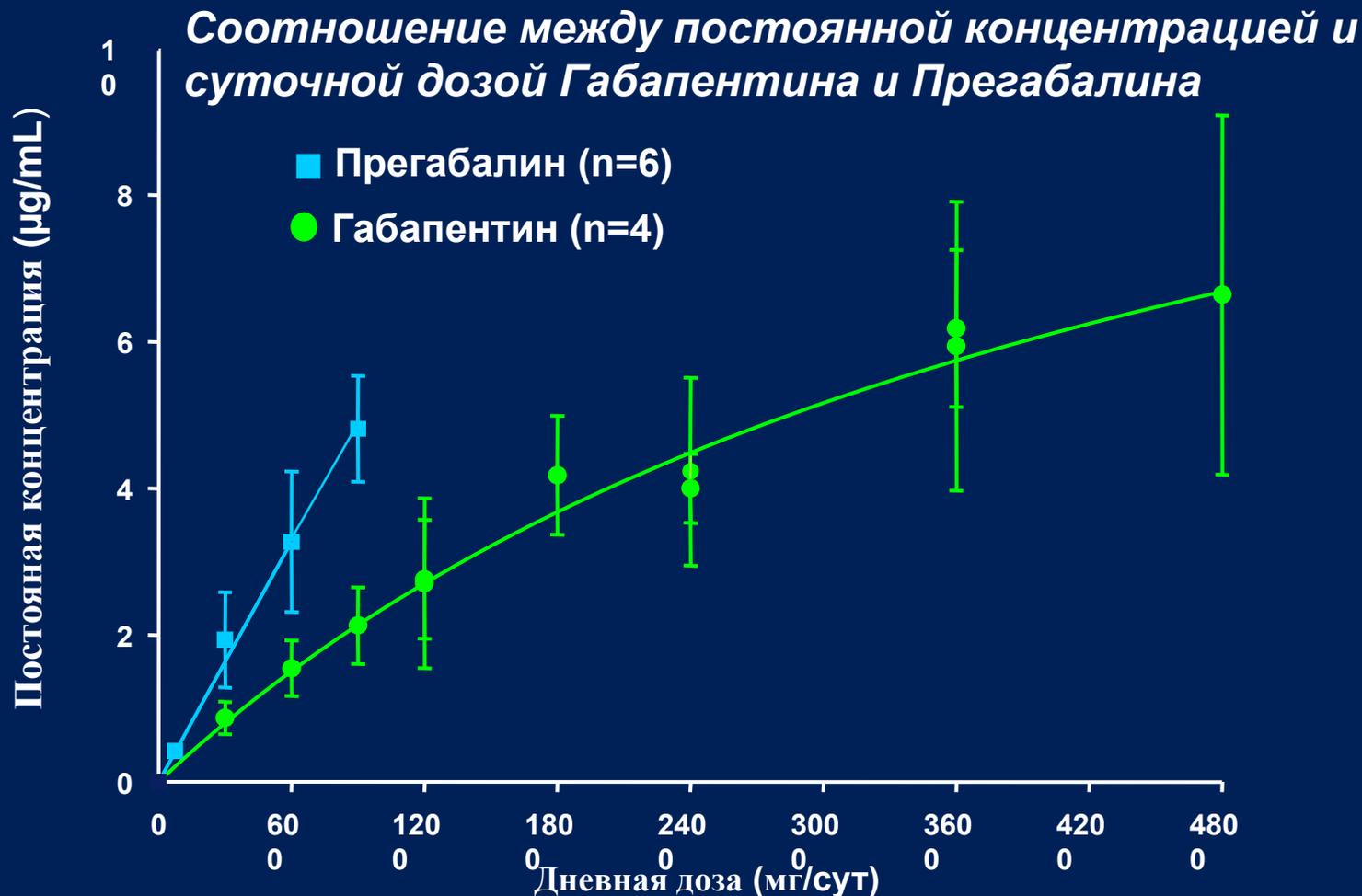
Инструкция по медицинскому применению препарата Лирика

LYRICA[®]
PREGABALIN

Pharmaceutical

© 2008 Pfizer

Линейное и дозозависимое увеличение концентрации Лирики (прегабалина) в пределах терапевтического диапазона доз (150-600 мг/сут)



Отсутствие лекарственного взаимодействия с большинством препаратов

Противоэпилептические препараты

Карбамазепин

Габапентин

Ламотриджин

Фенитоин

Вальпроевая кислота

Фенобарбитал

Тиагабин

Топирамат

Другие препараты

Инсулин

Гипогликемические средства

Диуретики

Оральные контрацептивы

Лирика – фармакокинетика и лекарственное взаимодействие. Выводы:

