Депрессии. Эволюция антидепрессантов.

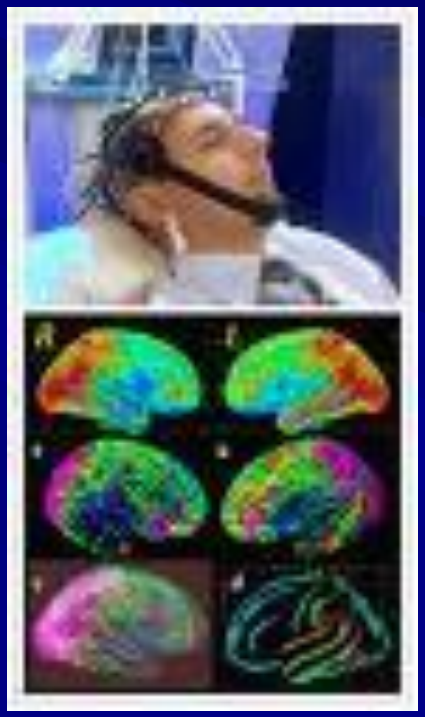
Маруке Егиян,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры
психиатрии.

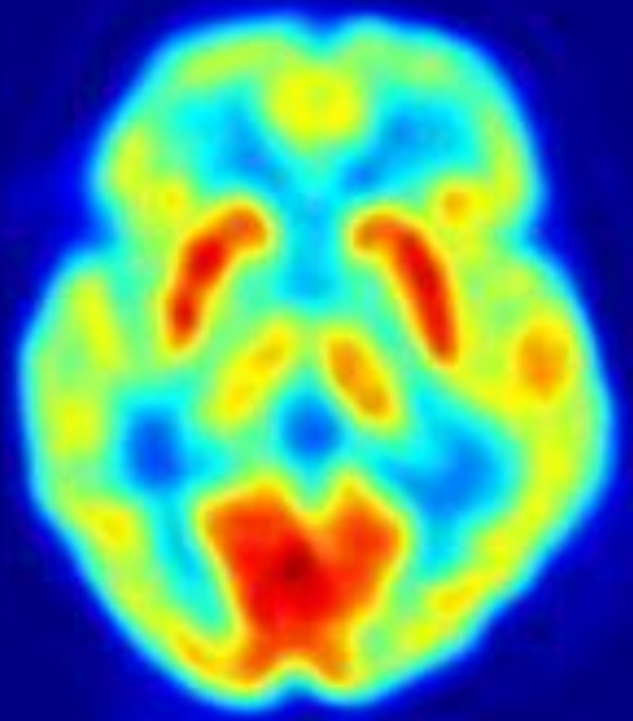
/PPT . IXEL/ For Janssen-Cilag.
M.Yeghiyan, 2008©

IXEL
5-HT + NA REUPTAKE INHIBITOR

Содержание

- Депрессии
- Антидепрессанты
- Исследования
- Милнаципран (Иксел®)



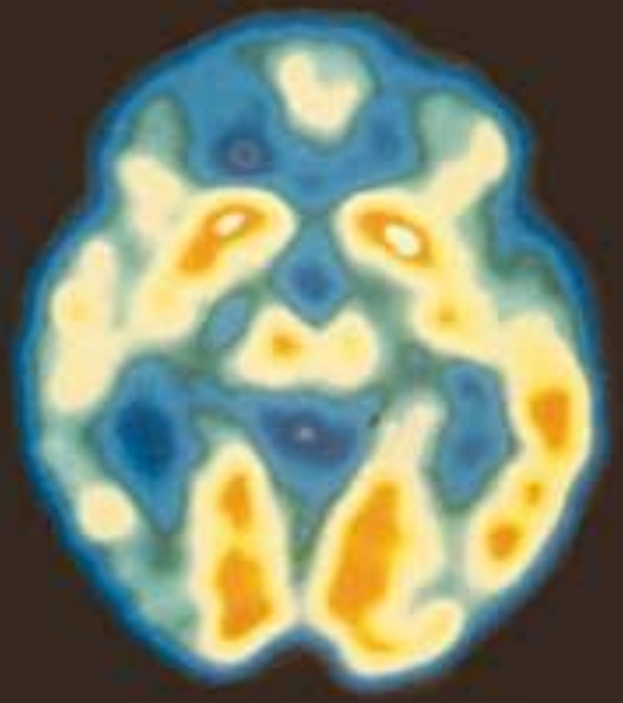


PET –normal brain

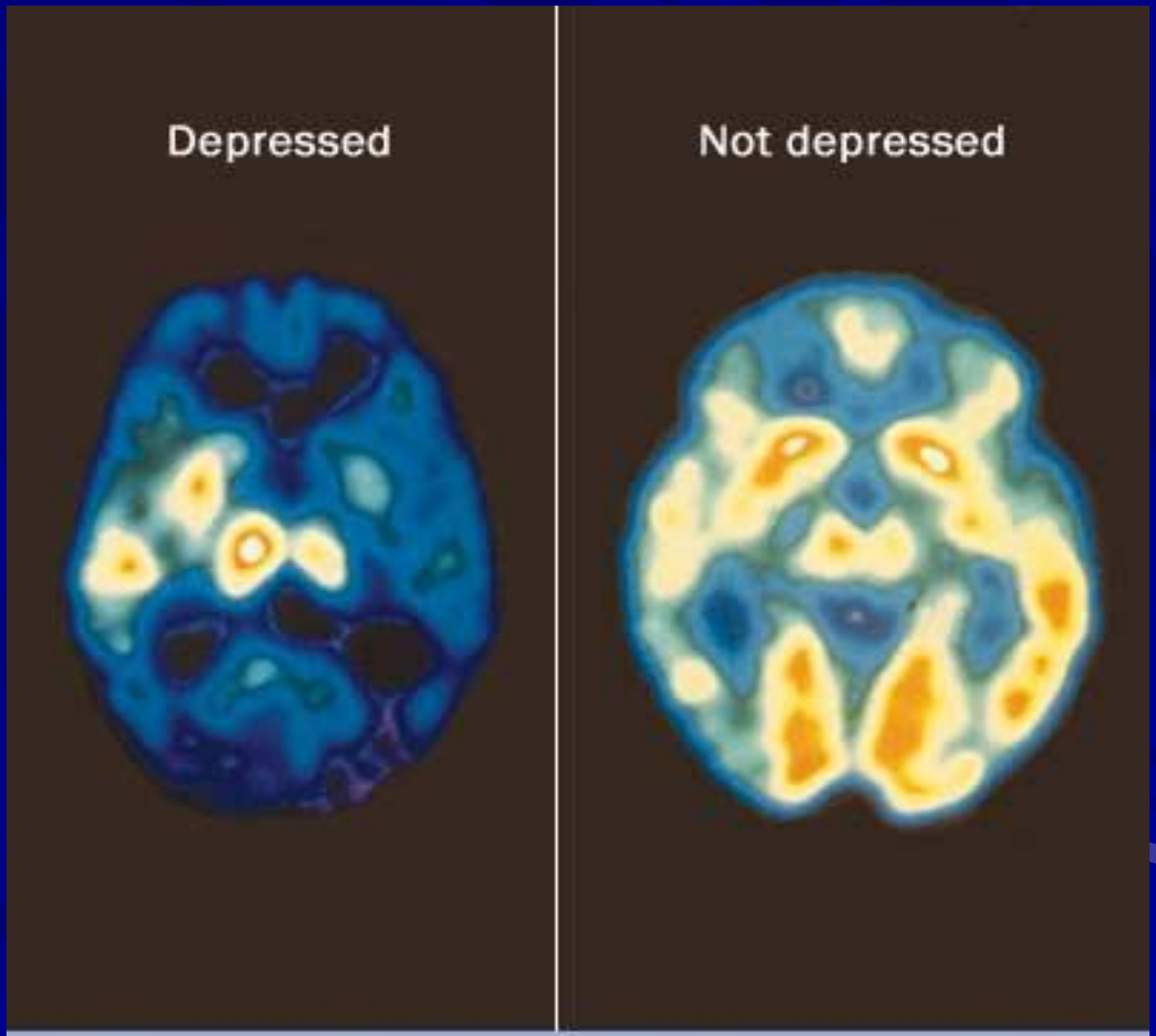
©Mayo Foundation for Medical Education & Research（2007）

Depressed

Not depressed



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.



