

ФЕ
ФАРМАСТАРТ
неврологія • психіатрія

ОТКРОЙТЕ НОВУ СТРАНИЦУ ЖИЗНИ



КВЕТИРОН
КВЕТИАПІН



Доказанная **эффективность** при шизофрении¹ и биполярных расстройствах²

Лучшая **переносимость** по сравнению с другими антипсихотиками³

Самый **доступный** по цене⁴

¹ Small JO, Hirsch SR, Arvanitis LA, et al. Arch Gen Psychiatry 1997; 54 (6): 548-57.
² Ghahremani SM et al. Qualitative treatment of rapid-cycling BD. J Affect Disord 2002; Montreal.
³ Naro JM, Salvador-Carulla L. CNS Drugs 2006; 20, 4: 293-301.
⁴ Ежедневник «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 пр-тов Солерон 200 и Солерон у здоровых добровольцев, заключительный отчет, 2009, стр.49
⁴ Ежедневник «Аптека», №8 (729), март 2010

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

Психиатрия • Дайджест

Метаанализ эффективности современных антипсихотиков в плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с биполярной депрессией

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) продемонстрировали эффективность антипсихотиков второго поколения в лечении острой мании при биполярном аффективном расстройстве (БАР). Хотя эпизоды депрессии при БАР являются более клинически значимыми, до настоящего времени не было опубликовано систематических обзоров или метаанализов эффективности современных атипичных антипсихотиков при биполярной депрессии.

Авторы из Испании выполнили систематический обзор РКИ, в котором изучалась эффективность современных антипсихотиков у взрослых пациентов с БАР I или II типа (по критериям DSM-IV) в фазе депрессии. Эффективность оценивалась по шкале депрессии Монгмери-Асберга (MADRS) за 8-недельный период.

Критериям поиска соответствовали 5 РКИ, из них в четырех проводилась монотерапия антипсихотиками, в одном – комбинированная терапия антипсихотиками и антидепрессантами. В двух исследованиях применялся кветиапин в дозах 300 и 600 мг/сут. В одном исследовании сравнивались монотерапия оланзапином в дозах 5-20 мг/сут и комбинация оланзапин + флуоксетин в дозах 5-20 мг/сут оланзапина и 6-12 мг/сут флуоксетина. В двух РКИ назначался арипипразол в диапазоне доз 5-30 мг/сут.

По результатам исследований с кветиапином и оланзапином (3 из 5) было получено статистически достоверное преимущество этих антипсихотиков перед плацебо ($p < 0,001$). Оба исследования с арипипразолом не показали эффективности данного препарата.

Таким образом, некоторые современные антипсихотики (кветиапин и оланзапин) продемонстрировали в РКИ эффективность у пациентов с депрессией в рамках БАР. Эффект развивался быстро, с первой недели терапии, что, по-видимому, характерно для всех атипичных антипсихотиков, применяемых при биполярной депрессии.

Cruz N., Sanchez-Moreno J., Torres F. et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2010, Feb;13 (1): 5-14.

(средняя суточная доза 7,4 мг) с флуоксетином (средняя суточная доза 39,3 мг) и монотерапия оланзапином (в средней суточной дозе 9,7 мг) обеспечивали выраженный клинический эффект при депрессии по сравнению с плацебо. Общее снижение баллов по шкале MADRS было достоверно большим в группе пациентов, которые получали комбинированную терапию, по сравнению с монотерапией оланзапином. Частота перехода в манию достоверно не различалась между группами комбинированной терапии (6,4%) и плацебо (6,7%).

Главные побочные эффекты кветиапина и комбинации оланзапина с флуоксетином – это увеличение массы тела, ассоциированное с риском развития сахарного диабета, и поздняя дискинезия. Хотя по результатам краткосрочных исследований невозможно оценить риск развития поздней дискинезии, другие данные говорят в пользу того, что этот риск для атипичных антипсихотиков существенно ниже, чем для типичных (первого поколения) антипсихотиков (например, частота развития поздней дискинезии на фоне приема галоперидола составляет от 3 до 5% в год). Практически нет результатов о частоте развития данного побочного эффекта при длительном наблюдении за больными с БАР, которые принимают атипичный антипсихотик и до этого не принимали антипсихотиков первого поколения.