- Линейная фармакокинетика с дозозависимым клиническим ответом в терапевтическом диапазоне доз (150-600 мг/сут)
- Дозирование 2 раза в сутки
- Достижение постоянной концентрации в течение 1-2 дней, быстрое титрование дозы
- Высокая биодоступность (>90%)
- Препарат не влияет на печень и не индуцирует микросомальные ферменты
- Отсутствие известных фармакокинетических взаимодействий
- Не требуется мониторинга препарата в крови

Лирика (прегабалин): механизм действия

Механизм действия – общие аспекты

- Такие состояния как эпилепсия и нейропатическая боль имеют общие механизмы нарушения функций нейронов
- Лирика имеет механизм действия, выгодно отличающий её от других препаратов
 - Фармакологический профиль Лирики отличается от всех известных классов препаратов, применяемых для лечения эпилепсии и нейропатической боли
- Лирика связывается с рецепторами, расположенными в головном мозге в областях судорожной активности и в спинном мозге в структурах, наиболее значимых для проведения боли
- Лирика снижает выделение нейротрансмиттеров только при патологии и не влияет на них в норме

Нейрональная передача в гипервозбужденном нейроне

Нейротрансмиттеры:

- ⤴ Норадреналин
- ⤴ Глутамат
- ⤴ Субстанция **P**

$\alpha_2\delta$ субъединица

Вольтаж-зависимый Ca^{2+} канал

Ca^{2+}

Место связывания Ca^{2+} с нейротрансмиттерами

Пресинаптическое окончание

Постсинаптическое окончание

Как действует Лирика...

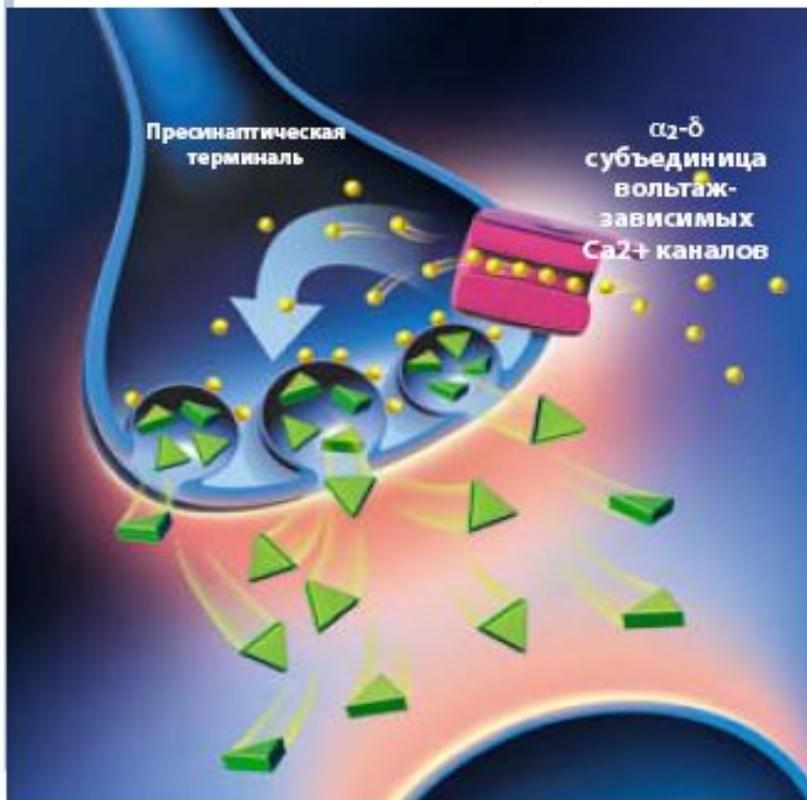
- Лирика связывается с α_2 - δ субъединицей вольтаж-зависимых кальциевых каналов
- Лирика уменьшает приток кальция в пресинаптические окончания гипервозбужденных нейронов
- Вследствие модуляции α_2 - δ субъединицы, Лирика уменьшает выброс возбуждающих нейромедиаторов
 - глутамата, субстанции P, норадреналина
- Анальгетическая, противосудорожная и противотревожная активность

Gee et al. 1996; Fink et al. 2002; Fehrenbacher et al. 2003; Dooley et al. 2002, Maneuf et al. 2001, Bialer et al. 1999, Welty et al. 1997

LYRICA[®]
PREGABALIN

Лирика модулирует активность нейронов

Гипервозбужденный нейрон



Лирика модулирует активность нейронов, снижая выброс медиаторов¹



Нейропатическая боль: беспрецедентная программа клинических исследований Лирики

10 рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований
Всего 2750 пациентов

4 ПГН
(n=1034)

Фиксированная доза Лирики
75-600 мг/день
5-13 недель

5 ДПН
(n=1378)

Фиксированная доза Лирики
75-600 мг/день
5-12 недель

1 ДПН + ПГН
(n=338)

Гибкая /фиксированная доза Лирики
150-600/ 600 мг/день
12 недель

Гибкая доза (150-600 мг/день), открытые исследования

Data on file. Pfizer Inc.