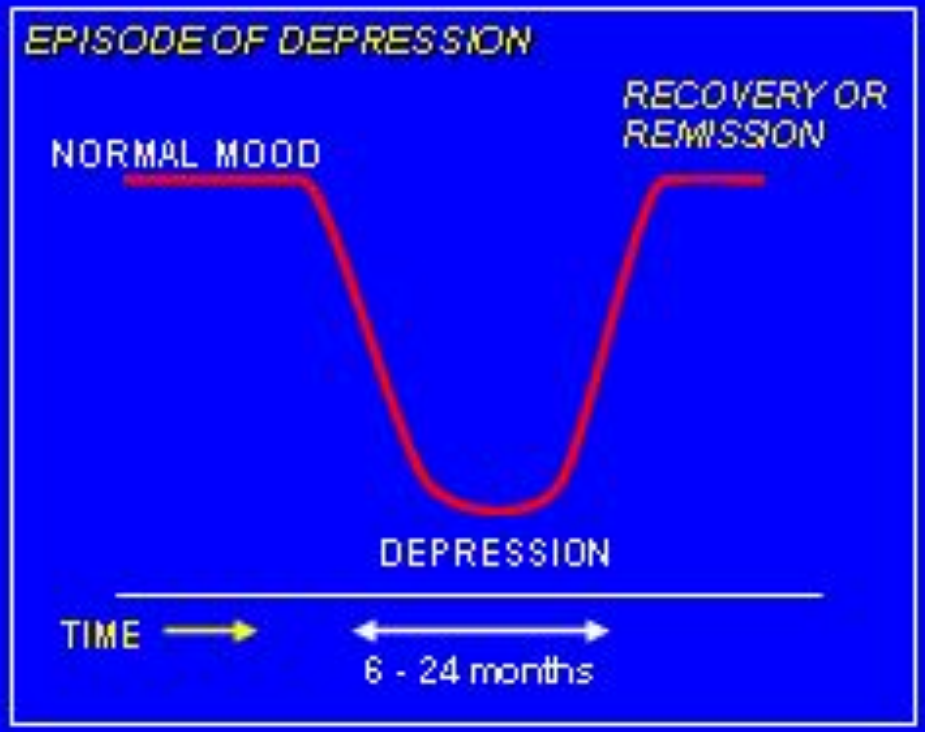
© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

ДЕПРЕССИЯ

НОРМА

Иксел ®

Милнацепран



5-1

Stahl S M, Essential Psychopharmacology (2000)

Распространенность депрессии

- В популяции - 5-6%
- У 10 % депрессия в какой либо период жизни
- 2 место по инвалидизации в 2020 году – прогноз ВОЗ

Иксел ®
Милнацепран

Депрессии при неврологических заболеваниях

- Эпилепсия – 20-50%
- Постинсультная депрессия – 30-50%
- Дисциркуляторная энцефалопатия – 60%
- Болезнь Альцгеймера – 30-50%

Иксел ®
Милнацепран

Депрессивные синдромы

- **Большое депрессивное расстройство**
- **Дистимия (малое депрессивное расстройство)**
- **Биполярное расстройство**
- **Циклотимия**

Иксел ®
Милнацепран

Классификация

- Реактивная «вторичная» депрессия – 60 %
- Эндогенная депрессия – около 25 %
- Депрессия в рамках биполярного расстройства – 10 – 15 %

Иксел ®
Милнацепран

Суициды:

60% всех суицидов –

- больные депрессией

13% частота суицидов среди больных депрессией

Иксел ®
Милнацепран

68 % пациентов с депрессией имеют соматические жалобы:

- Головные боли
- Слабость
- Боль в спине
- Запор

IXEL
5-HT + NA REUPTAKE INHIBITOR

Симптомы боли характерны для пациентов с депрессией

150 пациентов с депрессией при поступлении в стационар Франции *(Symptom Check List, SCL-90R)*

Наиболее часто встречающиеся симптомы:

<u>Женщины</u>

головная боль, боль в груди

<u>Мужчины</u>

миалгия, онемение

8 % Нет боли

16% жалоба на боль одной локализации

92% боль

76% жалоба на боли различной локализации

Corruble E. & Guelfi J.D. Pain complaints in depressed inpatients. Psychopathology. 2000;33(6):307-309

E MUNCH Fear

Тревога

Тревога + панические атаки 65 %

Depression, Anxiety co-symptom (Symptom Check List, SCL-90R)

Иксел ®
Милнацепран

Эволюция Антидепрессантов (1951 -2008)

