



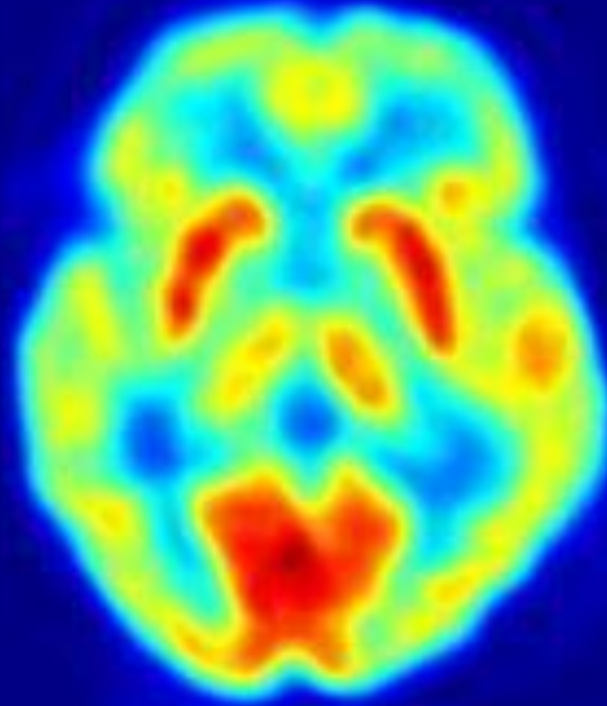
Депрессии. Эволюция антидепрессантов.

Маруке Егиян,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры
психиатрии.

Содержание



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



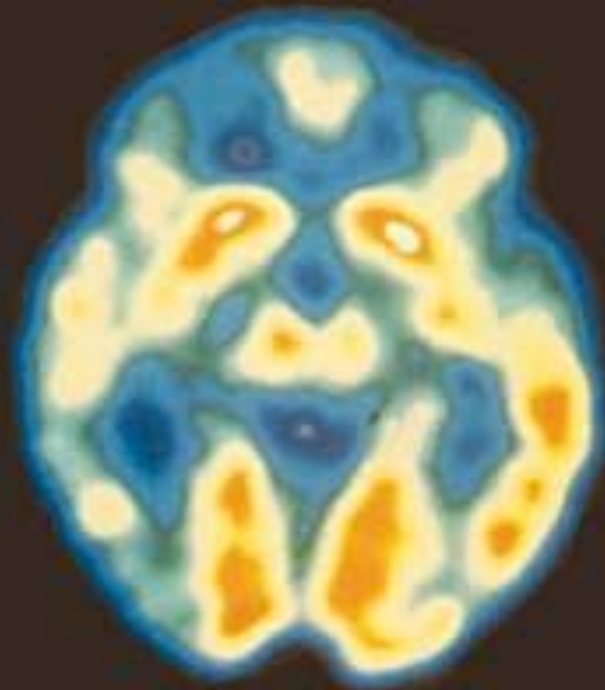
PET –normal brain

©Mayo Foundation for Medical Education & Research (2007)