ДПН – диабетическая полинейропатия

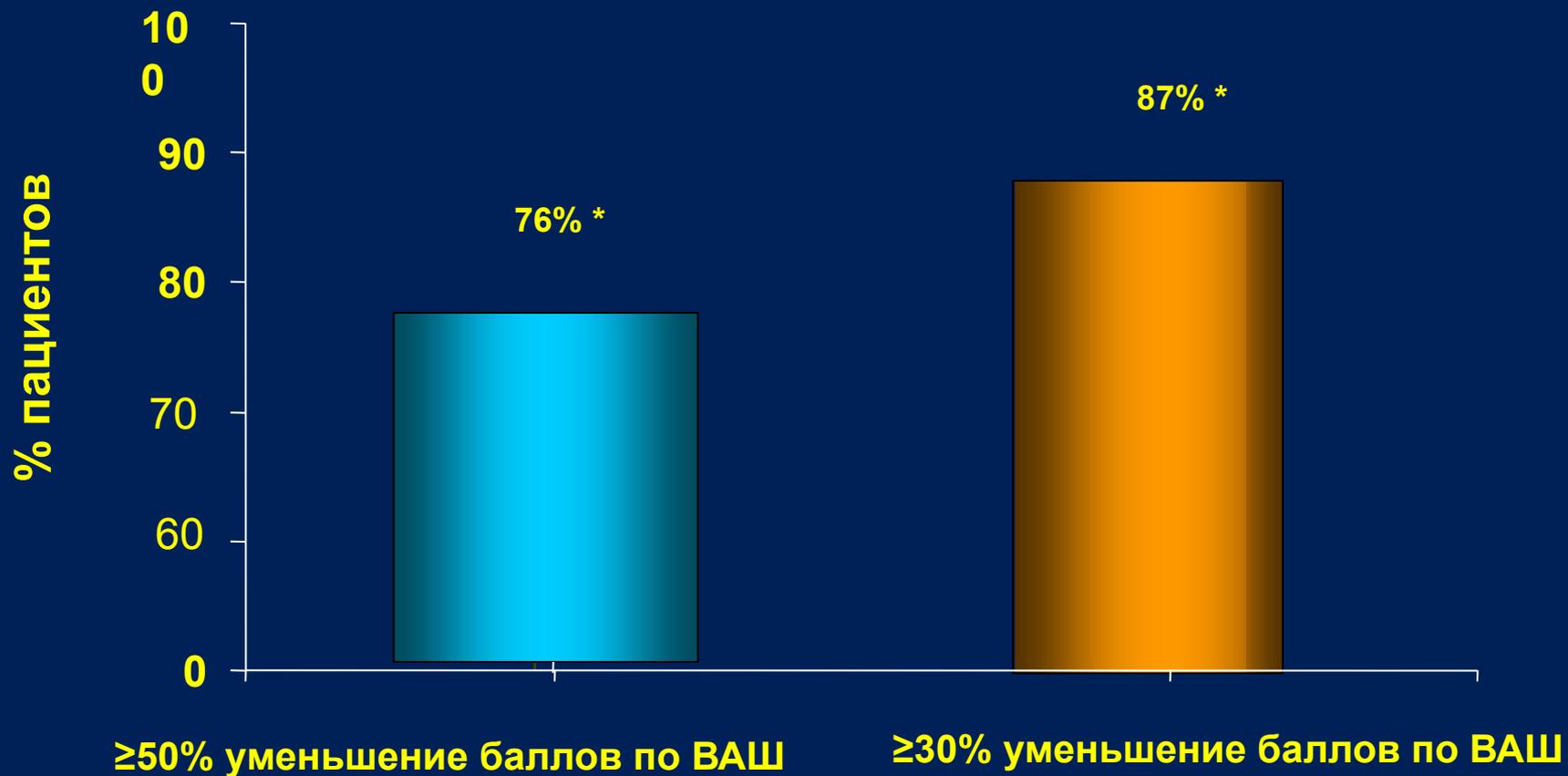
ПГН – постгерпетическая невралгия

Pfizer Confidential

LYRICA[®]
PREGABALIN

10

Лирика высокий процент ответа

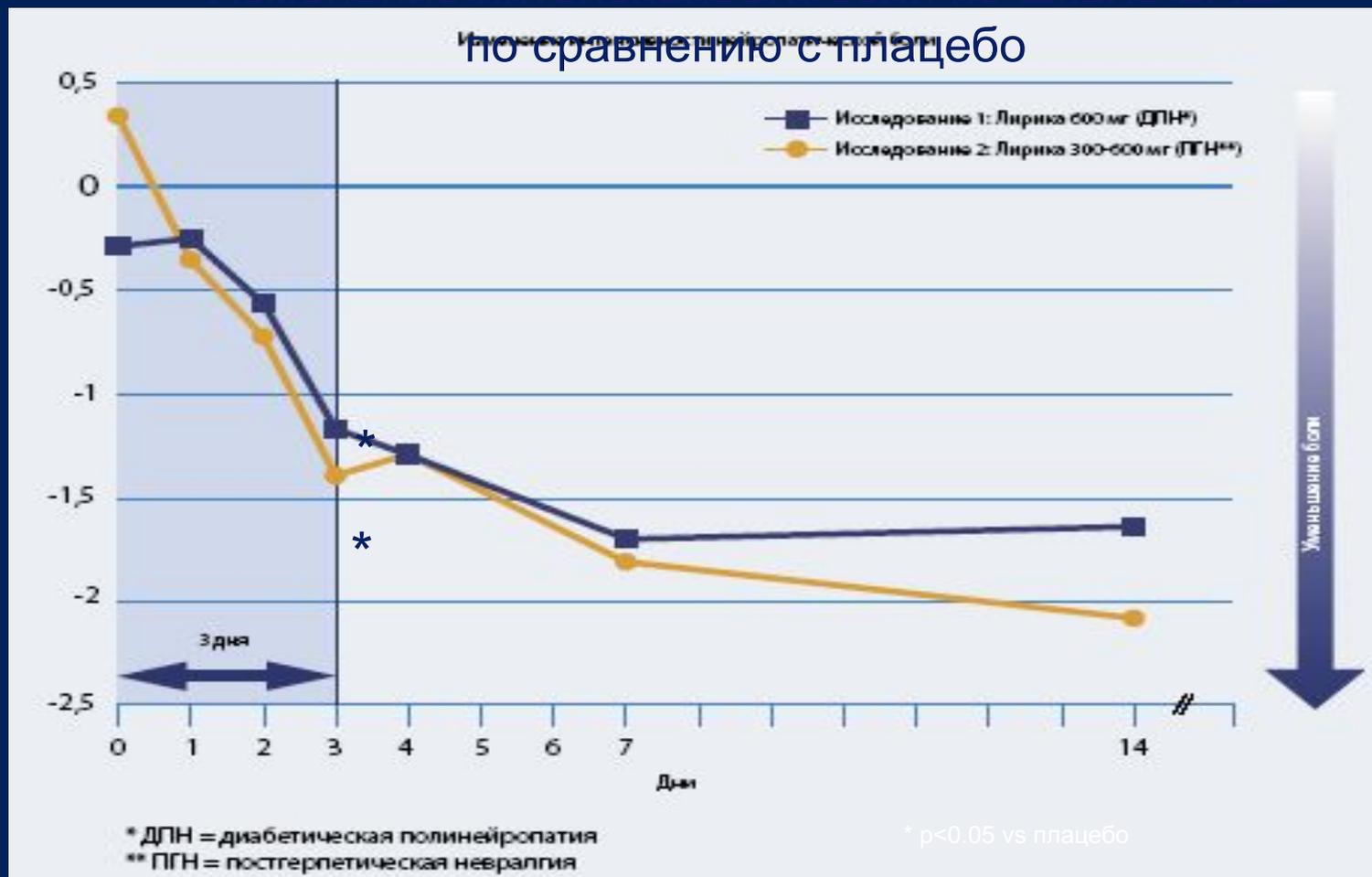