IXEL
ACTI VITAL
5-HT + NA REUPTAKE INHIBITOR

Эволюция антидепрессантов

I поколение **II поколение** **III поколение**

1950 | 1960 | 1970 | 1980 | 1990

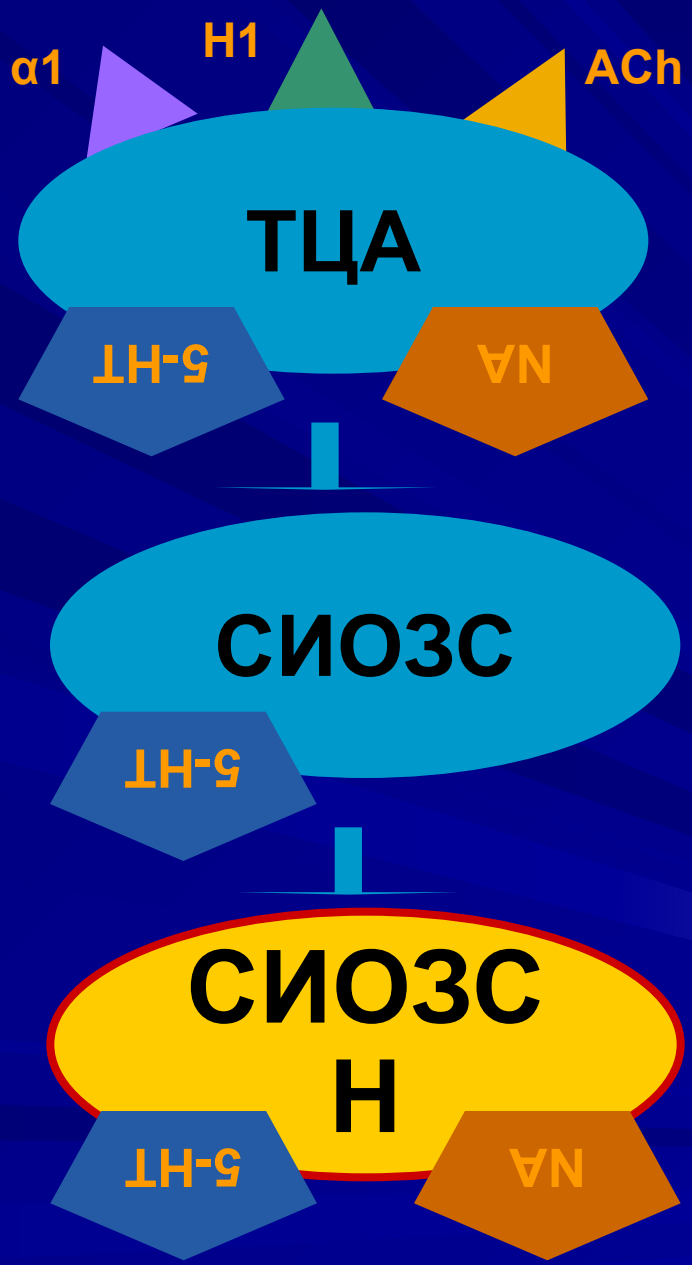
ТЦА
ИМАО

1-й СИОЗС
флувоксамин

Другие СИОЗС

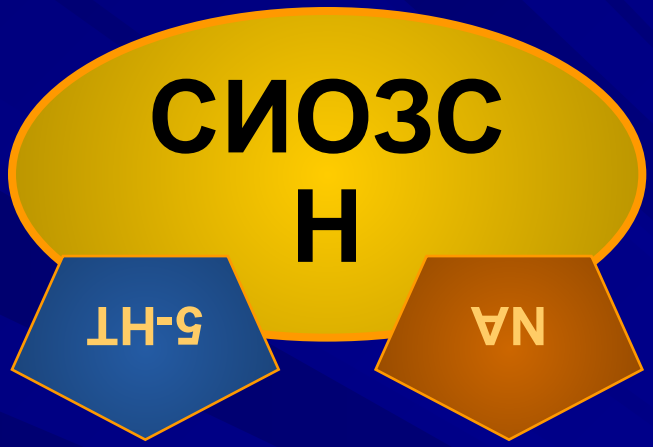
СИОЗСН
Иксел - 1997 г.

Иксел ®
Милнацепран



Briley M. Understanding antidepressants. London : Martin Dunitz 2002.

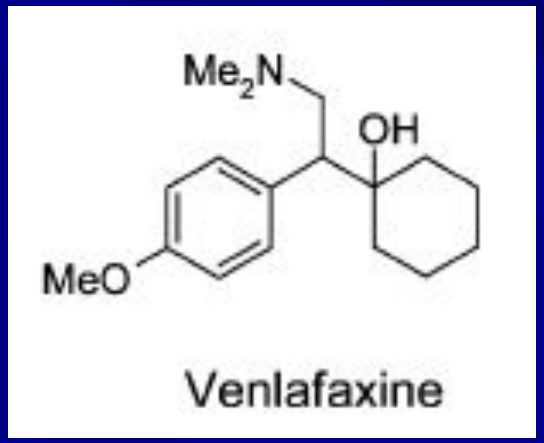
Иксел ®
Милнацепран

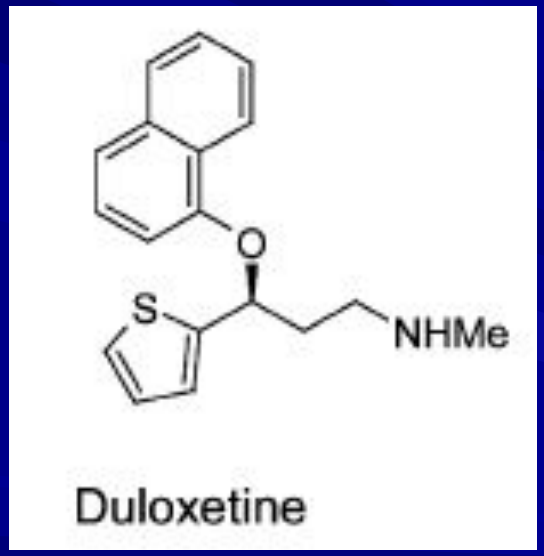


- ВЕНЛАФАКСИН (Эфексор®)
- ДУЛОКСЕТИН (Симбалта®)
- **МИЛАНЦИПРАН (Иксел ®)**

Иксел ®

СИОЗСН





Иксел ®
Милнацепран

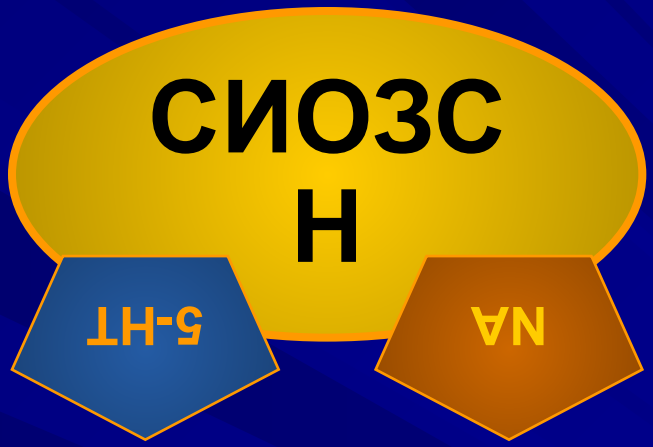
Stahl S.M. et al. SNRIs: Their Pharmacology, Clinical Efficacy, and Tolerability in Comparison with Other Classes of Antidepressants. CNS Spectrum. 2005;10(9):732-747.

МИЛНАЦИПРАН

Данные доказательной медицины

MILNACIPRAN
ACTION
5-HT + NA REUPTAKE INHIBITOR

IXEL
ACTION
5-HT + NA REUPTAKE INHIBITOR



- ВЕНЛАФАКСИН (Эфексор®)
- ДУЛОКСЕТИН (Симбалта®)
- **МИЛАНЦИПРАН (Иксел ®)**

Иксел ®
Милнацепран

Сила действия и селективность

Сила действия указывает дозу, которую необходимо принимать

Высокая сила действия = 1mg/kg

Низкая сила действия = 10 mg/kg

Селективность – характеристика препарата вне зависимости от дозы

Селективность 1:1

Селективность 10:1

Селективность 30:1

Иксел ®
Милнацепран

Соотношение блокирования 5-HT / NA

	5-HT	NA
милнаципран	1,6	1
дулоксетин	9	4,6
венлафаксин	30	1

Stahl S.M. et al. SNRIs: Their Pharmacology, Clinical Efficacy, and Tolerability in Comparison with Other Classes of Antidepressants. CNS Spectrum. 2005;10(9):732-747.
Deecher DC et al, Desvenlafaxine Succinate: A New Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor JPET 2006; 318:657–665

Иксел ®
Милнацепран

Венлафаксин ≠ Милнаципран

- СИОЗСН только в высоких дозах (> 150-200 мг/сут)
- Требуется титрование дозы
- В дозах, свойства СИОЗСН переносится хуже

- СИОЗСН во всех дозах
- Нет необходимости титровать дозу
- Ингибирует обратный захват 5-НТ = NA

Stahl S.M. SNRIs: their Pharmacology, Clinical Efficacy, and Tolerability in Comparison with Other Classes of Antidepressants. CNS Spectrums. 2005;10(9):732-747.