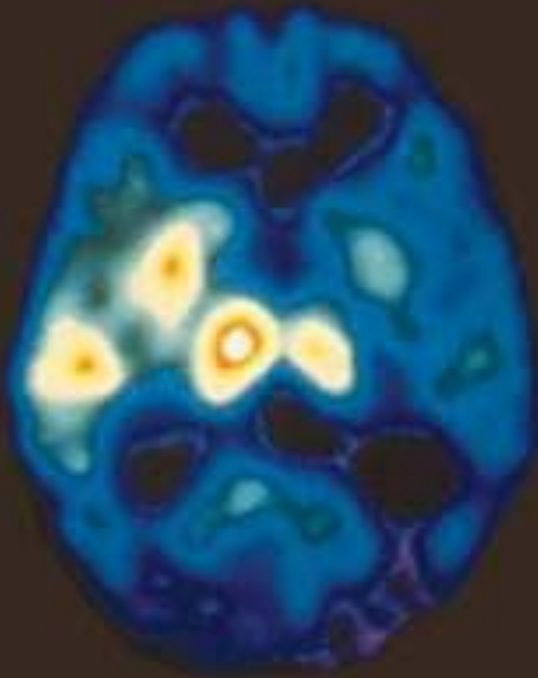
Depressed



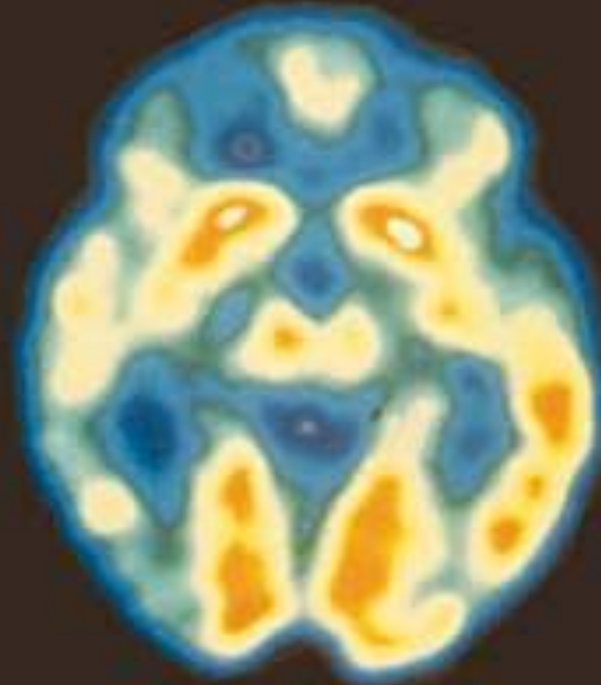
Not depressed



Depressed



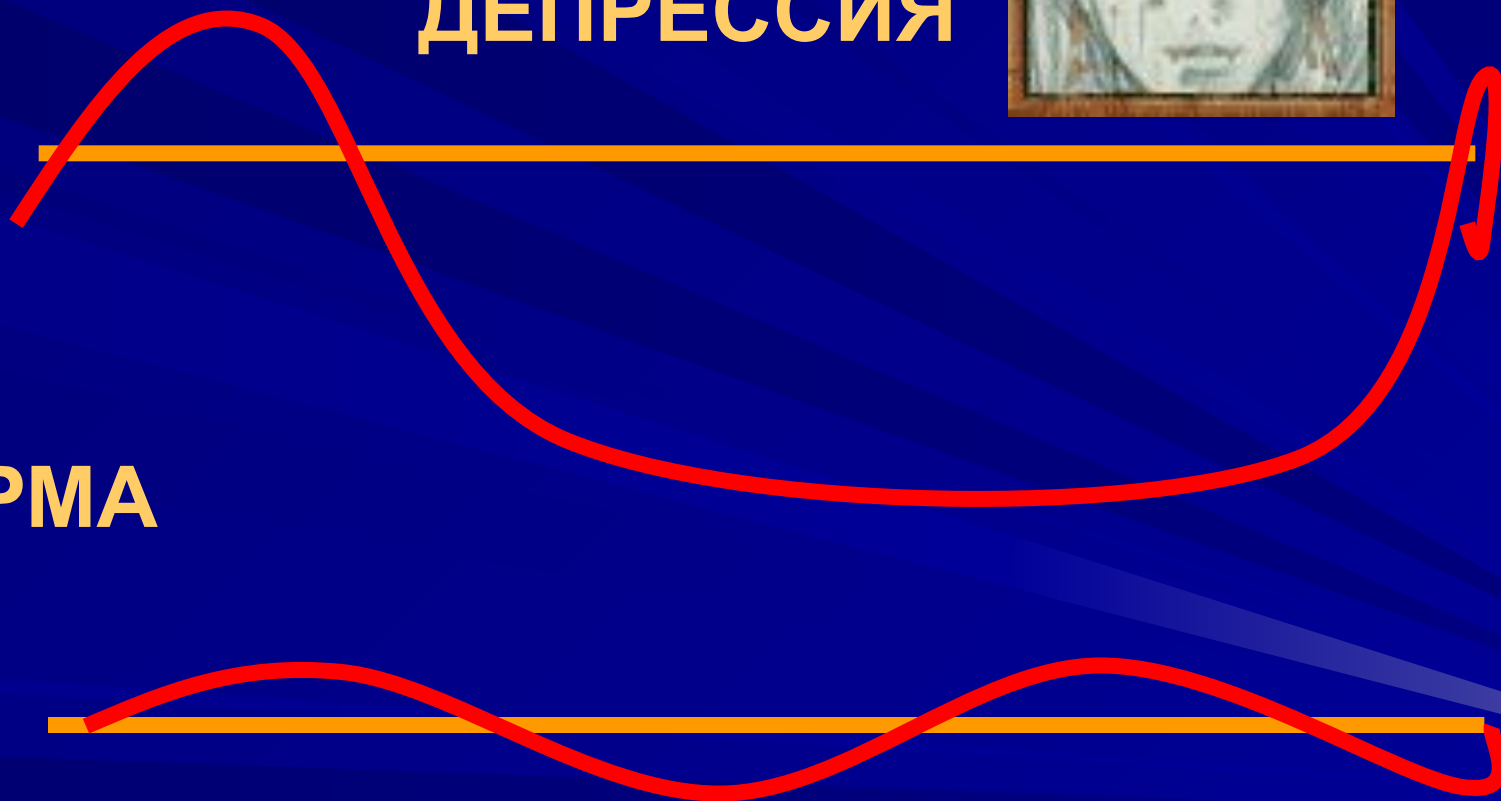
Not depressed



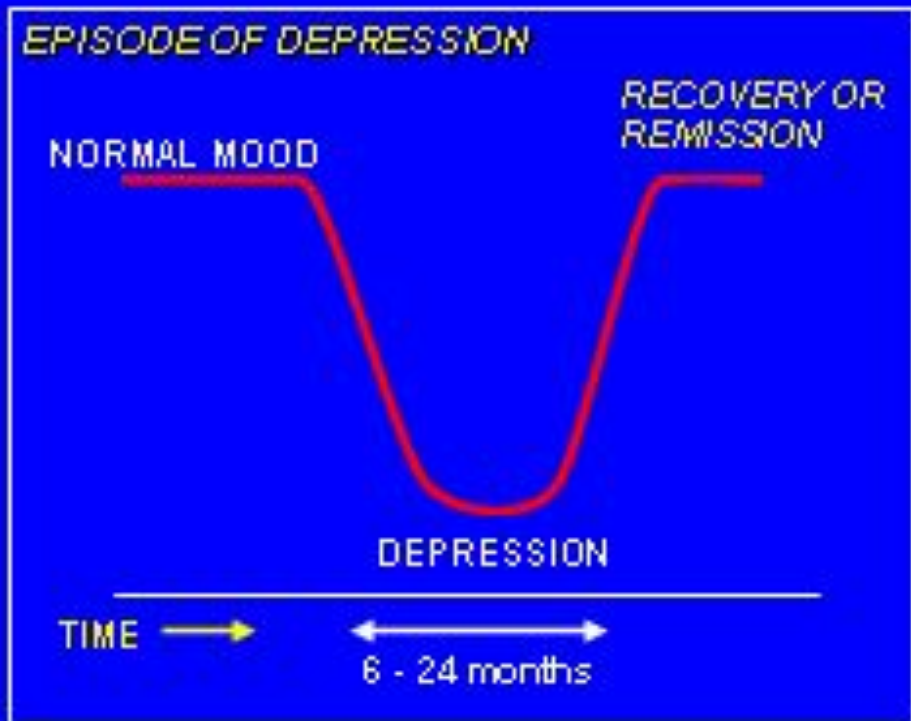
ДЕПРЕССИЯ



НОРМА



Иксол®
Милнацепран



Распространенность депрессии

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



Депрессии при неврологических заболеваниях

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



Депрессивные синдромы

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



Классификация

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



Суициды:

60% всех суицидов –
• больные депрессией

13% частота суицидов
среди больных
депрессией



**68 % пациентов с
депрессией имеют
соматические жалобы:**



- **Головные боли**
- **Слабость**
- **Боль в спине**
- **Запор**

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:

Женщины

головная боль, боль в груди

Мужчины

миалгия, онемение

8 %
Нет боли

16% жалоба на боль одной локализации

92% боль

76% жалоба на боли различной локализации

Тревога

Тревога + панические атаки 65 %

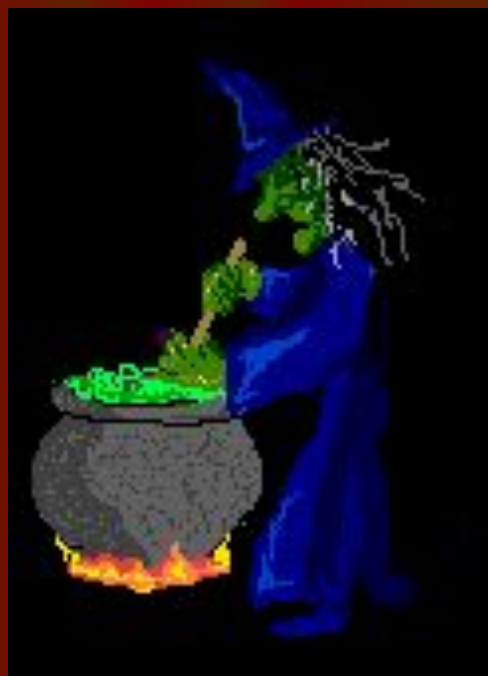


Depression, Anxiety co-symptom (Symptom Check List, SCL-90R)