*P ≤0.05 от исходного

LYRICA[®]
PREGABALIN

Лирика эффективна уже в первые 3 дня терапии

Изменение интенсивности боли по шкале ВАШ
по сравнению с плацебо

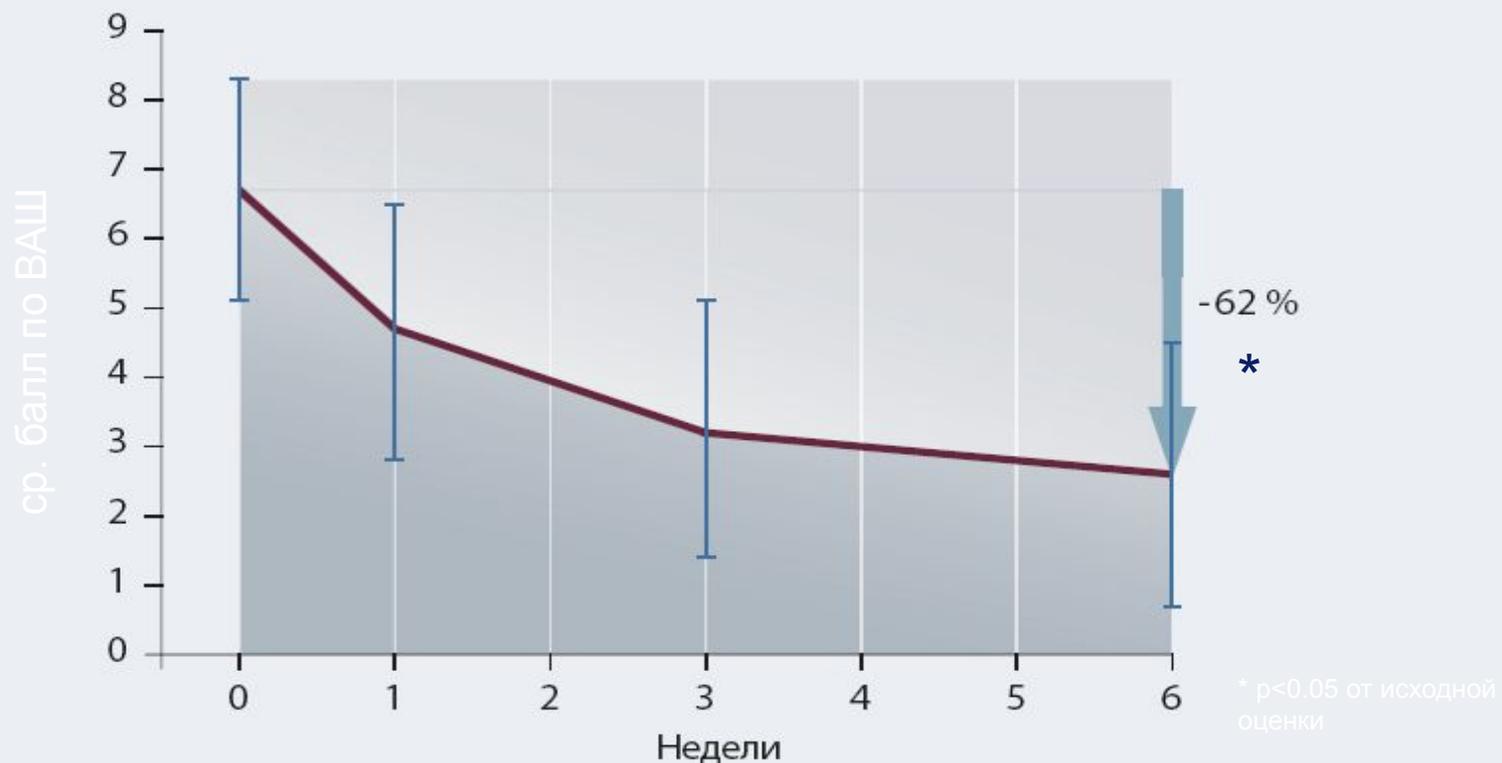


M. Rowbotham, APS, 2003

