



ФАРМАСТАРТ

неврология • психиатрия

ОТКРОЙТЕ НОВУЮ СТРАНИЦУ ЖИЗНИ



КВЕТИРОН

КВЕТИАПИН



- Доказанная **эффективность** при шизофрении¹ и биполярных расстройствах²
- Лучшая **переносимость** по сравнению с другими антипсихотиками³
- Самый **доступный** по цене⁴

¹ Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, et al. Arch Gen Psychiatry 1997; 54 (8): 549-57.
² Ghamsi SN et al. Quetiapine treatment of rapid-cycling BD. Abst CNP 2002, Montreal.
³ Naranjo JM, Salvador-Carulla L. CNS Drugs 2006; 20, 4: 293-301.
⁴ Ежемесячник «Аптека», №8 (729), март 2010 г.

СОЛЕРОН

(амисульприд)



- Доказанная эффективность при позитивных, негативных и аффективных симптомах шизофрении^{1,2}
- Доказанная биоэквивалентность оригинальному амисульприду³
- Самый доступный по цене амисульприд в Украине⁴

¹ Colonna L et al. Int Clin Psychopharmacol. 2000; 15(1):13-22
² Huttunen M et al. Acta Psych. Scan. - 2001. - Vol. 94. - P. 271-277
³ Клиническое исследование по оценке биоэквивалентности препаратов Солерон 200 и Солерон у здоровых добровольцев, заключительный отчет, 2009, стр. 49
⁴ Ежемесячник «Аптека», №8 (729), март 2010 г.



Мы делаем качественное лечение доступным!

ООО «Фарма Старт», Украина, 03124, г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8
 Тел.: (+38-044) 404-85-05 • www.phs.com.ua

Дайджест

Кветиапин в лечении острого эпизода мании у пациентов с биполярным расстройством: эффективность в купировании симптомов

Идеальное средство для лечения мании должно хорошо переноситься пациентами и полностью купировать все симптомы мании. Эффективность кветиапина в лечении острого эпизода мании у пациентов с биполярным расстройством доказана в предыдущих плацебо контролируемых исследованиях. Настоящий анализ проведен с целью расширения знаний об эффективности кветиапина при мании посредством оценки его влияния на целый спектр присутствующих заболеваний симптомов.

Был проведен обобщенный анализ данных четырех рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований, в которых оценивали эффективность и безопасность кветиапина у пациентов с биполярным расстройством по классификации DSM-IV, находившихся в эпизоде мании. В двух исследованиях кветиапин использовался в виде монотерапии, в двух других – в комбинированной терапии, в одном исследовании с литием, в другом – с вальпроатом. Первичную эффективность терапии оценивали по изменению общего показателя шкалы Young Mania Rating Scale (YMRS) по сравнению с исходным уровнем и по изменению каждого из 11 ее составляющих. Вторичную эффективность оценивали по подшкале агрессии и ажитации, которая является дополнением шкалы позитивной и негативной симптоматики (PANSS).

Кветиапин показал высокую эффективность как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с литием или вальпроатом в купировании симптомов острой мании. В монотерапии, кветиапин приводил к статистически достоверной разнице по сравнению с плацебо уже на 4-е сутки терапии (уменьшение показателя шкалы YMRS на 3,5 пункта в группе кветиапина и на 2,2 – в группе плацебо, $p=0,021$). При этом разница между группами достоверно нарастала при продолжении терапии. На 21-й день терапии показатели шкалы YMRS уменьшились на 13,6 пункта в группе кветиапина и только на 7,8 в группе плацебо ($p<0,001$); в конце исследования (84-й день терапии) они уменьшились на 19 и 9,6 пункта соответственно ($p<0,001$).

При оценке эффективности кветиапина по каждому из 11 параметров шкалы YMRS также была получена достоверная разница по сравнению с плацебо ($p<0,05$). Кветиапин в комбинированной терапии с литием и вальпроатом оказался более эффективным по сравнению с монотерапией литием или вальпроатом. Достоверная разница проявилась уже на 7-й день терапии ($p<0,05$) и не исчезла до конца наблюдения (21-й день терапии, $p=0,01$). Четыре из 11 параметров шкалы YMRS достоверно уменьшились в группе комбинированной терапии по сравнению с группами монотерапии литием и вальпроатом. В этих исследованиях было также обнаружено, что эффективность кветиапина не зависела от исходной тяжести заболевания, наличия психоза и исходной седации пациентов после применения медикаментозной терапии. Кветиапин в монотерапии приводил к уменьшению показателей подшкалы агрессии и ажитации шкалы PANSS по сравнению с плацебо. Сходные изменения указанных шкал были получены и при оценке эффективности комбинированной терапии кветиапина с литием и вальпроатом.