E MUNCH Fear

Эволюция Антидепрессантов (1951 - 2008)



Эволюция антидепрессантов



I поколение

1950

**ТЦА
ИМАО**

II поколение

1960

**1-й
СИОЗС
флувоксами
н**

1970

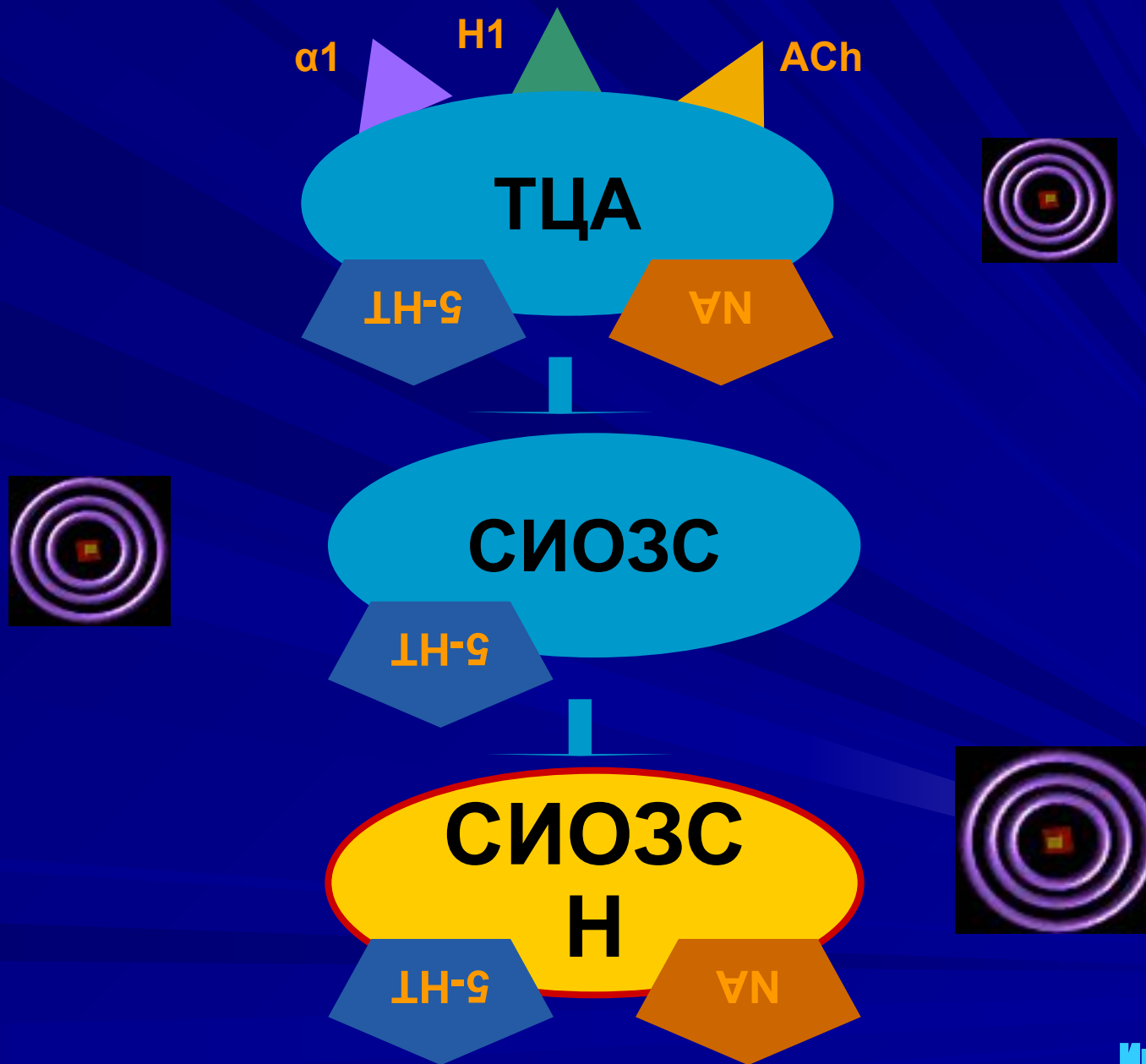
1980

**Другие
СИОЗС**

III поколение

1990

**СИОЗСН
Иксел - 1997 г.**



СИОЗС Н

5-HT

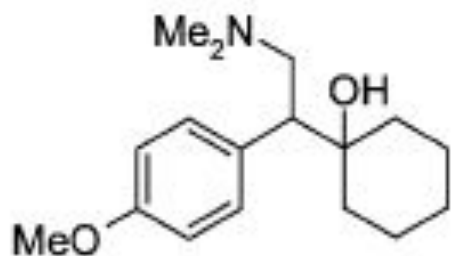
NA



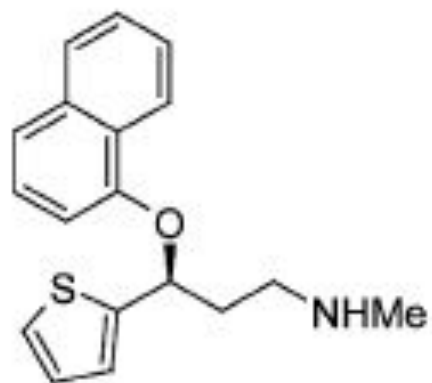
- ВЕНЛАФАКСИН (Эфексор®)
- ДУЛОКСЕТИН (Симбалта®)
- **МИЛАНЦИПРАН (Иксел®)**



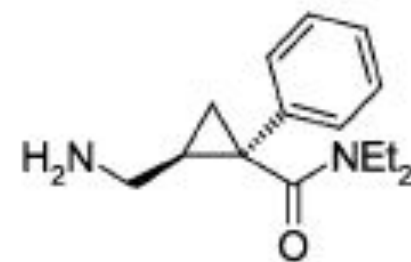
СИОЗСН



Venlafaxine



Duloxetine



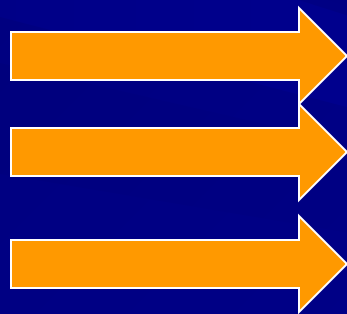
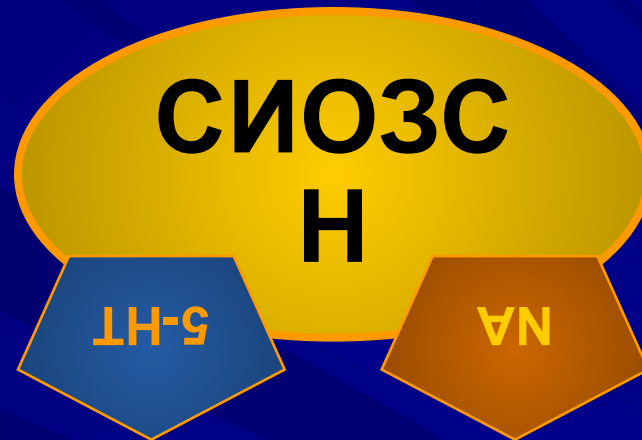
Milnacipran

Иксел®
Милнацепран



МИЛНАЦИПРАН

Данные доказательной
медицины



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

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

Соотношение блокирования 5-НТ / NA

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

Венлафаксин ≠ Милнаципран

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

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

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



Милнаципран

- Сбалансированное ингибирование обратного захвата 5-НТ и НА 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.