LYRICA[®]
PREGABALIN

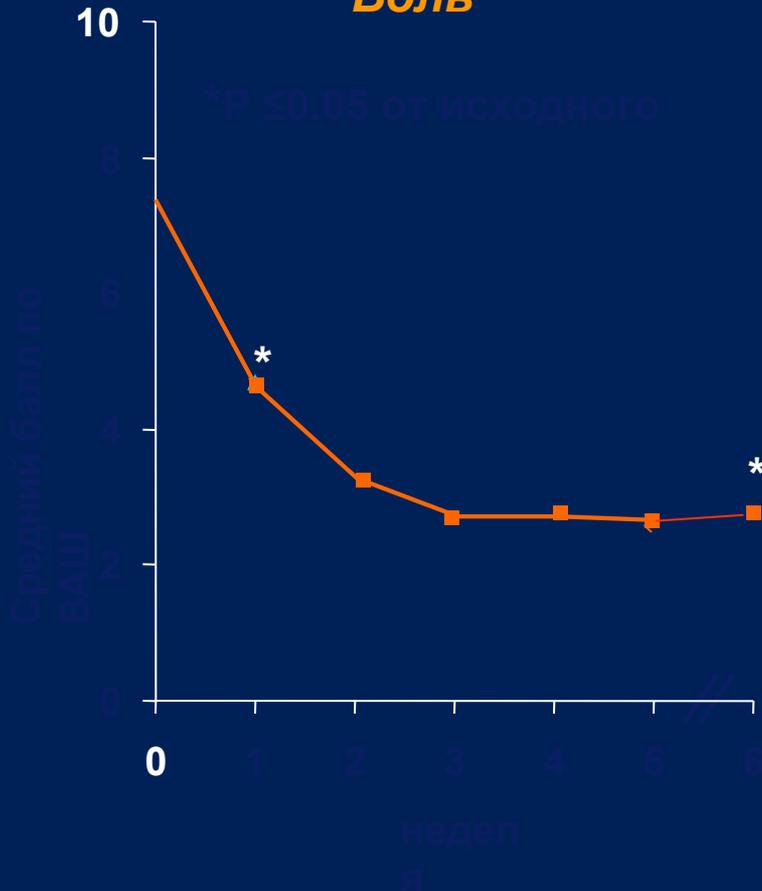
Лирика (прегабалин) снижает интенсивность боли на 60% и более

Уменьшение интенсивности боли на Лирике по шкале ВАШ: 0- нет боли; 10- максимальная боль