Данные об антидепрессивном эффекте кветиапина и комбинации оланзапина с флуоксетином не относятся к другим атипичным антипсихотикам. В двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с участием 749 больных БАР I типа не было выявлено антидепрессивного эффекта у арипипразола – препарата, одобренного для лечения мании и в качестве поддерживающей терапии для предупреждения маниакальных, смешанных или депрессивных эпизодов БАР. В 6-недельном РКИ еще один атипичный антипсихотик, одобренный для лечения мании и поддерживающей терапии – зипразидон, не превзошел плацебо по степени редукции симптомов депрессии в режиме монотерапии или в качестве адьювантной терапии.

Mark A., Frye M.D. N Engl J Med 2011; 364: 51-55.

Нейробиологическая основа антидепрессивного эффекта кветиапина при БАР

БАР является актуальной медико-социальной проблемой во всем мире. Депрессивная фаза расстройства встречается чаще, чем маниакальная, длится дольше и в наибольшей мере влияет на качество жизни больных. Обычно для лечения БАР применяются антидепрессанты, стабилизаторы настроения и антипсихотики в различных комбинациях, хотя антипсихотики долгое время не имели специфического показания при данном расстройстве. Кветиапин – первый атипичный антипсихотик в Европе, который был одобрен для лечения БАР благодаря особенностям фармакологического профиля. Кветиапин воздействует на три нейротрансмиттерные системы, нарушения в которых составляют основу нейробиологии БАР. Посредством антагонистического влияния на 5-HT_{2A}-рецепторы, частичного агонизма к 5-HT_{1A} и антагонизма к α_2 -адренорецепторам кветиапин стимулирует высвобождение дофамина в префронтальной зоне коры головного мозга. Кветиапин также усиливает серотонинергическую трансмиссию, повышая плотность рецепторов 5-HT_{1A} в префронтальной коре и благодаря антагонизму к 5-HT_{2A} и α_2 -адренорецепторам. Между тем норкветиапин – основной активный метаболит кветиапина – действует как антагонист 5-HT_{2C} и мощный ингибитор транспортера норадреналина (NET). Ингибирование NET приводит к повышению концентрации норадреналина в синапсах и наряду с повышением префронтальной трансмиссии дофамина и серотонина объясняет антидепрессивный эффект кветиапина, полученный в результате клинических исследований. Действие кветиапина на глутаматергические и ГАМК-эргические рецепторы – новый интересный объект исследования, так же как и выраженный нейропротекторный эффект этого препарата, обнаруженный в экспериментах на животных.

Prieto E., Mico J.A., Meana J.J., Majadas S. Actas Esp Psiquiatr. 2010, Jan-Feb;38 (1): 22-32.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Неврологія • Дайджест

Плацебо-контролируемое исследование леветирацетама при идиопатической генерализованной эпилепсии

В многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах включали детей и взрослых (от 4 до 65 лет) с диагнозом идиопатической генерализованной эпилепсии, у которых диагностировали больше 3 генерализованных тонико-клонических припадков за 8-недельный скрининговый период, несмотря на прием одного или двух противоэпилептических препаратов (ПЭП). Пациентов рандомизировали на прием леветирацетама (целевая доза 3000 мг/сут для взрослых и 60 мг/кг массы тела в сутки для детей) или плацебо. Период титрации длился 4 нед, период лечения и наблюдения – 20 нед.

Результаты. После скринингового периода из 229 рандомизировали 164 пациента (80 в группу леветирацетама и 84 в группу плацебо). Леветирацетам обеспечивал более выраженное уменьшение частоты припадков в среднем за 1 нед периода лечения, чем плацебо (56,5 против 28,2%; $p=0,004$). Процент пациентов, у которых частота припадков снизилась на 50% и более за неделю периода лечения, составил 72,2% в группе леветирацетама и 45,2% в группе плацебо ($p<0,001$; относительный риск (ОР) 3,28; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,68-6,38). За первые 2 недели терапии количество пациентов, ответивших на терапию, составило 64,6% в группе леветирацетама и 45,2% в группе плацебо ($p=0,018$). За весь период лечения в группе леветирацетама по сравнению с группой плацебо отмечено большее количество пациентов, которые полностью освободились от генерализованных тонико-клонических припадков (34,2 против 10,7%; $p<0,001$) и от припадков всех типов (24,1 против 8,3%; $p=0,009$).