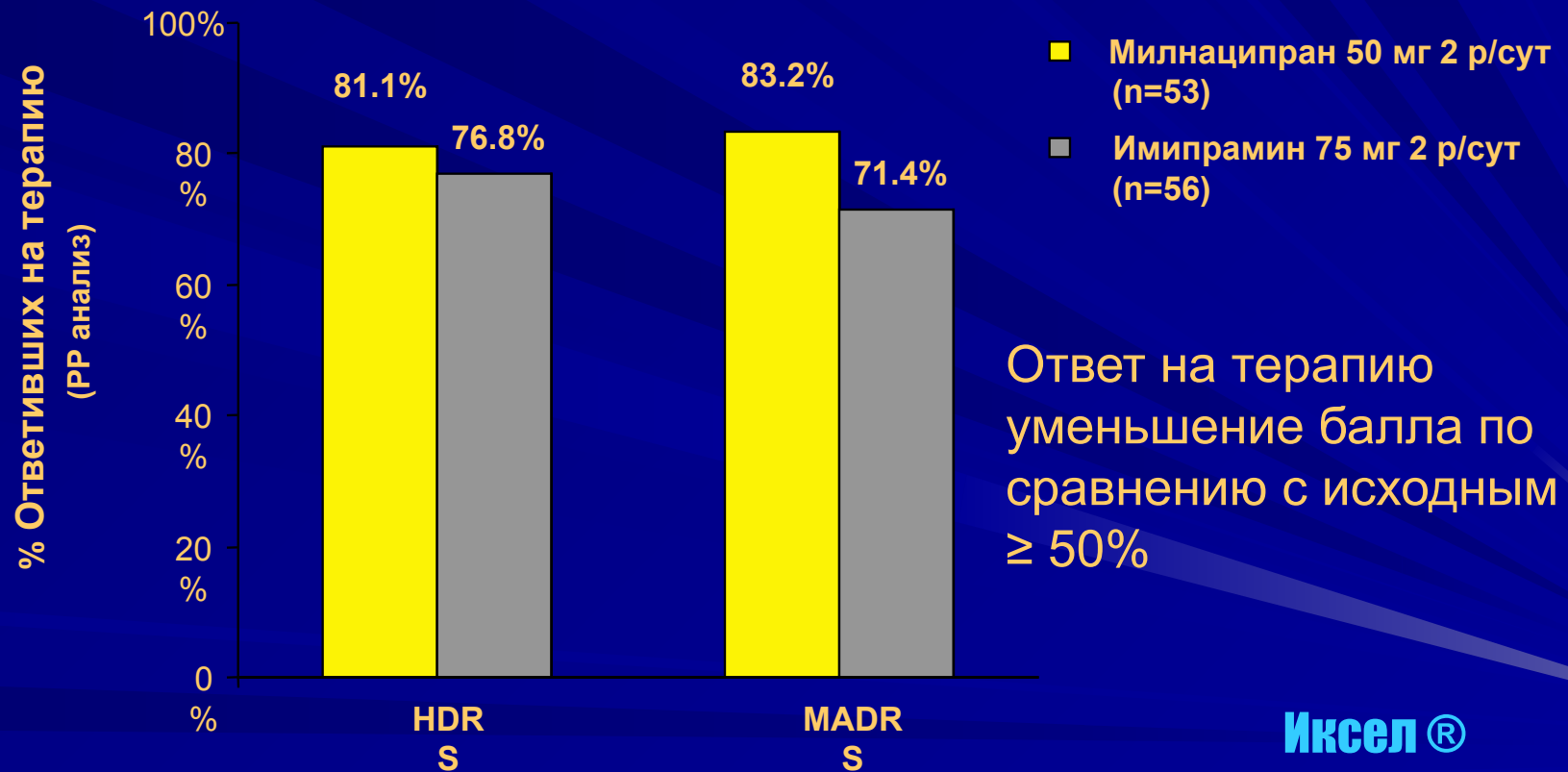
Иксел®
Милнаципран

Милнаципран

Клинически изследвания



Сравнение с Имипрамином у пациентов с депрессией

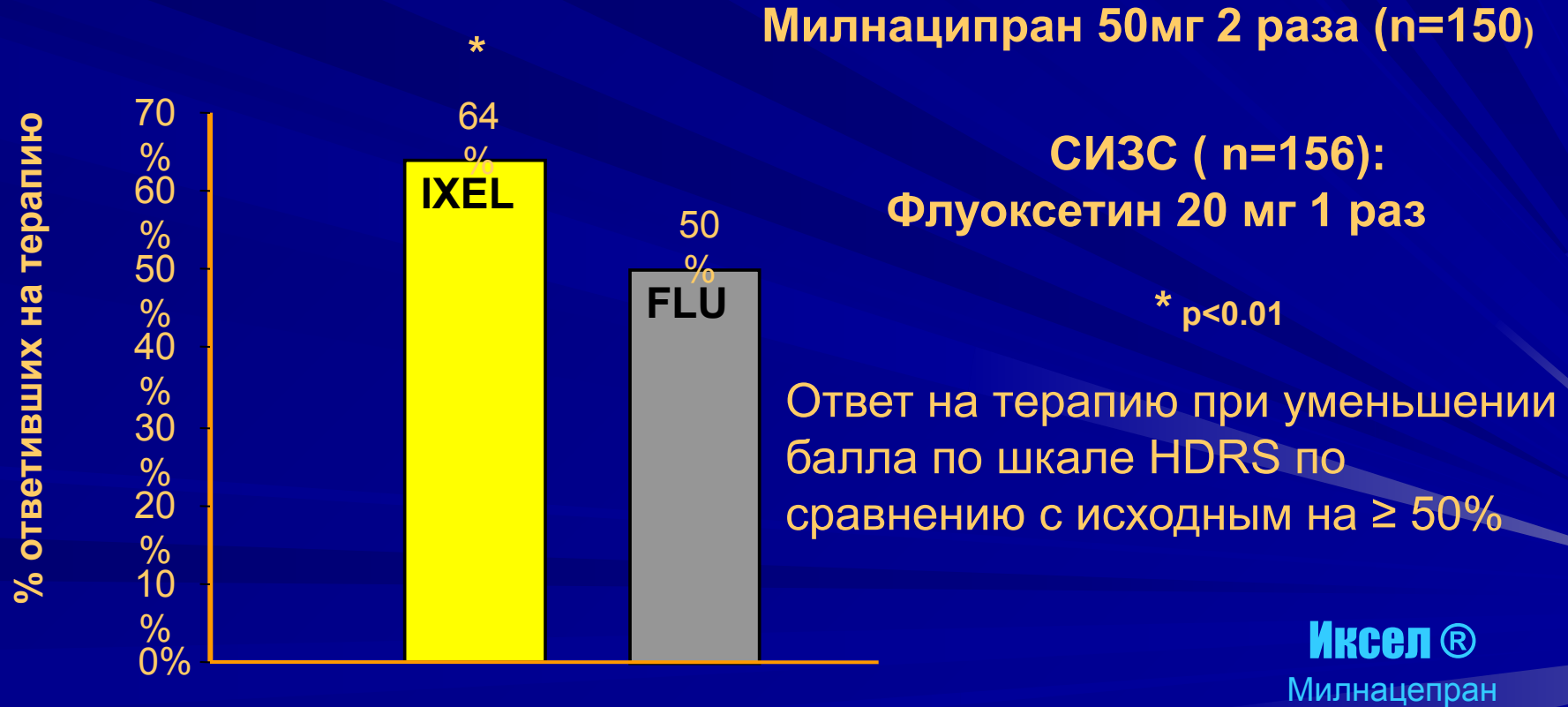


Ответ на терапию
уменьшение балла по
сравнению с исходным
≥ 50%

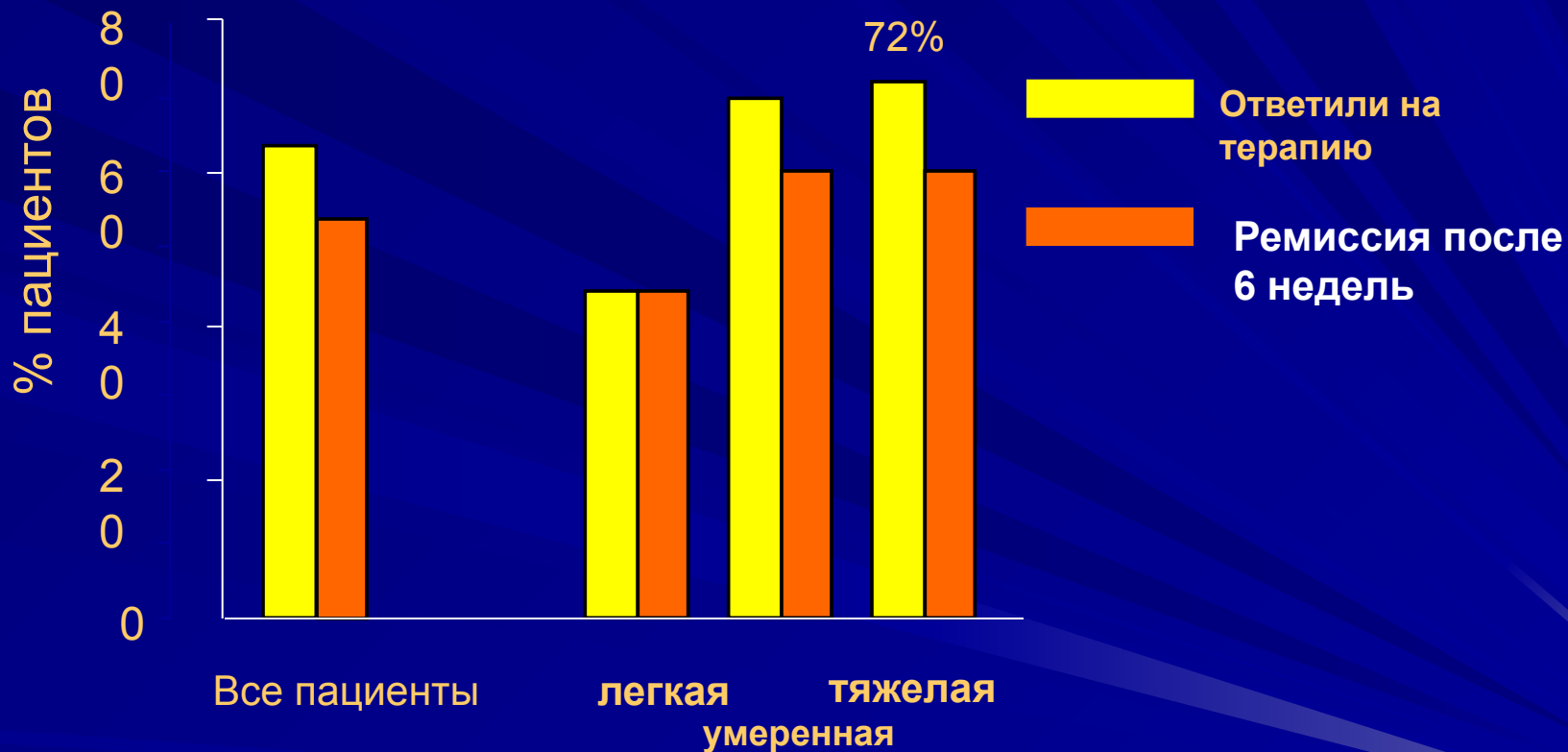
Иксел®
Милнацепран