Иксел ®
Милнацепран

Милнаципран

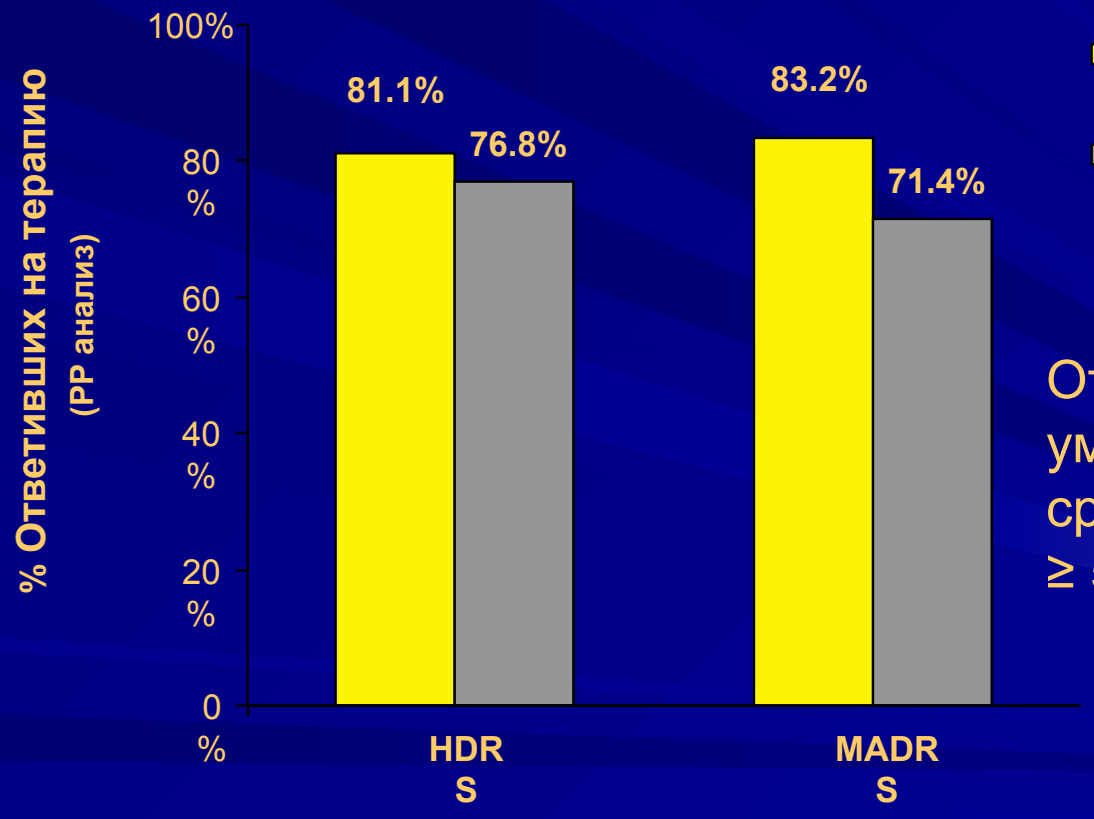
- Сбалансированное ингибирование обратного захвата 5-HT и NA в любых дозах
- Отсутствие взаимодействия с рецепторами ответственными за развитие побочных эффектов
- Хорошая абсорбция и отсутствие активных метаболитов

Stahl S.M. et al. SNRIs: Their Pharmacology, Clinical Efficacy, and Tolerability in Comparison with Other Classes of Antidepressants. CNS Spectrum. 2005;10(9):732-747.

Иксел ®
Милнацепран

Милнаципран
Клинические исследования

Сравнение с Имипрамином у пациентов с депрессией



- Милнаципран 50 мг 2 р/сут (n=53)
- Имипрамин 75 мг 2 р/сут (n=56)

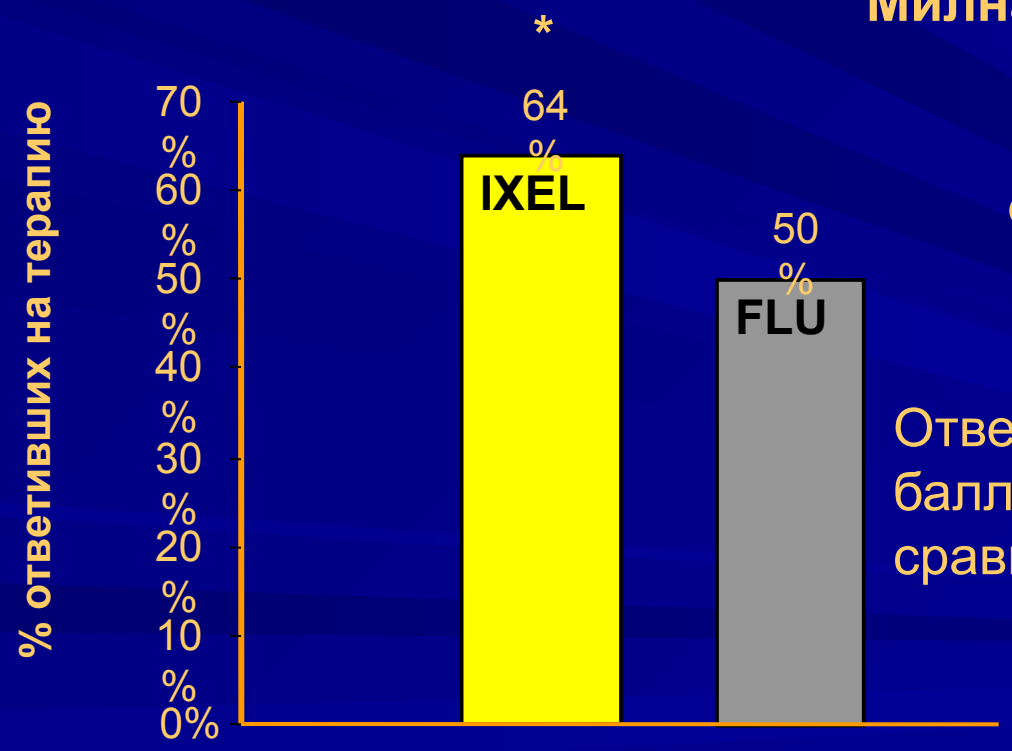
Ответ на терапию уменьшение балла по сравнению с исходным ≥ 50%

Иксел ®
Милнацепран

Van Amerongen A.P. et al. A randomised, double-blind comparison of milnacipran and imipramine in the treatment of depression. J. Affect. Disord. 2002;72(1):21-31.

Милнципран # СИОЗС

Мета-анализ двойных слепых исследований умеренной/тяжелой депрессии



Милнципран 50мг 2 раза (n=150)