У пациентов с биполярным расстройством может наблюдаться целый комплекс симптомов мании разной степени тяжести. Применение кветиапина приводит к купированию широкого спектра симптомов мании, включая тяжелые симптомы, связанные с применением медикаментозной терапии.

R.S. McIntyre, J.Z. Konarski, M. Jones et al.
 J Affect Disord. 2007; 100 Suppl 1: S5-14

Современные аспекты лечения пациентов с шизофренией: фокус на амисульприд

Амисульприд – атипичный антипсихотик с уникальным фармакологическим профилем влияния на рецепторы. Он проявляет свою эффективность в зависимости от применяемых доз. Амисульприд является стандартом в лечении дистимии и психозов, а также высокоэффективным и хорошо переносимым средством в лечении позитивных симптомов шизофрении. Существуют доказательства его эффективности в купировании негативных симптомов при использовании в малых дозах. Относительно низкий риск развития экстрапирамидных симптомов и антидепрессивный эффект могут служить дополнительными преимуществами препарата. Амисульприд может быть эффективен при первом эпизоде шизофрении, хотя в этом отношении доказательной базы не так много. С другой стороны, существует огромная доказательная база эффективности комбинированной терапии амисульприда с клозапином. Фармакокинетические и фармакодинамические свойства амисульприда позволяют широко использовать его в разных клинических ситуациях.

Амисульприд у пациентов с позитивной симптоматикой. В настоящее время считается доказанным, что амисульприд является таким же эффективным средством в контроле позитивной симптоматики шизофрении, как и типичные антипсихотики. Более того, существуют доказательства, что амисульприд является таким же эффективным средством в купировании позитивных симптомов, как и некоторые атипичные антипсихотики, однако с меньшей частотой развития экстрапирамидных симптомов.

Существуют предположения, что амисульприд при остром эпизоде с преобладанием позитивной симптоматики начинает действовать быстрее, чем другие антипсихотики (J. Azorin, 2000). В недавнем опубликованном метаанализе было показано, что большинство

позитивных симптомов шизофрении купируется в первые 2 недели лечения амисульпридом. При этом показано, что в течение первых 4 недель терапии улучшение наступает у 68% пациентов (Leuch, 2005).

Амисульприд у пациентов с негативной симптоматикой. Амисульприд впервые показал свой позитивный эффект в модели на животных. Было показано, что при использовании амисульприда наблюдалось улучшение утилизации глюкозы клетками мозга, находящимися в областях, ответственных за когнитивные функции, мотивацию и эмоции (Cudennec, 1997). В двойных слепых рандомизированных плацебо контролируемых исследованиях амисульприд показал эффективность при негативной симптоматике в дозах 100 мг/сут (Moller, 1994; Loo, 1997; Danion, 1999). При этом негативная симптоматика уменьшалась на 1/3, а частота экстрапирамидных симптомов была на уровне плацебо. При использовании амисульприда в низких дозах отмечено уменьшение общих, позитивных симптомов и симптомов депрессии, однако эти изменения были менее выражены в процентном отношении по сравнению с изменениями в негативной симптоматике. В одном исследовании было показано, что в остром эпизоде, при котором преобладает позитивная симптоматика, использование высоких доз амисульприда приводило к уменьшению негативных симптомов, причем этот эффект был более выраженным по сравнению с галоперидолом (Moller, 1997). В другом исследовании сравнивали амисульприд с рисперидоном (8 мг/сут) у пациентов с острым эпизодом шизофрении. Амисульприд показал большую эффективность в купировании негативной симптоматики по сравнению с рисперидоном (Peuskens, 1999). Метаанализ 18 рандомизированных клинических исследований показал превосходство амисульприда над другими антипсихотиками в купировании негативной симптоматики шизофрении (Leucht, 2004). Недавно проведенные исследования продемонстрировали, что амисульприд у пациентов с преимущественно негативными симптомами является таким же эффективным, как и зипразидон (Olie J.P, 2007). По сравнению с оланзапином были получены аналогичные результаты (Lecrubier, 2006).