Милнаципран # СИОЗС

Мета-анализ двойных слепых исследований
умеренной/тяжелой депрессии



Милнаципран: Лучшая эффективность при умеренной и тяжелой депрессии

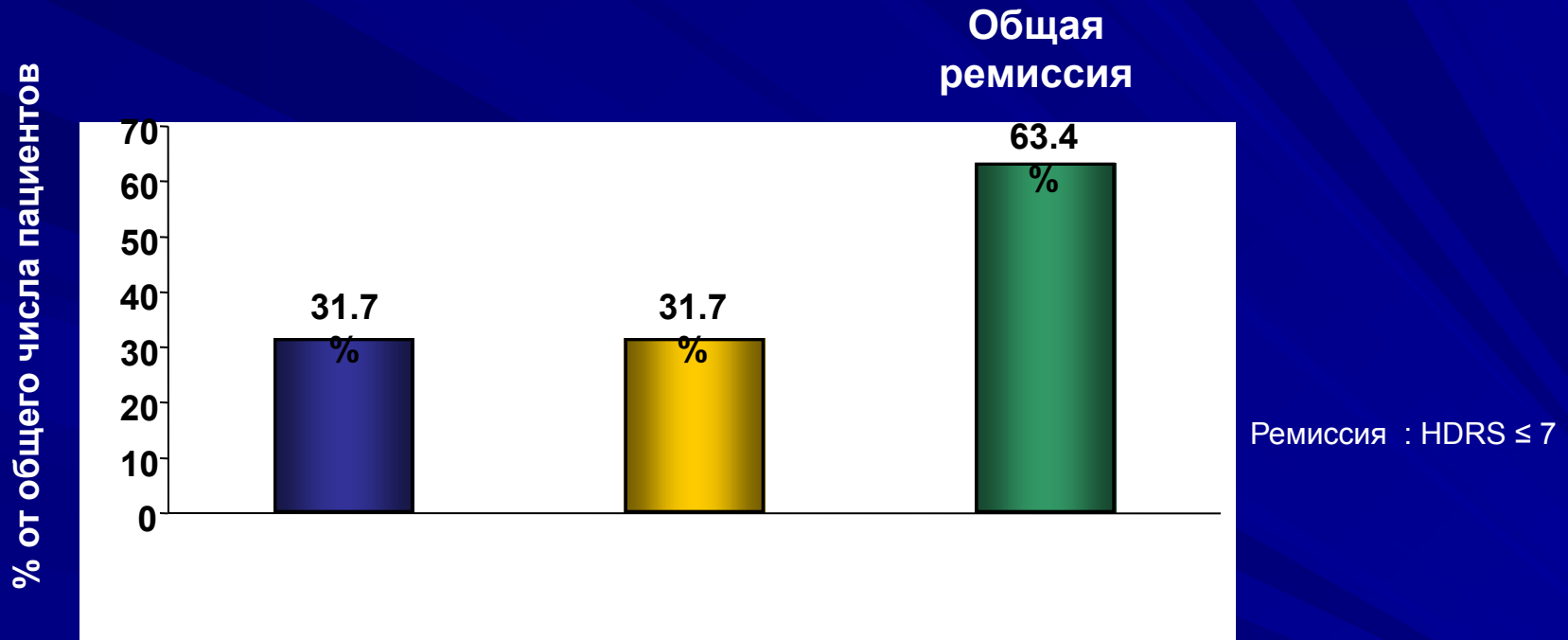


При «умеренной» или «тяжелой» депрессии достоверно больше ответивших на лечение ($p < 0.0001$)

И больше ремиссий ($p < 0.0001$) чем при «легкой»