СИЗС (n=156):
Флуоксетин 20 мг 1 раз

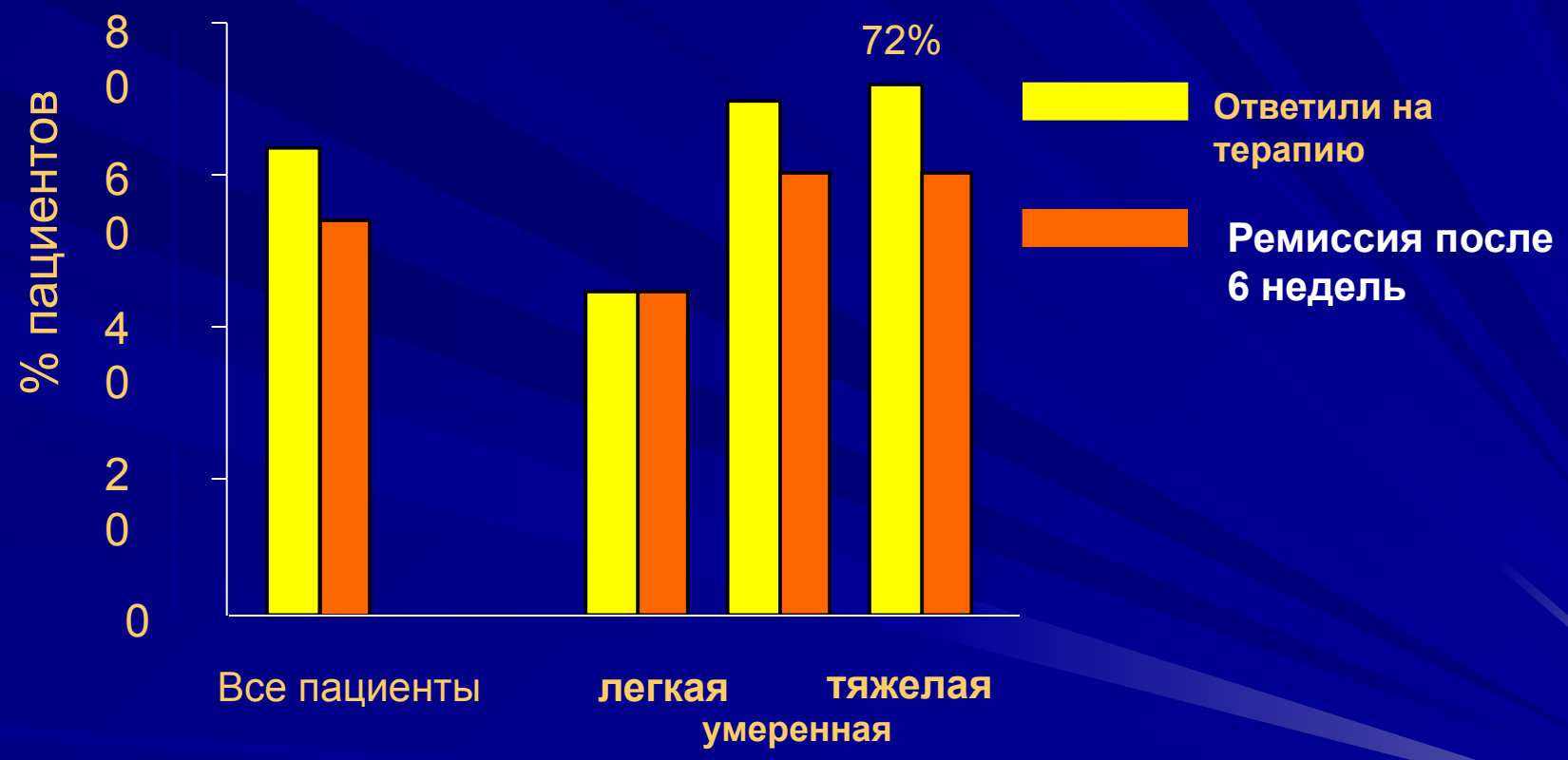
*** p<0.01**

Ответ на терапию при уменьшении балла по шкале HDRS по сравнению с исходным на ≥ 50%

Иксел ®
Милнацепран

Lopez-Ibor J. et al. Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. Int. Clin. Psychopharmacol. 1996;11(Suppl 4):S41-S46.

Милнаципран: Лучшая эффективность при умеренной и тяжелой депрессии

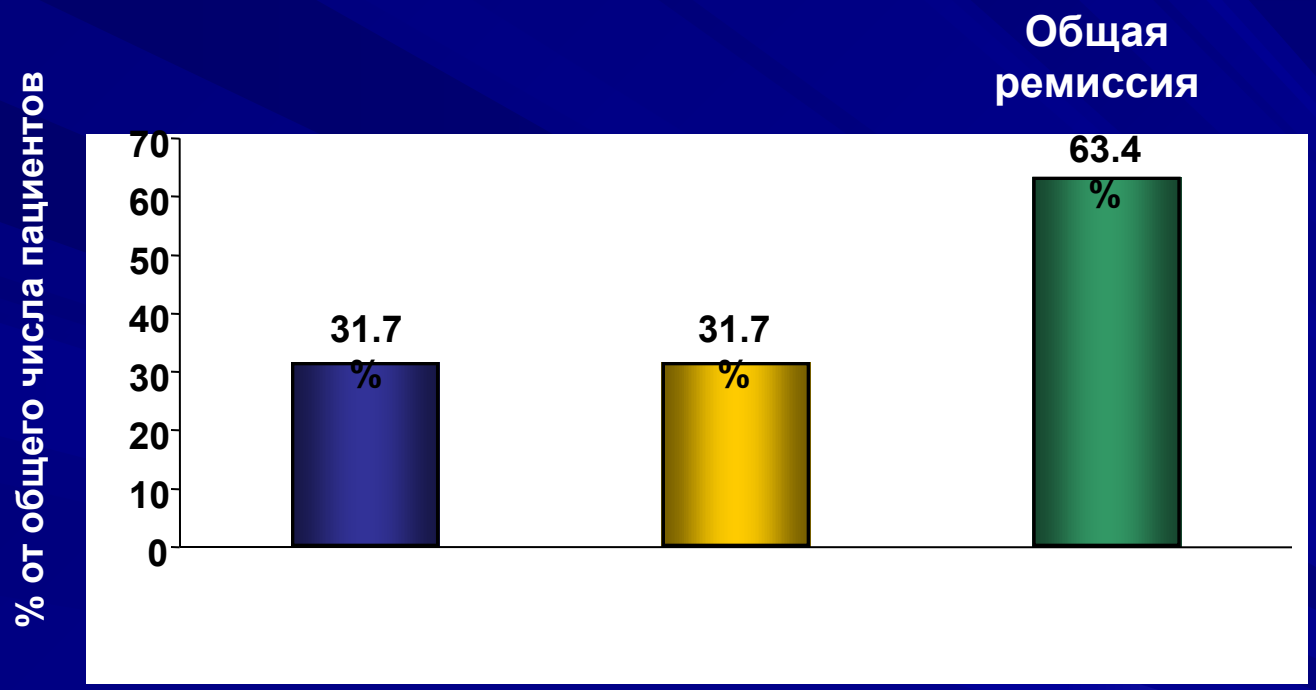


При «умеренной» или «тяжелой» депрессии достоверно больше ответивших на лечение (p<0.0001)
И больше ремиссий (p<0.0001) чем при «легкой»

Иксел ®
Милнацепран

Sugawara Y. et al. Response Rate Obtained Using Milnacipran Depending on the Severity of Depression in the Treatment of Major Depressive Patients. Clin. Neuropharmacol. 2006;29(1):6-9.

Долгосрочная терапия Милнаципраном: Опыт Японии



Ремиссия : HDRS ≤ 7

Отсутствие обострения или рецидива в течение 1 года у пациентов в состоянии ремиссии

Безопасность и переносимость: отсутствие побочных

Okumura K., Furukawa T.A. Clin. Drug Invest. Biol. Psychiatry. 2006;26(3):135-42.