Амисульприд при первом эпизоде шизофрении. В широкомасштабном исследовании EUFEST (14 стран Европы), результаты которого опубликованы в 2008 году в журнале The Lancet, приняли участие 500 пациентов с первичным эпизодом шизофрении, которых рандомизировали на несколько групп в зависимости от используемого лекарственного средства. Одна группа получала галоперидол, другие – атипичные антипсихотики: оланзапин, кветиапин, амисульприд и зипразидон. Несмотря на большое число пациентов, выбывших из исследования в группе галоперидола (72% в течение первого года исследования), атипичным антипсихотикам не удалось показать каких-либо преимуществ перед этим препаратом у пациентов с первичным эпизодом шизофрении. Тем не менее ограниченные данные относительно эффективности амисульприда при первом эпизоде не исключают возможности его использования в качестве препарата выбора или препарата резерва при данном состоянии.

Влияние амисульприда на когнитивные функции. У пациентов с шизофренией часто наблюдается расстройство когнитивных функций. Влияние длительно применяющихся антипсихотиков на когнитивные функции интенсивно изучалось во многих исследованиях. Антипсихотики, которые не оказывают какого-либо негативного влияния на когнитивные функции при их длительном приеме, являются предпочтительными средствами. В исследованиях с участием добровольцев было показано, что амисульприд в однократной дозе 200 мг не влияет на способность выполнять тестовые задания, оценивающие когнитивные функции у молодых добровольцев. Обзор 19 клинических исследований с амисульпридом, в которых проводилась оценка его эффективности, в том числе с оценкой влияния на когнитивные функции, показал, что в дозах до 400 мг/сут препарат не оказывает какого-либо влияния на когнитивные функции, а в более высоких дозах это влияние незначительно (Rosenzweig, 2002).

Таким образом, амисульприд является представителем группы атипичных антипсихотиков с уникальным механизмом действия. Он отличается от всех известных антипсихотиков тем, что показан пациентам с дистимией. В малых дозах препарат является эффективным средством у пациентов с шизофренией при преобладании у них депрессивных и негативных симптомов. У амисульприда наилучшие доказательства эффективности в комбинированной терапии с клозапином при резистентной шизофрении. Эти преимущества не исключают его использования по прямым показаниям у пациентов с преобладанием позитивной симптоматики, при нарушении когнитивных функций, для лечения острого эпизода шизофрении и обострения заболевания, короткими курсами и при длительном приеме. Следовательно, амисульприд может считаться рациональным выбором для большинства пациентов с шизофренией.

A.M. Mortimer. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2009; 5, 267-277

Рациональная комбинированная терапия при эпилепсии

Проблема эффективной и безопасной фармакотерапии эпилепсии является сегодня одной из ведущих в неврологии. Развитие современных нейробиологических и молекулярно-биологических подходов способствовало значительному прогрессу знаний об основных звеньях патогенеза эпилептического процесса, системных и клеточных механизмах формирования судорожного синдрома и,

наконец, стимулировало разработку стратегии патогенетически обоснованной фармакотерапии.

В то же время прогресс в лечении больных эпилепсией существенно отстает от современных достижений неврологии и клинической фармакологии. Сегодня из 40 млн больных эпилепсией в мире свыше 75% не получают адекватной фармакотерапии. При этом эпилепсия является одним из немногих заболеваний в нейропсихиатрии, при котором при условии правильного выбора противосудорожного препарата (ПЭП) в 70-80% случаев можно добиться эффективного результата – прекращения судорожных припадков и других симптомов.

Хотя сегодня монотерапия остается золотым стандартом лечения эпилепсии, по данным различных авторов, на первом ПЭП входят в ремиссию не более 50-70% пациентов. На сегодняшний день имеются серьезные аргументы в пользу добавления второго ПЭП в схему лечения эпилепсии по сравнению с альтернативной монотерапией при неэффективности первого препарата, в частности более высокие показатели ремиссии (26 против 17%) и значительно меньшая частота побочных эффектов (12 против 26%).

В настоящее время комбинированное лечение рассматривается как целесообразная стратегия фармакотерапии эпилепсии в случае отсутствия эффекта от монотерапии препаратом первой линии. Тем не менее проблема рационального сочетания различных ПЭП остается во многом нерешенной и заслуживающей отдельного рассмотрения.

При принятии решения о назначении комбинированной терапии врач сталкивается с проблемой выбора второго ПЭП.

В целом ПЭП, применяемые в комбинациях, должны соответствовать следующим критериям:

- эффективность;
- низкая частота побочных эффектов;
- отсутствие (или минимальная выраженность) фармакокинетических взаимодействий;
- оптимальная сочетаемость с препаратами с различными механизмами действия;
- минимальная необходимость мониторинга лабораторных показателей;
- минимальная необходимость сложного титрования дозы.