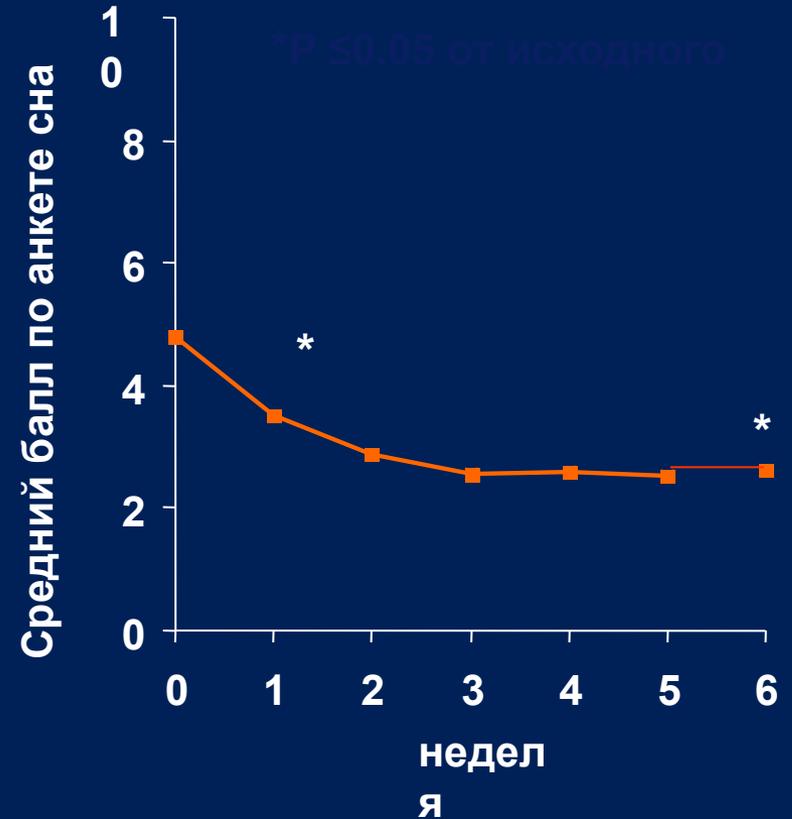


Лирика улучшает сопутствующие нейропатической боли симптомы

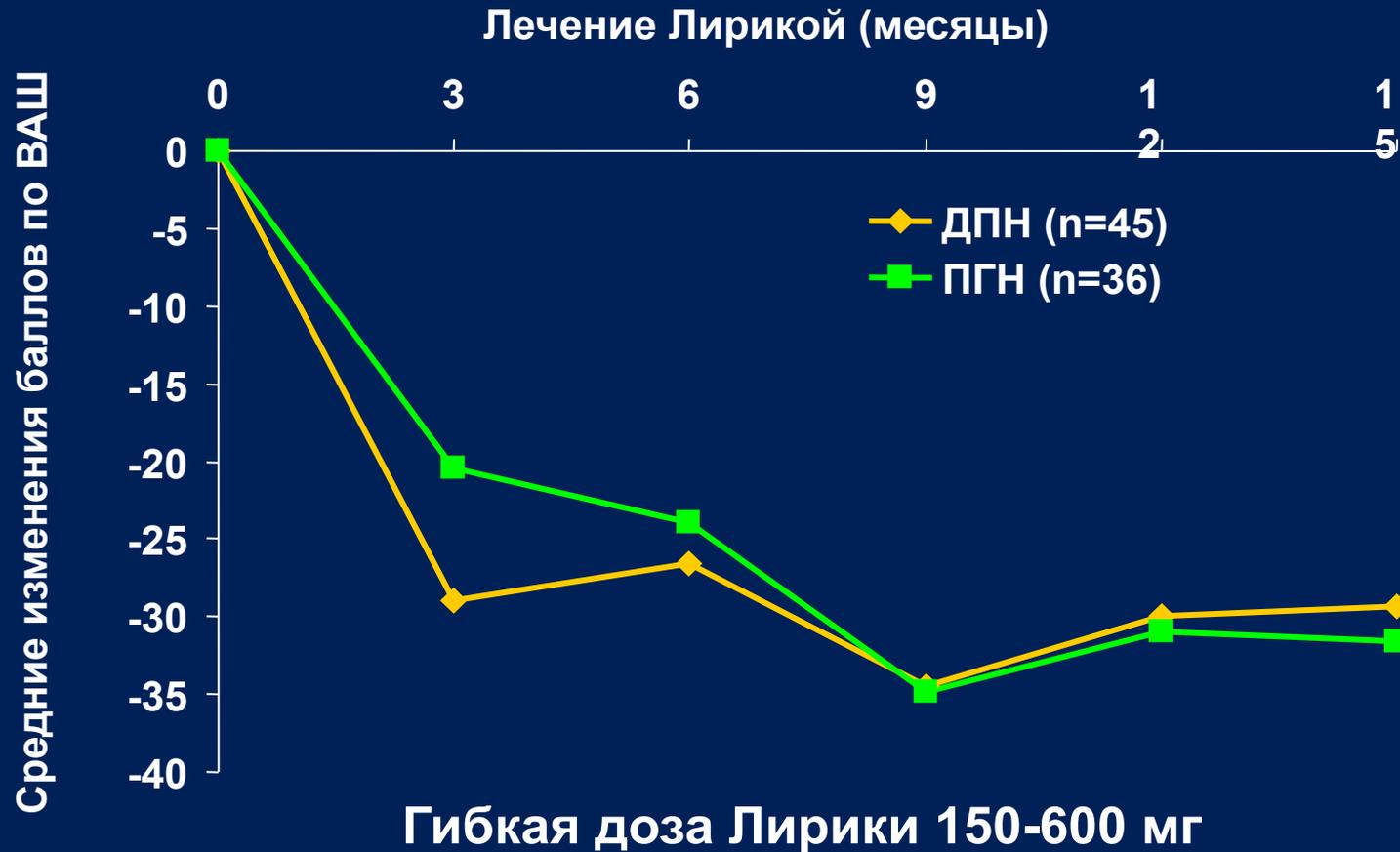
Боль



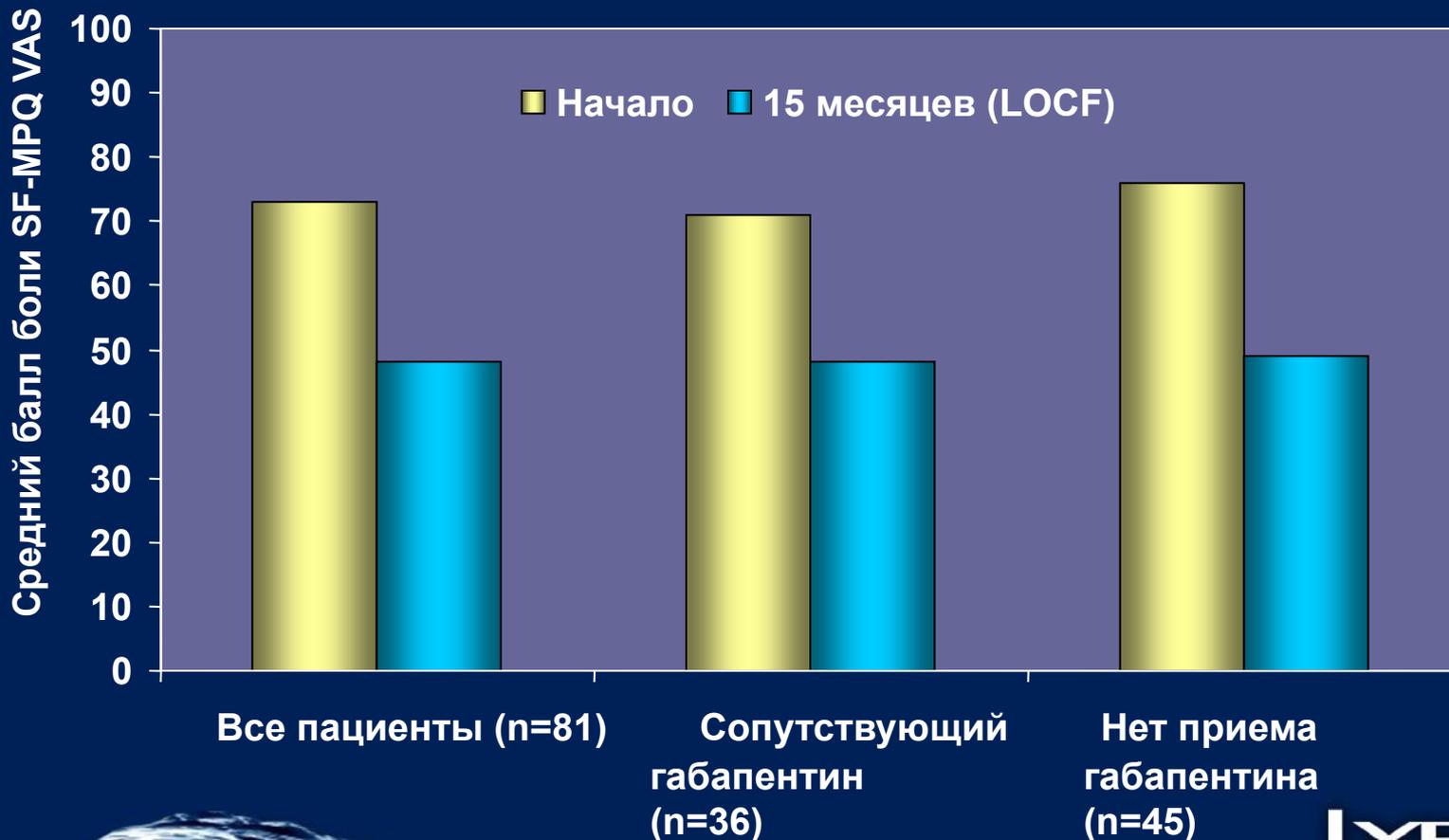
Нарушение сна



Лирика стойкий и длительный контроль боли



Исследование рефрактерной боли— анализ периферической нейропатической боли: Баллы боли в зависимости от наличия сопутствующей терапии габапентином*



Лирика: благоприятный профиль переносимости и безопасности

	плацебо (n=764)		прегабалин (n=1556)	
	возникли	прерывание	возникли	прерывание
головокружение	6.4	0.3	21.7*	3.1
сонливость	3.8	0.1	13.8*	2.6