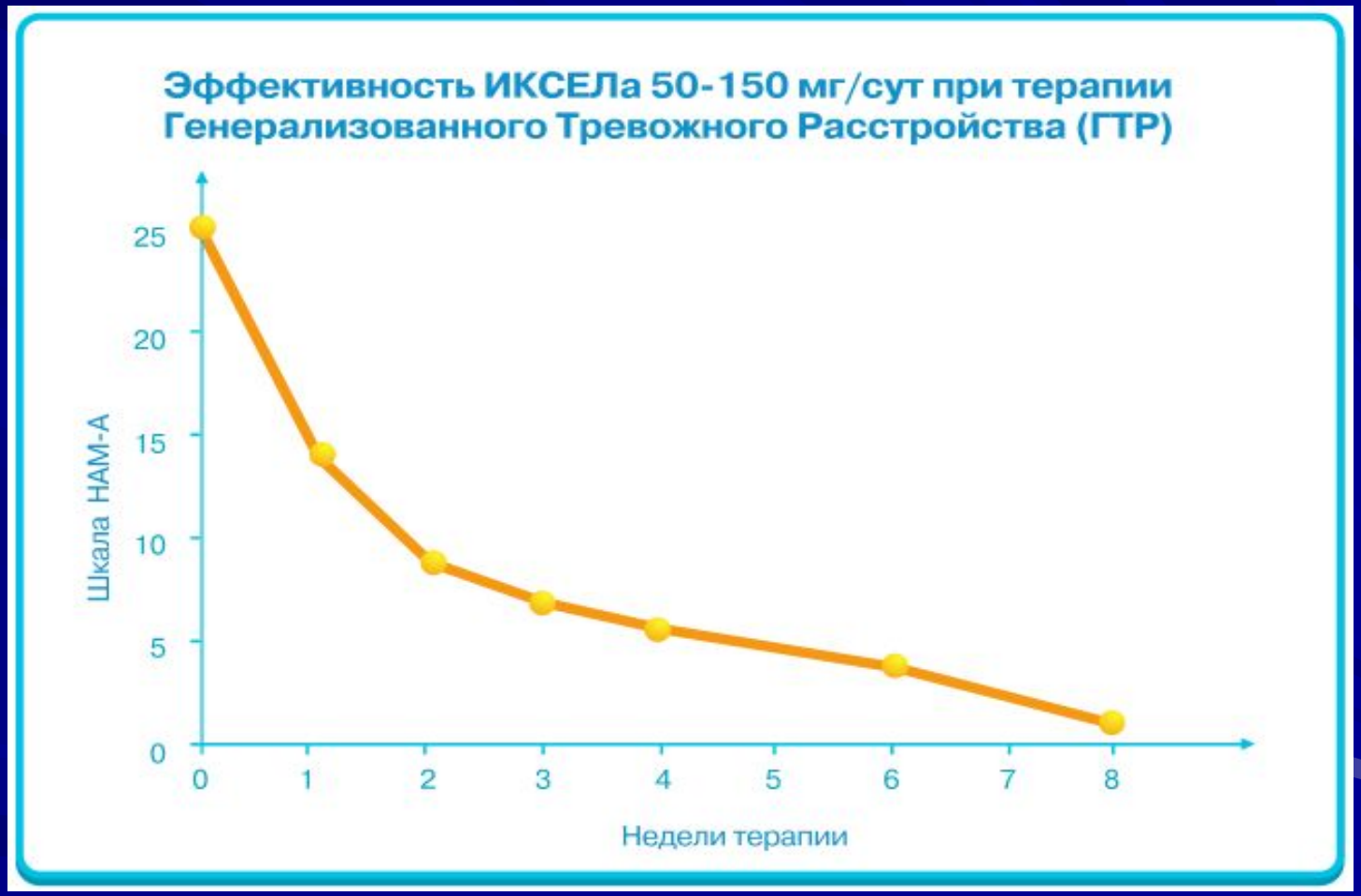
Эффективность милнаципрана в устранении боли

- Дегенеративный спондилез с депрессией уменьшаются симптомы боли (Tanikawa, 2002)
- Глоссалгия с депрессией значительное уменьшение боли и депрессии (Toyofuku, 2002)
- Соматоформные расстройства уменьшение боли и депрессии (Yamada, 2003)
- Диабетическая невропатия, фибромиальгия – снижение боли (Yamada, 2004)

Иксел ®
Милнацепран

Montgomery S.A. Evidence-based prescribing of antidepressants. Int. J. Psych. Clin. Pract. 2003;7(Suppl. 1): 9-14.

Иксел обладает высокой эффективностью при Г ТР

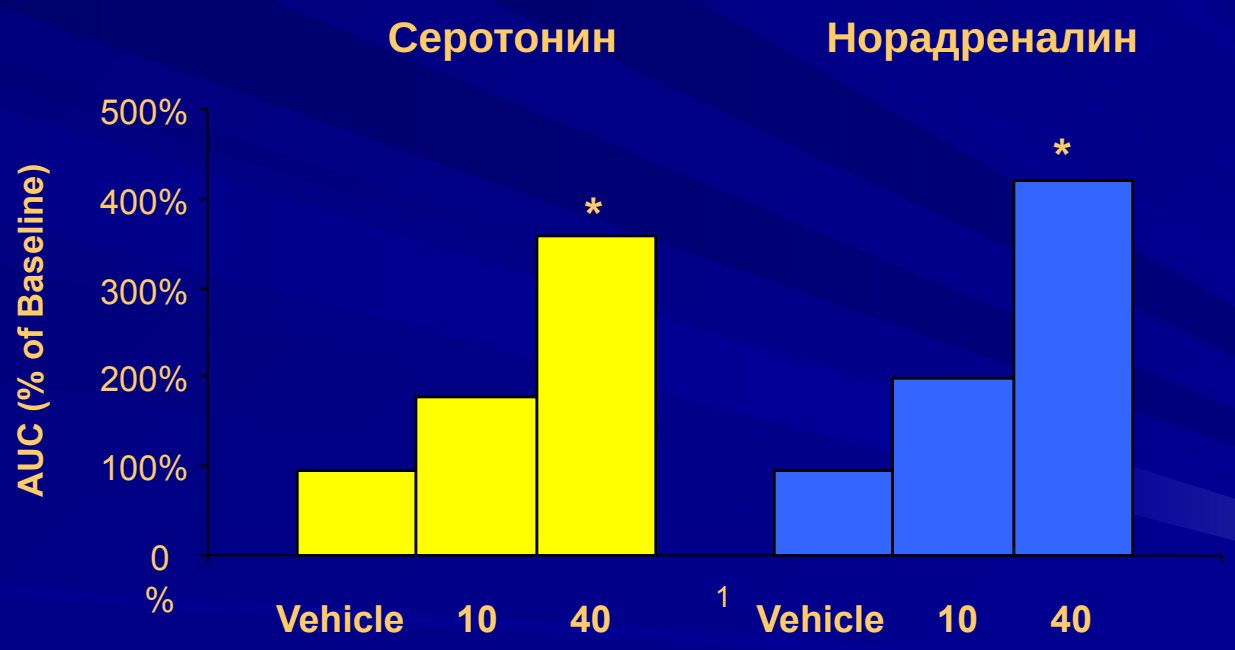


156

Tsukamoto et al., 2001

Милнципран:

Сбалансированный механизм действия



*** p<0.05**

По сравнению с плацебо

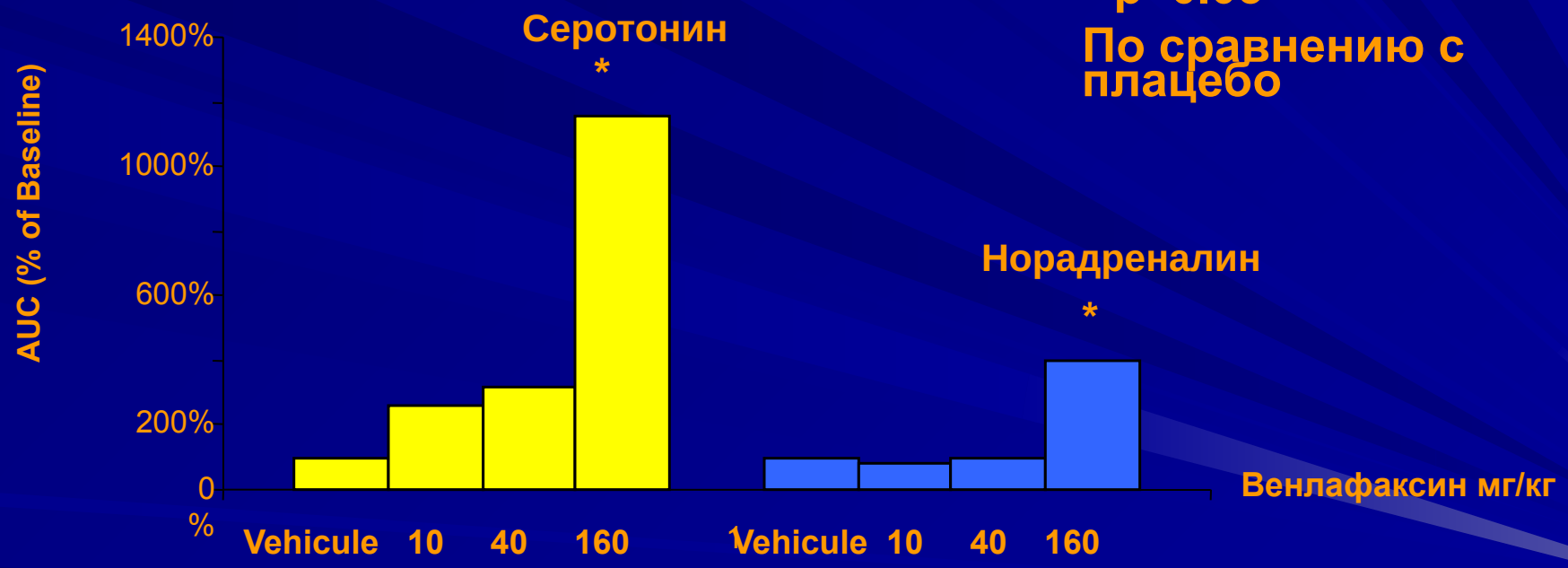
Милнципран мг/кг

AUC: площадь под кривой

Микро диализные исследования на морских свинках

Puozzo C. et al. Pharmacology and pharmacokinetics of milnacipran. Int. Clin. Psychopharmacol. 2002;17(Suppl 1):S25-S35.

Венлафаксин



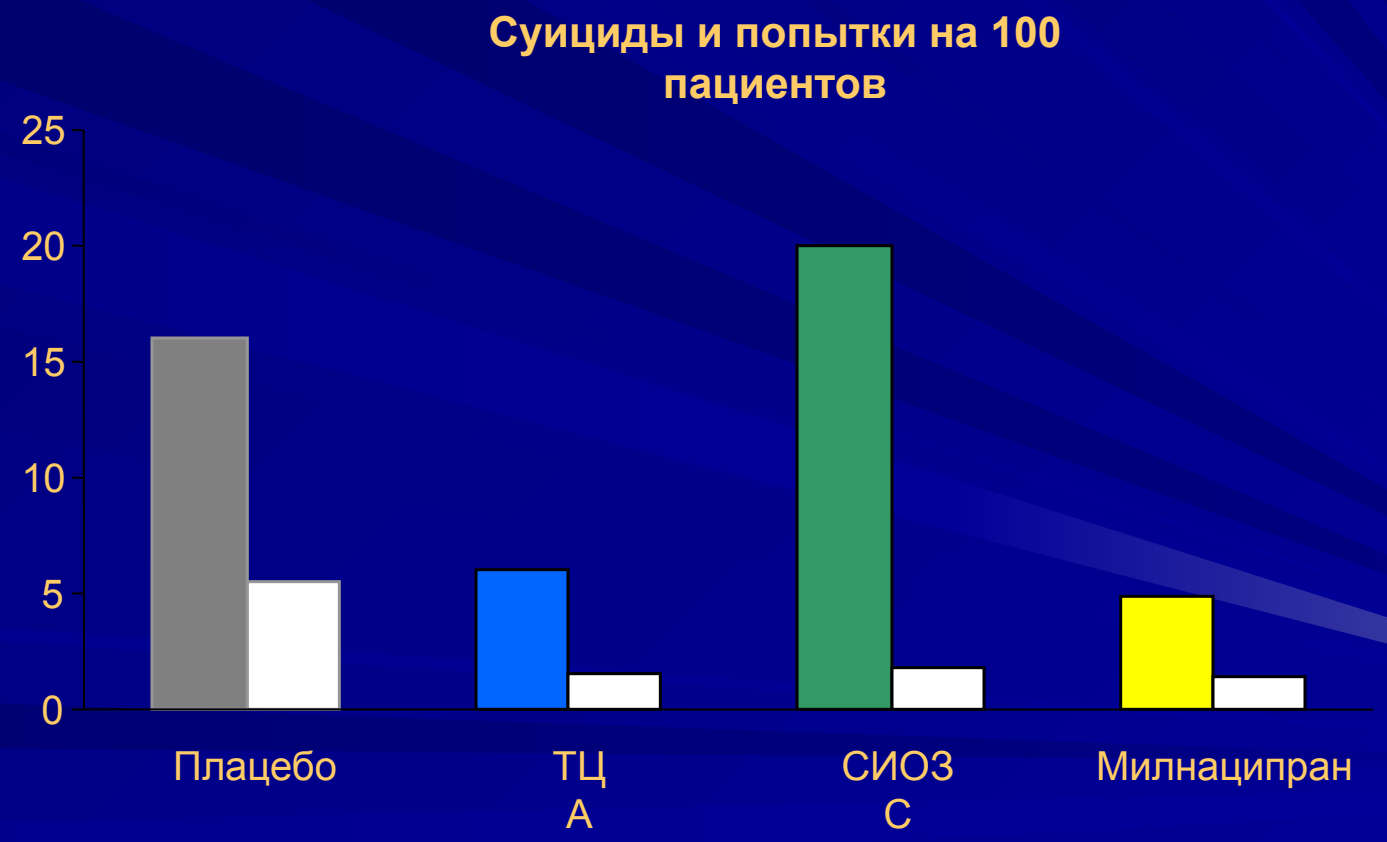
*** p<0.05**

По сравнению с плацебо

AUC: площадь под кривой

Puozzo C. et al. Pharmacology and pharmacokinetics of milnacipran. Int. Clin. Psychopharmacol. 2002;17(Suppl 1):S25-S35.

Милнаципран :
меньше завершенных суицидов и попыток



Montgomery S.A. The place of milnacipran in clinical practice. Int. Clin. Psychopharmacol. 2003;18(Suppl 1):S1-S9.

Передозировка Антидепрессантов

- ТЦА - Частые летальные исходы более 5 суточных доз
- Венлафаксин

Менее опасен чем ТЦА, потенциальный риск

- СИОЗС

Нет летальных исходов 30 суточных доз

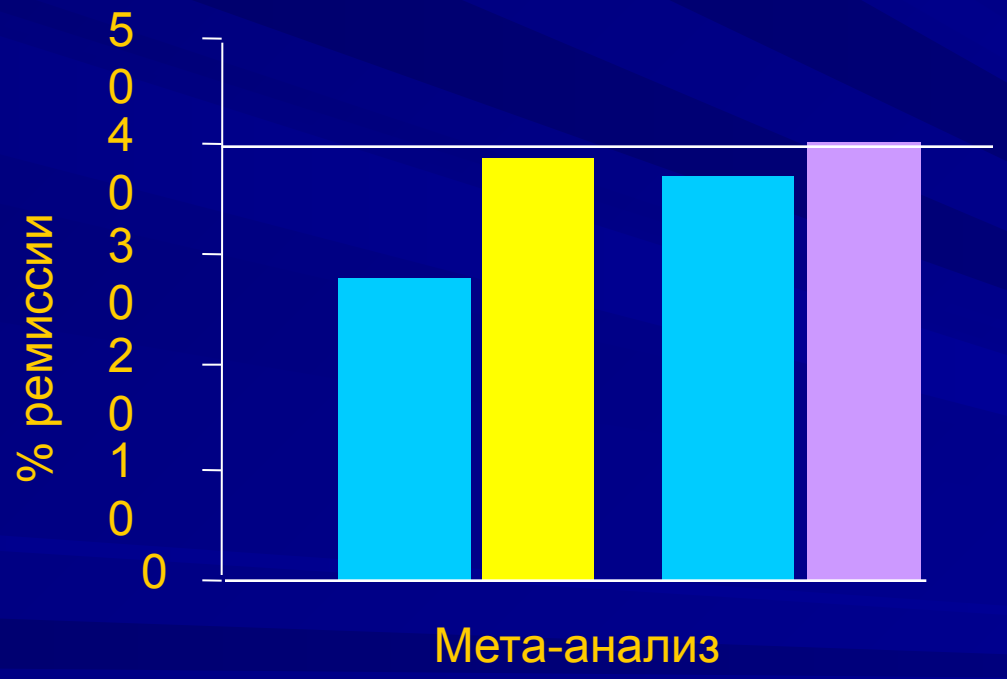
- Милнципран

Нет летальных исходов при 30 суточных доз

- Дулоксетин - Недостаточно опыта

Stahl S.M. et al. SNRIs: Their Pharmacology, Clinical Efficacy, and Tolerability in Comparison with Other Classes of Antidepressants. CNS Spectrum. 2005;10(9):732-747.