Из данных критериев наиболее сложным для практического врача является учет фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий. Именно они определяют в конечном итоге эффективность и безопасность лечения.

В эпилептологии достаточно давно обсуждается концепция целесообразности сочетанного применения антиконвульсантов с различными механизмами действия. Считается, что комбинация блокаторов Na⁺-каналов с активаторами ГАМК-эргической нейромедиации либо с антиконвульсантами комплексного типа действия клинически более эффективна за счет достижения не просто суммирования, а синергизма их клинико-фармакологических эффектов.

Однако на практике реально эффективным и безопасным оказалось весьма небольшое число сочетаний ПЭП. Одной из оптимальных комбинаций антиконвульсантов в лечении эпилепсии является сочетание препаратов второго и третьего поколения – вальпроатов и ламотриджина. На преимуществах этой комбинации, которая в современной эпилептологии завоевала широкую популярность, следует остановиться подробнее.

Вальпроевая кислота активирует ГАМК-эргическое торможение в нейронах, тормозит возбуждающие синапсы и мембранные кальциевые токи, стабилизируя мембрану нейронов. Благодаря эффективности при всех видах эпилепсии вальпроевая кислота и ее соли (вальпроаты) постепенно превратились в один из основных противосудорожных препаратов, используемых в различных стратегиях лечения эпилепсии у 75-95% пациентов.

Помимо эффективного подавления эпилептических припадков, вальпроаты характеризуются выраженным положительным действием в отношении психических, эмоциональных и когнитивных функций. Как правило, лечение данными препаратами сопровождается улучшением памяти, способности к операционной деятельности, улучшением настроения, уменьшением или полным устранением психотических проявлений. Эти эффекты обусловлены тем, что вальпроаты эффективно подавляют межприступную эпилептическую активность мозга, которая является главным фактором психических и поведенческих расстройств при эпилепсии.

Кроме того, положительные особенности вальпроатов определяются их благоприятной фармакокинетикой. Даже обычные формы препарата имеют относительно умеренные колебания концентрации в плазме. Вальпроаты не активируют печеночные ферменты и в связи с этим не приводят к снижению концентраций других совместно применяемых препаратов. Вызываемое ими подавление монооксигеназы цитохрома P450 может приводить к нарастанию концентраций назначенных одновременно других антиконвульсантов, что следует учитывать при комбинированной терапии. Важнейшей характеристикой любого ПЭП является степень стабильности поддержания его концентраций в плазме. Возникающие сразу после приема пиковые нарастания концентраций обуславливают токсические побочные эффекты, а резкое снижение концентраций к концу интервала между дозами является основной причиной возникновения припадков. Переход на пролонгированные формы вальпроатов (хроно) резко снижает число возможных осложнений терапии и вероятность ее непереносимости.

В целом вальпроаты характеризуются достаточно высоким уровнем безопасности по сравнению с ПЭП первого поколения, однако иногда могут проявлять неблагоприятное воздействие на печень,

поджелудочную железу, систему крови, липидный обмен и репродуктивную функцию у женщин. Важно подчеркнуть, что вероятность побочных эффектов значительно ниже при использовании препаратов хроно.

Вальпроаты, являясь золотым стандартом терапии генерализованных форм эпилепсии, менее эффективны при парциальных приступах. Поэтому возникает вопрос о выборе препарата, оптимально дополняющего клинико-фармакологические возможности вальпроатов и позволяющего повысить эффективность фармакотерапии. Таким препаратом может быть ламотриджин.

Как и многие другие новые антиконвульсанты, ламотриджин вначале был зарегистрирован как препарат для дополнительного лечения криптогенной или симптоматической эпилепсии у взрослых. На сегодняшний день он широко применяется как средство для лечения взрослых и детей старше 12 лет с парциальными и генерализованными припадками, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто в составе комбинированной терапии или в качестве монотерапии. Кроме того, в монотерапии препарат эффективен при типичных абсансах. Наряду с вальпроатами ламотриджин рассматривается в числе препаратов первой линии при лечении эпилепсии с парциальными и генерализованными припадками.

Механизмы действия ламотриджина весьма многообразны и дополняют фармакологические эффекты вальпроатов.