Периферические отеки	1.8	0.1	9.5*	0.8
инфекция	4.8	0.1	6.2	0.1
Сухость во рту	1.8	0.1	5.9*	0.3

* P<0.05 прегабалин vs. плацебо

‡ возникали у ≥5% пациентов, принимавших прегабалин, и с большей частотой на прегабалине, чем плацебо

Инструкция по применению препарата Лирика (прегабалин)

Лирика: благоприятный профиль переносимости и безопасности

	головокружение	сонливость
возникновение*	21.7%	13.8%
Прерывание исследования*	3.1%	2.6%
среднее [†] время возникновения	1-2 дня	1-2 дня
среднее [†] время исчезновения	6-17 дней	26-31 день

* все группы дозирования прегабалина; n=1556

LYRICA[®]
PREGABALIN

Лирика простой режим дозирования



в день

разовый прием

то применявшаяся
редованиях, была

зисимость дозы-

ать с пищей и без

нарушениями

необходимо

назначать более низкие дозы

Лирика препарат выбора при нейропатической боли

ЭФФЕКТИВНО

- Видимый эффект уже в первые 3 дня терапии⁸
- Снижение интенсивности боли более чем на 50%⁶
- Эффективность подтверждена клиническими исследованиями с привлечением более 9000 пациентов с нейропатической болью¹

БЕЗОПАСНО

- Благоприятный профиль переносимости и безопасности^{1,5}

УДОБНО

- Простой подбор дозы¹
- Прием 2 раза в сутки¹
- Отсутствие лекарственных взаимодействий¹

LYRICA[®]
PREGABALIN