Сравнительная эффективность Милнаципрана и Дулоксетина по сравнению с СИОЗС



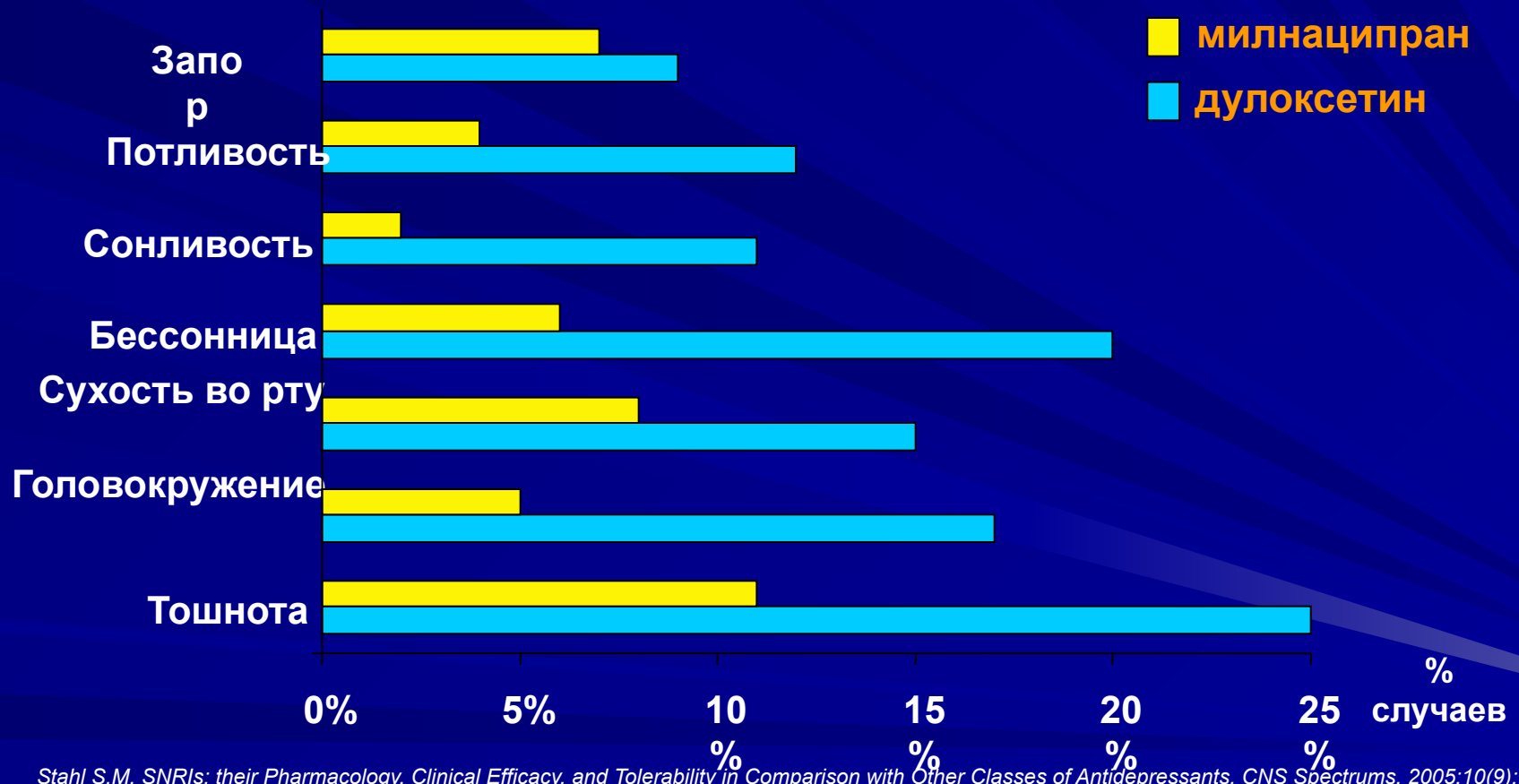
милнаципран
дулоксетин
СИОЗС

Ремиссия:
балл по шкале HDRS ≤7 в конечной точке

Милн vs СИОЗС Dulox vs СИОЗС

Lopez-Ibor J. et al. Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. Int. Clin. Psychopharmacol. 1996;11(Suppl 4):S41-S46.
Thase et al. Efficacy of duloxetine and selective serotonin reuptake inhibitors: comparisons as assessed by remission rates in patients with major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol. 2007 27:672-6.

Милнаципран # Дулоксетин
Меньше побочных эффектов



Stahl S.M. SNRIs: their Pharmacology, Clinical Efficacy, and Tolerability in Comparison with Other Classes of Antidepressants. CNS Spectrums. 2005;10(9):732-747.

Дулоксетин Сердечно-сосудистая переносимость

- Вызывает значительное, дозозависимое повышение АД в дозе более 40 мг/сут.
- «АД» должно измеряться до начала терапии и периодически в период лечения

FDA product information 2005

Милнаципран
Обзор более 4000 пациентов (все дозы)

- Среднее увеличение АД менее чем на 1 мм рт (нет необходимости контроля АД)

- Тахикардия (ЧСС > 100 уд/мин)

- 100 мг/сут 3%
- 200 мг/сут 6%

(1) Guelfi J.D. et al. A double-blind comparison of the efficacy and safety of milnacipran and fluoxetine in depressed inpatients. Int. Clin. Psychopharmacol. 1998;13:121-128. (2) Puech A. et al. Milnacipran, a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability. Int. Clin. Psychopharmacol. 1997;12:99-108.

Милнаципран : безопасный СИОЗСН

	ВЕНЛА.	ДУЛОКС.	МИЛНАЦИП.
Переносимость	ПЛОХАЯ	СРЕДНЯЯ	ХОРОШАЯ
Гепатотоксичность	РЕДКО	ДА при употреблении алкоголя	РЕДКО
Кардиотоксичность	ДА	РЕДКО	НЕТ
Лекарственные взаимодействия	ДА	ДА	НЕТ
Половая дисфункция	ДА	ДА	МЕНЬШЕ
Токсичность при передозировке	ДА	НЕТ ДАННЫХ	НЕТ

Stahl S.M. et al. 2005, Preskorn S.H. 2004, and Cardona X. 2000

Заключение

- Депрессивные расстройства гетерогенны и часто резистентны к терапии
- Продолжаются поиски новых более эффективных и безопасных антидепрессантов.
- Милнаципран (Иксел®) препарат с сбалансированным уникальным нейрональным механизмом находит свое достойное место в клинической практике

Спасибо !

Ваши вопросы !