Леветирацетам хорошо переносился, по причине побочных эффектов прекратили прием препарата 1,3% пациентов по сравнению с 4,8% в группе плацебо.

Таким образом, леветирацетам является высокоэффективным и безопасным ПЭП для применения в качестве адъювантной терапии при генерализованных тонико-клонических припадках у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией.

Berkovic S.F., Knowlton R.C., Leroy R.F. et al. *Neurology*. 2007 Oct; 30; 69 (18): 1751-1760.

Леветирацетам в качестве дополнительной терапии при рефрактерной парциальной эпилепсии. Обзор научной литературы

Заболеваемость эпилепсией оценивается в 50 случаев на 100 тыс. населения в год, а распространенность – в 5-10% на 1 тыс. населения в развитых странах (Sander, 1996).

У 2-3% популяции в какой-либо момент жизни диагностируется эпилепсия (Hauser, 1993). Впоследствии у большинства пациентов на фоне адекватной терапии достигается ремиссия, однако около 30% случаев остаются резистентными к лечению, даже при применении комбинации нескольких ПЭП (Cockerell, 1995).

У большинства пациентов, рефрактерных к терапии, диагностировали парциальные припадки, которые подразделяли на три типа: простые парциальные, комплексные парциальные и вторично-генерализованные тонико-клонические припадки.

За последние 10-15 лет значительно вырос интерес к разработке новых ПЭП, поскольку такие препараты как карбамазепин, фенитоин, вальпроаты, уже не удовлетворяли клиницистов и пациентов по эффективности контроля припадков и переносимости. Одним из ПЭП нового поколения является леветирацетам.

В данном обзоре оценивались эффективность и безопасность леветирацетама в качестве дополнительной терапии у пациентов с рефрактерной парциальной эпилепсией.

Во всех 4 исследованиях, включенных в обзор, применялись адекватные методы рандомизации. Кроме того, все они были двойными слепыми, а формат предоставления результатов позволял провести анализ эффективности для популяции намерения применить вмешательство (intention-to-treat, ITT).

По критерию эффективности – уменьшению частоты припадков на 50% и более – леветирацетам достоверно превосходил плацебо. При регрессионном анализе получена четкая дозозависимость клинического эффекта леветирацетама. В дозе 3000 мг/сут у взрослых леветирацетам обеспечивал редукцию частоты припадков на 50% больше по сравнению с плацебо более чем у 30% пациентов.

При анализе общей частоты случаев отмены терапии не было получено четких доказательств того, что леветирацетам приходилось отменять чаще, чем плацебо.

Из нежелательных явлений с приемом леветирацетама достоверно ассоциировались головокружение и инфекции, в то время как частота случайных ранений была выше в группах плацебо. Возможно, более низкая частота случайных повреждений на фоне приема леветирацетама обусловлена лучшим контролем припадков.

В отношении влияния терапии на качество жизни больных не было получено достоверных данных в пользу леветирацетама, хотя пациенты, которые принимали леветирацетам, отмечали улучшение по некоторым доменам клинических шкал, используемых для оценки качества жизни.

Результаты данного обзора указывают на высокую эффективность леветирацетама в качестве дополнительной терапии у пациентов с рефрактерной парциальной эпилепсией, однако остается неясным, превосходит ли леветирацетам в этом случае другие ПЭП. Это крайне актуальная задача для будущих исследований. Количество ПЭП, из которых приходится выбирать клиницисту, постоянно растет. Прямые сравнительные исследования необходимы для принятия взвешенных решений в пользу того или иного препарата при определенных типах эпилепсии.

Выводы данного обзора касаются только использования леветирацетама при фармакорезистентной локализационно-обусловленной (парциальной) эпилепсии и не могут быть перенесены на случаи генерализованной эпилепсии. Кроме того, в проанализированных исследованиях леветирацетам назначался в дополнение к другим ПЭП, поэтому из этих данных нельзя сделать выводы о его эффективности в режиме монотерапии.