Основой действия ламотриджина является селективная блокада потенциалзависимых медленно инактивирующихся натриевых каналов нейронов, в результате чего происходит ингибирование нейронов с высокочастотной эпипептиформной активностью без влияния на деятельность нормально функционирующих нейронов. Ламотриджин ингибирует высвобождение и синтез основного возбуждающего медиатора – глутамата, играющего важную роль в генезе эпилептических припадков. Кроме того, по некоторым данным, при хроническом применении ламотриджин обладает способностью повышать содержание ГАМК в мозге.

Эффективность и безопасность ламотриджина при лечении эпилепсии были подтверждены в ряде двойных слепых плацебо контролируемых сравнительных исследований у больных с парциальными припадками с вторичной генерализацией либо без нее. Согласно данным исследования SANAD ламотриджин может рассматриваться как препарат первой линии монотерапии в лечении парциальной эпилепсии. Данный препарат также проявил высокую эффективность и при различных формах первично генерализованных припадков – как при тонико-клонических, так и при абсансах и атонических припадках. Особого упоминания заслуживает благоприятное влияние ламотриджина на когнитивные функции и психоэмоциональную сферу, не свойственное антиконвульсантам первого поколения и многим новым ПЭП.

Достаточно высокие показатели переносимости данного препарата связаны с ограниченным количеством его побочных эффектов, особенно по сравнению с карбамазепином или фенитоином.

Комбинация вальпроаты + ламотриджин оказалась более эффективной по сравнению с другими вариантами с клинико-фармакологической точки зрения. Это обусловлено следующими обстоятельствами:

- разнонаправленным действием на основные механизмы эпилептогенеза;
- различным спектром клинической эффективности;
- достаточно высоким уровнем безопасности.

Выше уже упоминалось, что вальпроаты, являясь золотым стандартом терапии генерализованных форм эпилепсии, менее эффективны при парциальных приступах. В этом плане добавление ламотриджина как препарата, наиболее эффективного именно при парциальных приступах, существенно расширяет терапевтические возможности данной комбинации. В клинической практике сочетание вальпроатов с ламотриджином особенно эффективно при вторично-генерализованных приступах. Наконец, важно отметить, что упомянутые препараты обладают благоприятными взаимодополняющими психотропными свойствами.

Следует подчеркнуть, что в плане фармакокинетических взаимодействий ламотриджин не оказывает влияния на процессы биотрансформации вальпроатов. Вместе с тем следует помнить, что вальпроаты повышают сывороточную концентрацию ламотриджина, поэтому аксиомой для практического врача должно стать начало терапии ламотриджином с минимальных доз и медленное их повышение во избежание побочных эффектов.

Необходимо отметить, что выявленные преимущества комбинации вальпроаты + ламотриджин позволяют рассматривать упомянутую комбинацию как имеющую наибольшую доказательную базу и наиболее широкую сферу применения среди всех современных стратегий комбинированной терапии и потому заслуживающую широкого практического внедрения в отечественной клинической практике. Дальнейший анализ различных дозовых схем и курсов применения упомянутых препаратов у пациентов с разными типами припадков, также как и углубленные экспериментальные фармакодинамические исследования, позволяют усовершенствовать стратегию комбинированной терапии с использованием ПЭП с различными механизмами действия и клинико-фармакологическими свойствами как наиболее перспективную в эпилептологии.

С.Г. Бурчинский. *NeuroNews: психоневрология и нейропсихиатрия, 2009 г.*

Материал предоставлен компанией «Фармастарт».



КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ

ЛАМОТРИН

ЛАМОТРИДЖИН



ВАЛЬПРОКОМ 300/500 хроно

ВАЛЬПРОЕВА КИСЛОТА + ВАЛЬПРОАТ НАТРІЮ



ТОПИРОМАКС

(топирамат)



- Доказанная эффективность при всех типах припадков^{1,2}
- Препарат первой линии для профилактики мигрени³
- Самый доступный по цене топирамат в Украине⁴

¹ Michael D. Privitera, Martin J. Brodie, et al. *Acta Neurol Scand* 2003;107:165

² Ben-Menachen E, Sander J.W., Stefan H. et al. *Clin Ther*. 2008 Jul; 30(7): 1180-95

³ EFNS 2009, *European Journal of Neurology* 2009, 16: 968-981

⁴ Ежедневник «Аптека», №8 (729), март 2010



ФАРМАСТАРТ
неврология • психиатрия



Мы делаем качественное лечение доступным!

ООО "Фарма Старт", Украина, 03124, г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8
Тел.: (+38-044) 404-85-05 • www.phs.com.ua