Иксел®
Милнацепран

Долгосрочная терапия Милнаципраном: Опыт Японии



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

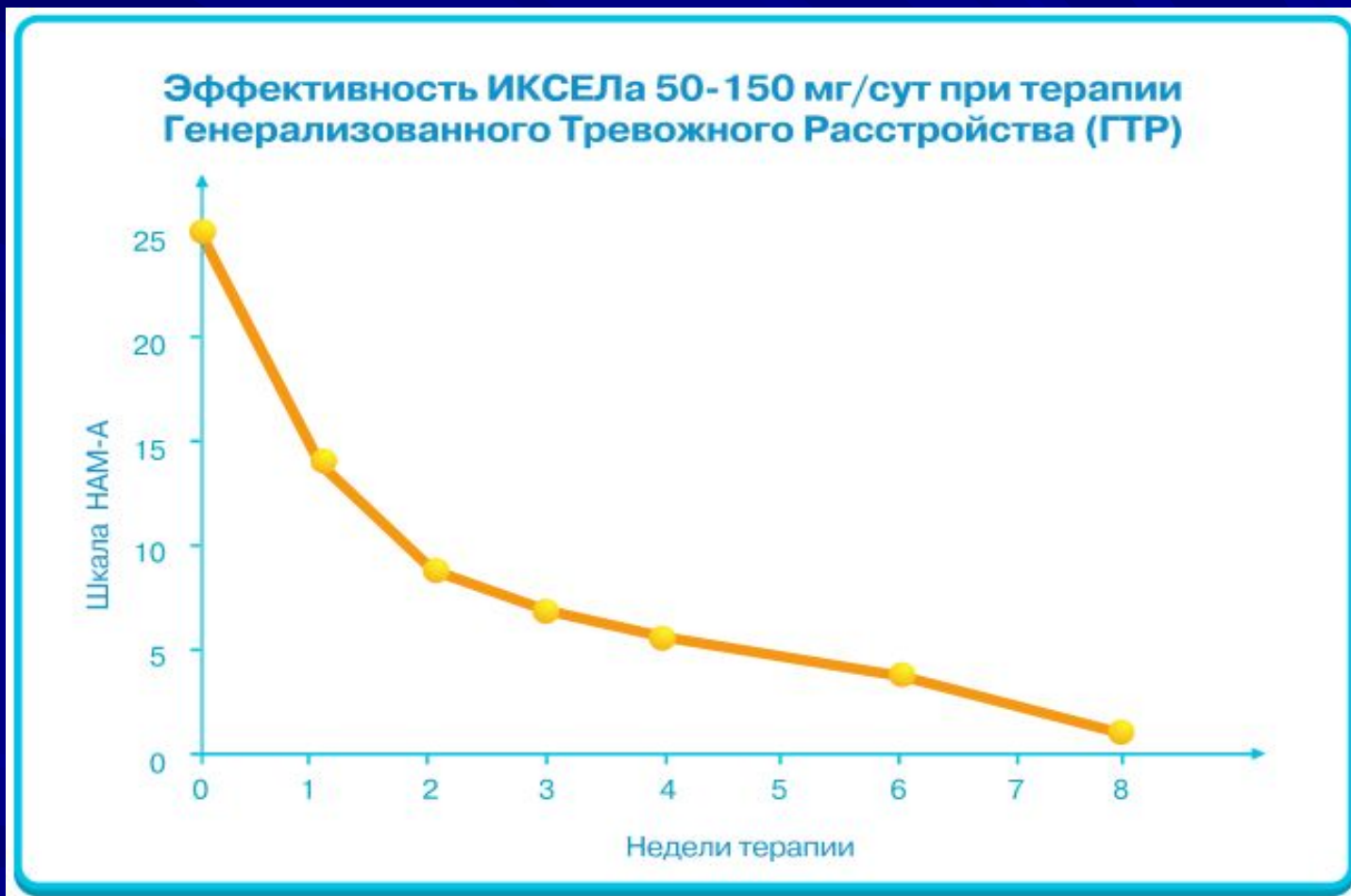
Безопасность и переносимость: отсутствие побочных

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, фибромиалгия – снижение боли (Yamada, 2004)