Chaisewik R., Privitera M.D., Hutton J.L., Marson A.G. *The Cochrane Library*, 2010, Issue 1.

Леветирацетам как дополнительная терапия идиопатических генерализованных эпилептических синдромов с дебютом в подростковом возрасте: анализ двух РКИ

Дополнительный анализ двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследований был выполнен для оценки эффективности и переносимости адъювантной терапии леветирацетатом при ювенильной абсанс-эпилепсии (ЮАЭ), ювенильной миоклонической эпилепсии (ЮМЭ) и генерализованных тонико-клонических припадках пробуждения (ГТКПП).

В рамках двух исследований пациенты получали леветирацетам (целевая доза 3000 мг/сут для взрослых и 60 мг/кг массы тела в сутки для детей; 15 пациентов с ЮАЭ, 78 – с ЮМЭ, 22 – с ГТКПП) или плацебо (12 пациентов с ЮАЭ, 89 – с ЮМЭ и 27 – с ГТКПП) в течение 16-24 нед, включая 4-недельный период титрации дозы, в дополнение к терапии одним или двумя ПЭП.

Результаты. Процент пациентов, ответивших на лечение по критерию уменьшения частоты припадков на 50% и более, был достоверно выше в группе леветирацетама по сравнению с плацебо: среди пациентов с ЮАЭ 53,3 против 25,0% ($p=0,004$); ЮМЭ – 61,0 против 24,7% ($p<0,001$); ГТКПП – 61,9 против 29,6% ($p=0,024$). Доля пациентов, которые полностью освободились от припадков, также была достоверно выше в группе леветирацетама у пациентов с ЮМЭ: 20,8 против 3,4% на фоне приема плацебо ($p=0,002$). Различия в пользу леветирацетама у пациентов с ЮАЭ и ГТКПП были клинически значимыми, но не достигли уровня статистической достоверности: для ЮАЭ – 33,3 против 8,3% ($p=0,15$); для ГТКПП – 23,8 против 11,1% ($p=0,45$). Наиболее частыми побочными эффектами были головная боль (16,8% в группе леветирацетама по сравнению с 14,8% в группе плацебо) и сонливость (9,7 против 3,9%).

Авторы заключили, что дополнительная терапия леветирацетатом хорошо переносилась и обеспечивала эффективный контроль над припадками в течение 16-24 нед у пациентов с недостаточно контролируемым течением идиопатических генерализованных эпилептических синдромов подросткового возраста, что подтверждает широкий спектр противоэпилептической активности данного ПЭП.

Rosenfeld W.E., Benbadis S., Edrich P. et al. *Epilepsy Res*. 2009, Jul; 85 (1): 72-80.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

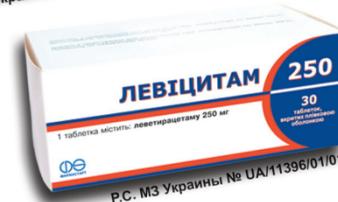


ФАРМАСТАРТ

неврология • психиатрия

ЛЕВИЦИТАМ

(леветирацетам)



- Доказанная эффективность при парциальных и генерализованных (в том числе миоклонических) типах припадков^{1,2}
- Достоверно уменьшает частоту припадков у взрослых и детей с рефрактерной эпилепсией^{3,4}
- Высокий профиль безопасности⁵
- Самый доступный по цене леветирацетам в Украине⁶

¹ Lyseng-Williamson KA. *Drugs*. 2011 Mar 5; 71(4):489-514

² Kojovic M, Cordivari C, Bhatia K. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 Jan; 4(1):47-62.

³ French J, Arrigo C. *Epilepsia*. 2005 Feb; 46(2):324-6.

⁴ Tonekaboni SH, Ghazavi M, Karimzadeh P, et al. 2010 Aug; 90(3):273-7.

⁵ French J, Arrigo C. *Epilepsia*. 2005 Feb; 46(2):324-6.

⁶ Ежедневник «Аптека», №20 (791), май 2011

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