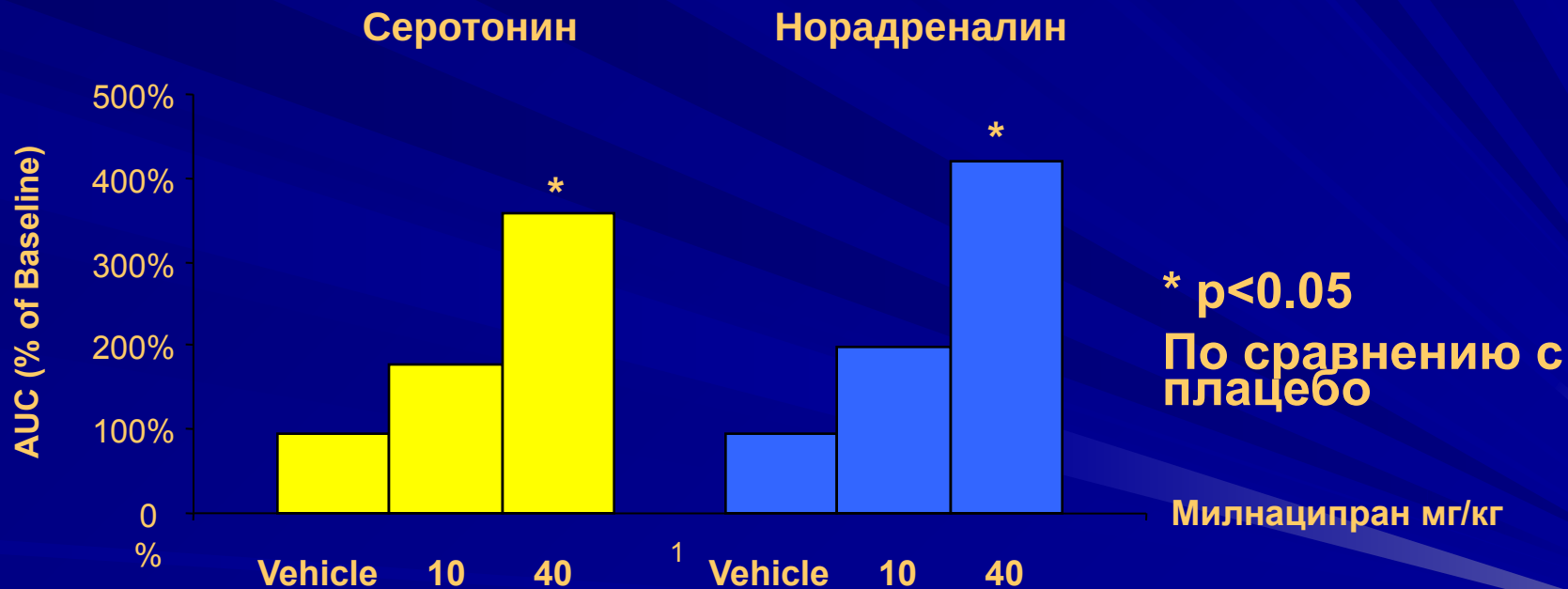
Иксел®
Милнацепран

Иксел обладает высокой эффективностью при ГТР



156

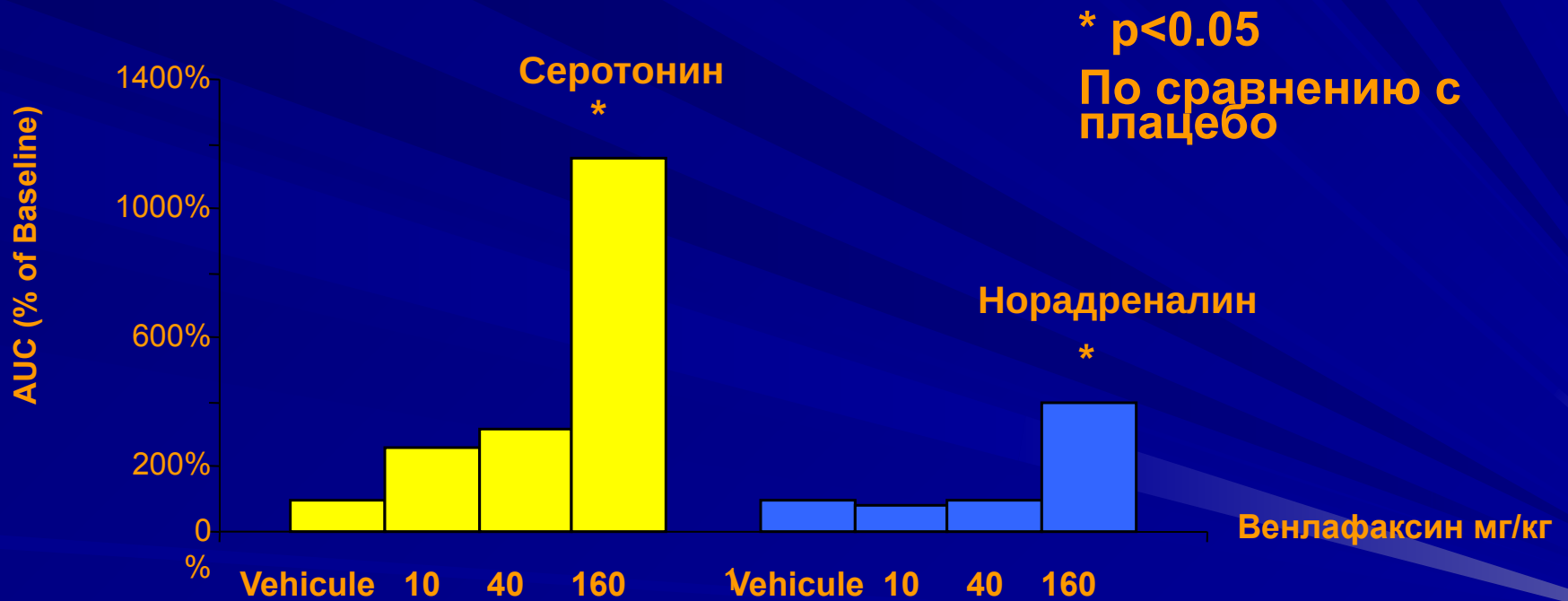
Милнаципран: Сбалансированный механизм действия



AUC: площадь под кривой

Микро диализные исследования на морских свинках

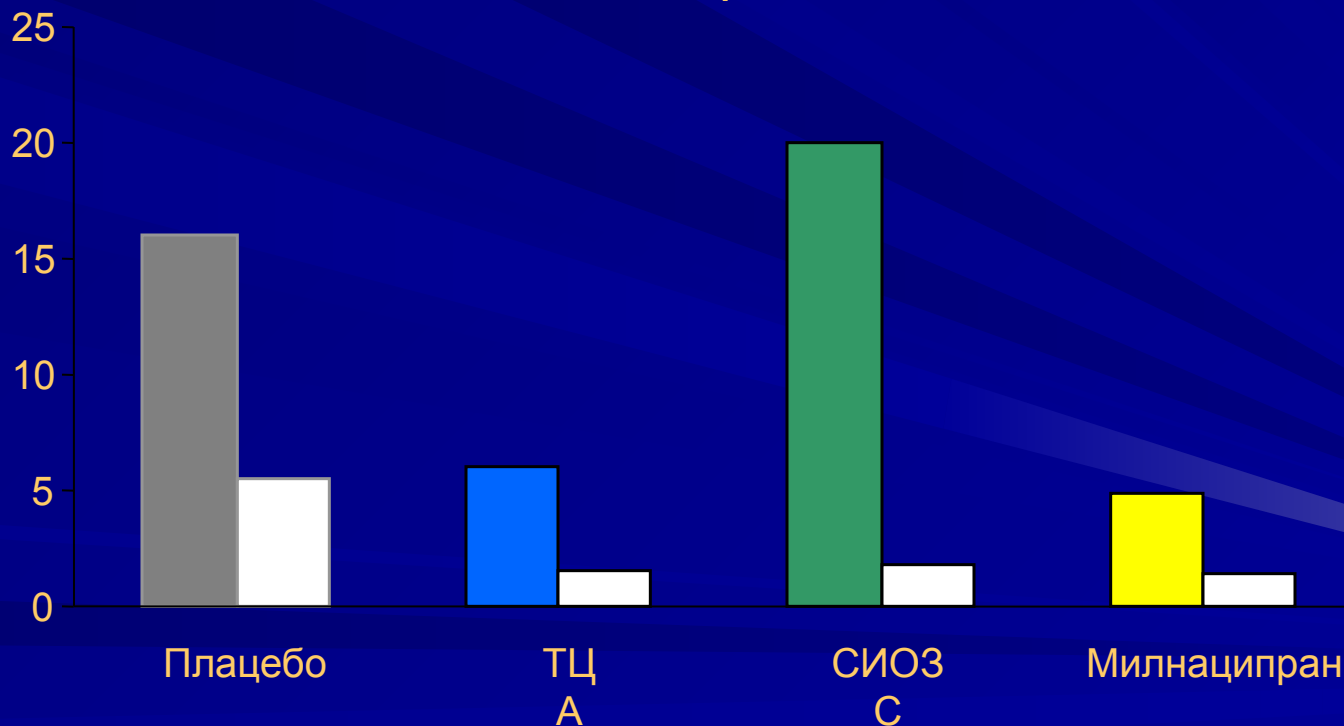
Венлафаксин



AUC: площадь под кривой

Милнаципран : меньше завершённых суицидов и попыток

Суициды и попытки на 100
пациентов



Передозировка Антидепрессантов

- ТЦА - Частые летальные исходы более 5 суточных доз

- Венлафаксин

Менее опасен чем ТЦА, потенциальный риск

- СИОЗС

Нет летальных исходов 30 суточных доз

- Милнаципран

Нет летальных исходов при 30 суточных доз

- Дулоксетин - Недостаточно опыта

Сравнительная эффективность Милнаципрана и Дулоксетина по сравнению с СИОЗС



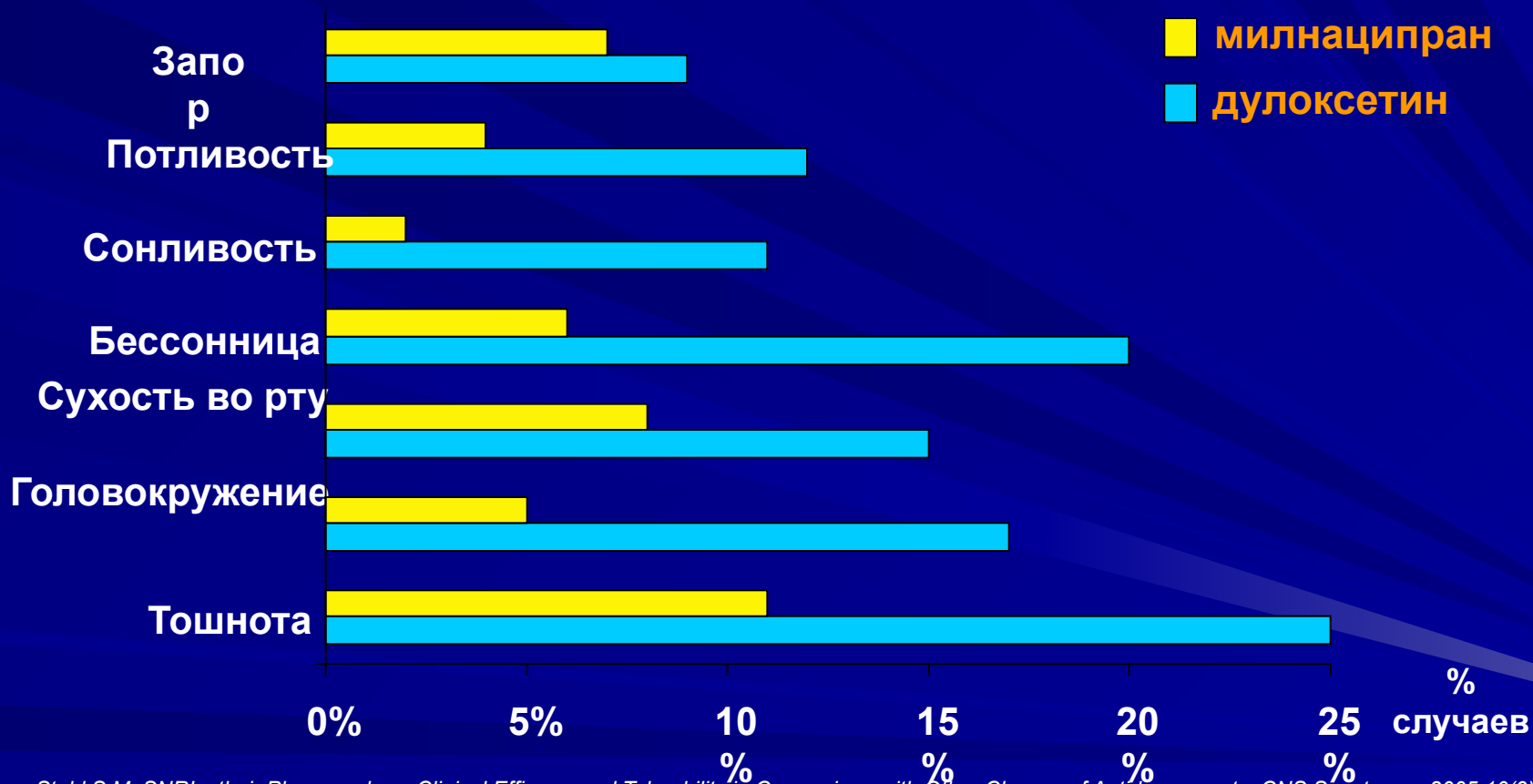
Lopez-Ibor J. et al. Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1996;11(Suppl 4):S41-S46.

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

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

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 !

